

Стр. 16

Биотехнологии

Стр. 40

Мультипартикулярные системы  
(MUPS)

№ 3 (86)

Июнь

2021

www.promoboz.com

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

## GEA flexChange

фармацевтические сепараторы «3 в 1»

Стр. 32



engineering for  
a better world

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



## «ОЛ-Украина»

ООО «ОЛ-Украина»

Украина, 04073, г. Киев,  
просп. Степана Бандеры, 21А  
+38 (050) 69-335-69  
www.olukraine.com

Компания «ОЛ-Украина» является одним из ведущих дистрибьюторов продуктов для фармацевтической промышленности, космецевтики, а также для производства БАД. Благодаря тесному и плодотворному сотрудничеству с нашими партнерами мы предлагаем для удобства заказчиков поддержание остатков их основных продуктов на нашем складе, техническую поддержку как с нашей стороны, так и со стороны наших партнеров, а также образцы для разработки.



### ASHLAND

ГПМЦ, ЭЦ, КМЦ, ПЦ, МЦ;  
повидоны, кросповидоны, ПВП-йод;  
пленочные покрытия.



### MACCO ORGANIQUES S.R.O.

Магния оксид, натрия гидрокарбонат  
(натрия бикарбонат), цинка сульфат,  
магния хлорид шестиводный,  
магния сульфат семиводный.



### Greenvit

Густой экстракт 20 трав, Aronvit™ 25%;  
экстракт березовых листьев сухой 1%  
флавоноидов; сухой экстракт цветков  
ромашки 4:1; сухой экстракт цистуса  
(ладанник) 4:1; сухой экстракт корня  
одуванчика 4:1; сухой экстракт плодов  
шиповника 70% витамин С;  
сухой экстракт травы эхинацеи 4%  
полифенолов; цветки бузины ВЮ;  
сухой экстракт семян пажитника 4:1;  
сухой экстракт корня имбиря 2-4:1;  
сухой экстракт травы золотарника 4:1;  
сухой экстракт цветков боярышника  
ВЮ; сухой экстракт гибискуса ВЮ;  
сухой экстракт хмеля стробила 4:1;  
сухой экстракт травы хвоща 7%  
кремнезем; сухой экстракт  
исландского мха 4:1;  
цветки лаванды ВЮ  
и многое другое.

## oleon

### OLEON

Производство олеохимии – жирных  
кислот и их производных,  
в том числе и основные компоненты:

#### пропиленгликоль,

олеиновая кислота,  
стеариновая кислота, глицерин.

Эмолиенты:

#### изопропилмирилат,

#### изопропилпальмитат,

каприк / каприлика триглицерид,  
пропиленгликоля дикаприлат /  
дикапрат, децила олеат.

Эмульгаторы, соэмульгаторы:

#### Твин-20, Твин-60, Твин-80®,

#### Спан-20, Спан-60, Спан-80,

глицерила стерат (I, II),

ПЭГ-7 глицерила кокоат.

Лубриканты:

стеариновая кислота,  
пропиленгликоля дикаприлат /  
дикапрат; жирные кислоты  
C12-C18.



### COREL PHARMA CHEM

- Карбомеры
- Метакриловые кополимеры
- Полиакриловые кополимеры
- Полистеариловые кополимеры
- Производные стеаратов
- Дезинтегранты



### MAGNESIA GMBH

Производство и поставка  
соединений кальция и магния:  
кальция карбонат **Magnesia 449®**;  
кальция стеарат;  
магния стеарат; тальк.



### GLACONCHEMIE

Глицерин **GLYCAMED®**  
Glycamed 99,7 % (EP, USP, FCC);  
глицеринформаль  
**GLYCAMAL®** / GLYCERINFORMAL.

## CLARIANT

### CLARIANT AG

Мировой лидер в производстве  
фармакопейных полиэтиленгликолей  
с молекулярной массой  
от 200 до 35 000:

ПЭГи (макроголы)

низкомолекулярные

**Polyglykol-300** и **Polyglycol-400**;

среднемолекулярные

**Polyglykol-1500**, **Polyglykol-4000**,

**Polyglykol-6000**;

универсальная основа

для масел **Lanogen**.

## CRODA

### CRODA EUROPE LIMITED

Макроголя стеарат – **SP-Myrj S40-M  
bal**; твердые жиры – **ESTARAM  
299-PA-(MV)**, **ESTARAM H15-PA-(MV)**,  
**ESTARAM W35-PA-(MV)**;  
сорбитана триолеат –  
**SPAN 85-LQ-(MV) (SORBITAN  
TRIOLEATE)**; цетомакрогол –  
**(Cetomacrogl) 1000 PA-(RB)**.

## FREY&LAU

### FREY+ LAU GmbH GERMANY

Камфора рацемическая, эвкалиптол,  
**масла**: эвкалиптовое (80% и 70%),  
сосны обыкновенной, сосны  
карликовой, мятное, перечной мяты,  
розмарина, анисовое, скипидарное  
(терпентиновое), тимьяна (EGST, Ph.  
Eur.), пихтовое (EGST, DAB / FP),  
тимол ((EGST, Ph. Eur.)



**AkzoNobel**  
**(NOURYON HOLDING B.V.)**  
Натрия хлорид **Sanal P**.



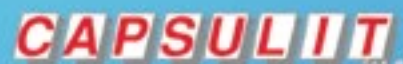
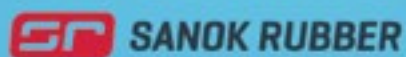
**FINZELBERG GMBH & CO. KG**  
Экстракт плюща (Extr. Hederæ helicis e  
fol. spir. sicc. (100 % nativ)).



**SOLVAY**  
Натрия гидроксид  
микрогранулированный.

# Оланпак

ДОВЕРИЕ ПАРТНЕРОВ  
КАЧЕСТВО УПАКОВКИ  
ПРОФЕССИОНАЛИЗМ В РАБОТЕ



ООО «ПК «ОлАнпак»  
117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д.33

Тел: +7-495-787-14-06  
[www.olanpak.ru](http://www.olanpak.ru)  
[info@olanpak.ru](mailto:info@olanpak.ru)





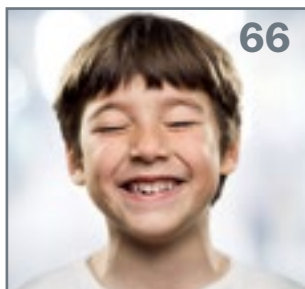
22



32



16



66



42



28

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

№ 3 (86) 2021

**3** МЕЖДУНАРОДНАЯ ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ  
Индустрия 4.0: Инновационные  
решения в производстве ТЛФ:  
технологии и оборудование

15 июля 2021 г.

**6** Key Sections and Articles of # 3 (86) 2021

**8** Новости

**Специальный репортаж**

**14** Итоги выставки API China 2021 – наш первый опыт виртуального тура

**Биотехнологии**

**16** Семь тенденций в биофармацевтике, за которыми стоит следить в 2021 году

**22** 5 минут с ... Константином Ефименко, президентом компании Biopharma

**28** Биофармацевтическая отрасль в 2021 году

**32** GEA flexChange: свобода быть эффективным

**36** Практический опыт в проектировании производства иммунобиологических препаратов.  
*Юлия Любунь*

**39** Одноразовые системы для биотехнологической отрасли. В фокусе – мешки для хранения и транспортировки MDI

**Мультипартикулярные системы**

**40** Международная конференция «Мультипартикулярные системы (MUPS): рецептуры, технологии, оборудование»

**42** Производство и тестирование мультипартикулярных систем: современное состояние.  
*Д-р Валентин Могилюк*

**48** Мультипартикулярные системы (MUPS) в педиатрии.  
*Д-р Норберт Пёллингер*

**52** Оптимизация подачи смеси в роторный таблетпресс при производстве мультипартикулярных систем (MUPS).  
*F. Giatti, L. Menarini, C. Funaro, F.S. Consoli, F. Ferrini*

**58** Таблетирование пеллет с покрытием: современные технологии и новые вызовы

**62** Сферы из МКЦ VIVAPUR® MCC производства компании JRS Pharma для современных мультипартикулярных лекарственных форм (MUPS)

**66** GalenIQ™ – сочетание отличного вкуса и функциональности.  
*Д-р Майкл Блэк*

**68** Fujicalin® как амортизирующий эксципиент для сохранения целостности пеллет при прессовании MUPS-таблеток.  
*Mark Plunkett*



# Международная онлайн-конференция

## Индустрия 4.0: Инновационные решения в производстве ТЛФ: технологии и оборудование

15 июля  
2021 года  
11:00 – 13:00  
на Вашем рабочем месте!



[Присоединяйтесь!](#)  
[Join us!](#)



### Виртуальное событие года в фармацевтической отрасли!

Твердые лекарственные формы (ТЛФ) – таблетки, капсулы и саше – составляют примерно 60% всего рынка готовых фармацевтических продуктов.

Приглашаем обсудить с ведущими международными специалистами не только, казалось бы, очевидные вопросы разработки и производства ТЛФ, но и важность целостного подхода ко всем технологическим этапам, что позволит избежать проблем при масштабировании от исследовательской деятельности до промышленного масштаба за счет глубокого понимания процесса. А также о возможностях и преимуществах непрерывного производства.

### Целевая аудитория

Для сотрудников ведущих производителей в области фармацевтики, космецевтики, биотехнологий, товаров для здоровья, БАДов из Украины, Беларуси, Молдовы, Казахстана, РФ, Узбекистана, Грузии и др.

### Условия участия для слушателей

Участие в конференции является бесплатным только для зарегистрированных специалистов производств. **Предварительная регистрация ОБЯЗАТЕЛЬНА.**

Присоединяйтесь – следите за нашими анонсами на страницах в соцсетях и на сайте [www.promoboz.com](http://www.promoboz.com).



- АКТУАЛЬНЫЙ • НОВЫЙ •
- ИНТЕРЕСНЫЙ •
- ПОЛЕЗНЫЙ КОНТЕНТ •
- в комфортных условиях  
на Вашем  
рабочем месте!

# Журнал "Фармацевтическая отрасль"

# интернет-каталог-оборудования-cphem

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ**  
Pharmaceutical Industry Review  
ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ  
[www.cphem.com](http://www.cphem.com)

проводит мероприятие на своей онлайн-платформе

## Drug Delivery, Formulation, Manufacturing & Packaging Forum



Форум по  
разработке,  
системам доставки,  
производству  
и упаковке ЛС

### Преимущества для спонсоров:



Нетворкинг



Прямое попадание  
в целевую аудиторию



Презентация новинок



Узнаваемость бренда



Онлайн-выставка

\*Язык конференции – русский, поскольку ожидаются слушатели из Беларуси, Молдовы, Казахстана, Узбекистана, Грузии и других стран бывшего СНГ.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ**  
Pharmaceutical Industry Review  
ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ  
[www.cphem.com](http://www.cphem.com)

+380 (63) 628 34 10  
[advert@promoboz.com](mailto:advert@promoboz.com)

+380 (93) 426 15 89  
[office@promoboz.com](mailto:office@promoboz.com)

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



70



76



80

**Оборудование**

**70** Смешивание, просеивание, грануляция и таблетирование. Комплексные системы герметизации для производства ТЛФ

**Решения для борьбы с пандемией COVID-19**

**72** Технологические решения компании TRUKING для производства векторной вакцины от COVID-19 (векторная вакцина на основе рекомбинантного аденовируса)

**76** Новая линия компании Zellwag Pharmtech AG для наполнения микропробирок с навинчиваемыми колпачками для ПЦР-диагностики COVID или для наборов молекулярных реагентов для секвенирования

**Передовой опыт лидеров отрасли**

**80** «Создавая лекарства, сохраняем жизни»

**Досье участника проекта**

**84** Точное нанесение этикетки на флаконы, ампулы и картриджи

**86** Тестеры контроля качества на фармпроизводстве

**Актуальное интервью**

**88** 5 минут с ... Артемом Харченко, директором Merck Life Science в России и странах СНГ

**Ингредиенты для фармации**

**90** Исследование влияния концепций рецептур с Kollicoat® Smartseal на маскировку вкуса.

*Ivan Bogaerts, Leslie van Eckhout, Frederik Detobel, Andrea Beck, Florian Bang, Nils Rottmann*

**95** Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей

**98** Многофункциональный наполнитель, улучшающий текучесть порошков для саше

**Аналитическое оборудование**

**100** Хроматографический и спектральный анализ фармацевтических образцов: современные решения.

*Корнута А.Ю., Петрук Л.В., Пасекова М.Л., Василенко А.П., Скарвинко Т.П.*

**События**

**104** Итоги конкурса «Платиновая унция» в 2021 году

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ**  
Pharmaceutical Industry Review

Июнь № 3 (86) 2021

**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  
promoboz@facecreative.pro



# Контрактная разработка генерических лекарственных препаратов

**6-8**  
месяцев



-  Разработка рецептуры препарата
-  Разработка и валидация технологического процесса
-  Разработка и валидация аналитических методов
-  Трансфер технологий и методов
-  Регистрационное досье в CTD формате в соответствии с ЕС



Key Sections and Articles # 3(86) 2021

International **ON-LINE** Conference

**Advanced technologies in OSD up-stream processing: technologies, equipment**

Reserve **July 15, 2021** for an exciting experience – virtual conference on our new online platform: Drug Delivery, Formulation, Manufacturing & Packaging Forum! Please, visit [www.promoboz.com](http://www.promoboz.com) for registration details



**July 15  
2021  
11:00 – 13:00  
(GMT+2)  
AT YOUR DESK!**

**SPECIAL REPORT**

**14** API China 2021 – OUR FIRST VIRTUAL EXPO TOUR

**WITH A FOCUS ON:  
BIOTECHNOLOGY**

**16** Seven Biopharma Trends to Watch in 2021

**22** 5 minutes with... Konstantin Efimenko, President, Biopharma company

**28** Biopharmaceutical industry in 2021

**32** GEA flexChange: freedom to be effective

**36** Case study: design of immunobiological medicines manufacturing.  
*By Yuliya Lyubun*

**39** Single use systems for biotechnological industry. MDI aseptic bags for transportation and storage

**WITH A FOCUS ON:  
MULTIPARTICULATE SYSTEMS (MUPS)**

**40** International conference «Multiparticulate systems (MUPS): formulation, technologies, equipment»

**42** Manufacturing and testing of multiparticulate systems: state-of-the-art.  
*By Valentyn Mohylyuk, PhD*

**48** Multiparticulate Systems (MUPS) for Paediatric Drug Delivery.  
*By Norbert Pöllinger, PhD*

**52** Feed frame optimization of a MUPS blend in a rotary tablet press.  
*By F. Giatti, L. Menarini, C. Funaro, F.S. Consoli, F. Ferrini*

**58** Tableting of coated pellets: modern technologies and new challenges

**62** VIVAPUR® MCC Spheres manufactured by JRS Pharma for modern multiparticulate solid dosage forms (MUPS)

**66** GalenIQ™ offers combination of excellent taste and functionality.  
*By Dr. Michael Black*

**68** Fujicalin® is a cushioning excipient for retaining pellet integrity in MUPS tablets.  
*By Mark Plunkett*

**ADVANCED PRACTICES USED BY THE INDUSTRY LEADERS**

**80** JSC Pharmasintez: Creating Drugs to Save Lives

**84** **PROJECT PARTICIPANTS:**  
ROLSTECH – precise labelling of vials, ampules and cartridges

**86** ERWEKA – testers for quality control for pharma manufacturing companies

**FEATURES**

**SOLUTIONS TO HANDLE THE CURRENT COVID-19 CRISIS**

**72** TRUKING total solution of COVID-19 vaccine (recombinant adenovirus vector vaccine)

**76** New line manufactured by Zellwag Pharmtech AG for filling of microvials with screw caps with COVID-19 PCR tests or sets for molecular reagents for sequence analysis

**REGULARS**

**8** **News**

**70** **Equipment**  
Blending, sieving, granulation and tableting. Complex containment system for OSD production by L.B. Bohle

**88** **Pharma ingredients**  
Contributions from BASF, JRS Pharma, IMCD, Merck Life Science, Beneo, Fuji Chemical Industries (WITEC Industries)

**100** **Analytical Control**  
Contributions from Thermo Fisher Scientific, Analytik Jena (ALT Ukraine) and SHIMADZU Corporation



# 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](http://www.pharma.basf.com)  
E-mail: [info.russia@basf.com](mailto:info.russia@basf.com)

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

 **BASF**

We create chemistry

### Sinopharm в Ухане наращивает мощность выпуска вакцины от COVID-19 до 1 млрд доз

Производственное подразделение Китайской национальной фармацевтической группы (Sinopharm) в Ухане заявило о начале работы нового завода, что позволит увеличить годовую мощность производства вакцины от COVID-19 как минимум до 1 млрд доз.

Уханьский институт биологических продуктов сделал данное заявление в социальных сетях поздно вечером 31 мая, правда, не уточнил, когда завод заработает на полную мощность. Тем не менее это заявление знаменует собой шаг к достижению компани-

ей Sinopharm, поддерживаемой государством, цели по выпуску 3 млрд доз вакцин от коронавируса в год. Пекинский институт биологических продуктов (Beijing Institute of Biological Products), еще один филиал фармацевтической группы Sinopharm, вакцина которой была внесена Всемирной организацией здравоохранения в список для использования в чрезвычайных ситуациях, имеет завод мощностью 1 млрд доз в год и также строит новое предприятие. В настоящее время в Китае четыре вакцины от COVID-19 местных произ-

водителей – Sinopharm, Sinovac Biotech Ltd и CanSino Biologics Inc – имеют полноценное одобрение для использования, и еще три вакцины получили от регулятора разрешение для их чрезвычайного использования.

Компания Sinovac, мощность которой по производству антиковидной вакцины составляет 2 млрд доз в год, 1 июня заявила, что по состоянию на конец мая она поставила уже более 600 млн доз, включая Китай и зарубежные страны. ■

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

### EMA и ECDC сотрудничают в сфере постмаркетингового изучения вакцин от COVID-19



Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Европейским центром по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) предпринята новая инициатива, направленная на усиление постмаркетингового мониторинга безопасности, эффективности и воздействия вакцин против COVID-19 в Европейском Союзе (ЕС) и Европейской экономической зоне (ЕЭЗ). Учитывая постоянную выдачу разрешений и развертывание использования нескольких вакцин против COVID-19 в ЕС, совместно скоординированные крупномасштабные иссле-

дования эффективности и безопасности в масштабах ЕС являются важным инструментом для тщательного мониторинга того, как эти новые препараты действуют в реальной жизни, – отмечено в сообщении. Данные исследования имеют ключевое значение для получения адекватных доказательств в поддержку постоянной оценки преимуществ и рисков вакцин и информирования лиц, принимающих решения об их использовании в национальных или региональных стратегиях вакцинации для различных групп населения.

EMA и ECDC будут совместно координировать и контролировать ряд наблюдательных исследований, которые будут финансироваться из бюджета ЕС и проводиться в нескольких европейских странах. Эту работу будет поддерживать Объединенный консультативный совет (Joint Advisory Board – JAB) двух агентств, который провел 26 апреля свое первое заседание. «Наблюдательные исследования являются важной основой постмаркетин-

гового надзора за вакцинами против COVID-19. Необходимо более тесное сотрудничество на уровне ЕС, чтобы государства-члены могли объединить усилия и организовать крупные исследования, отвечающие потребностям как регулирующих органов в области лекарственных средств, так и национальных институтов общественного здравоохранения и вакцинации», – отметила Эмер Кук (Emer Cooke), исполнительный директор EMA. Сопредседателями JAB являются EMA и ECDC. Совет состоит из представителей Европейской комиссии, национальных экспертных технических консультативных групп по проблемам иммунизации (National Immunisation Technical Advisory Groups – NITAG) ЕС/ЕЭЗ, членом Целевой группы EMA по пандемии COVID-19 (EMA COVID-19 pandemic Task Force – ETF) и комитетов EMA по лекарственным средствам для человека (committee on human medicines – CHMP) и безопасности лекарств. ■

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), [www.apteka.ua](http://www.apteka.ua)

### Thomas Engineering присоединяется к IMA Active



В мае IMA Group завершила сделку по приобретению Thomas Engineering, ведущего игрока в области оборудования для нанесения покрытия на таблетки. Сделка также включает в себя приобретение подразделения, работающего под торговым названием Triangle Metals, специализирующегося на производстве нержавеющей стали санитарного качества и ее обработке.

Thomas Engineering является первым производителем, который внедрил использование полностью перфорированного барабана для нанесения покрытия с боковой вентиляцией и запатентованной технологией Accela-Cota®. Кроме того, Thomas Engineering предлагает вспомогательное оборудование и системы, а также услуги по проведению испытаний, установке и аттестации, запасные части и обслуживание оборудования. Соглашение о приобретении, заключенное через недавно основанную компа-

нию, полностью принадлежащую IMA SpA, дополнит растущий портфель инновационных и высокотехнологичных решений, предоставляемых в области обработки и производства твердых лекарственных форм, а также является свидетельством стратегии компании по инвестированию в рынок США.

IMA Active будет использовать конкурентные преимущества Thomas Engineering в секторе нанесения покрытий на таблетки. ■

<https://ima.it/>







### Merck расширяет производство в Европейском регионе

Научно-технологическая компания Merck введет в строй объект по производству одноразовых сборных систем в своем Центре Life Science в Мольсайте (Франция). Инвестицией в размере EUR 25 млн компания ускоряет реализацию своих планов по увеличению объемов использования в Европе данной ключевой технологии, которую применяют для производства вакцин от COVID-19 и других жизненно важных препаратов. Мольсайм станет первой площадкой в Европе, на которой компания Merck производит такую продукцию. Другие производственные мощности расположены в Денверсе (штат Массачусетс, США) и в Уси (Китай).

О проекте было объявлено в Мольсайте в присутствии комиссара ЕС Тьерри Бретона и министра-делегата Франции по промышленности Аньес Панные. Инвестиция в Мольсайте будет способствовать созданию в общей сложности более 350 новых рабочих мест, а также 1700 м<sup>2</sup> стерильных цехов ISO7 или ISO5, причем использование модульной конструкции здания и существующей инфраструктуры позволит в будущем расширить производство без каких-либо нарушений производственного процесса. На новом объекте будут производиться одноразовые сборные системы Mobius® – ключевое предложение в составе программы Mobius® MyWay компании Merck. Планируется, что объект будет введен в эксплуатацию к концу 2021 г. Хаб в Мольсайте, на котором работают более 1700 сотрудников из 32 стран мира, производит свыше 10 000 наименований продукции и является третьей по величине площадкой Merck в мире. На мировой рынок поступает 85% производимой продукции компании. В хабе расположены три производственных

объекта по изготовлению и сборке продукции и решений для технологий фармацевтического производства, продуктов прикладных решений для анализа в клинической и промышленной среде, а также в системах очистки воды. Недавно компания Merck анонсировала проекты по расширению в направлении Life Science в Дармштадте (Германия), Корке (Ирландия), Буксе (Швейцария), Карлсбаде (штат Калифорния, США), Мэдисоне (штат Висконсин, США), Джеффри (Нью-Гэмпшир, США) и Денверсе (штат Массачусетс, США). В Денверсе компания в настоящее время проводит работы, направленные на удвоение возможностей производства одноразовой продукции к концу 2021 г. Эти расширения являются частью амбициозной многолетней программы по увеличению производственных мощностей и возможностей направления Life Science в целях обеспечения растущего глобального спроса на жизненно важные лекарства, а также внесения значительного вклада в систему здравоохранения. □

<https://www.merckgroup.com/>

## ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

эксклюзивный представитель  
компании «Tab Tooling»  
в Украине



+38 04594 72533

[www.engenium.pro](http://www.engenium.pro)

[info@engenium.pro](mailto:info@engenium.pro)

07400, Украина, г. Бровары,  
ул. Гагарина, 16. оф. 47-48





**Компания «НоваМедика» заключила соглашение с концерном Bayer о передаче эксклюзивных прав на свою разработку**

Российская фармацевтическая компания «НоваМедика» (входит в портфель компаний «РОСНАНО») и концерн Bayer заключили соглашение, в рамках которого Bayer получил эксклюзивную лицензию на коммерциализацию инновационного препарата, разработанного «НоваМедика», включая его производство и продвижение.

Речь идет о препарате для лечения проктологических заболеваний, разработанном в рамках собственной R&D-программы «НоваМедика». Концерн Bayer намерен коммерциализировать данный препарат под торговым наименованием «Релифипин».

Препарат представляет собой комбинацию двух активных ингредиентов с лечебным и обезболивающим действием и будет выпускаться в форме геля на водной основе для наружного применения, что эффективно и удобно для лечения такого рода заболеваний. При разработке препарата были использованы технологии, позволяющие объединить в одной форме ранее несовместимые действующие вещества, многократно улучшив их физико-химические характеристики. Разработка защищена патентом. На полках российских аптек Релифипин появится уже в июне текущего года. Финансовые подробности сделки стороны не раскрывают.

Релифипин успешно прошел многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, на ранних этапах изучения которого были получены данные, подтверждающие высокий уровень его эффективности и безопасности. Также было доказано его превосходство над препаратом сравнения, являющимся одним из лидеров рынка в данной терапевтической области. Кроме того, в Научном центре экспертизы средств медицинского применения (ФГБУ НЦЭСМП) успешно проведена фармацевтическая экспертиза качества препарата. □

<https://novamedica.com/>



**Во Франции началось строительство завода Evotec по производству биопрепаратов**

Компания Evotec SE, штаб-квартира которой расположена в Гамбурге (Германия), объявила о том, что она инициировала строительство своего предприятия по производству биопрепаратов J.POD® 2 EU в Тулузе (Франция). J.POD® 2 EU является вторым инновационным предприятием Evotec по производству биологических препаратов по стандарту cGMP, которое будет применять передовую технологию компании Just – Evotec Biologics, использующую небольшие автоматизированные, высокоинтенсивные и непрерывные процессы (операции) биопереработки.

J.POD® 2 EU станет первым коммерческим предприятием Evotec по производству биопрепаратов в Европе, которое должно обеспечить необходимые мощности, гибкость и качество для разработки и производства биотерапевтических продуктов. Строительство первого завода Evotec – J.POD® 1 US – в Редмонде (США) идет по графику и будет введено в эксплуатацию во второй половине 2021 г. Совместно со своей дочерней компанией, Just – Evotec Biologics, Evotec имеет идеальные возможности для создания потенциала, необходимого для борьбы с COVID-19 и будущими пандемическими угрозами, обеспечивая быстрые и высококачественные результаты. В дополнение к технологии J.POD® компания Evotec создает беспрецедентный научный потенциал для противодействия будущим вирусным угрозам, включая бы-

строе обнаружение, оптимизацию и разработку новых терапевтических средств. Кроме того, гибкость модульной установки J.POD® создает потенциальные возможности для производства биоматериалов для клеточной и генной терапии. Строительство завода J.POD® 2 EU будет поддержано в размере EUR 50 млн правительством Франции и местными префектурами. Общий объем инвестиций, которые компания Evotec планирует вложить, оценивается примерно в EUR 150 млн. Тулузская площадка компании Evotec была недавно расширена за счет приобретения «Биопарка Санofi». Evotec работает во Франции с 2015 г. Ожидается, что строительство объекта J.POD® 2 EU начнется во второй половине 2021 г. и будет полностью введено в эксплуатацию в 2023 г. □

<https://pharma.net.ua/>

**Sandoz объявляет о планах по расширению производства антибиотиков в Европе**

Компания Sandoz, дивизион группы компаний Novartis, объявила о планах по дальнейшему наращиванию своей европейской сети по производству антибиотиков за счет дальнейшего расширения производственных мощностей в Кундле (Австрия) и в Палафоллсе (Испания). Модернизация и упрощение производственной структуры позволит Sandoz обеспечивать стабильные поставки высококачественных лекарств пациентам при сохранении конкурентоспособных цен на мировом рынке.

В соответствии с планами, объявленными совместно с правительством Австрии в июле 2020 г., Sandoz подтверждает, что на первом этапе инвестирует более EUR 100 млн во внедрение новой технологии производства перорального амоксициллина, активной фармацевтической субстанции (АФС) для своего основного препарата на основе пенициллина. Эти инвестиции позволят компании Sandoz укрепить свои позиции в Кундле в качестве основного и единственного крупного производственного



центра в Европе, охватывающего все этапы производства основных антибиотиков – от АФС до готовых лекарственных форм. □

<https://www.sandoz.ru/>



**Высокоточные линии для микро- и макродозирования порошков в асептических условиях производства итальянской компании COMAS S.r.l.**

**COMAS** COMAS S.r.l. презентовала свое новое оборудование для работы с порошками в асептических условиях с высокой производительностью. Компания предлагает решения для микро- и макродозирования порошков для инъекций, антибиотиков, инсулина, гранул в стеклянные и пластиковые флаконы, используя дозирование с помощью вакуумных иглолок и дискового дозирования с вакуумом. Стандартный диапазон дозирования составляет от 20 мг до 1,5 г,

производительность – от 6000 до 24 000 флаконов/ч. COMAS S.r.l. предлагает дозирование с помощью иглолок с компрессией для флаковок порошков в крышки (модели FX/FE), в луночные блистеры и специальные емкости для ингаляций. Для пероральных суспензий, гранулообразных порошков и сухих сиропов отлично подойдет объемное дозирование с помощью гравитационного метода, которое в стандартном исполнении позволяет наполнять флаконы объемом от 1 до 100 см<sup>3</sup>.



В дополнение к основному оборудованию в портфолио компании есть много опций, которые помогут сделать оборудование заказчика максимально эффективным и универсальным. □

**Более подробная информация – по запросу.**

[www.comas-machines.com](http://www.comas-machines.com)

**Криогенная мельница производства компании Frewitt для бережного измельчения продукта**

**FREWITT** Недавно компания Frewitt, лидер по производству высококачественного измельчающего оборудования, разработала и презентовала новый криомодуль CRYO FEEDER CF-25, который позволяет охлаждать продукт до точки крошимости, что способствует процессу механического измельчения. Благодаря повышению хрупкости криоизмельчение дает возможность измельчать полимерные продукты в по-

рошок, ограничивая степень их разрушения и сохраняя при этом качество. Данный модуль предназначен для работы с продуктами, которые не могут быть измельчены традиционным способом или являются очень чувствительными к повышению температуры, а также позволит оптимизировать время производства и повысит качество распределения частиц. После оснащения мельницы криомодулем она становится криомельницей и обеспечивает безопасную среду для опера-



тора. Производительность криогенной мельницы составляет от 1 до 35 кг. □

**Более подробная информация – по запросу.**

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

**Новая тележка производства компании CO.RA. S.r.l. (Италия) для удобной и эффективной очистки клапанов**



**CO.RA** Компания CO.RA, итальянский производитель систем транспортировки и обработки сыпучих материалов, а также раз-

личных видов клапанов, предлагает тележку для промывки клапанов, которая позволяет эффективно очистить оборудование после работы с разными фармацевтическими продуктами. Стол тележки сконструирован таким образом, чтобы пользователь мог расположить все компоненты клапанов для максимально эффективной и тщательной очистки, что требуется при каждой замене продукта. Тележка предназначена для ручной чистки и использования в моечной машине.

Размеры тележки достаточно компактны – ширина составляет 80 см, глубина – 50 см, высота – 94 см (высота с опорой – 120 см). Материал – нержавеющая сталь марки AISI 304. Также тележка оснащена вращающимися колесиками с тормозами и ручками для удобства пользования.

По желанию заказчика возможно внесение изменений в конструкцию станции и опор. □

**Более подробная информация – по запросу.**

[www.coraitaly.net](http://www.coraitaly.net)



**Контактная информация:**

**ООО «Бютлер & Партнер»**



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

**Офис в Казахстане**  
almaty@butlerpartner.com  
+ 7 (727) 317-15-35

**Офис в России**  
moscow@butlerpartner.com  
+7 (495) 133-65-48

**Офис в Украине**  
office@butlerpartner.com  
+ 38 (067) 230-89-76

**Офис в Узбекистане**  
tashkent@butlerpartner.com  
+ 998 (97) 731-24-91

**Офис в Беларуси**  
minsk@butlerpartner.com  
+ 375 (44) 783-55-74





### ФК «Дарница» внедряет систему цифрового управления персоналом

Фармацевтическая компания (ФК) «Дарница» разрабатывает проект внедрения системы SMART HCM для эффективного управления человеческим капиталом, которая функционирует на базе решения Microsoft Dynamics 365. Диджитализация HR-функции является продолжением выбранной стратегии превращения ФК «Дарница» на 100% в цифровую компанию. Система SMART HCM сочетает в себе Dynamics 365 и технологии искусственного интеллекта для автоматизации процессов рекрутинга, адаптации, обучения и оценки работников. Выбранное решение повысит эффективность HR-процессов и привлечения персонала и сократит затраты времени на оценку и обучение сотрудников.

Елена Соколова, директор по управлению персоналом ФК «Дарница»: *«Цифровые технологии помогают нам строить правильные коммуникации с сотрудниками, эффективно отвечать на новые вызовы и обеспечивать дальнейший рост ФК «Дарница». Диджитализация процесса управления персоналом позволяет не только усилить эффективность команды, но и обеспечить индивидуальное внимание и заботу о каждом сотруднике».* Собственный цифровой ассистент, которого получают новые сотрудники, в полтора раза сократит период их адаптации и сделает более комфортной интеграцию в корпоративную среду. В общем HCM охватывает подбор и взаимодействие с работниками,



управление событиями, электронное обучение, развитие навыков и компетенций, геймификацию рабочих процессов и оценку. Система имеет удобный интерфейс и обеспечивает широкий набор каналов взаимодействия, в частности, веб-портал и чат-боты. HCM открывает доступ пользователям к базе знаний и благодаря интеграции с ERP-системой SAP позволяет осуществлять рассылки и аккумулировать в персональном кабинете всю необходимую информацию. ■

<https://www.darnitsa.ua/>

### «Фармак» подтвердил соответствие GMP Евразийского экономического союза



Инспекция предприятия «Фармак» проходила в начале 2021 г. Представители Республики Беларусь проверяли производственные, складские, лабораторные мощности и функционирование фармацевтической системы качества. В результате производства готовых лекарственных средств компании получили сертификат соответствия требованиям Надлежащей производственной практики (GMP) Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Наличие сертификата ЕАЭС становится необходимым условием проведения

процедур регистрации/перерегистрации и реализации лекарственных средств на рынках стран-участниц ЕАЭС (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан и др.) и позволит сократить количество инспекций, проводимых местными регуляторными органами стран-участниц ЕАЭС.

*«Самое главное для нас – обеспечить потребителей качественными инновационными лекарствами. Для этого мы строго придерживаемся всех международных стандартов и требований, предъявляемых к выпуску лекарственных средств. Сертификации от мировых инспекций, которые ежегодно проходит «Фармак», – яркое тому подтверждение. Сейчас мы готовимся к проверке на соответствие требованиям FDA для выхода на рынок США», – отметил Владимир Костюк, исполнительный директор компании «Фармак».*

Производства готовых лекарственных средств «Фармак» также сертифицированы европейскими регуляторными органами, что позволяет реализовывать продукцию на рынках с особыми жесткими требованиями, предъявляемыми к качеству и безопасности препаратов.

Также в прошлом году продукт компании Дексаметазон успешно прошел преквалификацию Всемирной организацией здравоохранения и включен в перечень лекарств с подтвержденным качеством и эффективностью в двух группах: ВИЧ/СПИД и COVID-19. По итогам 2020 г. компания «Фармак» нарастила экспорт на 40%, отгрузив продукцию более чем в 30 стран регионов ЕС, Центральной и Южной Америки, СНГ, Ближнего Востока, Азии и др. Сегодня доля экспорта в общей структуре продаж компании составляет 29,6%. ■

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

### Первое заключение о соответствии фармпредприятия GDP ЕАЭС вручено в Беларуси

В Беларуси вручено первое заключение о соответствии правилам Надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза (GDP ЕАЭС). Торжественная церемония состоялась в Министерстве здравоохранения. Документ вручил представителям ООО «Рубикон» замминистра Дмитрий Чередниченко. С 2021 г. процедура инспектирования субъектов фармрынка на соответствие правилам GDP ЕАЭС стала обязательной. За инспектирование

отвечают специалисты ГУ «Госфармнадзор». В 2020 г. поступило 65 заявок на проведение инспектирования, уже осуществлено 10 инспекций. Вручая документ представителям ООО «Рубикон», г-н Чередниченко отметил, что такой мониторинг был направлен на обеспечение надлежащей организации процесса оптовой реализации лекарственных средств. *«Прохождение такой проверки – гарантия того, что потребитель получит эффективное, качественное и без-*



*опасное лекарственное средство», – отметил замминистра. ■*

<https://www.belta.by/>





**В Беларуси на РУП «Белмедпрепараты» начался промышленный выпуск вакцины «Спутник V»**

**В** Беларуси на РУП «Белмедпрепараты» начался промышленный выпуск российской вакцины против коронавируса. Розлив первых промышленных серий вакцины «Спутник V» происходит из полупродукта российской компании АО «Генериум», входящей в структуру АО «Фармстандарт». Все необходимые подготовительные работы выполнены. Как рассказал генеральный директор РУП «Белмедпрепараты» Сергей Беляев: «Данная вакцина может быть использована для проведения вакцинации населения, после получения результатов контроля качества. Объем выпуска в дальнейшем составит до 500 тыс. доз препарата ежемесячно». ■

<http://minzdrav.gov.by>



**Правительство Нижегородской области и АО «Нижфарм» (группа компаний STADA) подписали меморандум о намерениях сотрудничать в области реализации инвестиционного проекта**

**4** июня 2021 г. правительство Нижегородской области и АО «Нижфарм» (российская производственная площадка международной компании STADA) подписали меморандум о намерениях сотрудничать в области реализации инвестиционного проекта на территории Нижегородской области. Документ подписали в рамках Петербургского Международного Экономического Форума Губернатор Нижегородской области Глеб Никитин и Генеральный директор АО «Нижфарм», Исполнительный вице-президент STADA в России и СНГ Штефан Эдер. На подписании также присутствовали Питер Гольдшмидт, Главный исполнительный директор STADA AG, и Игорь Комаров, Полномочный представитель Президента РФ в Приволжском федеральном округе. Рассматривая развитие фармацевтической отрасли в качестве одного из элементов укрепления здоровья населения России, стороны намерены вы-

ступить партнерами в вопросах осуществления инвестиционной деятельности на территории Нижегородской области. В течение ближайших трех лет Группа STADA планирует инвестировать около EUR 10 млн в проект по локализации производства ряда лекарственных препаратов со своих зарубежных производственных площадок на территорию завода «Нижфарм» в Нижнем Новгороде.

Инвестиционный проект, который предполагается завершить до 2024 г., будет включать проектирование и модернизацию производственного участка на заводе «Нижфарм», возможный трансфер технологий по производству препаратов с других зарубежных производственных площадок группы STADA, а также создание новых рабочих мест. Новые продукты планируются к реализации как на внутреннем рынке России, так и на экспорт. ■

<https://www.stada.ru/>



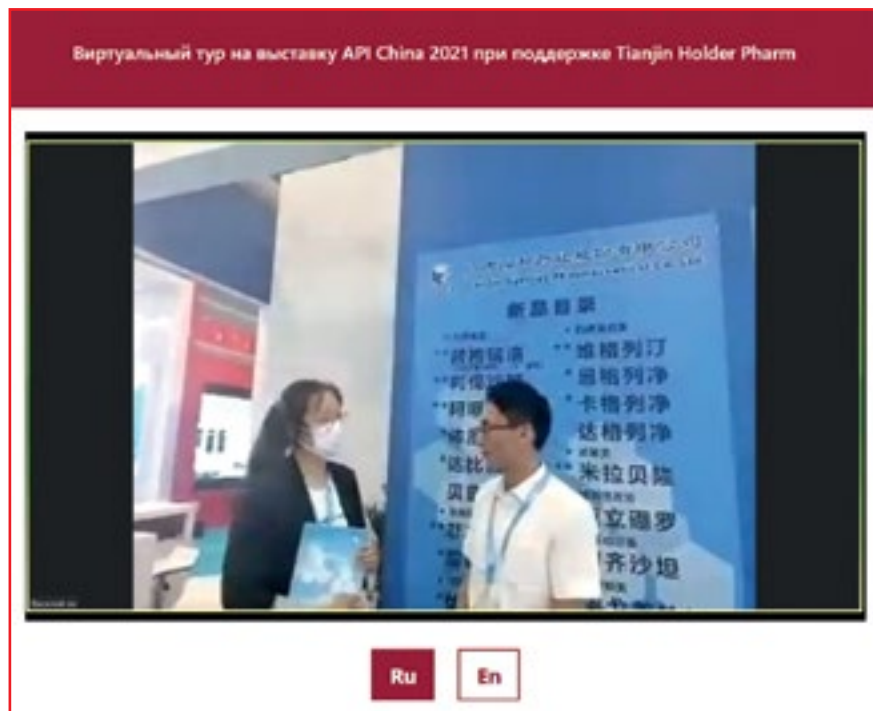
# VI ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ с международным участием

г. Санкт-Петербург

Отель и конгресс-центр  
Park Inn by Radisson Прибалтийская

22-24 сентября 2021





## Итоги выставки API China 2021 – наш первый опыт виртуального тура

С 26 по 28 мая состоялась очередная международная выставка API China 2021. Вот уже в 86-й раз организаторы мероприятия собрали в выставочном центре производителей фармацевтических ингредиентов, оборудования и упаковки, чтобы поговорить о тенденциях и представить новые разработки для фармрынка.

API China – ведущая китайская выставка фармацевтического производственного сектора, охватывающая полный спектр продуктов: сырье, химические продукты тонкой очистки, промежуточные продукты, ингредиенты, технологическое, упаковочное оборудование и пр. Целью данного мероприятия является налаживание прямых контактов между международными покупателями и продавцами, разработчиками из стран Азии.

API China – одна из немногих выставок, которая открыла свои двери для посетителей из разных стран. Но поскольку еще остаются определенного рода трудности и

### ФАКТЫ ОБ API CHINA:

- Более 1100 компаний-экспонентов, из которых 97% – это компании с собственными разработками и производством**
- Более 50 обучающих тренингов**
- Включает следующие разделы:**
- PHARMEX – выставка вспомогательных веществ и рецептур лекарств**
- PHARMPACK – выставка фармацевтической упаковки**
- SINORPHEX – выставка фармацевтического оборудования**

неудобства, связанные с выездом за рубеж, редакция журнала «Фармацевтическая отрасль» подготовила уникальный проект – виртуальное посещение зарубежной выставки. Идея возникла в свете того, что индийский путь ингредиентов на сегодня находится под большим вопросом, поэтому производители фармацевтических, ветеринарных препаратов и косметической продукции начали поиски альтернативы. На данный момент Китай стал самым очевидным выбором, поскольку многие производители го-

товой продукции периодически смотрят в эту сторону при поиске партнеров. А так как поставки ингредиентов стали наиболее уязвимыми из-за карантинных мер, мы решили сфокусироваться именно на данном разделе выставки – PHARMEX.

27 мая на один день мы постарались перенестись и погрузиться в атмосферу мероприятия. Партнер редакции познакомил зрителей с одними из ведущих производителей и поставщиков ингредиентов – компаниями Tianjin Holder





Pharma, Jiangxi Synergy Pharmaceutical и Zhejiang Yongtai Technology. Конечно, список не особо впечатляет, поскольку пандемия вновь внесла свои коррективы – на выставке был выявлен подтвержденный случай COVID-19, поэтому многие компании просто уехали. С теми немногими оставшимися мы попытались выяснить: как правильно выбрать и оценить потенциального партнера? Как минимизировать риски? Как договориться о выгодных условиях сотрудничества? И, собственно, чего ожидать от данной выставки? Список вопросов большой и увеличивается по мере ознакомления с этим экзотичным для нас рынком.

До начала мероприятия мы предоставили нашим читателям возможность определить наиболее актуальные потребности своих предприятий, чтобы виртуальное посещение выставки стало плодотворным. Эти ответы и помогли нам составить насыщенную программу тура, а также организовать своего рода Buyer's Guide для сотрудников отделов закупок. Специалистам по исследованиям и разработкам была интересна вторая часть мероприятия, где мы говорили о том, как правильно подобрать АФИ при разработке препарата, какие трудности могут возникнуть при выборе производителя, а также какие препараты ожидает повышенный спрос в

ближайшее время для проведения постковидной реабилитации с рассмотрением прикладных Case studies.

Надеемся, что в следующий раз вы познакомитесь с другими компаниями, а также сможете посетить выставку в офлайн-режиме и увидеть все собственными глазами! **■**

**Благодарим компанию Tianjin Holder Pharm за помощь в подготовке данного материала и организации виртуального тура.**



Редакция журнала  
«Фармацевтическая отрасль»



**МНЕНИЕ УЧАСТНИКА:**

**Диана Сальникова, коммерческий директор компании Tianjin Holder Pharm:**

«В этом году на стендах компаний – производителей фармацевтических субстанций было представлено много противовирусных АФИ, таких, например, как Перамивир, Осельтамивир, Рупатадин. Возросло и количество субстанций для применения в кардиологии, а именно: Тикагрелор, Азилсартан, Валсартан, Ривароксабан, Дронедарон. Это подтверждает тенденцию к смещению фокуса на постковидную терапию. Также на стендах выставки можно было пообщаться с технологами компаний для обсуждения вопросов, которые возникали в ходе разработки готового продукта. Этим компании демонстрируют свою экспертность и повышают доверие у потенциальных клиентов».



## Семь тенденций в биофармацевтике, за которыми стоит следить в 2021 году

Становится очевидным, что помимо наращивания интенсивности борьбы с COVID-19 в биофармацевтической отрасли также возрастут темпы прогресса в редактировании генома, в генной и клеточной терапии, синтетической биологии и других ключевых областях.

Когда в прошлом году GEN готовил редакционную статью под названием «Восемь тенденций биофармацевтики, за которыми стоит следить в 2020 году», кто мог предвидеть появление COVID-19, а также смертность, болезни и экономические потрясения, которые вызовет эта болезнь? И кто мог предусмотреть, что на разработку сотен вакцин и лекарств, как новых, так и репозиционированных, будут брошены целые армии ученых промышленно-прикладного и академического направления? (На данный момент GEN на своей веб-странице COVID-19 Drug and Vaccine Tracker отслеживает данные о более чем 300 вакцинах).

Несомненно, главной темой года в биофармацевтике был COVID-19, вызвавший всплеск исследований

и деловой активности. Но при этом в отрасли произошли события, которые обеспечат ее дальнейшее динамичное развитие и после взятия вируса под контроль.

Пандемия и другие «горячие» направления обусловили увеличение финансирования венчурного капитала до новых высот, одновременно стимулируя новую волну слияний и поглощений, а также увеличение числа первичных публичных размещений акций (IPO). Возросла клиническая и коммерческая активность в области традиционного поиска лекарств, а также клеточной и генной терапии (при проведении последней, кстати, зафиксирована смерть четырех участников в ходе двух клинических испытаний). Инвесторы с интересом отнеслись к новым технологиям, предлагающим потенциал для новых методов лечения, включая редактирование генома и синтетическую биологию.

Ниже приведены семь тенденций, связанных с биофармацевтикой, о которых чаще всего говорят эксперты и другие специалисты отрасли. Упоминания об этих тенденциях встречались в интервью, взя-

тых GEN, а также в докладах и других публичных заявлениях.

### 1. COVID-19: финишная прямая

Надежда на окончательное прекращение пандемии COVID-19 зародилась в ноябре, когда появились положительные данные об испытаниях III фазы вакцины от компаний Pfizer и BioNTech, которые незамедлительно обратились за разрешением на использование в чрезвычайных обстоятельствах (EUA) для своей вакцины-кандидата BNT162b2. Эта надежда еще более укрепилась, когда компания Moderna сообщила о прогрессе относительно вакцины-кандидата mRNA-1273.

Другие обнадеживающие события включали одобрение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) первого лекарственного средства от COVID-19, репозиционированного противовирусного препарата ремдесивир производства компании Gilead Sciences (коммерческое название препарата – Veklury®).

В декабре две вакцины, mRNA-1273 компании Moderna и





BNT162b2 компании Pfizer/BioNTech, «догнали» ремдесивир и также получили одобрение FDA. К этим вакцинам присоединились (или проходят повторную проверку на побочные эффекты) еще несколько, включая AZD1222 (AstraZeneca/Университет Оксфорда), JNJ-78436735 (Janssen Pharmaceutical компании Johnson&Johnson), NVX-CoV2373 (Novavax), MRT5500 (Translate Bio и Sanofi), V591 (Merck & Co.) и еще одна, разрабатываемая Sanofi совместно с GlaxoSmithKline.

Согласно аналитической записке Майкла Йи, аналитика по акциям в компании Jefferies, и трех его коллег, опубликованной 18 ноября, объем вакцинации вырастет почти в 150 раз – с 35 млн человек в IV квартале 2020 г. до 5 млрд к IV кварталу 2021 г.

Что касается лекарственных препаратов, то к ремдесивиру на рынке, скорее всего, присоединятся два препарата на основе антител – бамланивимаб (Eli Lilly) и REGEN-COV2 (Regeneron Pharmaceuticals) – для лечения па-

циентов с легкой и умеренной формами COVID-19. В ноябре FDA выдало разрешения на экстренное использование компаниям Eli Lilly и Regeneron, что проложило путь к окончательному утверждению этих препаратов. Также в ближайшее время будет одобрена комбинированная терапия, включающая ремдесивир и Olumiant® (барицитиниб) производства компании Eli Lilly, предназначенная для госпитализированных пациентов с COVID-19. Она получила разрешение на экстренное использование в ноябре 2020 г.

## **2. Генная терапия: большая фармацевтика, большие сделки**

Крупные фармацевтические компании серьезно изучили преимущества генной терапии, что сулит расширение ассортимента продукции в 2021 и в последующие годы. В октябре 2020 г. компания Bayer согласилась приобрести Asklepios BioPharmaceutical (AskBio) за сумму почти USD 4 млрд, а через два дня Novartis купила разработчика глазной генной терапии Vedere Bio за сумму около USD 280 млн. Компания Roche согласилась потратить до USD 1,8 млрд на использование платформы CapsidMap™ компании Dyno Therapeutics для разработки аденоассоциированных вирусных (AAV) векторов нового поколения для генной терапии заболеваний центральной нервной системы и печени.

Компания Pfizer инвестировала USD 60 млн в Homology Medicines через три дня после представления Homology положительных данных исследования I/II фазы (NCT03952156) для pheNIX, генного препарата для взрослых с фенилкетонурией. Среди биотехнологических гигантов компании Biogen и Sangamo Therapeutics занимаются разработкой и коммерциализацией кандидатов на терапию генной регуляции в рамках сотрудничества, которое может принести компании Sangamo более USD 2,7 млрд.

В 2021 г. сохранится проблема предотвращения трагедий, возника-







ющих в ходе клинических испытаний препаратов генной терапии. В октябре компания Lysogene сообщила, что пятилетняя девочка с мукополисахаридозом типа IIIA (MPS IIIA) умерла в ходе испытания фазы II/III (NCT03612869), предназначенного для оценки препарата LYS-SAF302.

В период с мая по июль компания Audentes Therapeutics, которая была приобретена Astellas Pharma за USD 3 млрд в январе 2020 г., признала смерть трех пациентов в ходе испытания I/II фазы (NCT03199469), в котором оценивали кандидата AT-132 для лечения X-сцепленной миотубулярной миопатии (XLMTM). Эти три пациента были в числе 17 участников, которые получали AT132 в высокой дозе (по 1014 нг/кг трижды в сутки). Audentes объявила, что у всех трех умерших были характерные особенности, включающие пожилой возраст, большую массу тела и признаки предшествующего заболевания гепатобилиарной системы.

*«Это определенно тревожный сигнал для данной области исследований, подтверждающий, что надо более тщательно подходить к повышению дозы и уделять гораздо больше внимания химии, производству и контролю, а не просто созданию более сильнодействующего препарата», –* сказал Гуанпинг Гао, профессор биомедицинских исследований

медицинского факультета Массачусетского университета, директор Центра генной терапии Horae и Центра вирусных векторов, а также содиректор Института исследований редких заболеваний Ли Вэйбо.

Несмотря на эти смерти, генная терапия не пережила такого же потрясения, которое последовало за смертью 17-летнего Джесси Гелсинджера в 1999 г. По данным Альянса регенеративной медицины, финансирование генной терапии почти удвоилось по сравнению с аналогичным периодом прошлого года, увеличившись на 178% (до USD 3,5 млрд) в III квартале 2020 г. Всего в период с января по сентябрь 2020 г. финансирование возросло на 114% (до USD 12 млрд).

В III квартале 2020 г. Альянс зарегистрировал 373 испытания генной терапии, что на 4% больше, чем во II квартале (359), но едва превышает показатель в 370 испытаний, проведенных в III квартале 2019 г. Из этих испытаний 115 находились в фазе I, 223 – в фазе II и 32 – в фазе III.

### **3. Редактирование генома: CRISPR и не только**

В ноябре редактирование генома подтвердило, что данный метод тоже может стать толчком к сотрудничеству с привлечением крупных сумм. Компания Eli Lilly обязалась

выделить до USD 2,7 млрд на использование платформы редактирования генома ARCUS® компании Precision BioSciences для исследования и разработки потенциальных in vivo препаратов для лечения генетических заболеваний, в том числе мышечной дистрофии Дюшенна. Инвестиционное подразделение компании Bayer – Leaps by Bayer – выступило одним из организаторов финансирования серии A в размере USD 65 млн для компании Metagenomi, разработчика систем редактирования генов на основе CRISPR для разработки клеточной и генной терапии.

Компании Therapeutics и Vertex Pharmaceuticals продолжают исследования CTX001, CRISPR-Cas9 гено-редактированной терапии, которая в июне продемонстрировала доказательство концепции у двух пациентов с трансфузионнозависимой β-талассемией и подтвердила эффективность у другого пациента с серповидно-клеточной болезнью в двух испытаниях I/II фазы. Это были первые клинические исследования терапии на основе редактирования генов, спонсируемые американскими компаниями.

В опубликованном 20 ноября 2020 г. отчете компании Business Research Company прогнозировалось, что мировой рынок технологии CRISPR вырастет с USD 1,65 млрд в 2020 г. до USD 2,57 млрд к 2023 г., а затем увеличится до USD 6,7 млрд к 2030 г.

Ожидается, что этот рынок будет расти быстрее после прекращения судебной тяжбы по поводу того, кто изобрел методику редактирования генома CRISPR-Cas9. Этот ожесточенный спор находится в центре второго коллизионного разбирательства, происходящего в Патентном судебном и апелляционном совете (PTAB).

В сентябре 2020 г. PTAB заново объявил коллизионную процедуру, назначив Институт Броуда Массачусетского технологического института и Гарварда старшей стороной, а статус младшей стороны предоставив регентам Калифорнийского

университета, лауреату Нобелевской премии Эммануэль Мари Шарпантье за разработку метода редактирования генома CRISPR и Венскому университету, которые в совокупности называются CVC. РТАВ также воздержался от немедленного принятия решения о том, какая из сторон представила наиболее убедительные доказательства того, что она первой продемонстрировала эффективность CRISPR в эукариотических клетках.

#### **4. Финансирование: впечатляющая активность в области венчурного финансирования, слияний и поглощений (M&A) и IPO**

В биофармацевтические компании хлынул поток капитала, о чем свидетельствуют рекордно высокие объемы венчурных инвестиций. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в 2021 г., равно как и сильные, если не столь же впечатляющие достижения в сфере слияний и поглощений, IPO и на более широком фондовом рынке.

Ежеквартальный отчет Money Tree Report, выпускаемый PwC и CB Insights, показал рекордно высокий уровень инвестиций (в размере USD 5,9 млрд) в III квартале 2020 г. в отрасли, связанные с биофармацевтикой, причем только в биотехнологии было инвестировано USD 3,9 млрд в 104 сделках – более чем в два раза больше, чем USD 1,9 млрд в 74 сделках, зарегистрированных в III квартале 2019 г.

*«Похоже, что биотехнологии и медико-биологические науки практически не пострадали от COVID-19», – сказал GEN Усман Каба, партнер PwC US по фармацевтике и медико-биологическим наукам. – «COVID не остановил IPO и сделки, а также слияния и поглощения. Пандемия не оказала существенного негативного влияния на отрасль».*

По словам г-на Кабы, в последние месяцы финансирование стимулировалось двумя факторами. Один из них – способность на практике применять массивы данных в биологии. Крупнейшим получателем венчурного финансирования в III

квартале стала компания Recursion, специализирующаяся на цифровой биологии, которая под руководством Leaps by Bayer завершила серию D финансирования с переподпиской на сумму USD 239 млн. Другая причина – давний интерес разработчиков лекарств и инвесторов к лечению рака, особенно с помощью технологий, применимых к различным формам заболевания.

Г-н Каба отметил, что в 2020 г. в рамках борьбы с онкологическими заболеваниями был заключен ряд крупных сделок слияния и поглощения. В октябре Gilead Sciences завершила сделку по приобретению компании Immunomedics за USD 21 млрд, которая пополнила онкологический портфель первым в своем классе препаратом для лечения рака молочной железы, получившим в апреле ускоренное одобрение FDA. Illumina приобрела за USD 8 млрд компанию Grail, разработчика анализов крови на выявление рака. Сделка должна быть завершена в 2021 г., хотя в настоящее время Еврокомиссия оспаривает ее через суд. Способность Grail применять данные на практике также сделала компанию привлекательной, считает г-н Каба.

В 2020 г. рынок впервые размещаемых акций также демонстрировал активность. По данным Evaluate Pharma, в течение первых трех кварталов 2020 г. биофармацевтические компании привлекли в общей сложности USD 9,32 млрд в ходе 51 IPO, что более чем в два раза превышает USD 3,6 млрд, полученных в ходе 41 IPO в течение первых трех кварталов 2019 г.

В целом, в 2020 г. акции биотехнологических компаний продемонстрировали хороший рост. По состоянию на 20 ноября индекс NASDAQ для биотеха составлял USD 4364,15, что на 22% выше, чем USD 3581,05 на ту же дату год назад.

*«Мы считали фармацевтику и биотехнологии недооцененными по мере приближения к концу 2020 г.», – говорит Карен Андерсен, стратег по здравоохранению в Morningstar. – «В целом наблюдается прогресс в*

*нескольких терапевтических областях. В неврологии помимо адуканумаба в 2021 – 2022 гг. появятся данные в поддержку новых препаратов для лечения болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера».*

#### **5. Разработка лекарств: болезнь Альцгеймера и многое другое**

Усилия разработчиков препаратов в 2021 г. будут сосредоточены на утверждении FDA адуканумаба – препарата для лечения болезни Альцгеймера, который компания Biogen разрабатывает совместно с Eisai. Адуканумаб находится на стадии приоритетного рассмотрения, планируемый срок принятия решения – июнь 2021 г.

В ноябре 2020 г. адуканумаб столкнулся с неожиданным препятствием на пути к одобрению после того, как консультативная группа не рекомендовала одобрять препарат. Консультативный комитет по лекарственным средствам для периферической и центральной нервной системы FDA отказался одобрить адуканумаб. В марте компания Biogen приостановила EMERGE и ENGAGE, испытания фазы III препарата, после того как анализ показал, что эти испытания вряд ли достигнут запланированных показателей эффективности. В октябре компания Biogen сообщила о доступности большого набора данных для испытания EMERGE, и отметила, что анализ этого набора данных показал значительное снижение клинических показателей. Компания Biogen также заявила, что в исследовании ENGAGE данные, полученные от подгруппы пациентов, подтвердили новые выводы исследования EMERGE.

*«Мы считаем, что адуканумаб получит развернутый отзыв в 2021 г. с просьбой провести еще одно крупное исследование перед одобрением. Предполагаем, что вероятность его одобрения в 2024 г. составляет 40%», – говорит г-жа Андерсен. – «Если Biogen получит развернутый отзыв, им придется решить, продолжать ли инвестировать в адуканумаб*

или сосредоточить усилия на аналогичном антителе BAN2401, которое уже проходит несколько исследований фазы III с партнером Eisai».

Г-жа Андерсен добавила, что адуканумаб вызовет либо большее внимание и получит более высокую оценку в программе по лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (например, в программах компаний Roche и EliLilly), либо ослабит энтузиазм в отношении терапии, основанной на очистке амилоидных бляшек: «В любом случае мы ожидаем продолжения инвестиций в изучение других механизмов действия и методов, которые могут лучше преодолевать гематоэнцефалический барьер, например, малые молекулы ингибиторов лейцин-богатых повторов киназы 2 компании Denali (лицензированы Biogen), или терапию на основе РНК, как у компании Ionis Pharmaceuticals, сотрудничающей с Biogen».

По словам г-жи Андерсен, разработчики лекарств также продолжают наблюдать прогресс в онкологии. Она упомянула конъюгаты антитело-лекарство, как у компании Seagen (ранее Seattle Genetics), и два вида терапии с показаниями к применению при раке молочной железы – Enhertu® (fam-trastuzumabderuxtecanpxki) компании AstraZeneca и Trodelvy™ (sacituzumabgovitecanhziy), которые Gilead Sciences унаследует после завершения сделки по приобретению Immunomedics. Она добавила: «Мы ожидаем больше данных о комбинациях с антителами PD-1/PD-L1 для нескольких программ биспецифических, а также прочих антител».

**6. Клеточная терапия: сделки большие и малые**

Ожидается, что в 2021 г. разработчики продолжат прошлогодние разработки в области клеточной терапии. В ноябре 2020 г. компания Perkin Elmer согласилась приобрести Horizon Discovery Group примерно за USD 383 млн в результате сделки, целью которой было добавить инструменты редактирования генов и геномной мо-

дуляции в портфель автоматизированных решений для исследований в области медико-биологических наук и прикладной геномики. В ноябре Sanofi вложила около USD 364 млн в приобретение компании Kiadis Pharma, разработчика терапии на основе естественных клеток-киллеров. Большинство этих препаратов предназначены для лечения больных раком, но один препарат, находящийся на стадии доклинической разработки, нацелен на COVID-19.

Два фармацевтических гиганта завершили строительство объектов, ориентированных на разработку клеточной терапии. В сентябре компания Takeda Pharmaceutical в своей исследовательской штаб-квартире в Бостоне открыла новый научно-исследовательский центр по производству препаратов для проведения клеточной терапии. В октябре компания Astellas Pharma открыла объект стоимостью USD 120 млн, в котором будет находиться Институт регенеративной медицины Astellas (AIRM). Новый объект, расположенный в Вестборо (штат Массачусетс), сосредоточится на производстве препаратов для клеточной терапии, а также на исследованиях и разработках.

Финансирование создания препаратов для клеточной терапии росло впечатляющими темпами. По данным Альянса регенеративной медицины, объем такого финансирования по состоянию на ноябрь 2020 г. достиг USD 3 млрд в III квартале и USD 11 млрд за год, увеличившись на 97 и 242% соответственно. Количество испытаний фазы I, в которых оценивали эффективность клеточной терапии, увеличилось с 41 до 50 (за первые три квартала 2019 г. и за аналогичный период 2020 г. соответственно), но уменьшилось в фазах II и III. В целом, по состоянию на III квартал количество клинических исследований сократилось с 218 до 202.

**7. Синтетическая биология: денежное дело**

Компания SynBioBeta недавно продемонстрировала некоторые

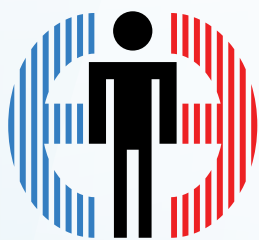
цифры, иллюстрирующие растущую привлекательность синтетической биологии для инвесторов. В первой половине 2020 г. общий объем финансирования в данном секторе достиг USD 3,041 млрд (среди 56 компаний). В первой половине 2019 г. этот показатель составлял USD 1,9 млрд (среди 65 компаний). Самое крупное финансирование – USD 700 млн – привлекла компания Sana Biotechnology, разработчик терапии, основанной на использовании инженерных клеток.

Денежные вливания в синтетическую биологию продолжились и во второй половине 2019 г. В сентябре компания Zymergen привлекла USD 300 млн для расширения своего присутствия в химической промышленности и промышленности материалов, оцениваемой в USD 3 трлн, ускорения производства биофабричной пленки Hyaline для применения в электронике и коммерциализации дополнительных продуктов для применения в электронике, сельском хозяйстве, бытовой химии и здравоохранении.

«Итог: коронавирус не мешает биоэкономике, оцениваемой в USD 4 трлн, движущей силой которой является синтетическая биология», – как недавно заметил основатель SynBioBeta Джон Камберс в беседе с журналом Forbes.

Если на то пошло, COVID-19 помогает стимулировать активность синтетической биологии и продолжит это делать в 2021 г. В мае 2020 г. компания Ginkgo Bioworks привлекла USD 70 млн в развитие крупномасштабной инфраструктуры тестирования. Месяц спустя компания объявила о получении около USD 40 млн от программы NIH Rapid Acceleration of Diagnostics Advanced Technology Platforms (RADx-ATP) для масштабирования автоматизированной технологии тестирования на SARS-CoV-2 с использованием секвенирования следующего поколения. ■





# ЭРЕКТОН

- Флаконы стеклянные ФП-100-20-ОС-1
- Произведены из медицинского стекла марки ОС-1
- Использовано оранжевое стекло 3-го гидролитического класса
- **Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2009/04255**
- Соответствие требованиям ГОСТ Р и ТУ
- Произведено в рамках контрактного производства на заводе ООО «Остров Джус»



## ФЛАКОНЫ 100 Н

- для жидких лекарственных средств
- объем – 100 мл, горловина – 20 мм под закатку

+7 (495) 122-22-61  
125080, г. Москва,  
ул. Врубеля, д. 8, офис VI  
[www.erection.ru](http://www.erection.ru)  
[info@erection.ru](mailto:info@erection.ru)

Более 1000 наименований  
первичной фармацевтики  
из стекла, пластика,  
алюминия и эластомеров

## 5 минут с ... Константином Ефименко, президентом компании Biopharma

**15** мая 2021 г. Константин Ефименко, президент компании Biopharma, поделился новейшими достижениями, главными инсайтами и планами компании с Галиной Зеровой, Главным редактором журнала «Фармацевтическая отрасль».

Журнал «Фармацевтическая отрасль» писал об официальном открытии 20 сентября 2019 г. построенного «с нуля» завода-фракционатора по выпуску жизненно важных лекарственных препаратов из плазмы крови на территории научно-производственного комплекса Biopharma в Белой Церкви, единственного производства в Восточной Европе с таким уровнем оснащенности и технологиями (№ 5, 2019).



На заводе производят фактор свертывания крови VIII (жизненно необходимый препарат для больных гемофилией), альбумин (препарат для восстановления и поддержания объема циркулирующей крови при травмах и во время операций), а также иммуноглобулины (белки крови, которые широко применяют для усиления способности организма сопротивляться болезням).

С сентября 2019 г. в жизни компании произошло много событий, включая продажу части бизнеса компании STADA, выход на первый запланированный рубеж – переработку 200 тыс. л плазмы крови, первый контракт на поставку фактора крови VIII для ПРООН, открытие новых плазмацентров, строительство нового лабораторного комплекса.

**– Галина Зерова (Г.З.): В начале нашего интервью я хотела бы поинтересоваться, как идет строительство нового лабораторного корпуса Вашей компании? Когда**



Константин Ефименко, президент компании Biopharma

**планируется завершение строительства и чем будет укомплектована лаборатория? Расскажите, пожалуйста, какое уникальное оборудование, технологии и методы Вы собираетесь использовать.**

**Константин Ефименко (К.Е.):** Мы уже закончили возведение бетонно-монолитного каркаса. Лабораторный корпус займет четыре этажа, его общая площадь составит 4500 м<sup>2</sup>. С 20 мая на объект уже заходят подрядчики, которые начинают делать кирпичную кладку, формировать крышу, делать коммуникации, в первую очередь вентиляцию внутри корпуса, систему охлаждения, подводку и разводку электрокоммуникаций внутри корпуса, подводку тепла. Также к 20 – 21 мая закончим проведение тендера на отбор подрядчика для выполнения фасадных работ и монтажа «чистых помещений». Планируем к 1 октября завершить фасадные работы и монтаж «чистых помещений» площадью 1,5 тыс. м<sup>2</sup>.

В этом году в лаборатории мы инвестируем USD 8,5 млн за счет

собственных средств. За октябрь-ноябрь мы планируем полностью укомплектовать их оборудованием и в конце ноября запустить работу корпуса. Наш план достаточно сжатый и жесткий.

Что будет собой представлять лабораторный корпус?

На первом этаже будут технологические коммуникации, раздевалка для персонала лабораторий, 4 переговорные комнаты по 40 м<sup>2</sup>, которые можно собирать в одну площадью 160 м<sup>2</sup>. Также будет большой холл для наших коллег, которые смогут комфортно встречаться и общаться. Здесь же будет кафе для сотрудников и людей, которые приехали на экскурсию на наш завод. Мы и сейчас практически каждый день проводим экскурсии для школьников и студентов вузов.

На втором и третьем этажах расположатся непосредственно лаборатории.

На втором этаже комплектуем микробиологическую лабораторию с полным циклом, а также биологическую лабораторию, сотрудники которой будут выполнять молеку-

лярную диагностику, решать задачи по вирус-тестированию, в первую очередь на гепатиты А, В и С, ВИЧ, сифилис, парвовирус В19.

У нас также будет химическая лаборатория, которая будет оказывать весь спектр услуг.

Мы планируем все три лаборатории сделать с пропускной способностью выше наших потребностей в два раза. Для чего мы это делаем? На рынке нет услуг по проведению лабораторного анализа, а там, где есть (в государственных институтах), они очень дорогие и не всегда качественные. И поэтому у нас в Украине очень сложно появляются медицинские и фармацевтические стартапы, поскольку построить лабораторию – непросто. Даже Biopharma, имея большие обороты, лабораторию строит только сейчас. До сих пор мы проводим лабораторные исследования по аутсорсингу на STADA. Это неудобно, так как процедуры и механизмы в этой компании «не заточены» под аутсорсинг – они работают только на себя. Поэтому мы хотим на 100% обеспечить потребности своего предприятия микробиологическим, биологическим и химическим тестированием, а также оказывать по себестоимости, без заработка, такие услуги молодым начинающим стартапам.

**– Г.З.: Вы также можете создать новое направление – оказание контрактных лабораторных услуг.**

**К.Е.:** Мы будем оказывать контрактные лабораторные услуги. Для больших компаний это будут коммерческие условия, а для стартапов – по себестоимости. Например, если студенты какого-то биологического факультета сделали свой стартап или предприниматели начали маленькое фармацевтическое производство (ветеринарное либо препараты для лечения человека) и вложили USD 1–2 млн, они не смогут построить такую лабораторию, а мы сможем оказывать им эти услуги по себестоимости, потому что



чем сильнее будет отрасль, тем сильнее будем мы.

На третьем этаже мы строим две большие лаборатории. Это будет наша R&D-лаборатория площадью 400 м<sup>2</sup>, задача которой – развитие новых продуктов. Сейчас Biopharma разрабатывает и проводит доклинические исследования 20% раствора подкожного иммуноглобулина, а также новой формы антирезусного иммуноглобулина. Помимо этого мы совершенствуем свои существующие продукты, делая более современными вспомогательные вещества. Например, закончили процедуру замены в наших препаратах мальтозы на глицин. Также рассматриваем специфические иммуноглобулины, такие как от бешенства и столбняка, дорабатываем наш фактор свертывания крови VIII. У нас большие задачи и планы в отношении нашей внутренней лаборатории.

Площадь второй лаборатории – для целей «коворкинга» – превысит 600 м<sup>2</sup>. Кроме того, что мы оказываем услугу стартапам и начинающим предпринимателям в фарме, хотим сделать лабораторию в формате хаба, в которой молодые ребята, студенты смогут иметь доступ к очень качественному оборудованию, возможно, не ко всему, а к минимально необходимому, чтобы:

- А.** Сделать более качественным свой дипломный проект.
- В.** Протестировать какие-то гипотезы своего стартапа.

Я сейчас много общаюсь со студентами биологического и химического факультетов нашего Национального университета им. Т.Г. Шевченко. Им не хватает определения цели в жизни. Все учатся, но нет этого духа – объединиться в общезитии и начать делать полезное дело. Когда я учился в университете им. Т.Г. Шевченко в 1992 – 1997 гг., то в общезитии у нас всегда были разговоры о том, как заработать. Во время учебы мы постоянно собирались, «клеили» какие-то проекты. Сейчас другая атмосфера, особенно она усилилась в последние два года из-за COVID-19. Студенты не ходят в университет, не собираются и не общаются между собой, а это неправильно. Поэтому мы делаем такой коворкинг и попробуем изменить данную ситуацию.

Какое оборудование и технологии мы планируем запустить? Прежде всего покупаем несколько газовых хроматографов компании Thermo Fisher для всех аналитических, качественных и количественных методов химической хроматографии, а также жидкостные HPLC-хроматографы этого же производителя. Кроме того, приобретаем атомно-абсорбционный спектрофотометр компании Analytic Jena для выделения K, Na, Al и определения этих элементов в жидкости. Такого в Украине нет. Это наша технология – и мы готовы ее делать для всех желающих.



Покупаем много различных титраторов, препаративный хроматограф GE, камеры стабильности Memmert, изоляторы для проведения тестов на стерильность. Также планируем приобрести секвенатор последнего поколения NextSeq 550 производства компании Illumina. В Украине есть 7 аппаратов MiSeq первого уровня, которые могут делать секвенирование генома на 50 антигенов, 5 из них используются в репродуктивной медицине и только 2 – в онкологии. А все то, что касается нашего направления, например, установление диагноза первичного иммунодефицита, отправляем за рубеж. У нас в стране фактически приблизительно у 1000 человек определен первичный иммунодефицит, а их должно быть 5000. Нет возможности установить все диагнозы. Онкологические и некоторые редкие неврологические заболевания можно выявить только с помощью секвенирования. Мы хотим приобрести такой аппарат и всю технологию секвенирования генома на 500 антигенов для определения онкологических, неврологических заболеваний, а также первичных иммунодефицитов. Она стоит около USD 1,5 млн и не входит в бюджет USD 8,5 млн.

Также мы можем делать молекулярное профилирование жидкостных биопсий на выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях. Нам это нужно для исследований в том числе. В лабораторию для общего пользования студентами будет закуплено комплексное оборудование для работы с клеточными культурами: их культивирования, выделения и характеристики. В частности, с помощью флуоресцентного изображения цитометра студенты смогут изучать механизмы проникновения в клетку таргентных препаратов и их взаимодействие с белковыми молекулами внутри клеточного матрикса. Такого оборудования в Украине практически нет, поэтому мы будем закупать его и технологии работы, а также ориен-



тировать ребят на работу в иммунобиологическом секторе и в молекулярной биологии.

**– Г.З.: Чтобы работать на таком оборудовании, необходимо пройти определенное обучение. Сначала будут обучаться сотрудники Вашей компании, а потом они будут обучать студентов и в дальнейшем использовать их в качестве рабочей силы для своих проектов?**

**К.Е.:** В первую очередь будут обучаться наши сотрудники. Они будут выезжать в основном в Германию, чтобы получать опыт и знания, изучать технологии. Мы сейчас ведем переговоры с Национальным университетом им. Т.Г. Шевченко о том, чтобы на базе нашего предприятия открыть кафедру биотехнологии на биологическом факультете. Мы говорим о двухгодичной командировке студентов магистратуры (группа из 15 человек) в Белую Церковь с предоставлением им жилья (например, общежития или «гостинки») для обучения в действующей лаборатории, чтобы в дальнейшем они могли работать с теми, кто будет приезжать в коворкинг. Это идея, которую мы сейчас разрабатываем.

На первом этапе наши инвестиции составят USD 8,5 млн, далее USD 1,5 млн для приобретения секвенатора. Это база, которая по-

зволяет наращивать дальнейшее оборудование, о котором пока еще рано говорить. По тем позициям, о которых я говорил выше, все решения уже приняты, оборудование будет поставлено в октябре-ноябре и скомплектовано в нашей лаборатории. Приглашаю журнал «Фармацевтическая отрасль» прийти одним из первых. Я знаю, что Вы любите фотографировать, получатся отличные снимки.

**– Г.З.: Да, мы любим фотографировать оборудование и смотреть, как оно работает. Особенно когда оно установлено на украинском предприятии. Это вдвойне приятно.**

**Вы сейчас наращиваете производственные мощности по переработке плазмы крови. У Вас установили новый сепаратор производства компании GEA. Уже переработаны первые 200 тыс. л плазмы крови. Вашей целью, которую Вы озвучивали при строительстве, был 1 млн л. В какие сроки и какими средствами Вы планируете ее достичь?**

**К.Е.:** Заявленная мощность завода – переработка 1 млн л плазмы крови. Мы уже получили два сепаратора компании GEA. В момент запуска, в сентябре 2019 г., на заводе уже были установлены три сепаратора, всего их теперь будет пять. В течение последних 4



Как сбалансировать текущие потребности с перспективными разработками будущего?

## Modify. Intensify. Amplify.

Sartorius помогает производителям определить целевые точки и методы интенсификации процессов с помощью повышения производительности, снижения стоимости продукции (COGS), увеличения гибкости, уменьшения требуемых производственных площадей и сокращения сроков производства.

[www.sartorius.com/process-intensification](http://www.sartorius.com/process-intensification)

Simplifying Progress

**SARTORIUS**



**ГАЗОВА ТА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ – СУЧАСНІ РІШЕННЯ  
ДЛЯ СУЧАСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ**



**Визначення нітрозамінів у АФІ та готовій продукції  
від лідера галузі – компанії Thermo Scientific**

Контакти:  
[chromatography@alt.ua](mailto:chromatography@alt.ua)  
+38 044 492-72-70







Сепаратор компании GEA с подъемно-разгрузочным механизмом

мес у нас был очень сложный этап работы. Мы полностью поменяли обвязку всей системы охлаждения. Раньше она объединяла все сепараторы, сегодня для каждого сепаратора отдельно сделано кольцо охлаждения. Более того, система рассчитана не на 5, а на 9 сепараторов (в будущем мы установим 4 дополнительных сепаратора). До 10 июня скомплектуем первый из новых сепараторов, до 30 июня – второй. Кроме того, мы установили то, чего не было при строительстве завода, – подъемно-разгрузочные механизмы, кран-балки над каждым сепаратором уже на действующем производстве, в «чистых помещениях». Это был непростой проект, исправляли ошибку, допущенную при проектировании завода. Поднимать крышку и барабан массой 25 кг – технически непростая задача. Сейчас мы установили и запустили подъемно-разгрузочное оборудование. Если бы мы спланировали это во время строительства завода, то было бы проще.

Что касается плана. Мы уже вышли на загрузку 2100 л (2,1 т) плазмы крови – это золотой стандарт отрасли. Хотя есть фракционаторы, в которые грузят и 5 – 7 т. И если раньше мы делали пять загрузок в 3 нед, то сейчас – три загрузки в неделю. Сегодня мы выходим на переработку 30 т плазмы в ме-

сяц и с запуском новых сепараторов рассчитываем перерабатывать 360 т плазмы в годовом эквиваленте. В 2021 г. Biopharma планирует переработать 250 тыс. л. Это будет непростая задача, которая связана с поставками плазмы, получать которую становится все сложнее.

Второй этап. Чтобы выйти на переработку 500 тыс. л, нам необходимо осуществлять загрузку каждый день. Можно просто посчитать: пять рабочих дней в неделю, загрузка 2 т – это 10 т в неделю, 50 недель – 500 т в год. Два дня (суббота и воскресенье) нам необходимы для технических промывок, замены фильтров (фильтры как раз рассчитаны на 5 циклов), проведения регламентных и дезинфицирующих работ. У нас в подвальном помещении есть CIP-мойки, 6 реакторов – там мы готовим специальные растворы и промываем все системы. На заводе около 65 км различных труб в одностороннем измерении, которые нужно качественно промыть. Поэтому чтобы выйти на загрузку каждодневно, нам необходимо будет доставлять два реактора на 2,5 м<sup>3</sup> каждый. Как это сделать, мы уже придумали – нарисовали и сделали проект. Как это реализовать в действующем заводе, не нарушая регламентов? Это достаточно непростая задача, поэтому с нашими подрядчи-

ками, итальянцами и немцами, мы детально обсуждаем и думаем, как ее решить. Планируем запустить проект в конце года и завершить его к 1 июля 2022 г. В 2023 г. наш план – переработать 500 тыс. л плазмы. Установка двух дополнительных реакторов позволит нам выйти на две загрузки в день. С этим этапом хоть и сложно, но все понятно...

Третий этап: как выйти на переработку 1 млн л плазмы? Для этого нам нужно делать две загрузки в день. Как мы это сделаем, я пока не могу сказать. У нас есть ряд идей и гипотез. Наши обсуждения превращаются в споры и, скажем так, «контролируемые ссоры» внутри коллектива, но глобальной идеи и понимания, как это сделать, пока нет.

**– Г.З.: У вас возникнет две проблемы: где получить 1 млн л плазмы и рынок сбыта для произведенных из нее продуктов и препаратов.**

**К.Е.:** Будет 1 млн л плазмы. И я скажу, как мы это сделаем.

Еще в начале этого года к нам приходило 500 доноров в день, сейчас – 900, а с сентября будет уже 1200 доноров ежедневно. На пять плазмацентров, которые у нас уже есть, в годовом эквиваленте (с сентября по сентябрь) придется 250 тыс. л сбора плазмы. И это лучший



мировой показатель. Хороший плазмацентр в США собирает в среднем 35 тыс. л в год, а мы уже выходим на 50 тыс. л. В этом году мы приобрели ряд помещений в Каменском, Киеве, Днепре, Харькове, Полтаве, Кременчуге, Мариуполе. Планируем запустить минимум три плазмацентра. Наша задача – до 2025 г. построить 25 плазмацентров, чтобы получить 1 млн л плазмы.

Для того, чтобы продать. Мы постоянно занимаемся регистрацией наших продуктов. На данный момент объем 250 тыс. л позволяет закрыть все потребности Украины, но нужно понимать, что потребление плазмы в Украине составляет сегодня 30 г на 1000 населения. Мы ставим цель довести его до 130 г. Потребление иммуноглобулина составляет 7 г на 1000 населения, а хотим довести его до 60 г. Помимо этого, закупая часть импортной плазмы, мы обеспечиваем на 95% потребности в этих продуктах в Узбекистане, на 65% – в Беларуси, на 25% – в Казахстане. Это меньше потребностей, но мы осуществляем регистрацию препаратов в этих странах. Речь идет об альбумине и о Биовене 10%. Кроме того, в этом году мы планируем провести регистрацию и поставить большой объем продукции на рынок Саудовской Аравии, а также зарегистрировать препараты на рынке Бразилии.

Кроме того, глобальной целью компании Biopharma, реализация которой займет не менее трех лет, является регистрация альбумина в ЕС. Это непростая задача, но есть один нюанс: для альбумина не нужны клинические исследования, так



как молекула альбумина уже хорошо изучена и нужна только описательная часть собственно процедуры производства. Сложность состоит в том, что нам необходимо пройти аудит каждого плазмацентра, который включен в плазма-мастерфайл, а также сертификацию GMP ЕС нашего завода. Пройти проверку биотехнологического завода – сложная задача. Нужен аудит плазма-мастерфайла и аудит досье не в какой-то стране Европы, а в ЕМА, то есть по децентрализованной процедуре. Сейчас мы работаем с консультантами, учитываем их замечания и рекомендации. К нам в компанию в сентябре 2020 г. пришел Денис Островной, который возглавил службу системы качества.

С сентября до конца 2020 г. я вообще не понимал, куда мы движемся и что у нас получится: ситуация напоминала абсолютно беспорядочное броуновское движение частиц в атомном реакторе. Но уже

с января этого года мы двигаемся системно, как регулярная армия: у нас четкие планы и графики, еженедельно мы проводим совещания по этому вопросу, им занимается отдел валидации, состоящий из 15 человек. Задача трудная, но интересная.

Цель Biopharma – зарегистрироваться в ЕС, покорить страны Персидского залива и Латинской Америки. Там нет заводов-фракционаторов и в ближайшее время их строительство не предвидится, поэтому будем помогать дружественным народам.

**– Г.З.: Вы выиграли тендер на поставку фактора крови VIII в ПРООН в 2020 г. и получили результаты лабораторного контроля из Вены. Вас можно поздравить с первыми международными поставками для ПРООН?**

**К.Е.:** Да. Нас можно поздравить. Мы теперь в одном ряду с





нашими западными титулованными конкурентами. У нас ПРООН провел уже два отбора. Одну поставку мы уже осуществили и получили за нее расчет. Вторую поставку ПРООН отправлял на проверку в государственный институт Австрийской Республики в Вене. Мы несколько раз обращались в это учреждение, чтобы сделать проверку, но получили отказ, поскольку задача этой лаборатории состоит в проверке исключительно продуктов, которые ввозятся в Австрийскую Республику, то есть для защиты населения Австрии. Но ПРООН они пошли навстречу, поэтому вторую партию отобрали и проверили. Никаких замечаний нет. С 24 по 28 мая мы готовим отгрузку на сумму более USD 1 млн. Также 17 мая состоялся третий этап проверки. Дальше мы уже двигаемся ритмично.

Biopharma более 7 лет производила и продавала фактор крови VIII только для региональных и каких-то минимальных тендеров, которые проводило МЗ Украины. Все остальное было закрыто международным щитом, формулировка была одна: международные компании, такие как Octapharma и Kedrion, на 100% закрывают потребность Украины в этом препарате, и МЗ не видит смысла впускать еще какого-то национального производителя. Но мы пробили эту стену. Потратили 7 лет

и более USD 5 млн, чтобы пройти эту историю. Теперь, надеюсь, никто не сможет остановить стремление Biopharma.

**– Г.З.: Каковы Ваши планы на ближайшие 5 лет? Какими результатами 2020 г. Вы особенно гордитесь?**

**К.Е.:** Какими результатами я горжусь? Первое – мы сумели сохранить в добром здравии весь наш коллектив. Мы работали ежедневно не останавливаясь, поскольку предприятие выпускает жизненно необходимые лекарственные средства. Я очень рад, что коллектив доверял всем тем решениям, которые я принимал, практически безоговорочно. Я был каждый день в офисе. Мы получали индивидуальное разрешение на такую работу – и работали. Мы изолировали людей старше 55 лет. Когда ввели жесткий карантин, мы работали ротационно, но в основном работали и сумели сохранить дух коллектива.

Второе – мы провели клинические исследования Биовена. Результаты таких же исследований публикуют Octapharma, Griffols, Kedrion точно с таким дизайном исследования, как у нас. Компания Octapharma проводит мультицентровые исследования в 10 странах, включая Украину. И мы показали, что в тяжелых случаях смертность

снизилась в 4 раза. Кроме того, отмечу достаточно большое потребление иммуноглобулина – это тоже предмет нашей гордости.

Гордость за то, что мы работали, не останавливались, не сокращали заработную плату, платили и повышали ее. У нас на предприятии – одна из самых высоких зарплат в отрасли.

Кроме того, мы начали новые дополнительные клинические исследования нашего антирезусного иммуноглобулина, запускаем дополнительные исследования Биовена на пурпуре и Биовена-моно на пурпуре и на ПИД (первичный иммунодефицит).

План на 2021 г. – переработать больше 250 тыс. л плазмы. Задача – продать продукцию на сумму около USD 65 млн, а в 2025 г. – переработать 1 млн л плазмы и сделать оборот порядка USD 250 млн. Не знаю, что из этого получится, но цель такая.

**– Г.З.: Самое главное – поставить перед собой цель, составить финансовый план и следовать ему. Константин, я все время слежу за Вашей компанией, за Вашими достижениями и уверена, что если Вы поставили перед собой цель, то вряд ли что-то может Вас остановить.**

**К.Е.:** Вы знаете, мы же выросли на песнях не только «Машины времени», но и Цоя – «Тот, у кого есть хороший жизненный план, вряд ли будет думать о чем-то другом».

Мы на этих песнях выросли и менять кумиров пока не готовы.

**– Г.З.: Я желаю Вам успехов, чтобы хватало внутреннего драйва для осуществления Ваших планов. Большое спасибо за время, которые Вы нам уделите. С Вами всегда интересно общаться, и журнал «Фармацевтическая отрасль» всегда рад работать с компанией Biopharma. ▣**







## Биофармацевтическая отрасль в 2021 году

**Амели Буле и Приянка Гупта, компания Sartorius, обозначили пять тенденций, которые, по их мнению, набирают обороты в текущем году**

**К**ак никогда ранее, прошлый год дал четко понять, насколько важна разработка быстродействующих, масштабируемых и экономически эффективных вакцин, а также диагностических и терапевтических препаратов. Кроме того, он показал важность гибкости технологических процессов и необходимость в способности промышленности своевременно подстраиваться под изменяющиеся потребности рынка. Мы считаем, что эти аспекты продолжают задавать ритм в сфере биофармацевтического производства в текущем году. Ниже представлены пять наиболее устойчивых трендов отрасли в 2021 году.

### • Интенсификация процессов

Задачу повышения скорости производства и снижения стоимости лекарственных препаратов можно решить с помощью такого эффективного подхода, как интенсификация биотехнологических процессов. Это позволяет повысить производительность и уменьшить количество необходимых ресурсов, таких как время и исходные материалы, а также сократить количество технологических этапов, циклов и требуемых площадей.

Концепция интенсификации процессов известна уже давно, но мы предполагаем, что в 2021 г. производители биофармацевти-

ческих препаратов будут чаще обращаться к этому методу и использовать его преимущества в связи с резким повышением спроса на их продукцию. Оптимизация биотехнологических процессов позволяет производить большее количество продукции при меньших вложениях.

Сэкономленные средства могут быть направлены на разработку новых препаратов. Значительное повышение эффективности процессов позволяет производителям использовать помещения меньшей площади, благодаря чему снижаются капитальные затраты и уменьшается углеродный след предприятий.

Один из методов упрощения интенсификации процессов заключается в использовании продукции одноразового применения.

Вместо крупных биореакторов из нержавеющей стали, которые необходимо обрабатывать агрессивными средствами, производители могут применять надежные одноразовые биореакторы, не требующие очистки.

Усовершенствованные биореакторы с мешалкой или перемешиванием качательными движениями обеспечивают возможность выбора различного оборудования систем для upstream-процессов, гарантирующих максимальную гибкость применения при минимальной себестоимости готовой продукции.

В целом это способствует уменьшению энергопотребления, а также снижению риска перекрестного загрязнения при переводе технологического процесса на производство других препаратов.

#### • Популярность платформы мРНК

Весь мир в 2020 г. считал, что повседневная жизнь напрямую зависит от разработки быстродействующих и масштабируемых вакцин. Некоторые платформы сделали этот процесс проще, чем другие. Например, вакцины на основе мРНК в отличие от многих других вакцин более гибкие, простые и легкие в части производства и дистрибуции. Эти преимущества имеют существенную ценность, доказанную в процессе разработки вакцины против SARS-CoV-2.

Платформенные решения для производства вакцин на основе мРНК можно легко адаптировать под разные назначения. Это позволяет быстро переключить технологические линии на удовлетворение текущих нужд и не тратить время на создание полностью новой технологической линии. Такие вакцины также проще производить, чем многие аналоги, потому что в их основе лежит биокаталитический синтез, а не клеточная культура. Более того, благодаря простоте производ-

ства таких вакцин, к нему можно привлечь больше местных лабораторий, что обеспечивает упрощение процессов дистрибуции. Важность данного факта была доказана в период пандемии COVID-19, и мы уверены, что это будет так же важно в случаях пандемий в будущем.

Несмотря на то что до 2020 г. вакцины на основе мРНК, одобренные в США, не использовались, можно предположить, что популярность этой платформы будет повышаться с учетом ее недавнего успеха. Предполагаем, что в этом году промышленность сосредоточит свои ресурсы на оптимизации и усовершенствовании данной платформы.

#### • Рост рыночного спроса на биоаналоги

На развивающихся рынках растет спрос на более экономически оправданные терапевтические средства. Поскольку срок действия многих патентов на биологические препараты истекает, биофармацевтические компании получают возможность конкурировать, выводя на рынки биоаналоги. Более дешевые аналоги пользуются большим спросом. Согласно прогнозам McKinsey & Company развивающийся национальный рынок биоаналогов к 2025 г. займет практически половину всего рынка с оборотом от USD 5 млрд до USD 8 млрд.

Тем не менее, чтобы обеспечить удовлетворение такого спроса, следует уделить внимание некоторым существующим проблемам. Прежде всего все биофармацевтические компании пытаются разработать биоаналоги для одних и тех же 10 – 15 биопрепаратов, что приводит к мощной конкуренции между ними. Скорость, с которой биоаналоги поступят на рынок, будет определяющим фактором, потому что разработчики, поставившие биоаналог первыми, займут большой сегмент рынка, а другие игроки последуют за ними. Также произ-

водители пытаются усовершенствовать свои биотехнологические производственные процессы, чтобы достичь нужной скорости наиболее экономически эффективным путем.

Для достижения реального прогресса в том, что касается скорости и стоимости, необходимы новые технологии и тактики. Например, гибкие технологические линии, способные произвести более одной биоаналогичной молекулы, позволят производителям быстро переориентироваться с учетом потребностей рынка. По нашим прогнозам, разработка протоколов оптимизации для удовлетворения растущего спроса на биоаналоги будет одним из ключевых видов деятельности.

#### • Рост интереса к клеточной и генной терапии

Очевидно, что клеточная терапия и регенеративная медицина являются растущими и развивающимися терапевтическими областями. Несмотря на то что в США на данный момент существует всего 10 зарегистрированных полностью клеточных и генных препаратов, FDA предполагает, что уже к 2025 г. будет появляться от 10 до 20 новых зарегистрированных клеточных и генных препаратов в год.

Но для достижения такой скорости роста производителям потребуется решить несколько задач. Не так давно регуляторные органы установили порядок процедуры регистрации препаратов и опубликовали новое руководство, в котором даны четкие указания разработчикам в отношении требований, предъявляемых конкретным органом. Это поможет оптимизировать процесс, поскольку все больше биофармацевтических компаний подают заявки на регистрацию. Кроме того, ввиду недостаточной развитости данной области производственный потенциал ограничен. По нашим прогнозам, в 2021 г. появится много контрактных фар-



мацевтических предприятий, специализирующихся на вирусных векторах, что позволит решить эту задачу.

### • Bioprocessing 4.0

Все больше и больше аспектов нашей повседневной жизни автоматизируется, и биофармацевтическая отрасль не является исключением. Отрасль годами шла к концепции Bioprocessing 4.0 – концепции цифрового объединения всех инструментов в рамках биотехнологического рабочего процесса. Принимая во внимание постоянную потребность в более быстром производстве терапевтических препаратов с минимальными затратами, вряд ли в 2021 г. будут какие-то исключения.

Две большие области, которые охватывает Bioprocessing 4.0, смогут быть полезны в отношении очистки оборудования и валидации данных. Для реализации этой

концепции производители могут внедрить одноразовые биореакторы в свои upstream-процессы. Как было отмечено ранее, технология одноразовых изделий позволяет производителям снизить стоимость и уменьшить трудозатраты, связанные с очисткой оборудования. И если эти биореакторы оснащены поточными датчиками, то производители имеют возможность доступа к данным в режиме реального времени, что позволяет оперативно скорректировать протоколы. Более того, исследователи могут воссоздать рабочий процесс программно для просмотра смоделированных процессов или определения вариантов улучшения средств технологического контроля. Это даст возможность исключить необходимость проверки данных вне технологического процесса. И наконец, такие изменения могут значительно сократить сроки производства.

### Планы на 2021 год

Пандемия COVID-19 предоставила возможность биотехнологической отрасли определить области, на которых нужно сконцентрировать свое внимание и ресурсы для достижения большей гибкости и эффективности. 2021 должен стать годом усердной реализации полученных нами на практике уроков, чтобы четко понять, какого уровня мы способны достичь. ▣

# SARTORIUS

#### Контактная информация:

**ООО «Сарториус Стедим РУС»**

Тел.: +7 (812) 327-53-27,

Тел.: +7(495)748-16-13,

russia@sartorius.com,

www.sartorius.com







a Hyve event

**Международная  
выставка оборудования,  
сырья и технологий  
для фармацевтического  
производства**

**23-26  
НОЯБРЯ  
2021**

Россия, Москва  
МВЦ «Крокус Экспо»

**ПОЛУЧИТЕ  
БЕСПЛАТНЫЙ БИЛЕТ  
НА САЙТЕ  
ПО ПРОМО-КОДУ:**

**pha21print**

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



Реклама



## GEA flexChange: свобода быть эффективным

**С**овременное биофармацевтическое предприятие – это сложный организм, четкую работу которого обеспечивает совершенная система взаимосвязанных элементов. Сегодня уже практически невозможно представить себе такое предприятие без современного и высокоэффективного сепаратора – сердца процесса разделения. Будь то производство моноклональных антител или ферментных препаратов, вакцин или антибиотиков, компонентов плазмы крови или гормонов, правильно подобранная система сепарации позволит не только эффективно выполнить важнейшую технологическую задачу, но и существенно повысит выход продукта, обеспечит его чистоту и высокое качество, а значит и кардинальным образом отразится на повышении экономических результатов работы предприятия.

### **Фармацевтические сепараторы GEA – это новая эра фармацевтического производства**

Бескомпромиссный уровень гигиены, надежность и высокая продуктивность являются основными требованиями, предъявляемыми к современному фармацевтическому производству, но при этом каждый производственный этап и операция отличаются друг от друга и требуют особого индивидуального подхода.

Ориентируясь на потребность производителей в технологиях сепарирования, эксперты GEA разработали решение, позволяющее достичь нового уровня производства. Десятилетия практического опыта были воплощены в новой линейке фармацевтических сепарационных модулей, работающих по принципу plug&produce (англ. «подключай и производи») и идеально соот-

ветствующих как стандартизированным, так и специальным требованиям индустрии.

### **Мир не стоит на месте, и мы изменяемся вместе с ним и с GEA flexChange. А вы готовы к переменам?**

В условиях растущего и быстро меняющегося фармацевтического рынка помимо основных требований, предъявляемых к сепарационному оборудованию, все большее значение приобретают гибкость и взаимозаменяемость машин в ситуации, когда требуется быстрая адаптация производственных условий к новым реалиям и запросам.

Возможно ли создать мультифункциональный фармацевтический сепаратор? Одну машину для всех видов продуктов? Одинаково эффективную для любого процесса? С оптимальным выходом цен-

ной субстанции при любом содержании твердого вещества? На все эти вопросы GEA отвечает: да! Благодаря революционной концепции GEA flexChange один сепарационный модуль совместим с тремя различными типами барабана и заменяет три фармацевтических сепаратора, сертифицированных согласно стандартам ASME BPE!

Три сменных барабана обеспечивают максимальную гибкость и адаптивность оборудования к различным производственным задачам и демонстрируют высокую эффективность на разных продуктах с концентрацией твердой фазы в диапазоне 1 – 30 об.%. Такая гибкая машина способна превратить статичную производственную линию в multifunctionальную. Производители легко и быстро переключаются на выпуск нового продукта, в то время как одна-единственная центрифуга покрыва-

ет сразу несколько процессов и демонстрирует оптимальную эффективность на любых продуктах и для разных объемов сырья.

Такое решение позволяет, в частности, значительно снизить инвестиционные затраты для производства, где сепарацию применяют сразу на нескольких технологических этапах. Например, технологический цикл производства некоторых видов гормонов начинается со сбора клеточной биомассы и ее последующей многоэтапной промывки. Такой процесс предусматривает, как правило, установку сепаратора соплового типа, позволяющего переработать продукт с высокой концентрацией клетки (до 10 – 30 об.%).

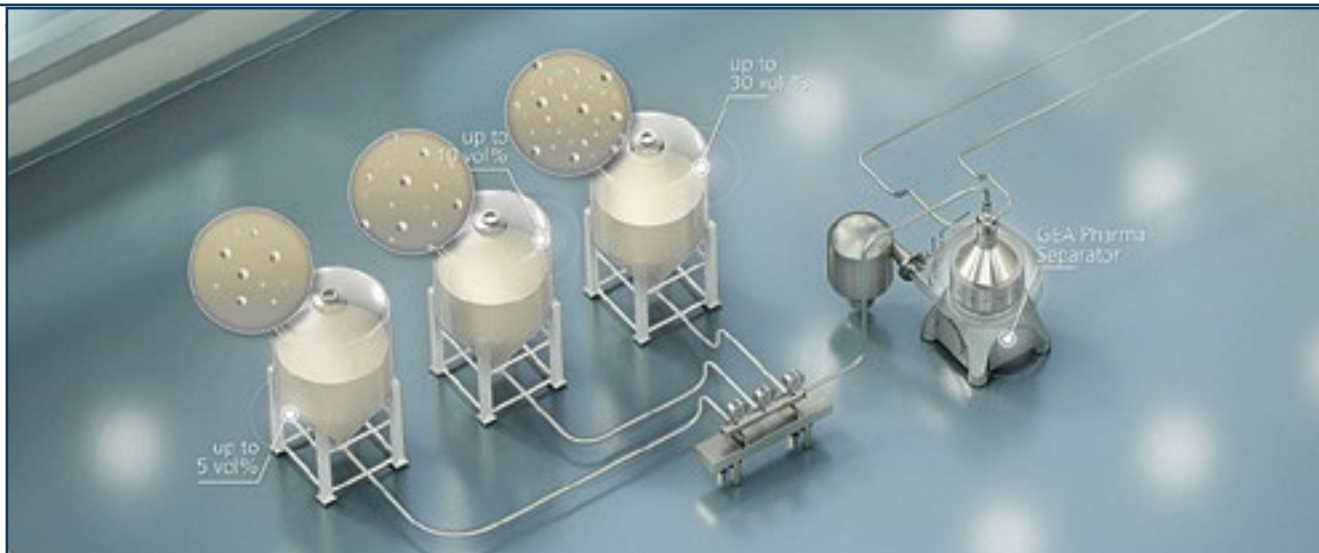
На этом технологическом этапе идеален **сопловый барабан flexiCon**. Клеточная биомасса непрерывно отделяется от культуральной жидкости в пакете тарел-

лок и без остановок выводится из барабана сепаратора через сопла. Ранее настройки форсунок нужно было предустанавливать еще до начала процесса сепарирования и, в случае изменения концентрации клеток в продукте, сопла необходимо было перенастраивать, что влекло за собой неизбежную потерю ресурсов и времени. Современная модель сепаратора уже оснащена совершенно новой системой GEA flexiCon. С ней получать высокоточные результаты, обрабатывая продукты с высоким содержанием сухих веществ, стало проще, чем когда бы то ни было, и все благодаря функции регулирования настройки сопел. Эта функция обеспечивает превосходные результаты сепарирования и не требует остановки процесса для замены форсунок. Тщательно регулируя процесс, можно четко контролировать концентрацию готовой



*Правильно подобранная система сепарации позволяет кардинально повысить эффективность производства вакцин и других препаратов*





Всего один сепаратор специальной конструкции заменяет несколько машин и позволяет работать с продуктами разной концентрации

суспензии продукта на выходе даже при изменяющейся концентрации продукта на входе. Рабочие параметры сопел можно автоматически настроить с помощью блока управления HMI посредством изменения противодавления. Такая настройка возможна непосредственно во время непрерывной сепарации продукта, что гарантирует высочайшую производительность и точность разделения.

В то же время на последующих этапах процесса – отделения и промывки телец включения, сепарирования протеиновых частиц – концентрация твердой фазы значительно снижается и составляет от 2 до 10 об.%. Именно на этом этапе для нас важно сочетание эффективного разделения, большой площади осветления и системы эффективного удаления твердой фазы. С такой задачей отлично справится сепаратор-кларификатор. Тип барабана можно подобрать в зависимости от специфики продукта, ведь ассортиментный ряд GEA предлагает вам свободу выбора от 20 000 до 400 000 м<sup>2</sup> поверхности осветления. Более тонкая очистка с **барабаном highSigma** или более производительное сепарирование с **барабаном highVol** – что бы вы ни выбрали, максимальный выход продукта и высочайшая эффективность процесса гарантированы!

### В концепции GEA flexChange все три варианта барабанов доступны к использованию с одной машиной!

Согласитесь, такое решение – отличный стимул к развитию предприятия: всего одна компактная машина позволяет осуществлять быструю смену продукта с минимальными модификациями оборудования и затратами на валидацию. Большое значение имеет и экономия площади, особенно если машину устанавливают в «чистом помещении». А оптимальный вариант исполнения и комплектации сепарационного модуля вы можете выбрать самостоятельно, исходя из специфики и условий производства, ведь все три варианта доступны как в гигиеническом, так и в асептическом исполнении.

Помимо технологической эффективности оборудования, для фармацевтического производства огромное значение имеет биологическая безопасность машины. Для многих процессов биофармацевтических производств центрифуга должна не только идеально очищаться, но и стерилизоваться в герметичной изолированной системе. GEA обеспечивает стерилизацию таких центрифуг в соответствии с требованиями FDA. Стерилизация сепараторов производится посредством обработки острым паром под давлением

### Фармацевтические сепараторы серии GEA ASEPTIC

созданы в соответствии со строжайшими гигиеническими стандартами для процессов, требующих высочайшего уровня стерильности.

Эта серия сепараторов в асептическом исполнении знаменует собой новую веху в фармацевтическом производстве: модельный ряд сепарационных установок создан специально, чтобы сделать асептическое производство простым и доступным.

Уникальные центрифуги производятся в соответствии со стандартами ASME BPE (стандарты Американского общества инженеров-механиков для биотехнологического оборудования). Они отвечают наивысшим требованиям, предъявляемым к гигиене, и предусмотрены для процессов безразборной стерилизации SIP (англ. Sterilizing-In-Place) и мойки CIP (англ. Cleaning-In-Place).

Циклы мойки и стерилизации выполняются автоматически и управляются программируемым логическим контроллером. Запрограммированная последовательность операций может корректироваться в соответствии с условиями производства.

**Фармацевтические сепараторы серии GEA PURE:** исключительная гибкость вашего производства.

С новыми центрифугами серии pure технологические решения создаются в соответствии с потребностями производителя. Исключительную гибкость и вариативность процессов производства обеспечивают многочисленные комбинации наборов опций и настроек оборудования.

Оборудование оснащается функциями CIP, стерилизации, а также различными вариантами GMP-пакета по запросу заказчика. Для максимально эффективного освоения инвестиций каждый из параметров может быть в дальнейшем модернизирован в соответствии с более высокими гигиеническими стандартами.

Одно из важнейших требований производителя фармацевтических препаратов – строгое соответствие оборудования правилам cGMP. Компания GEA предоставляет полный пакет валидационных услуг и сертификатов – от базового до «продвинутого», объем которых может варьироваться в зависимости от пожеланий заказчика. Все материалы сертифицированы в соответствии с требованиями FDA, а качество обработки поверхностей всех деталей, контактирующих с продуктом, соответствует  $Ra \leq 0,5 \mu m$ .

Сепарационные модули, представленные в сериях aseptic и pure, по умолчанию проходят все этапы испытаний в соответствии со строжайшими стандартами GEA на заводе-производителе в г. Эльде (Германия), поэтому доставляются заказчику уже полностью готовыми к интеграции в производство.



Максимальная гибкость и эффективность производства с фармацевтическими сепараторами GEA flexChange

при температуре 121 °С. Продолжительность стерилизации зависит от типа и патогенности микроорганизмов и других производственных условий. По окончании стерилизации сепаратор наполняется стерильным воздухом для охлаждения и создания защитной стерильной атмосферы внутри машины до следующего производственного цикла. Стерилизация предотвращает перекрестное обсеменение продуктов и производственных сред, обрабатываемых в одной машине, а герметичность сепаратора (биоизоляция) предотвращает попадание опасных микроорганизмов во внешнюю среду. На сегодня уже более 800 паростерилизуемых сепараторов GEA успешно работают во всех уголках мира на самых сложных процессах.

**Новую концепцию GEA уже опробовали и высоко оценили наши заказчики. Вот их первые отзывы:**

- «Это именно то, что мы искали. Мы получили максимальную гибкость в работе»

- «Эта концепция позволила нам выйти на новый уровень производства»

- «Теперь мы способны значительно повысить производительность предприятия на существующих производственных мощностях»

Десятилетиями проверенное качество, технологические инновации и ноу-хау, неизменная забота о клиенте и истинно бережное отношение к продукту – вот то, что мы вложили в новую концепцию GEA flexChange. Вы заботитесь о здоровье людей – мы заботимся о вас. ■



**Контактная информация:**

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

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





Юлия Любунь, Руководитель отдела качества и стандартов GxP, ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

## Практический опыт в проектировании производства иммунобиологических препаратов

**Юлия Любунь,**  
Руководитель отдела качества  
и стандартов GxP,  
ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

**Н**а сегодня тема проектирования производства медицинских иммунобиологических препаратов (далее МИБП) становится все более актуальной и востребованной. Пандемия COVID-19 заставила фармацевтическую отрасль во всем мире в кратчайшие сроки переориентироваться на создание новых разработок и технологий по производству вакцин. Возникла острая необходимость в поиске возможностей по проектированию и открытию новых производственных

участков по выпуску МИБП. Как известно, технологию любого лекарственного средства, в том числе вакцин, разрабатывают в лабораторных условиях с последующим переносом в промышленные масштабы (масштабирование). И здесь немаловажная роль отводится представителям проектно-инжиниринговых компаний и специалистам в области как биотехнологии, так и проектирования.

Начнем с определения, что такое МИБП и какова специфика их производства. МИБП – это вакцины, анатоксины, иммуноглобулины, сыворотки, бактериофаги и другие лекарственные средства, предназначенные для использования в медицинской практике с целью специфической профилактики

инфекционных болезней (Приказ МЗ Украины № 426 от 26.08.2005 в редакции Приказа МЗ Украины № 460 от 23.07.2015 «Порядок проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов про внесение изменений в регистрационные материалы в течение действия регистрационного удостоверения»). К биологическим препаратам относятся также аллергены, цитокины, моноклональные антитела, пробиотики, интерфероны и другие лекарственные средства, которые применяют в медицинской практике для лечения или диагностики.



Каждую группу МИБП выпускают по индивидуально разработанной технологии с применением биологических процессов и материалов, таких как живые микроорганизмы (вирусы, бактерии), культуры клеток, кровь или плазма крови и т.п. В связи с изменчивостью (вариабельностью) технологического процесса производства биологических препаратов необходимо строго соблюдать нормативные требования по их производству и обеспечению условий для выпуска качественной продукции.

**В процессе проектирования производств иммунобиологических препаратов следует руководствоваться следующими нормативными документами:**

- Руководство GMP EU, Часть 1, 2
    - Приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств»
    - Приложение 2 «Производство биологических действующих веществ и биологических лекарственных препаратов»
    - Приложение 5 «Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения»
  - Руководство ISPE «Biopharmaceutical Manufacturing Facilities»
  - Руководство ISPE «Sterile Product Manufacturing Facilities»
  - Серия технических докладов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов
  - Рекомендации ВОЗ по биологической безопасности и т.д.
- В качестве исходных данных для начала работ по проектированию заказчик предоставляет Техническое задание на разработку проектной документации или Спецификацию требований пользователя (URS) на проект. Ключевая информация со стороны заказчика для начала разработки раздела «Технологические решения» проектной документации:
- Перечень наименований продукции, мощность производства (л/год, млн шт./год, млн доз/год и т.д.), вид первичной упаковки.
  - Сведения о существующем производстве или участке под застройку и планировочных ограничениях.

Таблица.

Сравнительная характеристика основных стадий технологического процесса для лекарственного средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП) и лекарственного средства на основе синтетических АФИ

№ п/п	Основные стадии технологического процесса	Лекарственные средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП)	Лекарственные средства на основе синтетических АФИ
1.	Приготовление питательных сред/получение культуры клеток и т.д.	Да	Нет
2.	Подготовка посевного материала	Да	Нет
3.	Культивирование микроорганизмов	Да	Нет
4.	Выделение целевого продукта	Да	Нет
5.	Очистка целевого продукта	Да	Нет
6.	Фильтрация, сорбция (если предусмотрено)	Да	Нет
7.	Розлив в контейнеры «in bulk» (если предусмотрено)	Да/нет	Нет
8.	Формуляция раствора (сведение компонентов, добавление вспомогательных веществ), фильтрация	Да	Да
9.	Розлив (флаконы, ампулы, шприцы)	Да	Да
10.	Лиофилизация	Да/нет	Да/нет
11.	Термическая стерилизация в первичной упаковке	Нет	Да/нет
12.	Инспекция	Да	Да
13.	Маркировка, упаковка	Да	Да

- Особые условия относительно хранения сырья, материалов, полупродукта, готовой продукции.
- Описание технологии производства каждого иммунобиологического препарата из заявленного к производству перечня и/или блок-схемы технологических процессов. Так как заказчик является «держателем» технологии, на этапе разработки и согласования Технического задания необходимо детально описать технологию производства того или иного препарата, поскольку специфика иммунобиологических препаратов требует индивидуального подхода.
- Информация об уровне биологической безопасности (BSL-1, BSL-2, BSL-3, BSL-4). Данная информация является определяющей в отношении уровня изоляции, который необходим для безопасной работы с организмами, относящейся к разным группам риска согласно рекомендациям ВОЗ.
- Предполагаемый перечень технологического оборудования с учетом CIP/SIP-станций или информация о применении одноразовых технологий.
- Предполагаемый перечень лабораторного оборудования.
- Предполагаемый режим работы предприятия (количество рабочих дней в году, количество смен в сутки, количество часов в смену).
- Информация о разработке принципиальных схем получения, хранения и распределения воды очищенной, воды для инъекций, принципиальных схем подготовки вентиляционного воздуха (HVAC), сжатых газов.
- Информация о складских помещениях и назначении – основное хранение сырья, материалов, готовой продукции или суточный запас, температурные режимы хранения.

**Перед началом разработки проектно-планировочных решений первостепенными задачами для проектной организации являются:**

1. Разработка аппаратурной схемы на основе технологии производства МИБП.
2. Разработка программы производства.

Только после согласования с заказчиком аппаратурной схемы и программы производства начинается разработка проектно-планировочных решений производственного участка или корпуса, которые должны быть основаны на особенностях технологии МИБП и требованиях GMP.

В таблице приведена сравнительная характеристика основных стадий технологического процесса для лекарственного средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП) и лекарственного средства на основе синтетических АФИ.

Сравнивая основные стадии технологического процесса для МИБП и других лекарственных средств, можно сделать вывод, что общей стадией технологического процесса, которая объединяет подход к производству и соответственно проектированию той и другой группы препаратов, является стадия формуляции раствора, далее розлив, где необходимы лиофилизация, инспекция, маркировка и упаковка.

**В зависимости от специфики технологии МИБП в процессе разработки концептуальных решений производственный участок должен состоять из нескольких блоков, например:**

- приготовления питательных сред и вспомогательных материалов;
- культивирования клеток-продукта;
- выделения целевого продукта;
- очистки целевого продукта;
- формуляции и розлива в асептических условиях;

- маркировки и упаковки.

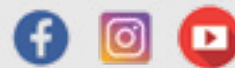
В каждом отдельном случае в зависимости от технологии следует учитывать: уровень биологической безопасности (BSL), необходимость организации «чистой» и «заразной» зон, соответствующий класс чистоты помещений, потоки персонала и материалов, тип оборудования, которое позволит осуществлять технологический процесс в «закрытом» или «открытом» состоянии. Выбор бокса биологической безопасности зависит от вида необходимой защиты, а именно – защиты персонала от микроорганизмов групп риска 1 – 4, защиты препарата, защиты персонала от радионуклидов и летучих токсичных химикатов или при сочетании этих видов, применения изолирующих технологий. При проектировании необходимо обеспечить блок помещений «заразной» зоны автономной системой вентиляции, а также автономной системой подготовки и распределения воды очищенной и воды для инъекций.

На сегодня в референциях компании «ИНЖЕНИУМ ГРУПП» уже есть несколько реализованных проектов организации новых участков по производству вакцин, рекомбинантных белков, аллергена для диагностики туберкулеза и моноклональных антител. ■



**Контактная информация:**

**ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»**  
 07400, Украина, г. Бровары,  
 ул. Гагарина, 16, оф. 47-48  
 Тел.: +38 (067) 576-05-07  
 info@engenum.pro



@engenum.pro



## Одноразовые системы для биотехнологической отрасли. В фокусе – мешки для хранения и транспортировки MDI



**В**се больше компаний в биофармацевтической отрасли переходят на использование одноразовых систем для разработки, а также производства широкого спектра вакцин, терапевтически важных белков и моноклональных антител. Биофармацевтические процессы включают различные этапы с множеством промежуточных продуктов, причем на каждом этапе условия и назначения процессов могут отличаться. Одноразовые системы обеспечивают массу преимуществ, позволяют снизить объем капиталовложений, а также повысить гибкость процессов благодаря отказу от таких дорогостоящих и трудоемких процедур, как CIP/SIP и валидация систем из нержавеющей стали многократного использования.

Одноразовые системы не только упрощают процессы непрерывного производства, но и позволяют работать с различными продуктами, такими как антитела, белки, вакцины и т. д., на одном участке. Это обусловило более быстрый выход новых биофармацевтических препаратов на рынок, что способствует росту отрасли в целом.

Одноразовые системы включают в себя широкий спектр полимерных компонентов: устройства для мембранной фильтрации, мешки, разъемы, фурнитура и пр. Компания MDI предлагает широкий спектр гамма-облученных одноразовых систем для различных применений в биофармацевтической и фармацевтической отраслях. Они представляют собой как простые системы для хранения и переноса сред и лекарственных средств, так и более сложные одноразо-

вые линии для розлива с отдельными соединениями для трубок и мешками для сбора увлажняющих жидкостей.

Одноразовые системы для хранения и транспортировки позволяют решить все функциональные проблемы и обеспечить более строгое соблюдение нормативных требований.



### Мешки AseptiBag Gold

**Мешки AseptiBag Gold изготовлены из пленки AseptiFlex-D и обладают такими преимуществами:**

- долгосрочное хранение носителей;
- стабильность при низкой (до -20 °C) температуре;
- повышенная прочность и гибкость.

**Мешки AseptiBag Gold используются для таких критических этапов биофармацевтического производства, как:**

- длительное асептическое хранение стерильных сред, буферов и лекарственных веществ при низкой температуре;
- перенос стерильных сред в биореакторы;
- передача промежуточных продуктов между участками процесса;
- асептический перенос лекарственной субстанции на производственные предприятия.



### AseptiBag Gold 3D (объемные мешки)

Мешки AseptiBag Gold 3D от компании MDI являются надежными одноразовыми решениями для применения в биофармацевтической сфере в целях хранения и переноса стерильных сред, промежуточных продуктов, стерильных буферов с широким диапазоном pH, стерильных лекарственных веществ и составов.

**Мешки AseptiBag Gold 3D используются для таких критических этапов биофармацевтического производства, как:**

- длительное асептическое хранение стерильных сред, буферов и лекарственных веществ при низкой (до -20 °C) температуре;
- перенос стерильных сред в биореакторы;
- передача промежуточных продуктов между участками процесса;
- асептический перенос лекарственной субстанции на производственные предприятия. □



#### Контактная информация:

ООО «ЛАБ-СЕРВИС»,  
Украина, 02002, г. Киев,  
а / я 138, просп. Броварской, 5 И  
Тел.: +38 (067) 345-82-25,  
+38 (044) 355-17-51  
<http://lab-service.ua>





**МЕЖДУНАРОДНАЯ ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ**

**Индустрия 4.0:**  
Мультипартикулярные системы (MUPS):  
рецептуры, технологии,  
оборудование

Виртуальное событие года  
в фармацевтической отрасли!

**12 мая**  
**2021 года**  
**11:00 – 13:00 (GMT+2)**  
**на Вашем рабочем месте!**



Присоединяйтесь!  
Join us!



## Международная конференция «Мультипартикулярные системы (MUPS): рецептуры, технологии, оборудование»

**В** последние десятилетия мультипартикулярные системы привлекают внимание разработчиков фармацевтической продукции благодаря своему огромному потенциалу в качестве системы доставки лекарственных средств широкого спектра применения. Данная форма имеет ряд преимуществ: отсутствие «скачков» дозы, более низкий риск местного раздражения, стабильность и удобство в применении для пациентов, а также обеспечиваемое преимущество по сравнению с продукцией конкурентов.

При подготовке программы данного мероприятия редакция журнала «Фармацевтическая отрасль» пообщалась с представителями некоторых фармацевтических предприятий по поводу реальной ситуации с мультипартикулярными системами в Украине и соседних странах. Оказалось, что все компании изучали или продолжают изучать возможности этих лекарственных форм, поскольку данная тема актуальна, и, кроме того, это будущее фармацевтической отрасли. Некоторые респонденты отметили возможные сложности производства, дороговизну исследований, трудности разработки и утверждения регистрационного досье и пр. Редакция пригласила ведущих спикеров по мультипартикулярным системам из разных стран, чтобы помочь читателям разобраться во всех аспектах данных систем доставки лекарственных средств.

Конференцию открыл **Валентин Могилюк**, к. фарм. н., научный сотрудник группы фармацевтического инжиниринга Королевского Университета Белфаста (Северная Ирландия). В рамках презентации спикер сфокусировался на том, как за последние несколько лет изменилась ситуация с данной системой доставки лекарственных средств в мире и в нашем регионе в частности. Также д-р Могилюк рассказал, каким минимальным парком оборудования должен обладать производитель для начала разработки мультипартикулярных систем (подробнее читайте на стр. 42).

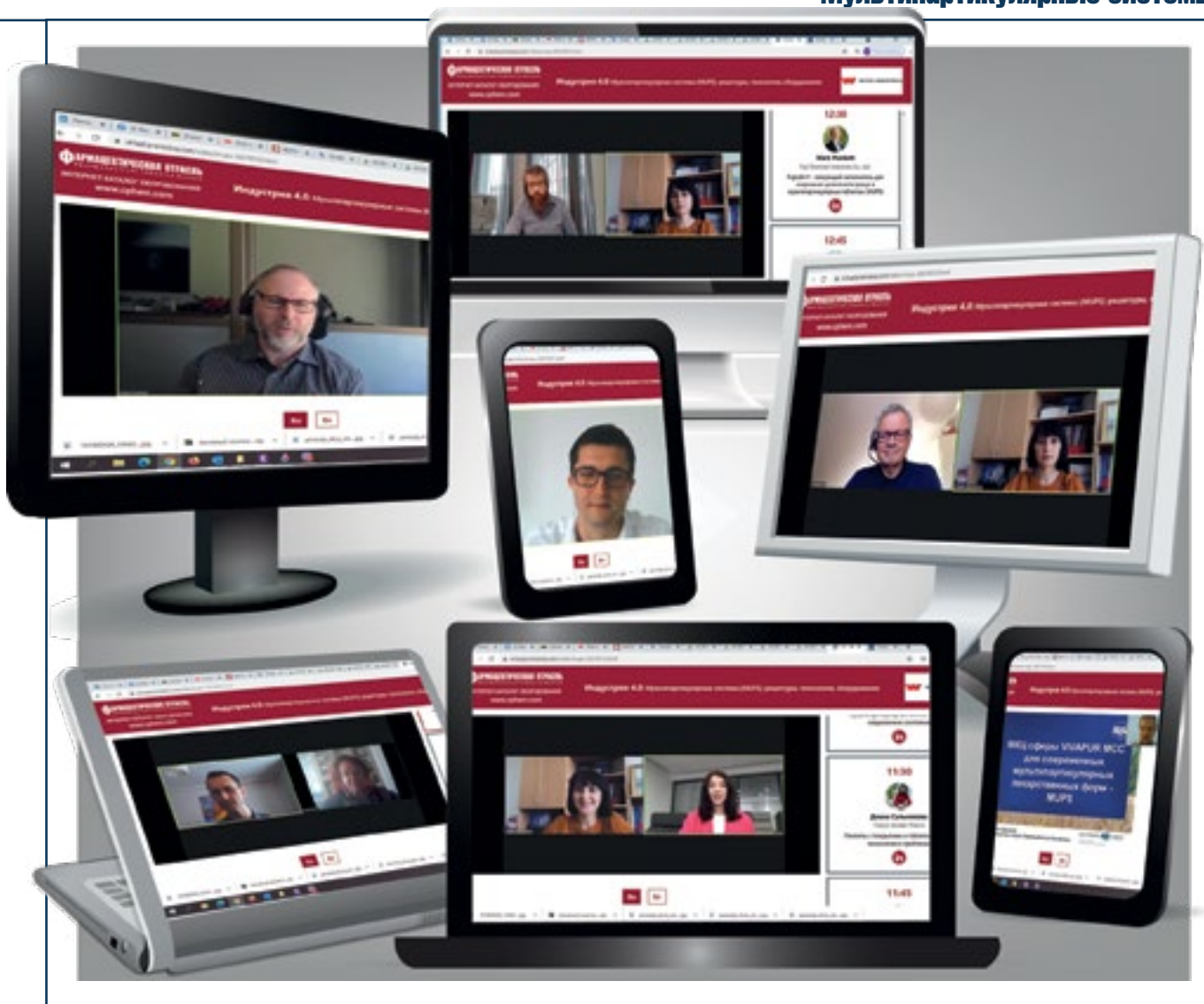
От теории и исторического экскурса к практике. Спикеры **Диана Сальникова** и **Мэгги Чжан** (компания Tianjin Holder Pharm) рассказали об особенностях и сложностях разработки пеллет с нанесенным покрытием и последующим их таблетированием как о варианте мультипартикулярной системы. В качестве case study был рассмотрен препарат на основе магния эзомепразола (подробнее читайте на стр. 58).

Несколько лет назад ВОЗ рекомендовала производителям фармацевтической продукции перейти от выпуска жидких лекарственных форм к твердым для использования в педиатрии – одной из основных сфер применения мультипартикулярных таблеток. Теме их применения у самых маленьких пациентов были посвящены не-

сколько докладов данной конференции. В частности, в презентации д-ра **Норберта Пёллингера**, руководителя отдела фармацевтических разработок (компания Glatt), были подробно проанализированы недостатки применения простых в производстве стандартных таблеток для детей. Также докладчик подчеркнул преимущества мультипартикулярных систем: возможность точного дозирования, простота применения для пациента, маскировка вкуса, с чем не всегда справляются ароматизаторы, и пр. (подробнее читайте на стр. 48).

Далее к конференции присоединился **Клаудио Лоренцини** (IMA Group). Решения этой компании давно известны специалистам как по жидким, так и твердым лекарственным формам. Будучи в какой-то степени тренд-сеттером среди поставщиков технологических решений, специалисты компании не могли обойти такую интересную тему, как мультипартикулярные системы, и поделились результатами своего исследования о влиянии системы подачи и других технических параметров таблет-пресса PREXIMA на процесс производства мультипартикулярных таблеток (подробнее читайте на стр. 52).

Следующая компания-спикер знакома нашим читателям не только по публикациям в журнале. Многие фармацевтические компании наверняка сотрудничают с



ними уже в течение длительного времени. **Дмитрий Бритгал**, руководитель отдела компании «Реттенмайер Рус», которая продвигает и занимается сбытом продукции JRS Pharma, представил решения для современных мультипартикулярных лекарственных форм (подробнее читайте на стр. 62).

Данная конференция ознаменовалась и новыми компаниями для нашего региона. Впервые на нашей платформе свою презентацию представила компания Fuji Chemicals – ведущий производитель активных фармацевтических ингредиентов, имеющий более чем 65-летний опыт работы. Компания предлагает уникальные наполнители для пероральных твердых лекарственных форм, такие как Neusilin®, Fujicalin®, F-MELT® и пр. В рамках

презентации **Марк Планкет** остановился на аспектах использования Fujicalin® в качестве связующего компонента в гранулах для производства мультипартикулярных систем (подробнее читайте на стр. 68).

Еще один новичок в программе – компания Veneo, которая производит galenIQ™ – многофункциональный ряд водорастворимых наполнителей-связующих в соответствии с требованиями cGMP, предъявляемыми к фармацевтическим наполнителям. galenIQ™ доступен в широком разнообразии средних размеров частиц, морфологии и растворимости и поэтому его активно используют в твердых и жидких лекарственных формах (таблетки, саше, шипучие смеси, пастилки и сиропы). В докладе **Майкл Блэк** остановился на таком

важном вопросе, как использование galenIQ™ при производстве мини-таблеток для применения в педиатрической практике (подробнее читайте на стр. 66).

Надеемся, что представленные в рамках конференции доклады немного развеяли опасения, царящие среди локальных производителей фармацевтической продукции. Мы убеждены, что такие инновационные системы доставки, как мультипартикулярные системы местной разработки и производства, станут доступными для нас, ведь решения уже есть!

Наше следующее мероприятие состоится **15 июля** и будет посвящено инновационным решениям в производстве однокомпонентных таблеток – технологиям и оборудованию. Следите за нашими анонсами. До новых онлайн-встреч! ▣



## Производство и тестирование мультипартикулярных систем: современное состояние

Валентин Могилюк, к. фарм. н. [Valentyn.Mohylyuk@gmail.com](mailto:Valentyn.Mohylyuk@gmail.com)



**П**о прочтении данной публикации Вы получите представление о том, что собой представляют мультипартикулярные системы и какие пероральные лекарственные формы (ЛФ) к ним относятся. Кроме того, мы постараемся устранить путаницу в аббревиатурах, которая произошла вследствие «сложностей» перевода, расскажем об эволюции использования мультипартикулярных ЛФ, их преимуществах и основных методах производства. Отдельно остановимся на передовых методах анализа, которые могут существенно облегчить и ускорить процесс разработки и изучения препаратов сравнения.

### Аббревиатуры и путаница.

#### Положение дел

Англоязычная аббревиатура MUPS (multi-unit pellet-system или multiunit particulate system) довольно часто встречается в научной и научно-популярной фармацевтической литературе для обозначения мультипартикулярных систем. Помимо упомянутых названий используют также синонимичные по значению термины: multiparticulate system, multi-unit systems, multiple unit tablet

(MUT), tablet of multi-unit pellet system (TMUPS) и некоторые другие. Путаницу при использовании сокращения MUPS вносят и названия препаратов производства компании AstraZeneca, инкорпорировавшие в название MUPS® в качестве торговой марки, как, например, таблетки LOSEC® MUPS®, содержащие спрессованные кишечнорастворимые пеллеты омепразола [1]. Дополнительную неразбериху вносит транслитерация подобных названий, результирующая в ЛОСЕК® МАПС®, которая отдаляет причастного к использованию продукта специалиста и потребителя от физического понимания аббревиатуры MUPS/МАПС. Получается, что следуя той же логике, Esomeprazol MUT Sandoz® должен быть преобразован в Эзомепразол МАТ Сандоз®. Разбирая аббревиатуры, трудно обойти стороной такой мировой блокбастер, принадлежащий компании AstraZeneca, как Betaloc® ZOK, именуемый у нас Беталок® ЗОК. Данный препарат также является мультипартикулярной системой и представляет собой пеллеты с пролонгированным высвобождением действующего вещества, спрессован-

ные в таблетку, которая, в свою очередь, покрыта оболочкой, облегчающей проглатывание [2]. В отличие от MUPS, MUT или TMUPS аббревиатура ZOK в данном случае обозначает zero order kinetics, то есть кинетику нулевого порядка, описывая характер высвобождения действующего вещества, а не структурные особенности ЛФ.

К сожалению, в постсоветских странах, долгое время разделявших единую парадигму функционирования фармацевтической отрасли и отставших от передовых западных стран в развитии фармацевтического оборудования и сопряженных технологий, даже сегодня не все специалисты, принимающие участие в разработке и производстве, в достаточной мере знакомы с мультипартикулярными системами. Поэтому не стоит удивляться, что наше медицинское и фармацевтическое сообщество, коммуницирующее с пациентом, не знает или в недостаточной мере владеет информацией об их отличиях и преимуществах. При этом использование очевидных преимуществ мультипартикулярных систем может позволить компаниям выгодно позиционироваться – противопоставить себя и дистанцироваться от конкурентов, выпускаю-





Рис. 1. XStraw® – новый подход, позволяющий дозировать в трубочку твердые частицы (MUPS), которые растворяются при употреблении жидкости через трубочку, тем самым нивелируя трудности и риски, связанные с проглатыванием. Источник <https://d-s.technology/xstraw/>

щих тривиальные ЛФ, или же догнать передового западного конкурента.

### Определение мультипартикулярных систем

Мультипартикулярные системы – это собирательное название ЛФ, из которого следует, что мультипартикулярные системы состоят из отдельных частиц (чаще всего это частицы, близкие к сферической форме, – пеллеты). Важно, что каждая из этих частиц по отдельности ответственна за высвобождение действующего вещества. К мультипартикулярным ЛФ можно отнести саше, капсулы, таблетки, диспергируемые таблетки, орально-диспергируемые таблетки, сухие суспензии и другие формы, в которых содержатся частицы с предопределенным/запрограммированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Например, эти частицы/пеллеты могут обеспечивать маскировку вкуса, пролонгированное или отсроченное высвобождение.

### Преимущества мультипартикулярных систем и подходы к их использованию

Если для матричных таблеток или таблеток, покрытых функциональной оболочкой, профиль высвобождения АФИ зависит от всей ЛФ, то в мультипартикулярных ЛФ полный профиль высвобождения является суммой высвобождения из составляющих ее частиц. Если, например, повреждена кишечнорастворимая оболочка обычной таблетки, то вся

доза АФИ может высвободиться в желудке, что нивелирует эффект принятого препарата и может нанести вред пациенту. Если же в капсуле/таблетке, состоящей из двух-трех сотен пеллет, повреждена кишечнорастворимая оболочка нескольких пеллет, то это существенно не скажется ни на профиле высвобождения АФИ, ни на ожидаемом фармакологическом эффекте. Таким образом, мультипартикулярные системы предоставляют возможность диверсифицировать риски.

Помимо этого мультипартикулярные системы, в которых каждая частица/пеллета ответственна за высвобождение АФИ, позволяют гибко варьировать дозу без изменения профиля высвобождения. Например, капсула, содержащая 100 пеллет и двойную дозу, соответствующую 200 пеллетам, имеет одинаковый профиль высвобождения (при соблюдении «sink conditions»).

Будучи составной частью мультипартикулярных систем, размер частиц/пеллет, как правило, варьирует в диапазоне 100 – 2000 мкм и имеет соответственно достаточно низкую удельную поверхностную площадь в сравнении с порошковыми АФИ, что снижает поверхность контакта с другими АФИ в случае комбинированных ЛФ. Наличие на поверхности частицы функциональной оболочки обеспечивает физическую изоляцию и в принципе нивелирует контакт разных АФИ между собой, устраняя проблемы, связанные с совместимостью и стабильностью АФИ в ЛФ.

Размер частиц/пеллет также имеет немаловажное значение. На сегодня известно, что трудности с проглатыванием твердой пероральной ЛФ являются одной из основных проблем комплаенса. Традиционно это особенно актуально для педиатрической и гериатрической популяционных групп, однако все чаще появляются сведения о существенной доле пациентов среднего возраста, испытывающих неудобства, дискомфорт и даже трудности с проглатыванием. Часто они прибегают к дроблению или раскалыванию таблеток на кусочки, что в подавляющем большинстве случаев не предусмотрено инструкцией к применению. К традиционным подходам решения данной проблемы можно отнести использование альтернативных путей введения, что не всегда удобно или доступно, либо альтернативных ЛФ (капли, сиропы, суспензии и т.п.). Применение последних сопряжено с ассоциированными вкусовыми характеристиками АФИ и возможно за счет применения коррегентов вкуса, конкурирующих за связывание с вкусовыми рецепторами, и предполагает профиль немедленного высвобождения. Однако в большинстве случаев коррегенты вкуса недостаточно эффективны, так как не могут исключить контакт АФИ с вкусовыми рецепторами, поэтому в развитых западных странах мультипартикулярные ЛФ (саше, диспергируемые и орально-диспергируемые таблетки и пр.), содержащие частицы с функциональными маскирующими вкус оболочками,

приобретают все бóльшую популярность [3]. Помимо нанесения на поверхность пеллет функциональных оболочек, препятствующих высвобождению АФИ в ротовой полости и маскирующих таким образом вкус, при производстве пероральных ЛФ обращают внимание и на размер частиц. Поскольку крупные частицы вызывают неприятные ощущения в ротовой полости, при изготовлении таких ЛФ стараются использовать пеллеты меньшего размера [4, 5].

К относительно новому подходу к доставке АФИ в тех случаях, когда вкус можно скорректировать, относят пластиковые трубочки, ограниченные с двух сторон фильтрами и наполненные пеллетами [6]. При потреблении жидкости через такую трубочку пеллеты постепенно растворяются и высвобождают АФИ (рис. 1). Если в случае ЛФ с немедленным высвобождением возникает вопрос в отношении маскировки вкуса, который потенциально может быть решен без применения мультипартикулярных ЛФ, то при пролонгированном или отсроченном/модифицированном высвобождении обойтись без них вряд ли получится, а дробление обычной таблетки изменит профиль высвобождения, фармакокинетику и фармакодинамику препарата.

Относительно недавно на рынке появилось специальное шприц-устройство, которое позволяет объемно дозировать суспендированные частицы/пеллеты [7], тем

самым повышая удобство использования жидких мультипартикулярных ЛФ (рис. 2).

Помимо вышеупомянутых есть категории пациентов с дисфагией, в том числе инсульт-ассоциированной. Дисфагия подразумевает патологические проблемы, связанные с проглатыванием слюны, жидкости или пищи и сопряжена с риском попадания жидкости/частиц в дыхательные пути, что ставит под угрозу здоровье и жизнь пациента. Разработка пероральных ЛФ для снижения рисков у лиц этой категории – серьезный вызов, так как выходит за рамки традиционных подходов и ЛФ. Набирающей популярностью тенденцией для решения данной проблемы является использование желеобразного носителя определенной реологии, который снижает вероятность аспирации, и интеграции в него пеллет с запрограммированным профилем высвобождения [8].

Продвигаясь по пищеварительному тракту вниз от ротовой полости, глотки и пищевода к желудку, необходимо упомянуть другие особенности мультипартикулярных ЛФ, связанных с их размером. Дело в том, что пилорический сфинктер желудка контролирует перемещение содержимого желудка далее в двенадцатиперстную кишку. В ряде научных исследований было установлено, что пеллеты проходят через пилорический сфинктер быстрее и более предсказуемо в сравнении с нераспадающимися таблетками (например, матричными таблетка-

ми, таблетками с оболочками, обеспечивающими пролонгированное или модифицированное/рН-зависимое высвобождение) [9]. Помимо этого матричные таблетки с пролонгированным высвобождением АФИ могут подвергаться деформации под влиянием механического воздействия перистальтических сокращений пищеварительного тракта и соответственно менять профиль высвобождения АФИ и фармакокинетику [10], чего можно избежать, используя мультипартикулярные ЛФ. Таким образом, профиль высвобождения и соответственно фармакокинетический и фармакодинамический профили пеллет более предсказуемы/ воспроизводимы/ надежны.

Принимая во внимание рН, активность пищеварительных ферментов, ферментов-переносчиков, проницаемость стенки кишечника и другие факторы, для современной фармации доставка АФИ в толстый кишечник представляет практический интерес с целью разработки соответствующих препаратов и лечения хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний слизистой оболочки толстой кишки (неспецифический язвенный колит), болезни Крона и онкологических заболеваний. Пероральная доставка АФИ в толстый кишечник – непростая задача и сопряжена с трудно регулируемым временем транзита через предшествующие отделы пищеварительного тракта и недостаточной надежностью высвобождения АФИ именно



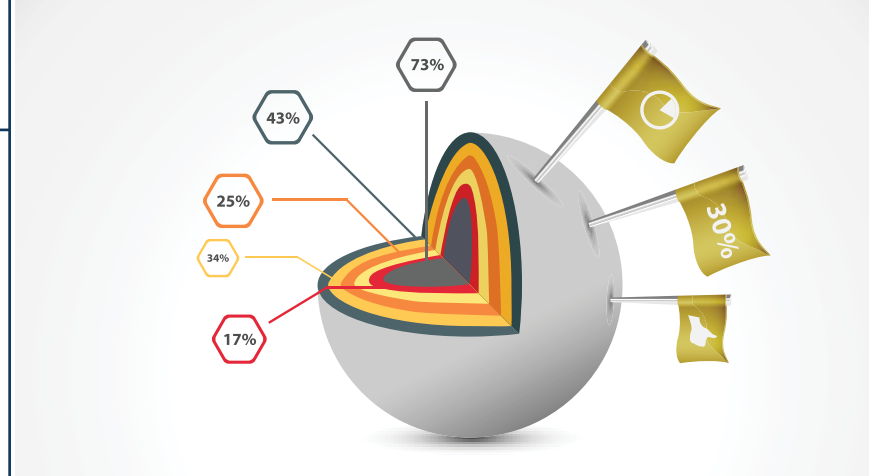
Рис. 2. Специальное шприц-устройство Sympfiny™ компании Röchling Medical, которое позволяет объемно дозировать суспендированные частицы/пеллеты

в толстом кишечнике. Известен пример, когда триггерные механизмы высвобождения АФИ срабатывали не для каждой принятой таблетки препарата, предназначенного для доставки в толстый кишечник. В этой связи мультипартикулярные ЛФ могут оказаться более надежными как с точки зрения предсказуемости транзита через пищеварительный тракт, так и вследствие диверсификации риска за счет количества частиц, ответственных за высвобождение всей дозы препарата.

### О пеллетах и методах их производства

Пеллеты являются наиболее распространенными составляющими мультипартикулярных ЛФ, поэтому важно понять, почему они получили столь широкое распространение. Пеллеты – это частицы со сферической или, точнее сказать, с близкой к сферической формой и относительно небольшим диапазоном размеров (рис. 3). Такая форма позволяет достаточно легко рассчитать приблизительную поверхностную площадь и объем частицы. Поскольку основными механизмами высвобождения АФИ из пеллет являются диффузия, осмос и эрозия, расчетные значения поверхностной площади и объема частиц в комбинации с функциональным покрытием определенной толщины или определенным матрицеобразователем позволяют программировать высвобождение АФИ.

По структуре пеллеты могут быть матричного, резервуарного (с функциональной оболочкой) или комбинированного типа. В матричных пеллетах АФИ равномерно распределен в матрицеобразователе. Такие пеллеты производят с помощью метода прямой пеллетизации: экструзии-сферонизации, роторной грануляции или грануляции с высоким усилием сдвига, предполагающей последующее фракционирование. Пеллеты резервуарного типа получают путем нанесения функциональной оболочки на АФИ-содержащее ядро. Наиболее распространенным методом производства таких пеллет является нанесение по-



крытий в коатерах псевдооживленного слоя [11]. Однако следует учесть, что размер ядер существенно влияет на порошковую реологию и, как следствие, на процесс нанесения оболочек в псевдооживленном слое [12].

Как правило, АФИ-содержащие ядра получают посредством нанесения растворов/суспензий АФИ на стартовые ядра также в коатерах псевдооживленного слоя. Материал стартовых ядер имеет важное значение и увеличивает возможности разработки пеллет, позволяя влиять на профиль высвобождения АФИ, биодоступность, а также преодолевать некоторые патентные ограничения. На рынке доступны стартовые пеллеты, изготовленные из сахарозы, микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), маннитола, изомальта, ксилитола, смеси кальция гидрофосфата и МКЦ (80:20), винной кислоты, карнаубского воска и кремнезема [13].

Так как мультипартикулярные таблетки (спрессованные в таблетку пеллеты; рис. 4) являются одной из самых популярных групп мультипартикулярных систем [14], отдельно не-

обходимо остановиться на аспекте влияния таблетирования на целостность пеллет. Как упоминалось выше, пеллеты могут быть матричные и резервуарные. В случае матричных пеллет (впрочем, как и таблеток) профиль высвобождения зависит от соотношения поверхностной площади к объему [15, 16], поэтому при изменении данного соотношения в процессе таблетирования профиль высвобождения также изменяется. У резервуарных пеллет профиль высвобождения преимущественно определяется свойствами и толщиной функциональной оболочки, через которую за счет диффузии и/или осмоса происходит высвобождение АФИ. Соответственно повреждение функциональной оболочки приводит к преждевременному высвобождению АФИ [17]. Помимо этого спрессовываемые пеллеты могут склеиваться между собой, и этого эффекта также необходимо избегать. В то время как пеллеты, покрытые одними функциональными полимерными оболочками, относительно нечувствительны к таблетированию [18], к другим необходимо применять подходы, нивелирующие эффект меха-

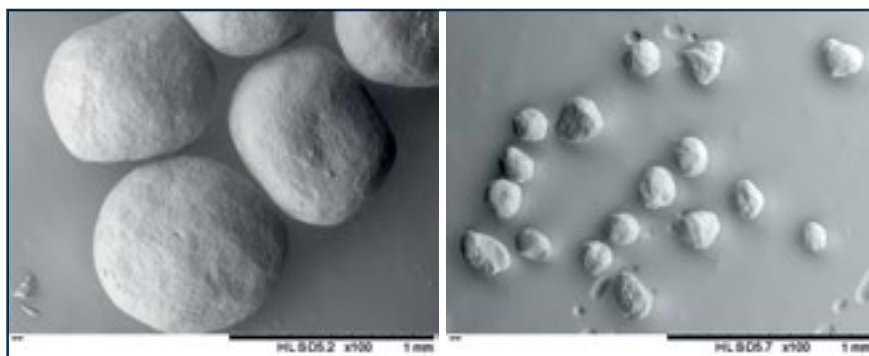


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия стартовых ядер пеллет различного размера



нического воздействия таблетирования. Нанесение на пеллеты дополнительного защитного слоя, который претерпевает деформацию и при этом исключает деформацию нижележащих слоев пеллет, на сегодня представляется наиболее перспективным и набирающим популярность подходом [19].

### Инновационные методы анализа

Методов анализа/тестирования мультипартикулярных систем и пеллет достаточно много, поэтому остановимся на тех, которые появились и/или начали применяться в данном контексте в последние годы и вызвали интерес у автора данной статьи.

Как упоминалось выше, оцифровываемые геометрические характеристики пеллет очень важны для разработки, в частности, для расчета размера (в том числе распределения по размеру), поверхностной площади, объема, последующего определения соотношения поверхностной площади к объему, количества функционального полимера для нанесения на поверхность пеллет и достижения целевых характеристик продукта. С этой целью обычно используют световые микроскопы и мануальное измерение размера пеллет. На сегодня подобные измерения можно осуществлять с помощью цифрового микроскопа, что позволяет ускорить процесс измерения на несколько порядков, использовать образцы относительно больших размеров и, что немаловажно, исключить влияние человеческого фактора (рис. 5).

В контексте мультипартикулярных систем (например, мультипартикулярных таблеток и составляющих их пеллет) при исследовании как инновационного препарата/препарата-сравнения, так и образцов в процессе разработки собственного продукта важно понимать структуру ЛФ. В последние годы набор «инструментов», позволяющих изучать структуру, значительно расширился.

Все чаще для изучения микроструктуры используют такой неdestructивный метод анализа, как микрокомпьютерная томография, с помощью которой можно опреде-



Рис. 4. Мультипартикулярные таблетки (спрессованные в таблетку пеллеты) – одна из групп мультипартикулярных систем. Фото компании Korsch AG



лить количество, размер и размещение пеллет в мультипартикулярной таблетке [20] или изучить микроструктуру отдельно взятых пеллет [21]. Существующее на сегодня программное обеспечение позволяет оцифровать (точность зависит от разрешающей способности – размера вокселя) объем структурных элементов или пустот, а полученные данные коррелируют с результатами, полученными при использовании других физических измерений [21].

Деструктивные методы анализа, такие как изучение срезов пеллет под световым (рис. 6) [21, 22] или электронным микроскопом [23] для получения визуальной информации о структуре частиц, все так же широко используются и, по всей видимости, еще долго будут базовыми методами анализа.

Однако в последнее время начали очень быстро развиваться инкрементальные подходы, совмещающие в себе помимо визуального анализ компонентов/элементов на поверхности срезов с помощью рамановской, лазерной прямой инфракрасной (Laser Direct Infrared – LDIR; рис. 7) или энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (energy-dispersive X-ray spectroscopy – EDX) [24, 25].

Одним из новых интересных подходов является визуализация высвобождения АФИ в ультрафиолетовом и видимом спектрах с поверхности ЛФ, как то таблетка или даже пеллета, в ходе теста «растворение» [26]. Подобного рода исследования позволяют получить интересные данные и понять механизм высвобождения АФИ.

Как при разработке, так и при рутинном контроле пероральных ЛФ невозможно обойти стороной традиционные фармакопейные подходы по исследованию профиля высвобождения. В контексте исследования кишечнорастворимых ЛФ было обнаружено, что на этапе разработки ЛФ раствор бикарбоната является более предпочтительным ввиду своей биорелевантности и более дискриминационной средой (в сравнении с фармакопейными фосфатными буферами) для имитации высвобождения АФИ в кишечнике. Учитывая относительную нестабильность раствора бикарбоната, недавно появилось хорошо зарекомендовавшее себя оборудование (pHysio-grad; Physiolution GmbH), которое поддерживает состав и pH раствора за счет барботажа среды углекислым газом [27]. Барботаж сопровождается генерированием пузырьков газа, поэтому при тестировании пеллет маленького размера и адгезии пузырьков газа к пеллетам возможен неадекватный профиль высвобождения. Для решения этой проблемы был предложен альтернативный метод насыщения среды углекислым газом под давлением через поверхность раздела фаз [28].

Тема пероральных мультипартикулярных ЛФ достаточно обширна и глубока как в контексте использования технологических подходов к разработке рецептур и технологий, так и технологического оборудования для реализации конкретно взятых проектов. В то же время аналитические методы, применимые для изучения мультипартику-



## Мультипартикулярные системы

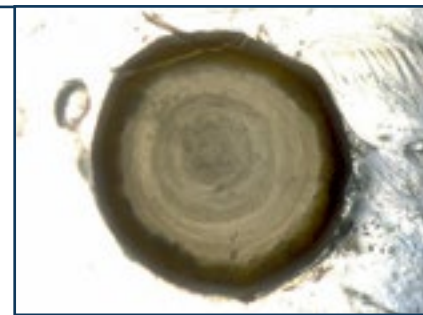


Рис. 5. Цифровой микроскоп Digital Microscope VHX-600 Series (Keyence Corp., Osaka, Japan) и визуализация определения дискретных частиц с его помощью (справа)

Рис. 6. Микроскопия среза пеллеты омепразола, полученная с помощью светового микроскопа

лярных ЛФ ввиду бурного развития приборно-аналитического оборудования и появления новых взаимодополняющих подходов могут рассматриваться как еще один пласт информации по данной тематике. В конце этой публикации хочется пожелать отечественным предприятиям успешно повышать свою конкурентоспособность путем использования актуальных подходов к разработке и производству современных ЛФ. ■

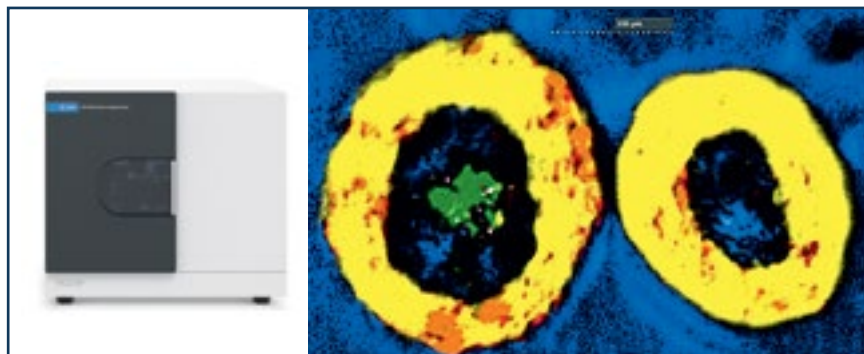


Рис. 7. Лазерный прямой ИК-спектрометр (8700 LDIR chemical imaging system; Agilent, USA) и картирование элементов на поверхности среза пеллет с помощью этого оборудования (справа)

### Список использованных источников:

- Aubert, J., et al., Omeprazole MUPS®: an advanced formulation offering flexibility and predictability for self medication. *SelfCare J*, 2011. 2(S1): p. 1-14.
- Sandberg, A., et al., Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol--metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988. 33 Suppl: p. S3-7.
- Dashevskiy, A., et al., Micropellets coated with Kollicoat Smartseal 30D for taste masking in liquid oral dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017. 43(9): p. 1548-1556.
- 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(3).
- Lopez, F.L., et al., Acceptability of placebo multiparticulate formulations in children and adults. *Sci Rep*, 2018. 8(1): 9210.
- DST-XStraw-Broschure: The innovative solution for the simple intake of medication. 2018, DS-Technology GmbH: Germany.
- Hofmanova, K.J., et al., A Novel Oral Syringe for Dosing and Administration of Multiparticulate Formulations: Acceptability Study in Preschool and School Children. *Pharmaceutics*, 2020. 12(9).
- Patel, S., et al., Easy to Swallow "Instant" Jelly Formulations for Sustained Release Glizlazide Delivery. *J Pharm Sci*, 2020. 109: p. 2474-84.
- McConnell, E.L., H.M. Fadda, and A.W. Basit, Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm*, 2008. 364(2): p. 213-26.
- Mohylyuk, V., et al., IVVC for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets in Consideration of Biorelevant Mechanical Stress. *Pharm Res*, 2020. 37(11): 227.
- Teunou, E. and D. Poncelet, Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. *J Food Eng*, 2002. 53(4): p. 325-340.
- Mohylyuk, V., et al., Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *J D Deliv Sci Tec*, 2019. 54: 101320.
- Sidwell, R., et al., Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms, in *Multiparticulate Drug Delivery*, A.R. Rajabi-Siahboomi, Editor. 2017, Controlled Release Society.
- Могиліук, В.В., Мультипартикулярні таблетки. *Фармацевтична справа*, 2014. 43(2): p. 36-39.
- Могиліук, В.В., А.М. Дашевський, Л.Л. Давтян, Вплив співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки на вивільнення in vitro триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток, на Конференції: "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів", Т.А. Грошовий (ред.). 2013: Тернопіль.
- Могиліук, В.В., Науково-практичне обґрунтування складу та технології матричних таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі триметазидину дигідрохлориду. 2016, Національна Медична Академія Післядипломної Освіти імені П. Л. Шупика: Київ.
- Xu, M., P.W.S. Heng, and C.V. Liew, Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view. *Int J Pharm*, 2016. 499(1-2): p. 29-37.
- Dashevsky, A., K. Kolter, and R. Bodmeier, Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. *Int J Pharm*, 2004. 279(1-2): p. 19-26.
- Hosseini, A., M. Korber, and R. Bodmeier, Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile. *Int J Pharm*, 2013. 457(2): p. 503-9.
- Zhang, L., et al., Synchrotron Radiation Microcomputed Tomography Guided Chromatographic Analysis for Displaying the Material Distribution in Tablets. *Anal Chem*, 2018. 90(5): p. 3238-3244.
- Mohylyuk, V., et al., Investigation into the internal structure of coated microparticles to support formulation and coating process development, in *AAPS PharmSci* 360. 2018: Washington, USA.
- Mohylyuk, V., et al., Effect of Elevated pH on the Commercial Enteric-Coated Omeprazole Pellets Resistance: Patent Review and Multisource Generics Comparison. *AAPS PharmSciTech*, 2021.
- Patel, K., et al., Development of multi-dose oral sustained release suspensions for older patients with dysphagia, in *APS@FIP Conference*. 2018: Glasgow, UK.
- Patel, K., et al., MicroCoat™: Improved Drug Release Control For Sustained Release Multiparticulates, in *APS Conference*. 2019: Greenwich, UK.
- Patel, K., et al., MicroCoat™: Effective Drug Release Control and Coating Level Reduction For Sustained Release Multiparticulates, in *Life and Medical Science Conference 2019*: Hatfield, UK.
- Ostergaard, J., UV imaging in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal*, 2018. 147: p. 140-148.
- Zakowiecki, D., et al., Preparation of delayed-release multiparticulate formulations of diclofenac sodium and evaluation of their dissolution characteristics using biorelevant dissolution methods. *J Drug Deliv Sci Tech*, 2020. 60: 101986.
- Scott, N., et al., Regulating the pH of bicarbonate solutions without purging gases: Application to dissolution testing of enteric coated tablets, pellets and microparticles. *Int J Pharm*, 2020. 585: 119562.

# Мультипартикулярные системы (MUPS) в педиатрии

Д-р Норберт Пёллингер, старший консультант компании Glatt Pharmaceutical Services GmbH & Co. KG

## Вступление

Для терапевтического лечения в педиатрии необходимы лекарственные препараты, которые подходят детям, обеспечивают безопасное и эффективное лечение и не вызывают страха у юных пациентов.

В идеале детские лекарства должны быть в жидкой или твердой форме. При разработке лекарственных препаратов для детей вкусовая привлекательность является неотъемлемой характеристикой и призвана не вызывать отторжения при приеме лекарства: взрослые могут «проглотить большую горькую, но полезную пилюлю», а дети – нет. Очень горький вкус лекарства может сохраняться от нескольких минут до 1 ч, его не так просто замаскировать ароматизаторами или сахаром, поэтому неприятный вкус нужно эффективно «инкапсулировать» и замаскировать. Основное правило для препаратов в твердой форме, таких как микрогранулы, гранулы и минитаблетки, особенно для новорожденных и маленьких детей, – чем меньше, тем лучше.

## 1. Микрочелюсти – интересная технология производства лекарственных препаратов, применяемых в педиатрии

Конечно, можно использовать и препараты в форме порошка или гранул, однако только в том случае, если вкус активного вещества действительно улучшен путем добавления ароматизаторов и подсластителей. В свою очередь, концепция микрочелюстирования дает возможность полностью инкапсулировать даже самые неприятные или горькие активные вещества и нейтрализовать вкус лекарства.

Микрочелюсти представляют собой сферические частицы размером <500 мкм. Они настолько малы, что при их приеме во рту отсутствуют какие-либо крупинки или неприятные ощущения. С точки зрения технологии, сферические микрочелюсти с активным веществом являются идеальным субстратом для последующего нанесения покрытия: круглые, гладкие, устойчивые, они позволяют быстро достичь необходимого однородного покрытия по сравнению с гранулами неоднородной формы.

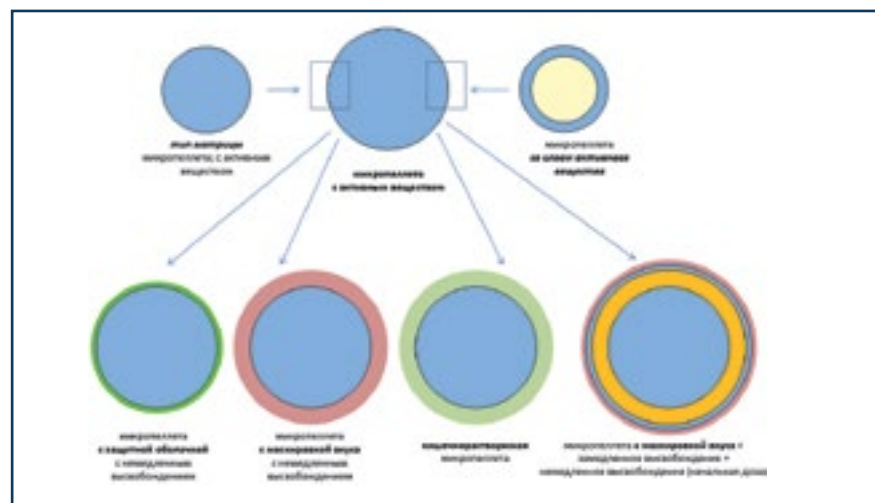


Рис. 1. Микрочелюсти с активным веществом с разными функциональными возможностями

Автор:



## НОРБЕРТ ПЁЛЛИНГЕР,

Glatt Pharmaceutical Services  
Изучал фармацию в Университете Людвиг-Александера в Эрлангене и получил докторскую степень в области фармацевтической технологии. С 1987 по 1995 г. работал в отделе фармацевтических разработок компании Bayer Leverkusen AG и был руководителем отдела, ответственного за производство материалов для клинических испытаний в международных клинических исследованиях. С 1995 г. работал в компании Glatt GmbH в Бинцене и отвечал за хозяйственное подразделение компании Glatt Pharmaceutical Services. Сегодня д-р Пёллингер является старшим консультантом компании Glatt Pharmaceutical Services GmbH & Co. KG

Оптимальная пленочная оболочка не только позволяет замаскировать вкус, но и обеспечивает контролируемое высвобождение активного вещества (рис. 1).

Микрочелюсти представляют собой многообещающую технологию для применения в педиатрии, которая позволяет выпускать большой ассортимент лекарств в



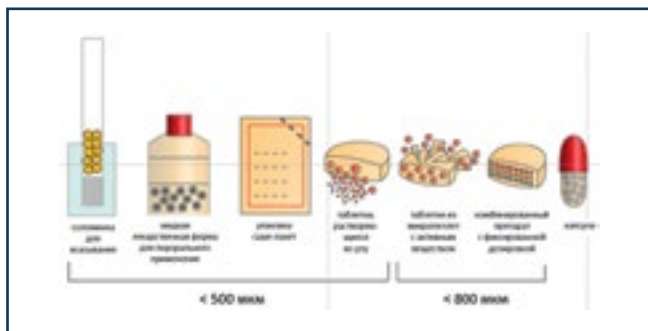


Рис. 2. Лекарственные формы для перорального применения с микропеллетами (<math>< 500 \mu\text{m}</math>) и гранулами

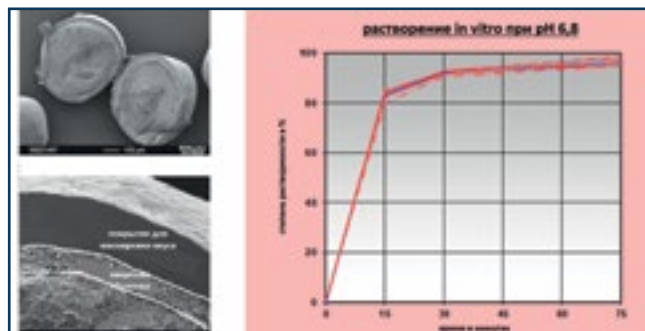


Рис. 3. in vitro высвобождение кларитромицина из микропеллет с маскировкой вкуса

разных дозах для детей на основе одной мультипартикулярной рецептуры (рис. 2).

## 2. Примеры лекарственных препаратов для детей в форме микропеллет с замаскированным вкусом

### 2.1. Микропеллеты кларитромицина

Макролид кларитромицин в жидкой форме назначают детям в дозе от 250 до 500 мг.

Чтобы избежать резкого горького вкуса лекарства, микропеллеты производятся с высоким содержанием активного вещества и покрываются оболочкой, маскирующей вкус. Микропеллеты кларитромицина выпускаются во флаконах с порошковой суспензией; также возможна упаковка в саше, стик-пакеты или соломинки (Xstraw®) с однократной дозой. После приготовления суспензии активное вещество не должно высво-

бождаться из микропеллет с замаскированным вкусом, ведь иначе лекарство в жидкой форме будет горьким. Однако после приема активное вещество должно быстро раствориться (рис. 3) и попасть в систему кровообращения.

Водорастворимость кларитромицина очень низкая – всего 0,3 мг/л. Высокую биодоступность препарата нельзя гарантировать без надлежащей рецептуры. Поэтому микропеллеты кларитромицина наряду с активным веществом содержат еще и солюбилизующее вещество (рис. 4).

Микропеллеты кларитромицина производятся по технологии Glatt MicroPX™. Это непрерывный процесс агломерации в псевдооживленном слое, в результате чего образуются мелкие высокозаряженные гранулы с активным веществом, имеющим узкий гранулометрический состав. После гранулирования на капсулу по технологии

псевдооживления в модуле Вурстер наносятся слои, маскирующие вкус.

### 2.2. Микропеллеты гидрокортизона с замаскированным вкусом

В рамках европейского проекта финансирования разработки лекарств TAIN (лечение недостаточности надпочечников у новорожденных и детей первого года жизни) Glatt Pharmaceutical Services в сотрудничестве с компанией Diurnal (Великобритания) разработала новый лекарственный препарат на основе гидрокортизона для детей. Раньше готового лекарственного средства для детей не было, поэтому для их лечения часто приходилось измельчать таблетки гидрокортизона для взрослых и наполнять полученным порошком капсулы.

Новый детский гидрокортизонавый препарат Alkindi® произ-

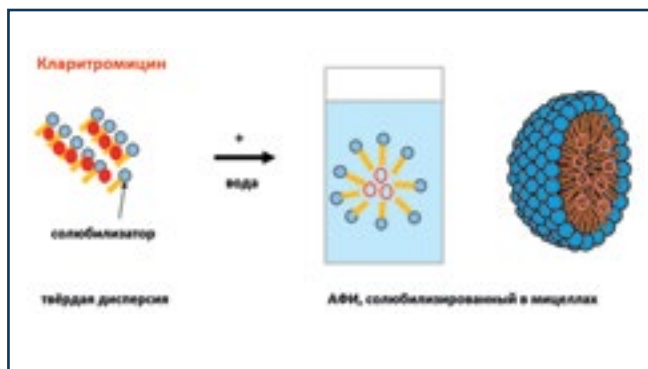


Рис. 4. Солюбилизация водонерастворимого активного вещества с помощью солюбилизатора

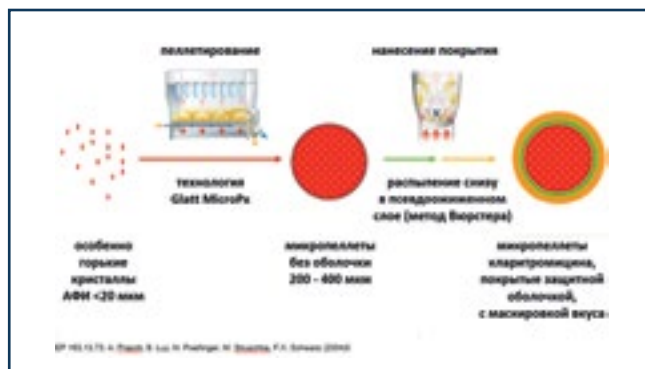


Рис. 5. Производство микропеллет кларитромицина с маскировкой вкуса

## Мультипартикулярные системы

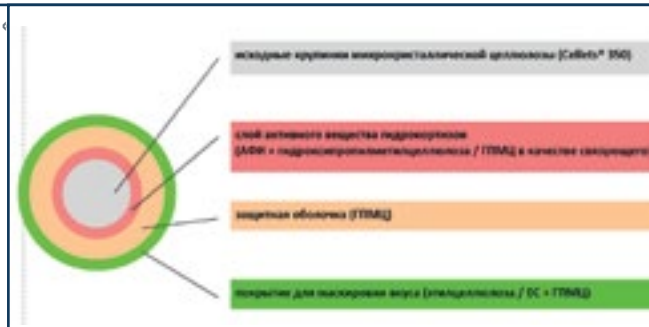


Рис. 6. Структура микропеллеты гидрокортизона с маскировкой вкуса для детей (Alkindi®, Diurnal, Великобритания)



Рис. 7. Производство микропеллет гидрокортизона с маскировкой вкуса

водства компании Diurnal разрешен к применению у детей младше 2 лет.

Оболочка капсулы представляет собой лишь первичную упаковку, которую не нужно глотать. Содержимое капсулы, микропеллеты с замаскированным вкусом, можно всыпать прямо в рот пациента или размешать с жидкостью или кашей. Размер микропеллет позволяет вводить их в организм даже через назальный или желудочный зонд.

На рис. 6 представлена структура микропеллеты гидрокортизона с маскировкой вкуса. При выборе вспомогательных веществ разработчики уделили особое внимание возможности их применения для целевой группы пациентов – детей, поэтому они используют исключительно натуральные вспомогательные вещества: целлюлозу и ее производные.

Концепция рецептуры позволяет производить многослойные пеллеты по технологии псевдооживления в модуле Вурстера с распылением снизу (рис. 7). Слои активного вещества, защитного покрытия и маскировки вкуса поочередно наносятся на целлюлозную гранулу.

Эта технология представляет собой удачную модель производства высокоэффективных лекарственных препаратов: вместо множества технологий и отдельных этапов, как при выпуске препаратов в таблетированной форме, для пеллет используют только технологию псевдооживления с распылением снизу или технологию Вурстера.

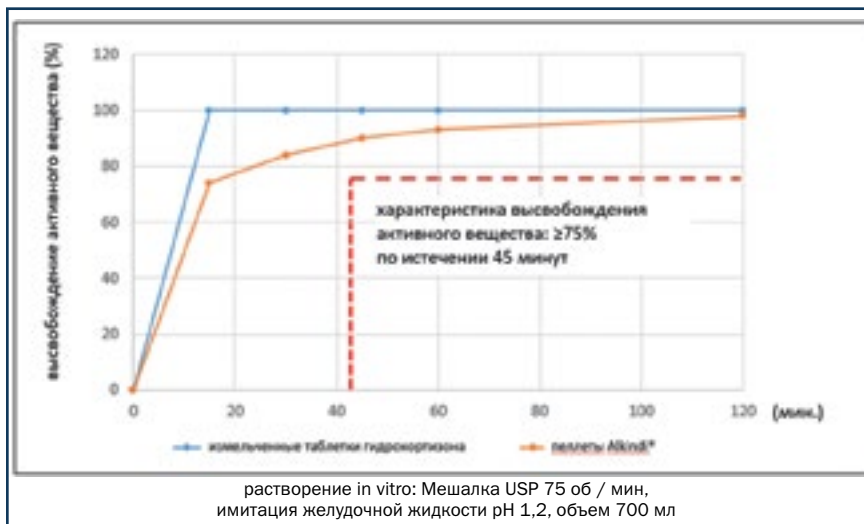


Рис. 8. in vitro высвобождение гидрокортизона из микропеллет с маскировкой вкуса 0,5 мг

Гидрокортизон высвобождается из микропеллет с замаскированным вкусом так же быстро, как из измельченных таблеток гидрокортизона (рис. 8).

Содержание гидрокортизона в капсулах для всех дозировок – от 0,5 до 5 мг – одинаковое: критерий приемлемости согласно ЕР составляет 2,2, относительное стандартное отклонение содержания не превышает 1%.

### 3. Заключение

Такие мультипартикулярные формы, как микропеллеты, представляют собой многообещающую технологию для производства лекарственных препаратов, используемых в педиатрии, особенно если необходима высокоэффективная маскировка вкуса.

Микропеллеты с активным веществом также могут быть покрыты дополнительными функциональ-

ными оболочками (например, для контролируемого высвобождения активного вещества).

Микропеллеты можно давать детям как в нерастворенной форме, так и вместе с питанием, например, смешав с кашей, или в форме жидкой суспензии. □



#### Контактная информация:

[www.glatt.com](http://www.glatt.com)  
[info.we@glatt.com](mailto:info.we@glatt.com)

**Glatt Ingenieurtechnik GmbH,**  
**Представительство в РФ:**  
 РФ, 117630, Москва,  
 ул. Обручева, 23, корп. 3.  
 Тел.: +7 (495) 787-42-89  
[info@glatt-moskau.com](mailto:info@glatt-moskau.com)



ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ОБОРУДОВАНИЯ  
[www.cphem.com](http://www.cphem.com)

ДЛЯ ТЕХ, КТО ПРИНИМАЕТ РЕШЕНИЯ



НАЙДИТЕ  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ  
ПОСТАВЩИКОВ



ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ПРЕДЛАГАЕМЫМИ  
РЕШЕНИЯМИ



СВЯЖИТЕСЬ  
С ПОСТАВЩИКАМИ

## ЧТО ВЫ НАЙДЕТЕ?

<http://cphem.com/en>

Онлайн-каталог фармацевтического и косметического оборудования содержит основные модели оборудования и сопутствующих решений для всех стадий изготовления твердых, жидких, мягких, газообразных лекарственных форм от ведущих разработчиков и производителей



300+ ПОСТАВЩИКОВ



3000+ МОДЕЛЕЙ  
ОБОРУДОВАНИЯ



ИНФОРМАЦИЯ  
НА НЕСКОЛЬКИХ ЯЗЫКАХ



ДОСТУПНОСТЬ 24/7

Украина, г. Киев,  
+38 (044) 390-44-17  
+38 (063) 628-34-10  
[www.promoboz.com](http://www.promoboz.com)  
[advert@promoboz.com](mailto:advert@promoboz.com)

Россия, г. Москва,  
+7 (985) 766-83-55  
<http://promoboz.moscow>  
[promoboz@facecreative.pro](mailto:promoboz@facecreative.pro)

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



# Оптимизация подачи смеси в роторный таблетпресс при производстве мультипартикулярных систем (MUPS)

F. Giatti, L. Menarini, C. Funaro, F.S. Consoli, F. Ferrini

## Введение

Пероральный прием лекарственных препаратов признан наиболее удобным для пациентов [1] и предполагает использование однокомпонентных (SUDF) и многокомпонентных, или мультипартикулярных (MUDF), лекарственных форм.

Как правило, MUDF представляют собой капсулы или таблетки, содержащие небольшие частицы. По сравнению с SUDF наиболее важным свойством данной лекарственной формы является то, что благодаря имеющимся в составе маленьким частицам [3, 4] обеспечиваются их более равномерное распределение в пищеварительном тракте и минимальная вариабель-

ность времени прохождения через него.

MUDF обеспечивают прогнозируемое время прохождения через желудок, в меньшей степени зависящее от рациона, высокую степень диспергирования в пищеварительном тракте, стабильность всасывания и меньшую вероятность скачков дозы. Благодаря этому исключаются высокая локальная концентрация лекарственного средства и местное раздражение.

Более того, MUDF являются инновационным способом приема препаратов с различными профилями высвобождения, что позволяет удовлетворить спрос на многоцелевой подход к лечению различных

заболеваний. И наконец, что немаловажно, преобразование SUDF в MUDF позволяет повысить коммерческую ценность препарата.

Мультипартикулярная система на основе пеллет (Multi-unit pellet system – MUPS) признана одной из наиболее популярных MUDF, которой наполняют капсулы или вместе с другими эксципиентами прессуют в таблетки [5, 6]. Мультипартикулярные таблетки (TMUPS) состоят из пеллет с покрытием или без него, порошковой фазы и эксципиентов, необходимых для получения готовой и компактной таблетки.

Действующее вещество может содержаться в ядре самой пеллеты (полимерная матрица) либо быть покрытым соответствующими эксципиентами для модифицированного высвобождения (отсроченно-

Таблица 1.  
Доступные на рынке TMUPS

Продукт	Действующее вещество	Технология MUPS	Компания	Дозировка, мг
<b>Prevacid® SoluTab™</b>	Лансопразол	Растворение в полости рта	Takeda Pharmaceutical U.S.A., Inc.	15 и 30
<b>Moxatag</b>	Амоксициллин	Импульсное пролонгированное высвобождение	MiddleBrook Pharmaceuticals, Inc.	775
<b>Beloc® ZOK</b>	Метопролола тартрат	Кинетика нулевого порядка	AstraZeneca	25 и 50
<b>Antra® MUPS</b>	Омепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	10 и 20
<b>Nexium®</b>	Эзомепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	20 и 40
<b>Theo-Dur®</b>	Теофиллин	Мультипеллетная система	Key Pharmaceuticals	100
<b>Lialda®</b>	Месалазин	Растворение в полости рта с отсроченным высвобождением	Shire	1,2
<b>K-Dur®</b>	Калий	Замедленное высвобождение	Key Pharmaceuticals	1,5
<b>Harnal® D</b>	Тамсулозина гидрохлорид	Растворение в полости рта с замедленным высвобождением	Astellas	0,1 и 0,2
<b>Losec® MUPS</b>	Магния омепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	10 и 20

го или замедленного). Порошковая фаза в основном состоит из наполнителей, связующих веществ, дезинтегрантов и лубрикантов.

Инновационность, с одной стороны, и сложность производства – с другой, заключающаяся в риске повреждения полимеров и сегрегации смеси, являются наиболее распространенными проблемами. Поэтому на рынке доступно немного коммерческих фармацевтических TMUPS (табл. 1).

Что касается склонности к сегрегации, то отметим, что pellets в основном имеют распределение по размеру частиц в диапазоне 300 – 2000 мкм и составляют 20 – 70% состава рецептуры MUPS, тогда как размер частиц других эксципиентов – менее 200 мкм. В результате большой разницы в размерах частиц возникает риск физического разделения в процессе обработки смеси до и во время таблетирования. В случае возникновения сегрегации при производстве таблетки нарушается однородность АФИ, что приводит к отбраковке таблетки в процессе контроля качества. Для обеспечения соответствующей степени гомогенности смеси и исключения отклонений от спецификаций поставщикам производителя важно обратить внимание на систему подачи таблеточной смеси.

Цель данного исследования – изучить возможности оптимизации подачи компонентов рецептуры MUPS при использовании роторного таблетпресса модели PREXIMA 300 (IMA, Италия).

### Материалы и методы

Исследования проводили с применением плацебо MUPS, в качестве референтного препарата использовали уже маркируемый препарат клиента, состоящий из pellets со средним размером 400 мкм и других необходимых для прессования ингредиентов (табл. 2). Pellets с нанесенным покрытием смешивали с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и магния стеаратом в контейнерном смесителе. Качество

Таблица 2.  
Состав конечной смеси плацебо на основе MUPS

Процесс	Состав	Процентное отношение, %
Грануляция	Surelease®, Colorcon	4,29
	FD&C Blue®, Colorcon	0,76
	Suglets®, Colorcon	94,95
Смешивание	Пеллеты с покрытием (получены с помощью грануляции)	43,0
	МКЦ Avicel PH 200, FMC	56,5
	Магния стеарат, Brenntag	0,5

конечной смеси контролировали по данным NIR-спектроскопии [7, 8].

Для загрузки таблеточной смеси MUPS в роторный таблетпресс (PREXIMA 300) контейнер смесителя устанавливали на бункере пресса. При этом важно минимизировать вибрации, поскольку это может привести к сегрегации смеси MUPS.

PREXIMA 300 оснащен турелью Euro-D с 27 станциями и круглыми пуансонами с плоской поверхностью и размером 13 мм. Для определения направления движения турели нижние и верхние пуансоны отличаются нанесенным логотипом (рис. 1).

Использование метода поверхности отклика (RSM) при модели-

ровании эксперимента (DoE) позволило подробно изучить влияние каждого критического параметра при прессовании таблеток и оценить практическую сторону. В табл. 3 приведены избранные критические переменные: система подачи (питатель с тремя лопатками – 3PDF, питатель с двумя лопатками – 2PDF, увеличенный питатель матриц – HDF, питатель стандартных матриц – SDF, гравитационный питатель матриц – GDF), тип питающих лопаток (плоские наклонные, плоские с увеличенной площадью, плоские, круглые, круглые смещенные, V-образные), скорость лопаток (15 – 135 об/мин), скорость турели (20 – 80 об/мин).

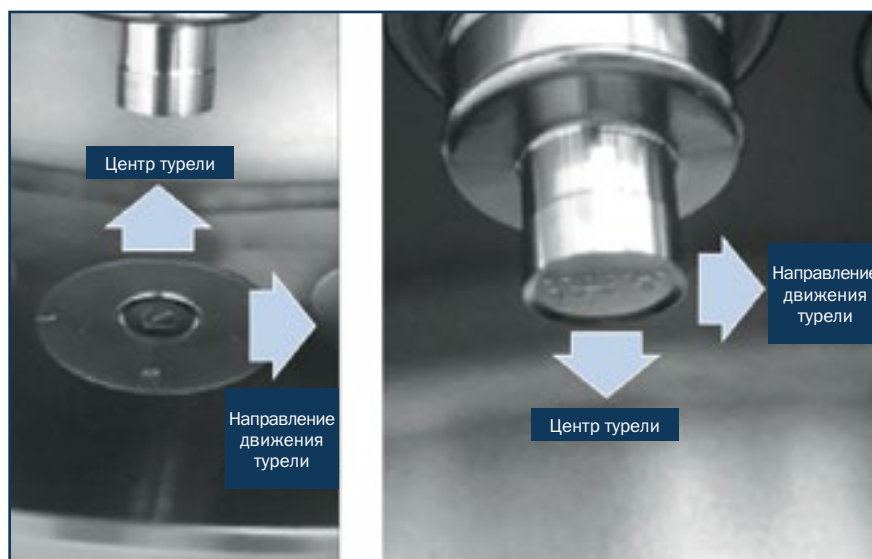


Рис. 1. Логотипы на верхнем и нижнем пуансоне и направление вращения турели

**Таблица 3.**  
Критические параметры таблетирования при моделировании эксперимента (Design of experiments – DoE)

Переменные	Тип	Значение						
Тип питателя	Качественная	3PDF		2PDF	HDF	SDF		GDF
Форма лопаток	Качественная	Плоская наклонная	Плоские с увеличенной площадью	Плоская	Круглая	Круглая смещенная	V-образная	
Скорость лопаток	Числовая	15 об/мин		75 об/мин		135 об/мин		/
Скорость турели	Числовая	20 об/мин			50 об/мин		50 об/мин	

Для подсчета процентного содержания гранул в каждой таблетке и отклонения их концентрации использовали специальный метод. Анализ результатов выполняли с помощью метода ANOVA (Analysis Of Variance, дисперсионный анализ), при котором для определения результатов анализируют значительную часть дисперсии. Установив, что порция смеси является показательной, оценивали различные геометрические переменные (в первую очередь тип питателя, а затем – профиль лопаток). Изучали зависимость каждого этапа эксперимента от одних и тех же переменных (скорость турели и лопаток).

Внимание уделяли распределению пеллет на каждой поверхности таблетки – наличие логотипов (рис. 2) позволило оценить, имеются ли на конкретной поверхности или четверти таблетки агломераты пеллет, которые являются нежелательными для правильного распределения.

Таблетки произведены на таблет-прессе PREXIMA 300, при этом была поставлена цель, чтобы масса каждой таблетки составляла 500 мг, усилие прессования – 8 кН (оптимальное значение, при котором покрытие пеллет не повреждается). Параметры предварительного прессования, проникновения верхнего пуансона и копира нагрузки оставались постоянными.

### Результаты и обсуждение

Процесс таблетирования осуществим при различных используемых механических конфигурациях. Ста-

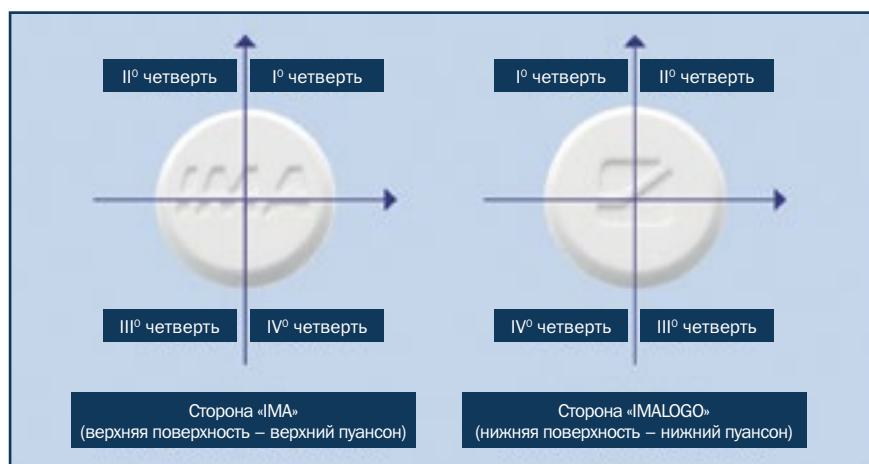


Рис. 2. Логотипы на верхних и нижних пуансонах

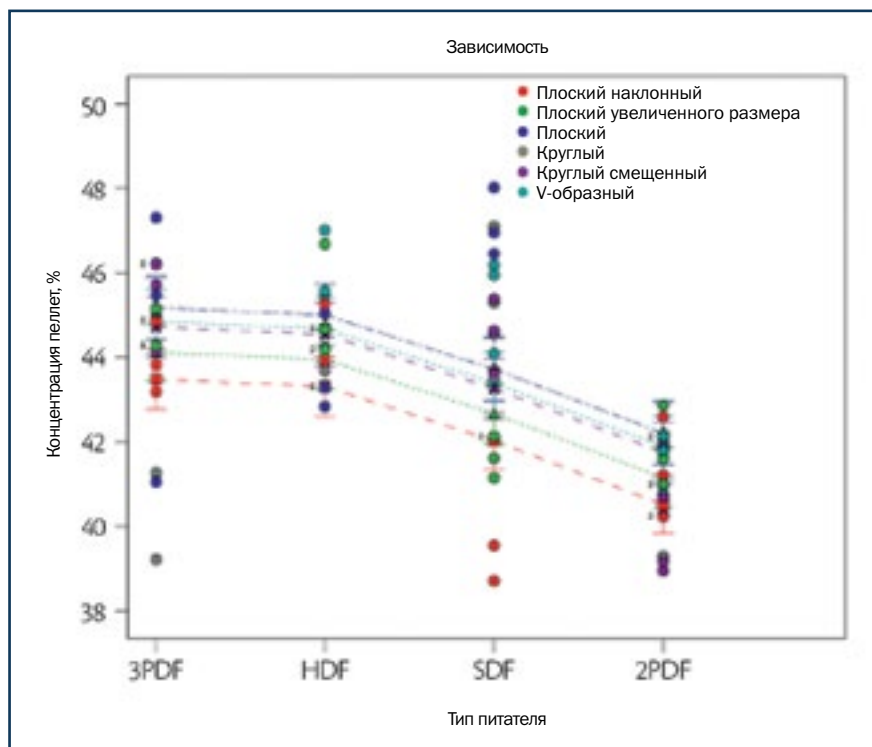


Рис. 3. График зависимости концентрации гранул от типа питателя



бильность массы была достигнута без каких-либо проблем.

Полученные результаты представляют собой комплекс данных аналитических и визуальных исследований. При анализе таблеток в рамках одного и того же испытания было изучено несоответствие между ожидаемой концентрацией пеллет (43%) с полученными и относительными стандартными отклонениями (рис. 3, 4).

На рис. 3 представлена зависимость концентрации пеллет от установленных типов питателей и конфигурации лопаток питателя. Очевидно, что типы HDF и PF позволяют достичь значения концентрации, близкого к 43%, с незначительным стандартным отклонением концентрации пеллет.

На рис. 4 представлен график изменения концентрации пеллет в зависимости от профиля лопаток для анализируемого типа питателя: лопатки с плоским профилем обеспечивают наименьшее стандартное отклонение концентрации, близкое к 43% и соответствующее стандартному значению.

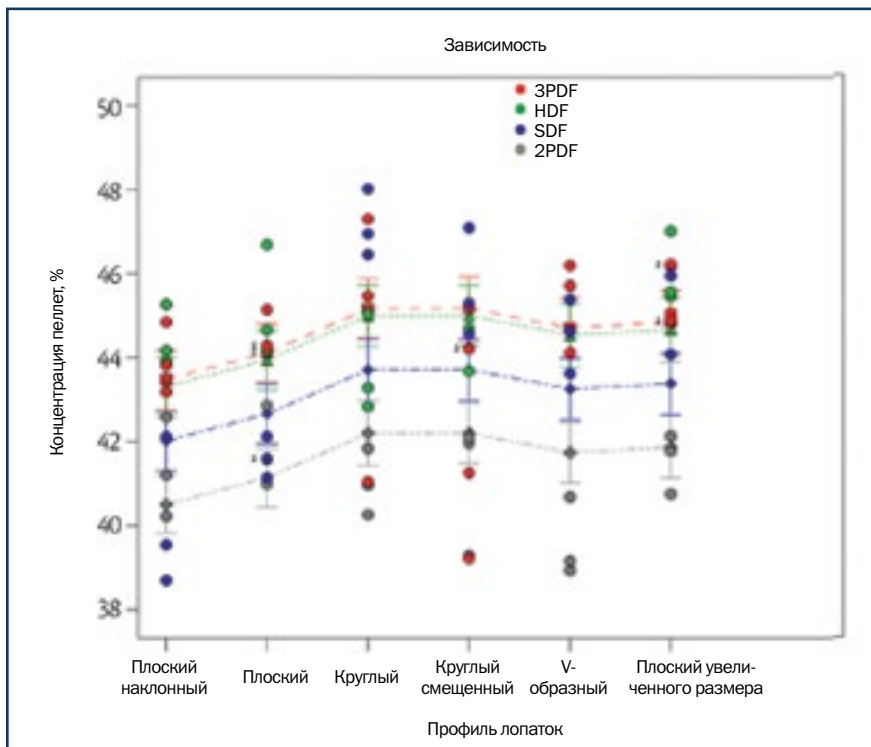


Рис. 4. График зависимости концентрации гранул от формы лопаток



Рис. 5. Питатель высоких матриц

Визуальный осмотр подтвердил данные результаты. Лучшие показатели получены при использовании питателя типа HDF (рис. 5), приемлемые – при использовании стандартного и прототипного питателя матриц (табл. 4).

Благодаря большому объему заполняемого порошком HDF частицы в меньшей степени подвергаются механическому воздействию, что снижает вероятность возникновения сегрегации.

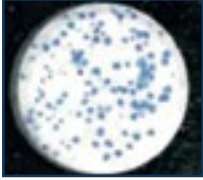
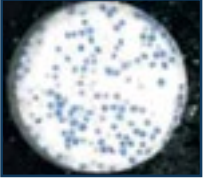
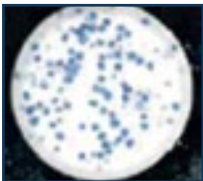
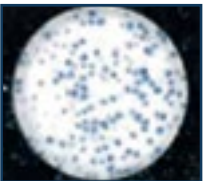
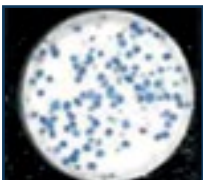

Аналогичный подход использовали в отношении формы лопаток, конструкция которых, как это объяснялось ранее [9], влияет на процесс в целом. Оптимальный баланс между аналитическими и визуальными результатами получен при использовании плоского профиля лопаток, который позволяет избежать высокой степени сегрегации по сравнению с таковым в случае применения круглого профиля. Плоский и плоский наклонный профили лопаток действительно позволили изготовить таблетки с допустимым распределением гранул (табл. 5; рис. 6).

Скорость каждой отдельной лопатки питателя влияет на полученные результаты – расположенные внутри питателя матрицы лопатки отличаются по своему функционалу. Лопатки, находящиеся слева (так называемые подающие лопатки), предназначены для подачи смеси в матрицу, а расположенные справа (дозировочные лопатки) подходят для завершающей подачи в матрицы и освобождения пути для дозируемого порошка.

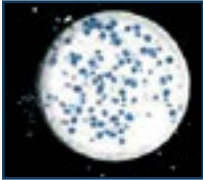
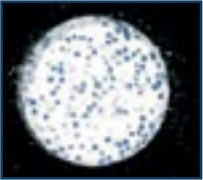
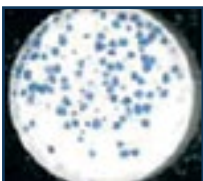
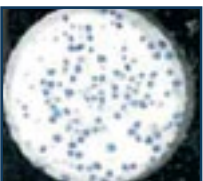
Очевидно, что скорости обеих лопаток должны отличаться, их следует тщательно подбирать в зависимости от скорости производства.

Высокая скорость прессования таблеток негативно сказывается на сегрегации, поскольку образуемые центробежные силы могут привести к возникновению сегрегации внутри матриц.

**Таблица 4.**  
Верхняя и нижняя поверхности таблетки в зависимости от типа питателя

Тип питателя	Верхняя поверхность таблетки	Нижняя поверхность таблетки
Питатель высоких матриц (HDF)		
Стандартный питатель матриц (SDF)		
Питатель матриц с двумя лопатками (2PDF)		

**Таблица 5.**  
Нижняя и верхняя поверхности таблетки в зависимости от профиля лопаток

Профиль лопаток	Верхняя поверхность таблетки	Нижняя поверхность таблетки
Плоская		
Круглая		

## Выводы

Производство MUPS представляет большой интерес для поставщиков оборудования, несмотря на то что на рынке существует незначительное количество TMUPS.

При производстве TMUPS важно исключить риски возникновения сегрегации – процессы до и во время прессования, а также подачи продукта должны быть отлажены соответствующим образом.

Увеличенный питатель матриц с лопатками с плоским профилем является отличным решением, поскольку порошок бережно подается в матрицу без нарушения его гомогенности.

Для соответствия требованиям, предъявляемым к производству TMUPS, необходимо принять во внимание следующие рекомендации: установить низкое значение усилия прессования, что не нарушит целостности функционального покрытия пеллет, а также проверить, чтобы нагрузочный копир находился в нескольких миллиметрах от выбранной камеры дозирования. ▣



### Контактная информация:

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

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



Рис. 6. Круглый и плоский профиль лопаток

**PREXIMA – ВСЕ НАШИ УМЕНИЯ, СОБРАННЫЕ ВОЕДИНО**

Созданный на основе обширных знаний сотрудников компании IMA Active в данном секторе и с использованием уникальной итальянской «изюминки», таблетпресс PREXIMA призван показать высочайшие результаты и вывести производство заказчика на новый уровень эффективности. PREXIMA обеспечивает оптимальную производительность даже при работе с самыми сложными в обработке порошками, гарантируя однообразность таблеток с точки зрения их массы и твердости.

**Доступный в трех моделях, таблетпресс PREXIMA является лучшим решением для всех производственных объемов:**

- **PREXIMA 80.** Предназначен для работы с малыми производственными объемами и НИОКР (R&D). Машина в конфигурации для R&D обладает широким набором инструментов для определения характеристик таблеток. Помимо этого обеспечена гибкость при работе с таблетками различных размеров, поскольку турель MIX подходит для четырех станций типа В и четырех станций типа D. Использование машины с опциональным программным обеспечением IMAGO R&D делает ее идеальным оборудованием для отделов НИОКР (R&D). Подобная комплектация машины доступна также в исполнении OEB5.
- **PREXIMA 300.** Разработан для средних производственных объемов. Помимо легкого доступа продуманная конструкция таблетпресса позволяет быстро снимать турель с помощью поворотного рычага, расположенного в механической зоне. В то же время встроенный шкаф для электроники упрощает установку машины. Прочный, эффективный и универсальный таблетпресс также доступен в конфигурации для производства больших таблеток (диаметром до 39 мм).
- **PREXIMA 800.** Это двусторонний таблетпресс, имеющий высокую производительность, кото-



рый также подходит для выпуска двухслойных таблеток. Возможность легкого доступа, присущая всей серии таблетпрессов PREXIMA, обеспечивает открытый доступ к производственной зоне со всех сторон машины. Таблетпресс состоит из четырех колонн, соединенных между собой двумя чугунными конструкциями, которые непосредственно поддерживают с обеих сторон четыре компрессионных ролика. Это обеспечивает передачу на продукт максимального усилия прессования и стабильности характеристик таблеток, произведенных на более высокой скорости.

**Больше информации представлено на сайте <https://ima.it/pharma/machine/prexima/>**

**Список литературы:**

1. Helliwell M., Taylor D. Solid oral dosage forms. *Prof. Nurse*, 1993 Feb; 8 (5), 313 – 7, PMID:8451252.
2. Tongkai C. et al. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 262 (2017), 222 – 231.
3. Zhu X. et al. Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitables for improving oral bioavailability of famotidine in rats. *Drug Deliv.* 21 (6) (2014), 459 – 466.
4. Newton J.M. Gastric emptying of multi-particulate dosage forms. *Int. J. Pharm.* 395 (1 – 2) (2010), 2 – 8.
5. Wagner K.G. et al. Immediate release multi unit pellet system. WO2013092497A1 (2013).
6. Martinez-Marcos L. et al. Multiple-unit pellet system for modified drug release. *Laboratory Journal – Business Web for Users in Science and Industry*, 2012.
7. Giatti F. Application of NIR spectroscopy for tablets manufacturing control <https://ima.it/pharma/application-of-nir-spectroscopy-for-tablets-manufacturingcontrol/>
8. Mondelli G. Cyclops. Blending made by IMA, <https://ima.it/pharma/cyclopsblending-made-by-ima/>
9. Giatti F. Suggestions for choosing an appropriate tablet press feeding system, <https://ima.it/pharma/paper/suggestions-for-choosing-an-appropriate-tablet-pressfeeding-system/>



# Таблетирование пеллет с покрытием: современные технологии и новые вызовы

## Цель

Путем представления основных характеристик пеллет, технологии производства и анализа потенциальных проблем, связанных с различными типами пеллет, доказать, что таблетированная форма лекарственного средства, в состав которого входят пеллеты, является продуктом более высокой технической сложности.

## Предисловие

Пероральные препараты в различных вариациях и исполнениях – важная составляющая фармацевтического рынка. Условно их можно разделить на две большие группы: цельный, единичный продукт и продукт, в который входит ряд единичных функциональных компонентов, образующих многокомпонентную систему. К такой многокомпонентной системе принадлежат таблетированные пеллеты – Multiple-Unit-Pellet System (MUPS), или же многокомпонентная система пеллет. Данная форма лекарственного средства имеет множество преимуществ:

- Равномерно распределяется в пищеварительном тракте.
- Улучшает биодоступность препарата.
- Уменьшает выраженность побочных реакций.
- Недостатки при производстве отдельных гранул практически не влияют на общий терапевтический эффект.
- Опорожнение желудка оказывает меньшее воздействие, что снижает влияние индивидуальных различий, обусловленных приемом пищи.

С учетом вышеупомянутых преимуществ на рынок выходит все больше и больше MUPS-продуктов. Учитывая сложности их производства, в большинстве случаев MUPS выпускают в форме капсул. Таблетированные формы являются менее

популярными и сегодня на рынке представлены:

Наименование	Владелец	МНН
Nexium	AstraZeneca AB	Esomeprazole Magnesium
Losec MUPS	AstraZeneca AB	Omeprazole
Prevacid SoluTab	Takeda	Lansoprazole
Betaloc	AstraZeneca AB	Metoprolol Succinate

В статье на практическом примере рассмотрена технология прессования пеллет в разрезе основных этапов: типы ядер гранул и их приготовление, технология нанесения покрытия на гранулы, технология прессования гранул.

## Основная часть

### 1. Представление технологии производства пеллет

**1.1.** Технология экструзионной сферонизации. Экструзионная сферонизация – довольно распространенная технология производства пеллет. Ее преимуществами являются большая разовая загрузка субстанций и высокая эффективность производства, однако данной технологии присущи и недостатки:

- Большое количество этапов: влажное гранулирование, экструзия полос, разрезание на мелкие сегменты, сферонизация, сушка, просеивание, нанесение покрытия.
- Плохая повторяемость.
- Низкая доходность.
- Неправильная форма пеллет.
- Высокая температура, что исключает возможность использования для термолabile субстанций.

Примером продукта, изготавливаемого путем экструзионной сферонизации, является Losec – энтеросолюбильные капсулы омепразола.

**1.2.** Загрузка субстанции по технологии пустых гранул (технология нанесения покрытия в псевдооживленном

слое). Технология загрузки (нанесения) АФИ на пустые ядра-гранулы также является распространенной техникой для производства пеллет. Ее основные характеристики:

- Простое производственное оборудование – достаточно одного гранулятора с псевдооживленным слоем.
- Удобство для производства различных пеллет с разной скоростью высвобождения.
- Хорошая воспроизводимость.
- Наличие многих типов и размеров пустых ядер.

Данная технология является, пожалуй, самой популярной на сегодня, так как процесс хорошо воспроизводим и соответственно возникает гораздо меньше проблем в отношении контроля качества конечного продукта. Однако у этой технологии также есть некоторые недостатки, такие как относительно небольшая загрузка сырья и длительный технологический цикл.

### 2. Потенциальные проблемы, возникающие при производстве пеллет

#### 2.1. Проблемы, связанные с составными продуктами.

Зачастую проблемы при производстве пеллет заключаются либо в выборе ядра пеллеты, либо в особенностях самой субстанции.

**2.1.1.** Ядро пеллеты. Основные моменты:

- Чем больше размер частиц, тем ниже риск негативного влияния статического электричества и адгезии, а также более плавный ход процесса.
- Чем больше размер частиц, тем меньше удельная поверхность и меньше требуется материала покрытия.
- Чем уже гранулометрический состав, тем лучше однородность и воспроизводимость покрытия.

**2.1.2. АФИ.** Микронизированные субстанции (менее 10 мк) либо же субстанции с большим размером частиц могут сделать поверхность пеллет шероховатой, что будет негативно влиять на последующее покрытие для обеспечения модифицированного высвобождения.

## 2.2. Проблемы, связанные с оборудованием.

Из-за длительного производственного цикла к оборудованию предъявляются чрезвычайно высокие требования, в основном в следующих аспектах:

- Точная система контроля влажности: осушение и увлажнение.
- Стабильность при длительной эксплуатации: например, возможность поддерживать бесперебойный расход подаваемой жидкости.
- Взрывобезопасность: в состав большинства покрытий входят органические растворители.
- Колебание параметров оборудования должно быть минимальным.

## 2.3. Часто задаваемые вопросы и популярные решения.

**2.3.1.** Что делать при наличии электростатики или адгезии? Предлагаемое решение:

- Адаптировать к покрытию систему(ы) органических растворителей.
- Повысить контроль влажности приточного воздуха, подобрав оптимальные показатели.
- Уменьшить процент нерастворимых частиц жидкого покрытия.
- Добавить лубрикант.

**2.3.2.** Засорение пистолета-распылителя.

- Перед использованием отфильтровать материалы через сито с 80 меш.

- Использовать сопло большего размера.
- Хорошо очистить распылительные трубки до перехода на другую смесь после завершения использования текущего раствора.

### 2.3.3. Плохая флюидизация:

- Заменить нижнюю пластину распределения воздуха.
- При наличии адгезии материала уменьшить скорость распыления.
- Недостаточный объем воздуха или засорение рукавного фильтра.

**2.3.4.** Значительные вариации от партии к партии (недостаточная воспроизводимость производственного цикла):

- Большая разница в размере частиц АФИ или пустого ядра гранул.
- Разница в составах материалов для покрытия.
- Нестабильное состояние процесса распыления или пульсирующее распыление.

## 3. Проблемы процесса таблетирования пеллет с покрытием

**3.1.** Рекомендации в отношении таблетирования неактивных ингредиентов. Основное внимание следует уделить равномерности смешивания с пеллетами и уменьшению их повреждения, поэтому неактивные ингредиенты должны обладать такими свойствами:

- Хорошая сыпучесть.
- Правильный размер частиц, низкий риск расслоения после смешивания с пеллетами.
- Отличная сжимаемость.
- Отсутствие влияния на высвобождение пеллет после прессования.

Самыми распространенными наполнителями являются микрокристаллическая целлюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, а дезинтеграторами – кросповидон и натрия кроскармеллоза.

**3.2.** Проблемы и решения при сжатии таблеток. Поскольку свойства пеллет и наполнителей для таблетирования различаются, повторное наслаивание материалов и разрушение гранул являются проблемами, которые требуют особого внимания

в процессе таблетирования. Чтобы снизить или избежать этого риска, важно оптимизировать и улучшить следующие аспекты:

**3.2.1.** Стратегии улучшения однородности:

- Использовать буферные материалы с высокой пористостью.
- Уменьшать высоту падения материалов.
- Поддерживать стабильное количество материалов в бункере для таблетирования.
- После смешивания переходить к этапам процесса таблетирования.
- Избегать избыточной вибрации в процессе таблетирования.

**3.2.2.** Стратегии уменьшения повреждения пеллет:

- Уменьшить размер пеллет.
- Увеличить долю буферных ингредиентов.
- Заложить защитный слой пеллет.
- Полировать трубки для транспортировки материалов и поверхностей контейнеров, а также гребные колеса питателя (или использовать неметаллические гребные колеса).
- Нанести покрытие после процесса таблетирования.

## 4. Тематическое исследование (конкретный пример)

В исследовании в качестве примера использованы таблетки эзомепразола с энтеросолюбильным покрытием, чтобы проиллюстрировать исследовательские идеи и технические нюансы продуктов в форме прессованных пеллет.

### 4.1. Референтный препарат:

Бренд: Нексиум (Nexium).

Физические характеристики: розовая, продолговатая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с гравировкой 40 мг на одной стороне и «АЕ1» – на другой.

Масса таблетки: 603 мг.

Размер пеллет: 0,45 – 0,50 мм.

Список вспомогательных веществ: глицерина моностеарат 40 – 55, гипролоза, гипромеллоза, железа оксид, магния стеарат, этилакрилатный сополимер метакриловой кислоты (1:1) с дисперсией 30%,

микрокристаллическая целлюлоза, синтетический парафин, макрогол, полисорбат 80, кросповидон, натрия стеарилфумарат, сахарные шарики, тальк, триэтилцитрат титана диоксида.

## 4.2. Дизайн непатентованного лекарственного препарата.

### 4.2.1. Разработка рецептуры пеллет:

- Выбор ядра пеллет: сахарное ядро размером 0,250 – 0,355 мм (45 – 60 меш).
- Ламинированная загрузка лекарственного средства: с использованием вязких материалов для покрытия, в основном гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry).
- Изоляционный слой: материал покрытия, в основном гидроксипропилцеллюлоза (Opadry).
- Защитный слой с использованием энтеросолюбильного покрытия Eudragit L30D-55.

### 4.2.2. Дизайн таблеточного состава.

## 4.3. Содержание исследования.

### 4.3.1. Исследование слоя загрузки лекарственного средства.

Основные цели исследования – изучить влияние соотношения АФИ и материала покрытия, а также определить содержание твердых веществ в различных смесях для покрытия на выход материала:

Чем выше соотношение субстанции к материалу покрытия, тем больше коэффициент использования АФИ и меньше адгезионных материалов; чем выше содержание твердых веществ, тем ниже коэффициент использования АФИ.

### 4.3.2. Исследование изоляционного слоя. Эффекты изоляционного слоя:

- Модификация поверхности пеллет, содержащих лекарственное средство, и уменьшение количества энтеросолюбильных покрытий.

- Предотвращение контакта между АФИ и материалами с энтеросолюбильным покрытием – защита АФИ от деградации.

В исследовании изучено влияние массы изоляционного слоя на профили высвобождения:

Соотношение АФИ к покрытию	Твердые вещества, %	Выход, %	Доля слипшегося материала (30 меш), %
1:1	20	85,4	3,6
2:1	20	90,1	1,0
3:1	20	90,4	0,9
2:1	15	90,5	0,8
2:1	25	88,6	0,9

Установлено, что увеличение массы изоляционного слоя на 30% и больше не влияет на высвобождение в кислой среде, но замедляет высвобождение в среде с pH 6,8.

### 4.3.3. Исследование защитного (гастрорезистентного) слоя. Основным объектом исследований было влияние коэффициента увеличения мас-

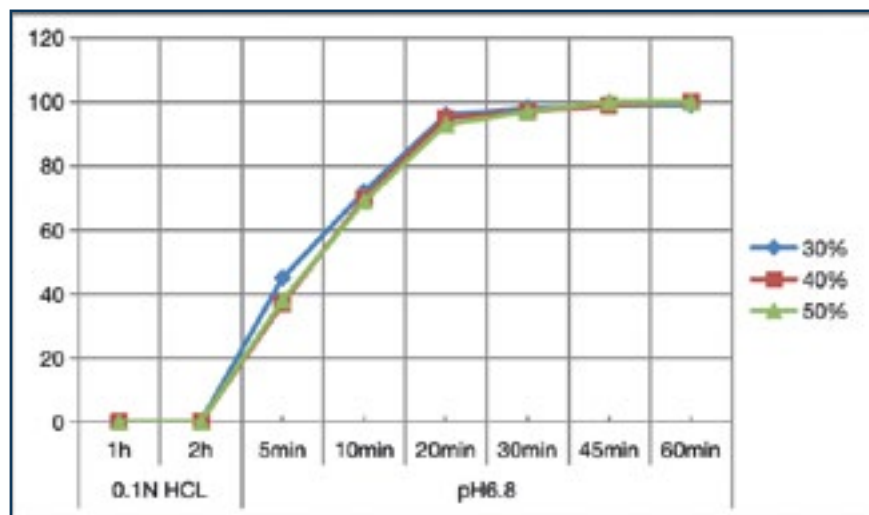
сы энтеросолюбильного слоя на профиль растворения.

Энтеросолюбильный слой не может обеспечить хорошую защиту от среды соляной кислоты (HCl) при значении массы менее 40%: растворение в среде 0,1N HCl увеличива-

ется, а растворение в среде с pH 6,8 составляет менее 100%.

При достижении массы 50% и более скорость растворения в среде с pH 6,8 замедляется по мере увеличения массы.

### 4.3.4. Исследование состава таблеток. Основным объектом изучения было влияние соотношения пеллет к

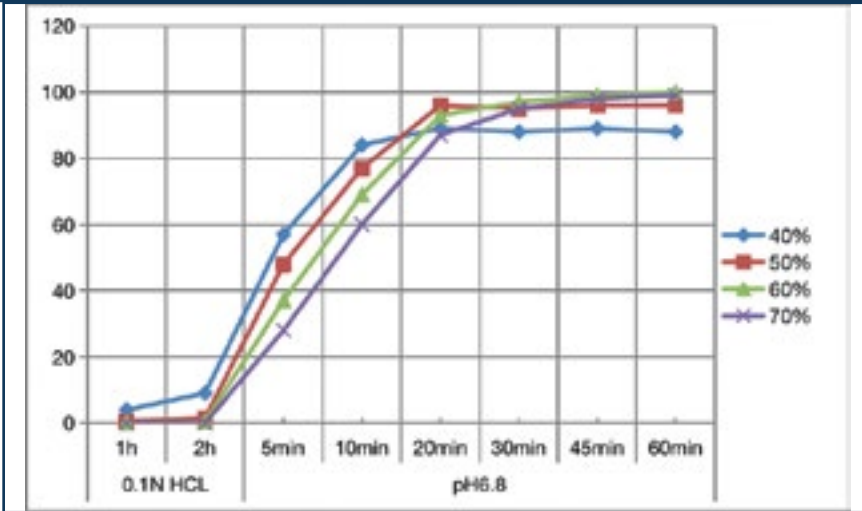


Компонент	Функция
Покрытые оболочкой пеллеты	
Микрокристаллическая целлюлоза	Буфер, наполнитель
Кросповидон	Дезинтегрант
Магния стеарат	Лубрикант
Opadry	Покрытие

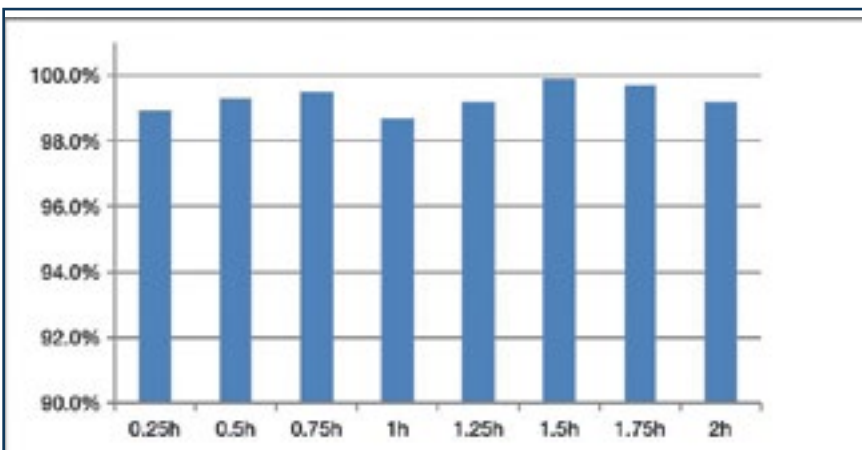
вспомогательным веществам на разрушение и расслоение гранул во время прессования таблеток:

По мере уменьшения соотношения наполнителей для таблетирования степень разрушения пеллет во время прессования возрастает





Покрытые оболочкой пеллеты: МКЦ	Высвобождение в 0,1N HCL, %	
	1 ч	2 ч
1:2,5	0,0	0,4
1:2	0,0	0,5
1:1,5	1,2	3,5



Сила прессования, KN	Твердость, N	Рыхлость, %	Высвобождение в 0,1 HCl, %	
			1 ч	2 ч
7	80	0,6	0,0	0,5
10	120	0,3	0,0	0,4
12	140	0,1	0,5	1,5
15	160	0,1	1,8	4,3

(повышается степень высвобождения в HCl).

По соотношению гранулы: МКЦ=1:2 в процессе непрерывно-го таблетирования в течение 2 ч

изменение содержания продукта в объеме введения расслоения отсутствует.

**4.3.5.** Исследование процесса таблетирования.

По мере повышения давления в процессе таблетирования хрупкость таблетки уменьшается, но при достижении определенного порога дальнейшее возрастание давления увеличивает степень измельчения гранул (степень высвобождения в 0,1N HCl повышается).

**Выводы**

На выпуск конечного продукта в основном влияет состав покрытия пеллет. Если пеллеты не повреждены, то рецептура и способ таблетирования не оказывают существенного влияния на процесс высвобождения.

**Резюме**

Несмотря на то что процесс таблетирования пеллет более трудоемкий, нежели изготовление капсульной формы, он имеет ряд преимуществ:

1. Капсулы могут вызывать проблемы при проглатывании, прилипать к дыхательным путям.
2. Желатин в составе капсулы может вызывать аллергические реакции.
3. Таблетированную форму можно делить на несколько приемов.

С учетом потребностей клинического использования и развития технологий на рынке будет появляться все больше продуктов, технологии которых базируются на процессе таблетирования. ■



**Контактная информация:**

**Tianjin Holder Pharmaceutical Technology Co., Ltd.**  
 KHP, Тяньцзинь, Hengze Industrial Park, строение 6,  
 Тел.: +86 222 821 9283  
<http://holder-pharm.com/>

**Генеральный директор:**  
**Domy Wang**  
 domywang@holder-pharm.com

**Коммерческий директор:**  
**Диана Сальникова**  
 Тел.: +86 134 2625 5153  
 diana@holder-pharm.com

# Сферы из МКЦ VIVAPUR® MCC производства компании JRS Pharma для современных мультипартикулярных лекарственных форм (MUPS)

При разработке новых рецептур и таблеток технологи часто сталкиваются с необходимостью модифицированного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), что достигается с помощью специальных пленочных покрытий, например, кишечнорастворимых покрытий **VIVACOAT® Protect E** и **VIVACOAT® Seal** (рис. 1) производства компании **JRS Pharma**. Однако подбор покрытия является довольно трудоемким и энергозатратным процессом. В настоящее время большую популярность приобретает технология мультипартикулярных систем доставки (Multiple-Unit Pellet/Particle System – MUPS), благодаря которой можно создавать таблетки с АФИ-содержащими частицами ( $\approx 100 - 1000$  мкм) с модифицированным высвобождением: быстрым, замедленным или отсроченным во времени.

Мультипартикулярные системы (рис. 2) имеют ряд преимуществ (фармакокинетических, фармакодинамических, потребительских и

технологических) в сравнении с одиночными таблетками с модифицированным высвобождением. Уже есть примеры использования данной технологии для создания быстро дезинтегрируемых рецептур (предварительная подготовка, дезинтеграция в ротовой полости или в желудке) и медленно дезинтегрируемых таблеток. В отличие от одиночных таблеток в быстро дезинтегрируемых мультипартикулярных системах высвобождение АФИ зависит от каждой микрочастицы по отдельности, а в медленно дезинтегрируемых – еще и от скорости эрозии таблетки.

Быстрый транзит микрочастиц из желудка в тонкий кишечник (при сравнении с одиночными таблетками с замедленным высвобождением) из-за малого размера частиц в ряде случаев позволяет снизить вероятность возникновения местного раздражения и развития побочных эффектов, а также повысить биодоступность АФИ. В случае с гастрорезистентными таблетками мультипартикулярные системы снижают риск прежде-

временного высвобождения всей дозы, а ускоренный транзит обеспечивает более быстрое высвобождение АФИ и соответственно достижение пиковой концентрации (C<sub>max</sub>), а также наступление фармакологического эффекта.

Компания JRS Pharma является мировым лидером по производству вспомогательных веществ и готовых пленочных покрытий для создания таблеток, вспомогательных веществ для работы с технологией MUPS. В портфеле JRS Pharma представлены два типа продуктов – сферы на основе микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) **VIVAPUR® MCC Spheres** и на основе сахарных пеллет – **VIVAPHARM® Sugar Spheres** (рис. 3).

Одним из самых сложных АФИ, для работы с которым применяют технологию MUPS, является омепразол. Технологи **JRS Pharma** подобрали оптимальное решение с использованием продуктов из портфеля компании. В качестве исходных носителей были выбраны сферы из МКЦ с размером частиц 355 – 500 мкм **VIVAPUR®**

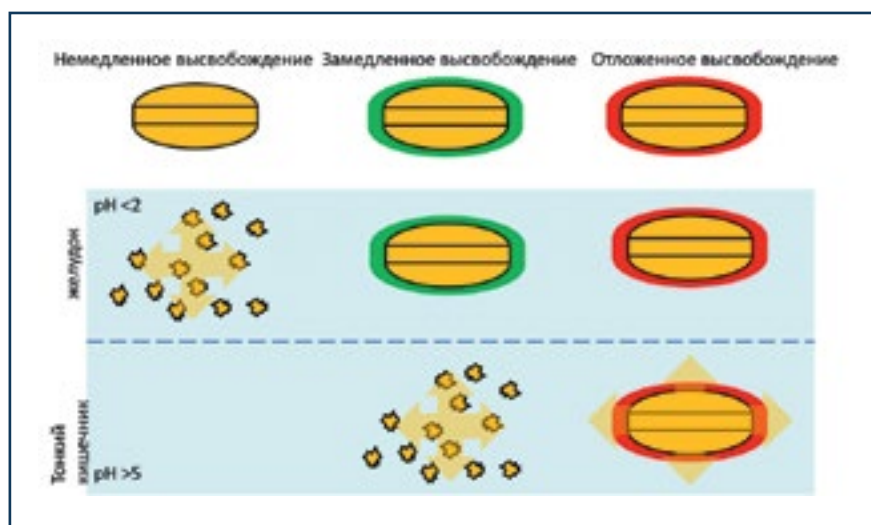


Рис. 1. Модифицированное высвобождение АФИ

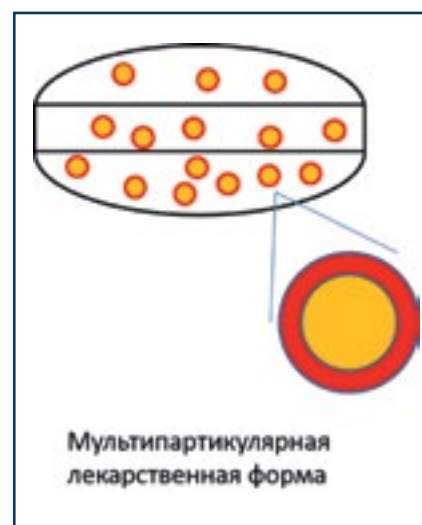


Рис. 2. Мультипартикулярные системы



# JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

HOCHTELM			VIVAPHARM® Sugar Spheres		
VIVAPUR® MCC SPHERES			VIVAPHARM® Sugar Spheres		
Микрокристаллическая Целлюлоза			Микрокристаллическая Целлюлоза		
Масса	Размер частиц (мкм)	Средняя плотность (г/см³)	Масса	Размер частиц (мкм)	Средняя плотность (г/см³)
VIVAPUR® MCC SPHERES 300	19-640	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 20	49-80	250-300
VIVAPUR® MCC SPHERES 500	49-70	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 25	49-80	250-300
VIVAPUR® MCC SPHERES 700	29-40	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 30	49-80	250-300
VIVAPUR® MCC SPHERES 900	29-36	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 40	49-80	250-300
VIVAPUR® MCC SPHERES 1000	29-35	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 50	49-80	250-300
VIVAPUR® MCC SPHERES 1000	24-28	500-590	VIVAPHARM® Sugar Spheres 60	49-80	250-300

Рис. 3. Сферы VIVAPUR® MCC Spheres и VIVAPHARM® Sugar Spheres для мультипартикулярной лекарственной формы омепразола

**MCC Spheres 350**, с размером частиц 710 – 1000 мкм **VIVAPUR® MCC Spheres 700** и сферы из сахара **VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25** с размером частиц 710 – 850 мкм (рис. 4). Процесс нанесения АФИ на сферы чаще всего осуществляется в псевдооживленном слое. Поэтому главная задача заключалась в проверке устойчивости сфер к условиям дальнейшей работы. Сферы были помещены на 60 мин в сушику в псевдооживленном слое. Необработанные сферы показали высокую степень сферичности независимо от сырья, однако после воздействия тепла и физических

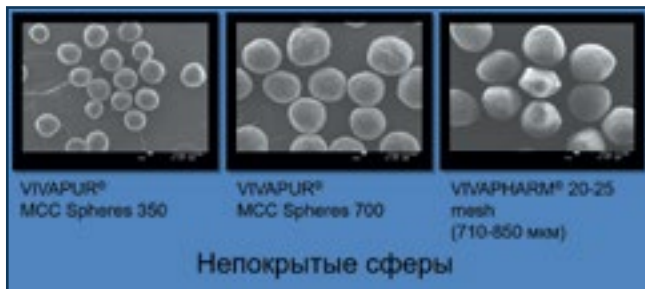


Рис. 4. В качестве исходных носителей были выбраны сферы из МКЦ с размером частиц 355 – 500 мкм VIVAPUR® MCC Spheres 350, с размером частиц 710 – 1000 мкм VIVAPUR® MCC Spheres 700 и сферы из сахара VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25 с размером частиц 710 – 850 мкм



Рис. 5. Сферы были помещены на 60 мин в сушику в псевдооживленном слое при 60° C

## 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



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



нагрузок сферы из МКЦ не изменились, тогда как сферы на основе сахара показали значительную эрозию (рис. 5). Чтобы избежать возникновения эрозии при работе с АФИ, было решено ввести дополнительную стадию по нанесению специального влагозащитного барьера на поверхность сахарных сфер (рис. 6).

Дополнительная стадия по нанесению влагозащитного покрытия не внесла большого вклада в общее время процесса. Однако при использовании частиц с небольшим размером **VIVAPUR® MCC Spheres 350** общее время работы составило практически 15 ч (табл. 1).

Целевая доза омепразола 20 мг содержится в 222 мг гранул в случае сфер **VIVAPUR® MCC Spheres** и в 225 мг сфер **VIVAPHARM®** (710 – 850 мкм) соответственно. В табл. 2 указаны необходимые размеры капсул для каждого препарата.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение профиля растворимости полученных гранул. Оба состава на основе МКЦ **VIVAPUR® MCC** показали устойчивость в пищеварительном тракте с последующим быстрым и полным растворением при pH 6,8. К сожалению, пеллеты на основе **VIVAPHARM® Sugar Spheres** не соответствовали требованиям, предъявляемым к гастроустойчивости (рис. 7, 8).

### Выводы

Технология MUPS позволяет улучшить такие потребительские качества препаратов, как удобство проглатывания, улучшение и маскировка вкуса, возможность модифицировать высвобождение АФИ в нужном отделе пищеварительного тракта и обеспечить меньшую фармакодинамическую вариабельность за счет более быстрого и предсказуемого транзита из желудка в кишечник.

В ходе экспериментов с использованием продуктов производства компании JRS Pharma было установлено, что изначально все испытанные сферы имели гладкую по-



Рис. 6. Дополнительная стадия по нанесению специального влагозащитного барьера на поверхность сахарных сфер

Сфера	Нанесение покрытия: защита от влаги	АФИ, мин	Нанесение покрытия: защита от влаги, мин	Нанесение кишечнорастворимого покрытия, мин	Общее время, мин
VIVAPUR® MCC Spheres 350	-	405	285	195	885
VIVAPUR® MCC Spheres 700	-	165	85	135	385
VIVAPHARM® Sugar Spheres 20-25 (710 – 850 мкм)	115 мин	120	75	180	490

Сфера	Размер 4, мг	Размер 3, мг	Размер 2, мг
Vivapur® MCC Spheres 350	175	230	315
Vivapur® MCC Spheres 700	155	225	300
VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25 (710 – 850 мкм)	150	215	290

верхность и высокую сферичность. При этом сферы на основе сахара показали эрозию после механического воздействия, поэтому перед нанесением АФИ необходимо нанести дополнительное покрытие. При сравнении сфер из МКЦ и сахара одного и того же размера частиц общая продолжительность процесса была больше для сахарных сфер (дополнительное нанесение влагозащитного покрытия). Небольшие сферы требовали гораздо большего времени покрытия из-за большей площади их по-

верхности. Целевая доза омепразола 20 мг помещалась в капсулы размера № 3 (меньшего размера) для МКЦ, в то время как при работе с сахарными сферами требовались капсулы № 2 (большого размера). Состав сахарных сфер не соответствовал гастрорезистентности согласно требованиям Фармакопей, поэтому потребовалось большее количество кишечнорастворимого покрытия. Использование сфер **Vivapur® MCC Spheres 350** заняло больше времени, но у них отмечено более быстрое рас-

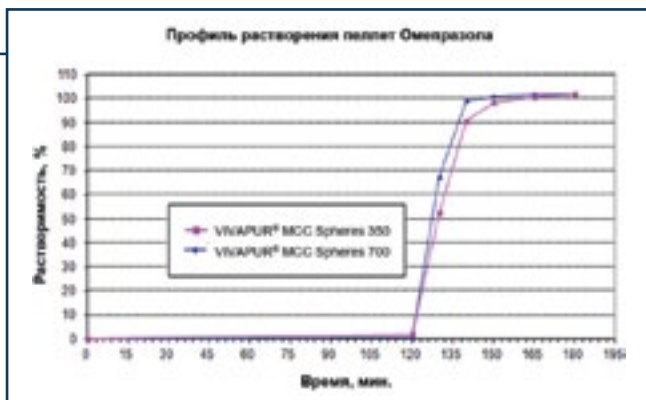


Рис. 7. Сравнение профиля растворения пеллет омепразола на основе Vivapur<sup>®</sup> MCC Spheres 350 и Vivapur<sup>®</sup> MCC Spheres 700

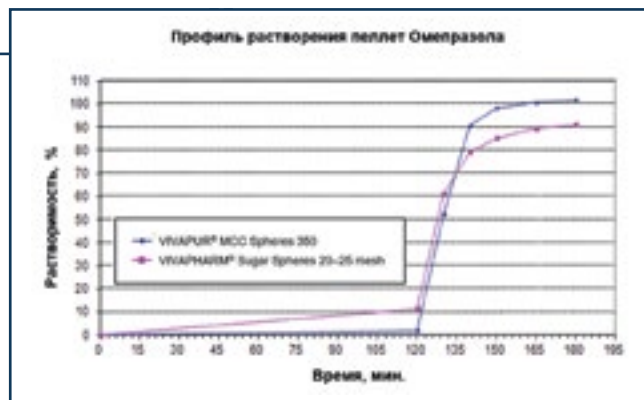


Рис. 8. Сравнение профиля растворения пеллет омепразола на основе Vivapur<sup>®</sup> MCC Spheres 350 и VIVAPHARM<sup>®</sup> Sugar Spheres 20-25 mesh

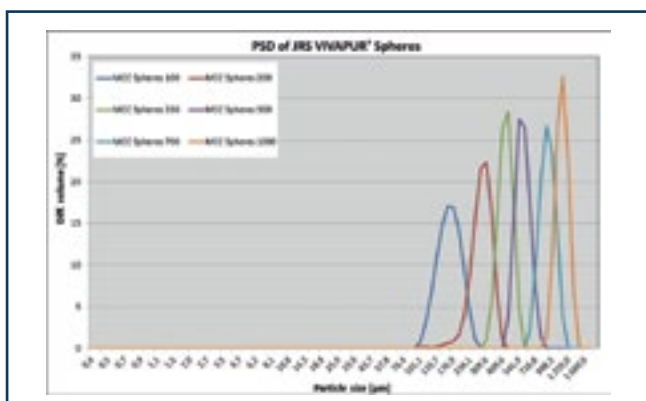


Рис. 9. Узкое распределение размеров частиц для сфер на основе МКЦ Vivapur<sup>®</sup> MCC Spheres

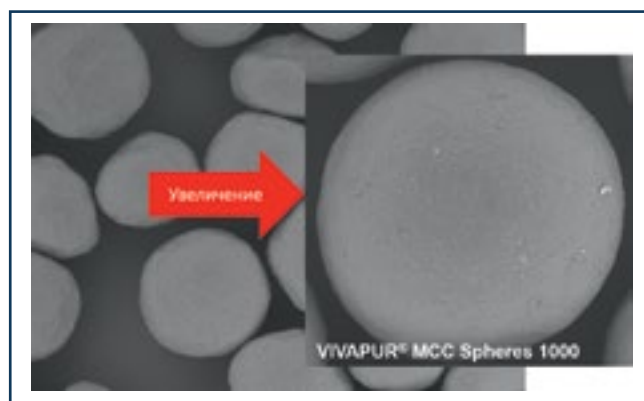


Рис. 10. Структурированная поверхность в сочетании с узким PSD – идеальная основа для таблетирования и нанесения покрытий

творение АФИ, чем у Vivapur<sup>®</sup> MCC spheres 700, из-за увеличенной площади поверхности.

### Причины выбрать сферы на основе МКЦ Vivapur<sup>®</sup> MCC spheres:

- Сферы на 100% состоят из МКЦ
- Нерастворимы в воде и в большинстве органических растворителей
- Химически стабильны – совместимы с АФИ
- Подходят для больных сахарным диабетом (не содержат сахар)
- Узкий PSD (рис. 9)
- Высокая степень сферичности (рис. 10)

В офисах «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина» можно получить дополнительную информацию обо всех традиционных продуктах производства компании JRS<sup>®</sup> Pharma, таких как МКЦ и продукты на ее основе: связую-

щие – VIVAPUR<sup>®</sup> и EMCOCEL<sup>®</sup>; загустители и стабилизаторы – VIVAPUR<sup>®</sup> MCG; высокофункциональные вспомогательные вещества – PROSOLV<sup>®</sup> SMCC, PROSOLV<sup>®</sup> EASY tab и PROSOLV<sup>®</sup> ODT; функциональные наполнители – ARBOCEL<sup>®</sup> (порошкообразная целлюлоза); кальция фосфаты – EMCOMPRESS<sup>®</sup> и COMPREZ<sup>®</sup>; смазывающие вещества – PRUV<sup>®</sup>; дезинтеграторы – EXPLOTAB<sup>®</sup>, VIVASTAR<sup>®</sup>, VIVASOL<sup>®</sup> и VIVAPHARM<sup>®</sup> PPVPXL/XL-10; пленочные покрытия – VIVACOAT<sup>®</sup>; декстраты – EMDEX<sup>®</sup>; носители – VIVAPUR<sup>®</sup> MCC Spheres и VIVAPHARM<sup>®</sup> Sugar Spheres. Также представлены новинки: VIVACOAT<sup>®</sup> – готовые к применению функциональные системы пленочных покрытий; гипромелоза – VIVAPHARM<sup>®</sup> HPMC; поливиниловый спирт – VIVAPHARM<sup>®</sup> PVA 05 fine; альгиновая кислота и соли

на ее основе – VIVAPHARM<sup>®</sup> Alginate; семейство пovidонов – VIVAPHARM<sup>®</sup> Povidone Family. □



### Контактная информация:

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

**ООО «Реттенмайер Украина»**  
Украина, 04112, 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





## GalenIQ™ – сочетание отличного вкуса и функциональности

### Фармацевтический наполнитель ИЗОМАЛЬТ производства компании BENEО – galenIQ™ – оптимален для использования при производстве мини-таблеток

Таблетки по-прежнему являются наиболее популярной лекарственной формой доставки препаратов. Однако некоторые группы пациентов, включая лиц пожилого возраста, людей с дисфагией и детей, могут столкнуться с трудностями при проглатывании обычных таблеток из-за их размера и формы. Учитывая это, разработчики рецептур стремятся разработать новые виды таблеток, которые смогут улучшить соблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов. К ним относятся таблетки, диспергируемые во рту (ОДТ), мини-таблетки и орально-диспергируемые мини-таблетки (ОДМТ). Особую популярность сейчас приобретают мини-таблетки<sup>1</sup>.

### Мини-таблетки и рецепты будущего

Мини-таблетки легко использовать, поскольку они имеют диаметр от 1 до 4 мм, обеспечивают точное дозирование, на них удобно наносить покрытие, а также они снижают риск слишком высокой локальной концентрации лекарственного средства и обеспечивают высокую степень диспергирования в пищеварительном тракте.

Производство мини-таблеток требует наполнителя-связующего, обладающего отличной сыпучестью. Наполнитель также должен обеспечивать производство таблеток с высокой твердостью при низких силах прессования, чтобы избежать повреждения пуансонов с несколькими наконечниками. Кроме того, хороший вкус и растворимость в воде также являются важными характеристиками, особенно когда речь идет об ОДМТ, которые предназначены для быстрого высвобождения

лекарственного вещества. Изомальт galenIQ™ 721 – это инновационный водорастворимый наполнитель-связующее от BENEО, отвечающий всем этим требованиям.

### Технологические преимущества

galenIQ™ – это фармацевтический сорт изомальта от BENEО, дисахарид спирта, полученный из свекольного сахара, вкус которого очень похож на сахарозу. Этот инновационный наполнитель уменьшает горечь АФИ и создает приятные ощущения во рту в конечном фармацевтическом или нутрицевтическом продукте. Кроме того, galenIQ™ обладает отличной сыпучестью, хорошей прессуемостью и обеспечивает однородность готовой смеси. Эти свойства позволяют изготовить таблетки с высокой твердостью при низкой силе прессования. Благодаря сладкому вкусу и превосходным техническим свойствам galenIQ™ является отличным наполнителем для производства твердых лекарственных форм. Также его предпочитают производители, которые стремятся расширить свой ассортимент и поддержать растущую тенденцию к выпуску мини-таблеток.

### Пример исследования ОДМТ на основе эналаприла малеата для детей

Известно, что galenIQ™ 721 отлично подходит для разработки ОДМТ с низкой нагрузкой АФИ<sup>2</sup>.

В настоящее время наблюдается высокая терапевтическая потребность в препарате на основе эналаприла малеата для детей. Он и послужил в качестве АФИ при исследовании мини-таблеток для детей. В эксперименте оценивали способность изомальта поддерживать однородность таблеточной смеси, определяли время распада лекарственной формы, время высвобождения АФИ, прочность на истирание и стабильность<sup>3</sup>.

Необходимыми условиями для удовлетворения терапевтических требований, предъявляемых к низкодозированным лекарственным формам, являются высокая одно-

<sup>1</sup> An Updated Review Of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. Journal of Pharmaceutical Sciences 108 (April 2019), 1335 – 1365.

<sup>2</sup> ArdLura et al. Orodispersible Mini-tablets based on galenIQ™ 721. Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Heinrich Heine University, D sseldorf, Germany.

<sup>3</sup> Peter Kleinebudde, Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sph ronisieren: Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung, Habilitation thesis, University of Kiel (1997).





родность готовой смеси и незначительное изменение массы препарата. При проверке ОДМТ на однородность результаты показали значение  $\leq 15$ , что соответствует требованиям спецификации. Изменение массы препарата соответствовало требованиям Европейской Фармакопеи. Результаты свидетельствуют, что достаточно твердые ОДМТ эналаприла малеата можно получить при низкой силе прессования.

Во время исследования было установлено, что время дезинтеграции полученных мини-таблеток соответствует критериям Европейской Фармакопеи (таблетки дезинтегрируются в течение 180 с) и даже более строгим критериям FDA США (30 с), при этом профили растворения демонстрируют немедленное высвобождение лекарственного вещества. Кроме того, свойства диспергируемости в ротовой полости сохранялись в течение 7 мес при стандартных условиях хранения в окружающей среде.

Результаты данного исследования четко демонстрируют, что ОДМТ с низкими дозами эналаприла малеата могут быть успешно получены методом прямого прессования с использованием агломерированного изомальта galenIQ™ 721 производства компании BENEО в качестве связующего наполнителя.

### Многофункциональный ассортимент

В настоящее время на рынке представлен широкий ассортимент вспомогательных веществ, но тем не менее бывает сложно найти

многофункциональную платформу, которая сочетает в себе несколько свойств, таких как отличная сыпучесть, низкая гигроскопичность и химическая стабильность. Кроме того, приятные на вкус лекарства могут стать более привлекательными для пациентов определенных групп.

Правильный выбор наполнителя связующего может улучшить общий вкус и ощущение во рту как фармацевтических, так и нутрицевтических продуктов. Все сорта galenIQ™ физически и химически стабильны, не гигроскопичны и улучшают вкусовые качества готовой лекарственной формы. Кроме агломерированного сорта galenIQ™ 721 для прямого прессования ассортимент продукции BENEО представлен раз-



Д-р Майкл Блэк  
Руководитель отдела продаж  
фармацевтики, BENEО

личными типами изомальтов galenIQ™, которые можно использовать для различных лекарственных форм. Связующие-наполнители доступны с широким спектром гранулометрических составов, морфологий и уровней растворимости. Это делает его очень гибким наполнителем для приготовления таблеток, жевательных таблеток, пастилок, шипучих смесей, капсул и порошковых смесей.

**Для получения дополнительной информации о продукции и по вопросам предоставления образцов обращайтесь к официальным дистрибьюторам компании BENEО GmbH в своем регионе по приведенной ниже контактной информации. □**



### Контактная информация:

**Контактная информация  
производителя BENEО GmbH:**  
Д-р Майкл Блэк  
Руководитель отдела продаж  
фармацевтики, BENEО  
galeniq@beneo.com  
www.galenIQ.com

**Дистрибьютор Witec  
Industrial Ltd в Украине:**  
Тел./факс: +38 (048) 777-91-73,  
777-91-75, 705-16-01  
E-mail: info@witec.com.ua  
www.witec.com.ua

**Дистрибьютор Witec Ltd  
в Беларуси и Казахстане:**  
Тел.: +7 (495) 666-56-68,  
+7 (499) 110-81-09  
E-mail: office@witec.ru  
www.witec.ru

**Представительство в РФ:**  
АО «ФПКФармВИЛАР»  
+7(499)3721323  
info@pharmvilar.ru  
www.pharmvilar.ru



# Fujicalin® как амортизирующий эксципиент для сохранения целостности пеллет при прессовании MUPS-таблеток

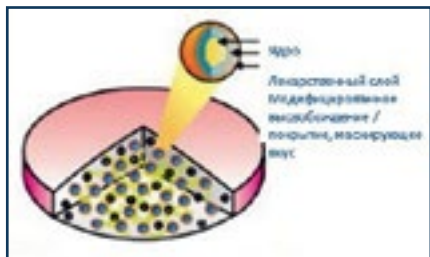


Рис. 1

## Fuji Chemical Industries Co., Ltd

Fuji Chemical Industries Co., Ltd – японская фармацевтическая компания, занимающаяся производством многофункциональных вспомогательных веществ для применения в фармацевтической отрасли. Это одна из ведущих компаний в мире в области технологии распылительной сушки. Кроме того, Fuji производит активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) и натуральный астаксантин.

## Знакомство с продуктом Fujicalin®

Fujicalin® – это двухосновный безводный кальция фосфат (ДБКФ), предназначенный для использования в качестве вспомогательного вещества в процессе прямого прессования.

Ключевым моментом уникальности Fujicalin® является узкоспециализированный и запатентованный про-

изводственный процесс, с помощью которого получают уникальные частицы. Пористые сферические гранулы Fujicalin® имеют большую удельную площадь поверхности. Fujicalin® является полностью синтетическим продуктом и идеально подходит для процесса прямого прессования, особенно труднопрессуемых АФИ и маслянистых активных веществ.

Fujicalin® проявляет пластичные свойства во время процесса прессования, что позволяет создать твердые таблетки с высокой прочностью при низкой силе прессования и при этом сохранить способность к быстрой дезинтеграции.

Продукт обладает отличной сыпучестью, его можно использовать для достижения однородности таблеточной смеси и уменьшения массы таблетки. Удельная масса Fujicalin® позволяет разрабатывать таблетки небольшого размера.

## Преимущества мультипартикулярных систем (MUPS)

MUPS – это лекарственная форма с модифицированной системой высвобождения действующего вещества, включая типы с замедленным и отсроченным высвобождением. Эта лекарственная форма представляет собой небольшие дискретные пеллеты,

которые создаются с помощью шарика-ядра, покрытого несколькими слоями, причем внешние слои используются для изменения высвобождения АФИ из внутренних слоев (рис. 1). Готовые лекарственные формы могут содержать гомогенные пеллеты или комбинацию из различных типов пеллет, что дает возможность высвободить правильную терапевтическую дозу АФИ в течение желаемого времени. Из таких пеллет чаще всего создают твердые желатиновые капсулы, однако очевидно, что создание таблеток (MUPS) имеет ряд преимуществ, в том числе:

- в сравнении с капсулами таблетки проще проглатывать благодаря меньшему размеру и что более важно – отсутствию прилипания и трения о ротовую полость и горло;
- возможность включения дополнительных компонентов в матрицу таблетки;
- таблеточная форма более стабильна и имеет больший срок хранения;
- возможность уменьшить расходы при производстве.

## Проблемы, возникающие во время таблетирования MUPS

При производстве MUPS-таблеток воздействие сил прессования часто приводит к разрушению пеллет

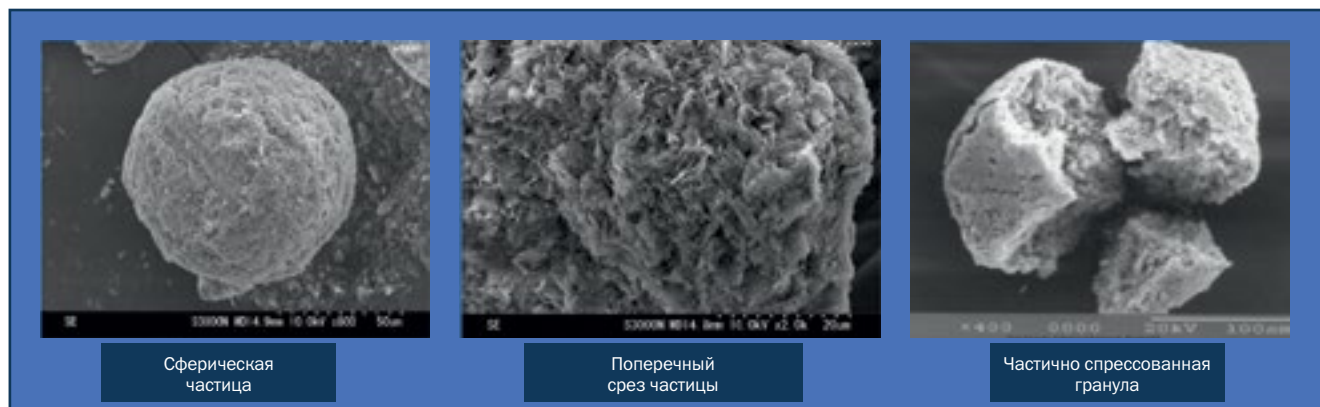


Фото 1

MUPS, что делает неэффективным процесс таблетирования, поэтому производители часто вынуждены использовать менее желательную лекарственную форму – капсулы.

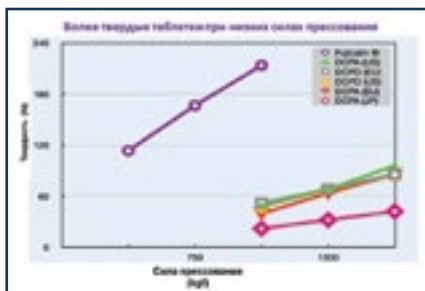
### Fujicalin: решение проблем при таблетировании MUPS

Ключом к решению проблемы таблетирования MUPS-систем является возможность создавать таблетки, используя более низкую силу прессования. Для этого требуется мягкий амортизирующий наполнитель, который берет на себя нагрузку во время прессования и передает более низкое давление на пеллеты.

Как видно на рисунке, представленном ниже, Fujicalin® позволяет сохранить целостность пеллет при более низкой силе давления, но при более высоких показателях силы прессования он разрушается из-за своей мягкой амортизирующей структуры, не повреждая пеллеты.

На рис. 2 изображено, как меняется размер частиц в зависимости от приложенной силы давления. У Fujicalin® при повышении давления частицы разламываются на мелкие части, принимая на себя всю нагрузку от давления и при этом минимизируя разрушение гранул MUPS (Фото 1). Другие связующие, такие как стандартные кальция фосфаты и микрокристаллическая целлюлоза, обычно требуют гораздо более высокой силы давления, чтобы обеспечить такие же свойства.

Следует отметить, что более высокая пористость объемной матрицы, создаваемой пористым Fujicalin®,



Ротационный тестер для таблетирования.  
 Параметры таблетки: – 11,3 мм,  
 500 мг/т Mg-St – 0,5%

Рис. 3

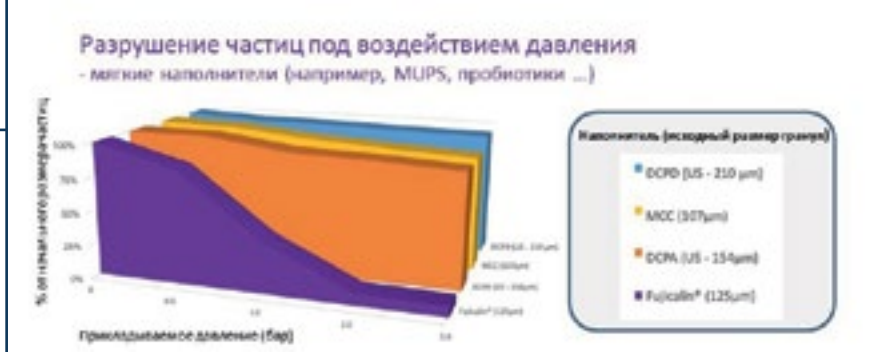


Рис. 2

может сократить время дезинтеграции таблетки и как следствие – уменьшить период высвобождения АФИ из пеллет MUPS-системы. Это свойство можно улучшить за счет использования дополнительных дезинтегрирующих агентов, которые работают синергетически с Fujicalin®.

Кроме того, при использовании Fujicalin® достигается более высокая твердость таблеток при меньшей силе прессования в отличие от продуктов конкурентов (вследствие этого хрупкость готовых таблеток намного ниже). Разница в твердости таблеток по отношению к силе прессования показана на рис. 3.


### Технические рекомендации

Fujicalin® позволяет свести к минимуму разрушение пеллет во время процесса прессования MUPS-таблеток. Таблетку можно прессовать до достижения желаемой твердости, при этом применяя силу сжатия в 5 – 10 раз меньше. Обычно в составе MUPS-таблеток должно быть около 40 – 60% Fujicalin®. Часто используют и более высокий процент ввода (особенно в сложных случаях), что позволяет сохранить целостность пеллет и таким образом достичь желаемых свойств модифицированного высвобождения. Полученные таблетки могут быть покрыты оболочкой или иметь другое покрытие, а в основную матрицу возможно включение дополнительных наполнителей и АФИ.

### Фармакопия и регулирование

- Fujicalin® соответствует требованиям USP, EP и JP.
- ДБКФ или кальция гидрогенфосфат также используют для пищевых продуктов.
- Зарегистрирован американский DMF типа IV.
- Указан как GRAS (общепризнан в качестве безопасного). ■

**Автор**



**Mark Plunkett, PhD MBA,**  
 Technical Marketing Manager,  
 Excipient Business Europe,  
 Fuji Chemical Industries  
 Co., Ltd.  
 pharma@fujichemical.co.jp



**Fuji Chemical Industries**



**Контактная информация:**

**Для получения образца и дополнительной информации обращайтесь в компанию Witec, которая является эксклюзивным дистрибьютором компании Fuji Chemical Industries Co., Ltd на территории СНГ:**

Одесса, 65101, Украина  
 ул. Инглези, 6/1, офис 134  
 Тел./факс: +38 (048) 777-91-73,  
 777-91-75, 705-16-01  
 E-mail: info@witec.com.ua  
 www.witec.com.ua

Москва, 11739, Россия  
 ул. Профсоюзная, 56,  
 офис 23 – 28,  
 Деловой центр «Черри Тауэр»  
 Тел.: +7 (495) 666-56-68,  
 +7 (499) 110-81-09  
 E-mail: office@witec.ru



## Смешивание, просеивание, грануляция и таблетирование. Комплексные системы герметизации для производства ТЛФ



Рис. 1. Компания L.V. Bohle предлагает решения по герметизации как погрузочно-разгрузочного, так и технологического оборудования. В дополнение к гибкости наши прикладные средства герметизации являются простыми в использовании и безопасными для пользователей и окружающей среды

В последние годы важность процесса герметизации неуклонно повышается. Более 60% лекарственных средств производятся в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых оболочкой, и в других твердых формах. При создании новых препаратов возрастает роль активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в отношении эффективности лекарственного средства. На некоторых рынках темпы роста сегмента высокоактивных (сильнодействующих) фармацевтических ингредиентов (НРАПИ) выражаются двузначными числами, в основном за счет препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Независимая технологическая компания L.V. Bohle – поставщик машин и процессов для фармацевтической отрасли – предлагает стандартные и индивидуализированные решения для работы с веществами всех классов токсичности, а именно погрузочно-разгрузочные машины и технологическое оборудование, оснащенное универсальными прикладными средствами герметизации. Все машины соответствуют высочайшим стандартам безопасности для окружающей среды, оператора и, конечно же, пациентов. Это в одинаковой мере применимо как к машинам для отдельных этапов процесса, так и к комплексным производственным линиям.

В конце 2020 года L.V. Bohle поставила международной фармацевтической компании целостное решение для смешивания, просеивания, влажной грануляции и прессования твердых компонентов. С помощью этой комплексной системы, установленной в одном помещении, клиент смог модернизировать производственный процесс. В то же время использование данной системы способствовало улучшению персональной защиты операторов и повышению производительности.

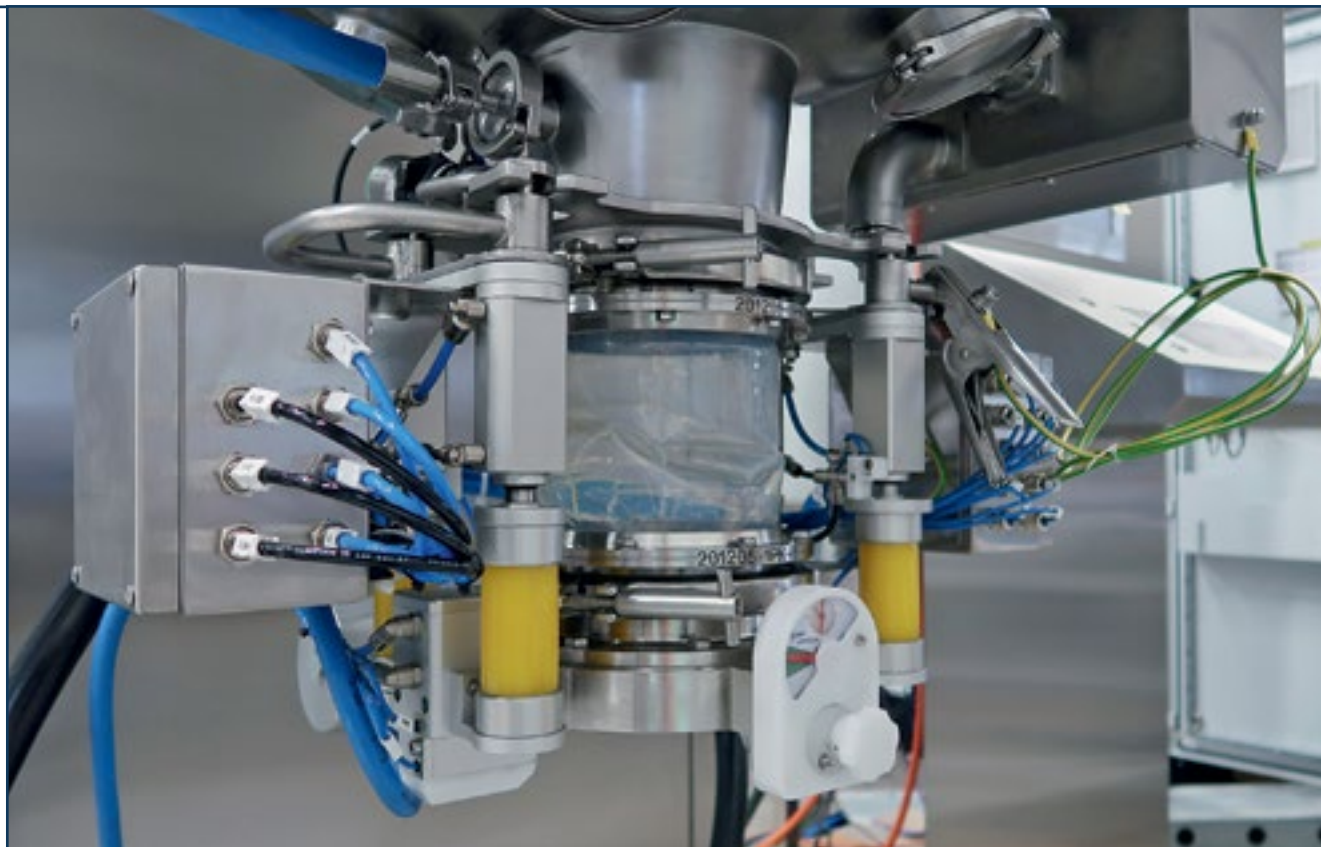


Рис. 2. Одноемкостный гранулятор VMA 35 предназначен для установки в ЕХ-зоне 2/22

### Одноемкостный гранулятор VMA 35 обеспечивает максимальную эффективность смешивания и грануляции

«Ключевой компонент проекта – одноемкостный гранулятор VMA 35 во взрывобезопасном исполнении, включая питатель. Добавьте к этому комбинированную станцию для смешивания и просеивания, которая состоит из подъемной колонны с вращающимся ситом и контейнерного смесителя PM 400. Систему завершает третий модуль, состоящий из таблетпресса XL 100 WipCon® производства компании KORSCH AG. Подача смеси в него осуществляется с помощью подъемной колонны, интегрированной в систему автоматизации», – объясняет Торстен Вессельманн, исполнительный директор компании L.V. Böhle.

Благодаря использованию активных и пассивных клапанов эти очень сложные системы можно производить в герметичном исполнении. Одноемкостный гранулятор и станция для смешивания и

просеивания предназначены для инсталляции в ЕХ-зоне 2/22.

Центральная СІР-станция (очистка на месте) используется для эффективной очистки всех систем. Кроме того, в комплект поставки включены МСL-контейнеры (с очищаемой рамой) различной конструкции и размеров. Они также автоматически очищаются на СІР-станции. Станции нагрева и вентиляции обеспечивают быстрое высушивание контейнеров.

### FAT в режиме онлайн обеспечивает соблюдение графика поставок

«Заказ на эту систему был оформлен в конце января 2020 года, но из-за ограничений на поездки в связи с пандемией коронавируса многие встречи на заводской площадке не состоялись. Тем не менее проектная группа смогла провести FAT (заводские приемосдаточные испытания) в режиме онлайн», – подчеркнул г-н Вессельманн. Завершающий FAT был успешно проведен путем видеоконференции в конце ноября. ■

# LVBÖHLE



#### Контактная информация:

**Компания L.V. Böhle Maschinen + Verfahren GmbH  
Тобиас Боргерс (Tobias Borgers),  
Маркетинг**

Тел.: +49 (0) 2524-9323-150  
Факс: +49 (0) 2524-9323-399  
t.borgers@lbbohle.de, www.lbbohle.de

**ООО «Михаил Курако» –  
представитель L.V. Böhle  
Maschinen +**

**Verfahren GmbH в СНГ**  
Россия, 107076, г. Москва  
ул. Краснобогатырская 89,  
стр.1, оф.447  
Тел.: +7 (495) 280-04-00  
kurako@kurako.ru  
www.kurako.com

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



# Технологические решения компании TRUKING для производства векторной вакцины от COVID-19 (векторная вакцина на основе рекомбинантного аденовируса)

**В** условиях глобальной пандемии под пристальным вниманием всего мира находятся не только темпы распространения вируса, но и усилия научного сообщества, направленные на разработку вакцины, которая позволит защитить население планеты от этой инфекции. Разработка и производство вакцин от COVID-19 уже ведется во многих государствах. Свыше 180 стран и регионов присоединились к «Программе вакцинации против новой коронавирусной инфекции», согласно которой вакцину должно получить более 90% населения земного шара. Сегодня доступно четыре вида вакцин от COVID-19, одобренных в разных странах и регионах для экстренного применения. Одной из них является векторная вакцина на основе рекомбинантного аденовируса.

## Процесс производства векторной вакцины против коронавируса



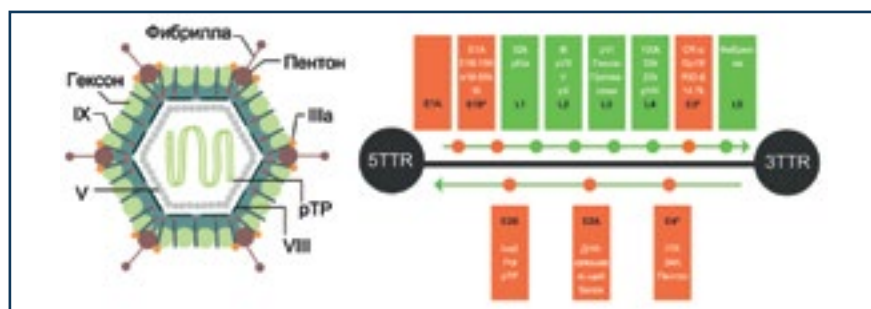
туры клеток, внедрение вируса, выращивание и накопление вирусного материала, выделение и очистка полезной фармацевтической субстанции от биомассы, непосредственное приготовление и упаковка вакцины.

Компания TRUKING предлагает готовые комплексные решения для реализации четырех вышеперечисленных процессов: культивирования клеточной культуры, выделения и очистки полезной субстанции, приготовления питательной среды и буферного раствора.

нальных почек человека). Данный выбор обусловлен тем, что выращивание культуры клеток происходит в суспензии в биореакторе, а это достаточно простой и прямо масштабируемый процесс.

Масштабирование начинается с биореакторов объемом 50 и 200 л, достигая конечного объема 1000 л. В биореакторах серии BR производства компании TRUKING благодаря грамотной организации процесса перемешивания и точному контролю содержания растворенного кислорода и углекислого газа минимизировано их физическое воздействие на клеточный рост (включая его скорость) и обеспечена его оптимальная эффективность с гарантированной воспроизводимостью вируса с высоким титром.

К одной из наиболее сложных для решения проблем по оптимизации процесса производства вакцины на основе аденовирусного вектора относится влияние плотности клеток. В векторных вакцинах титр вируса тесно связан с жизнеспособностью клеток, а количество антигена в вакцине, что очевидно, зависит от плотности клеток. Биореакторы серии BR производства компании TRUKING имеют более высокий выход клеточной популяции и вирусного материала по клеточной линии НЕК



Аденовирусный вектор

Процесс производства векторной вакцины против коронавируса включает несколько последовательных технологических этапов, схематично изображенных на иллюстрации, и включает следующие процессы: культивирование куль-

## Биореактор для культивирования культуры клеток

Производство рекомбинантной аденовирусной вакцины осуществляется на клеточной линии НЕК 293 (линия, полученная из эмбрио-



Технологические решения  
**TRUKING**  
для производства векторной  
**вакцины от Covid-19**  
(Векторная вакцина на основе рекомбинантного аденовируса)



**PERSISTENCE MAKES EXCELLENCE**

Truking Technology Limited  
Московский центр продаж и обслуживания по адресу:  
119049, Москва, Крымский вал, дом 3, строение 2, офис 510.  
Email: [marketing@truking.cn](mailto:marketing@truking.cn) [www.truking.com](http://www.truking.com)

**EXCLUSIVE DISTRIBUTOR**

ECI Packaging Limited  
[truking@ecildusa.com](mailto:truking@ecildusa.com)  
Tel: +7-495-657-8651  
[www.ecipack.com](http://www.ecipack.com)



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

## 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:



700 ФАРМЗАВОДОВ НА  
ТЕРРИТОРИИ БЫВШЕГО СНГ



ОКОЛО 60 000  
ПОСЕТИТЕЛЕЙ\*



ОСНОВНЫЕ ОТРАСЛЕВЫЕ  
МЕРОПРИЯТИЯ



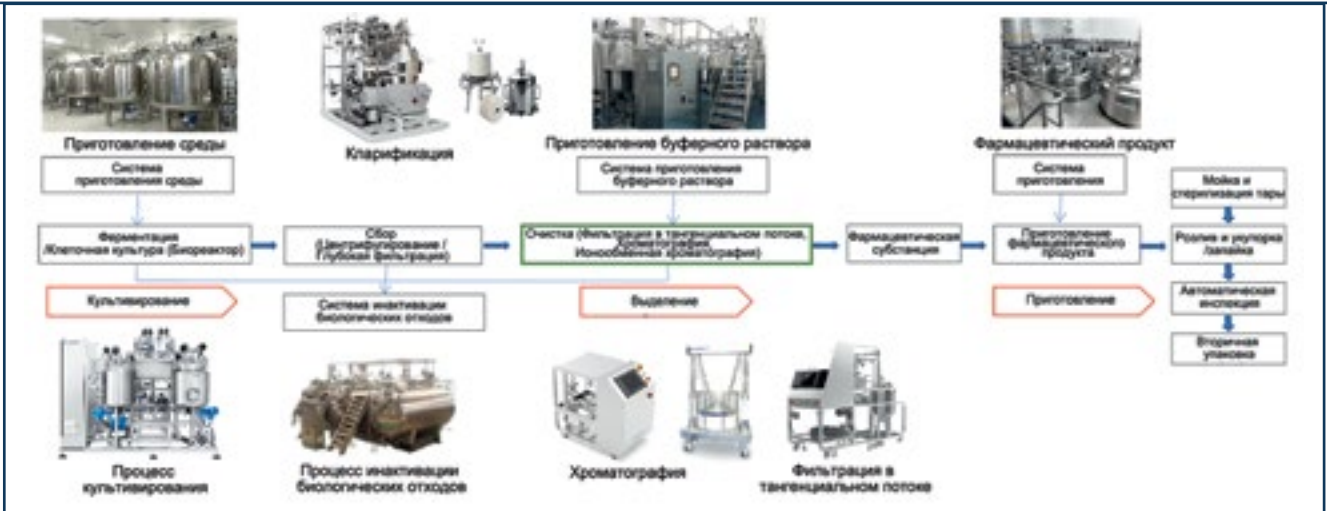
\*Данные за 2019 год без спецвыпусков. Источник: Google Analytics

Украина, г. Киев,  
+380-44-390-44-17  
+380-63-628-34-10  
[www.promoboz.com](http://www.promoboz.com)  
[advert@promoboz.com](mailto:advert@promoboz.com)

Россия, г. Москва,  
+ 7985-766-83-55  
<http://promoboz.moscow>  
[office@promoboz.moscow](mailto:office@promoboz.moscow)  
[promoboz@facecreative.ru](mailto:promoboz@facecreative.ru)

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

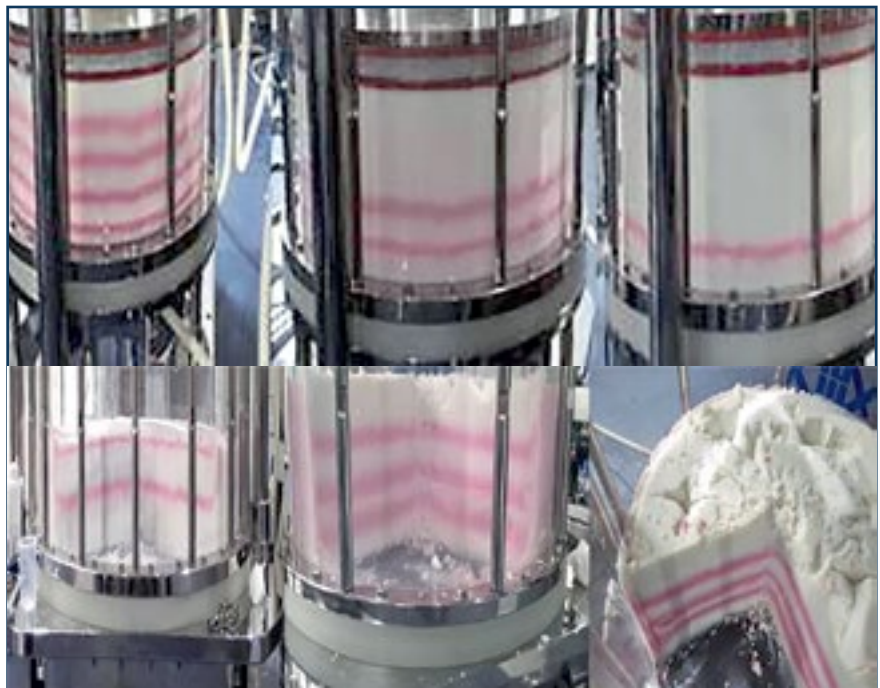




293 за счет оптимизации условий инфицирования, культивирования и времени сбора. Плотность клеток после оптимизации составляет до  $1 \times 10^7$  кл./мл,  $10^{12}$  VP, IU: VP < 100, а выход вирусного материала на одну HEK293 – 5000 IU/клетку.

**Технологии высокоэффективного выделения и очистки субстанции**

Полученный в процессе культивирования вирусный раствор передается на следующий технологический этап выделения и очистки, в котором полезная субстанция отделяется из общей биомассы и очищается от примесей и клеточного дебриса. Очистка необходима для обеспечения таких требований, предъявляемых к качеству вакцины: а) чистота вакцины более 90% без содержания полимера; б) соответствие содержания ДНК и протеинов требованиям Фармакопеи; в) возможность хранения исходного раствора в стабильном состоянии без эффектов агрегации и деградации. Качественный процесс очистки позво-



Тест-полоски VB12

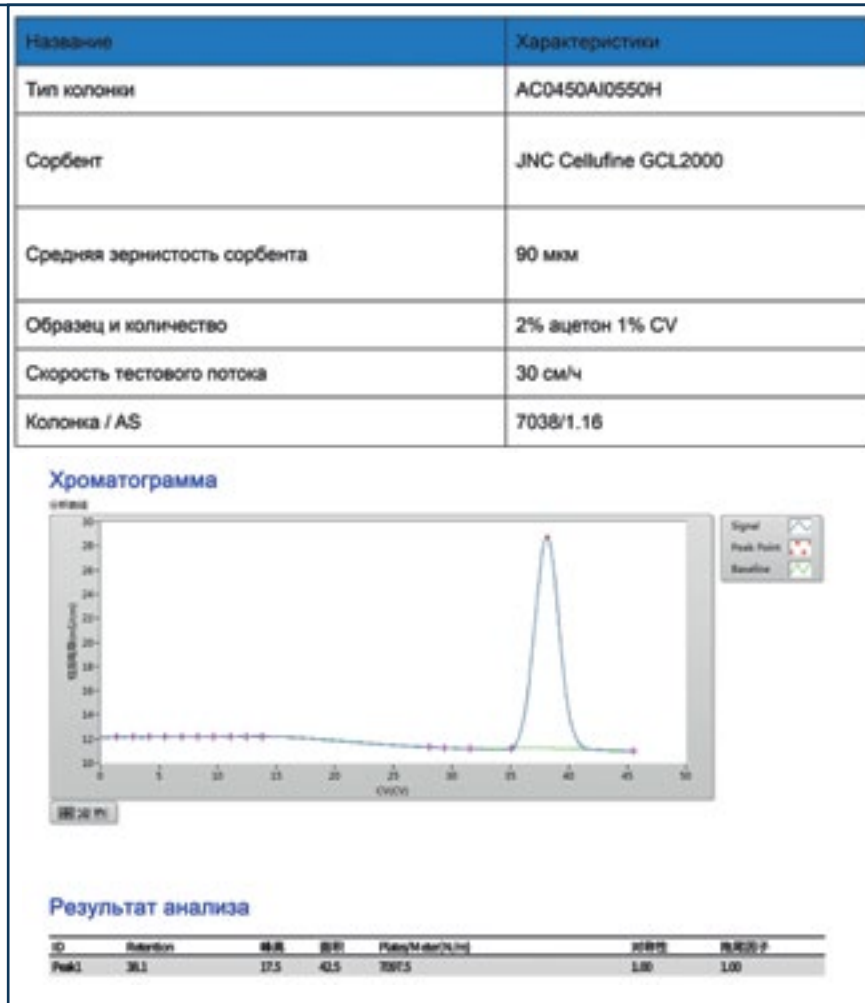
ляет достичь высокого совокупного выхода продукта при меньшем количестве технологических этапов.

Процесс очистки вирусного раствора рекомбинантных вакцин должен включать следующие ста-

дии: лизис (растворение), кларификация (освобождение от клеточных остатков), ультрафильтрация и концентрирование, двухступенчатая хроматография, ультра- и стерилизующая фильтрация, представленные на схеме.







Тест для определения эффективности колонки

Компания TRUKING предлагает комплексный набор решений для реализации этих этапов, который включает следующее оборудование: системы глубокой фильтра-

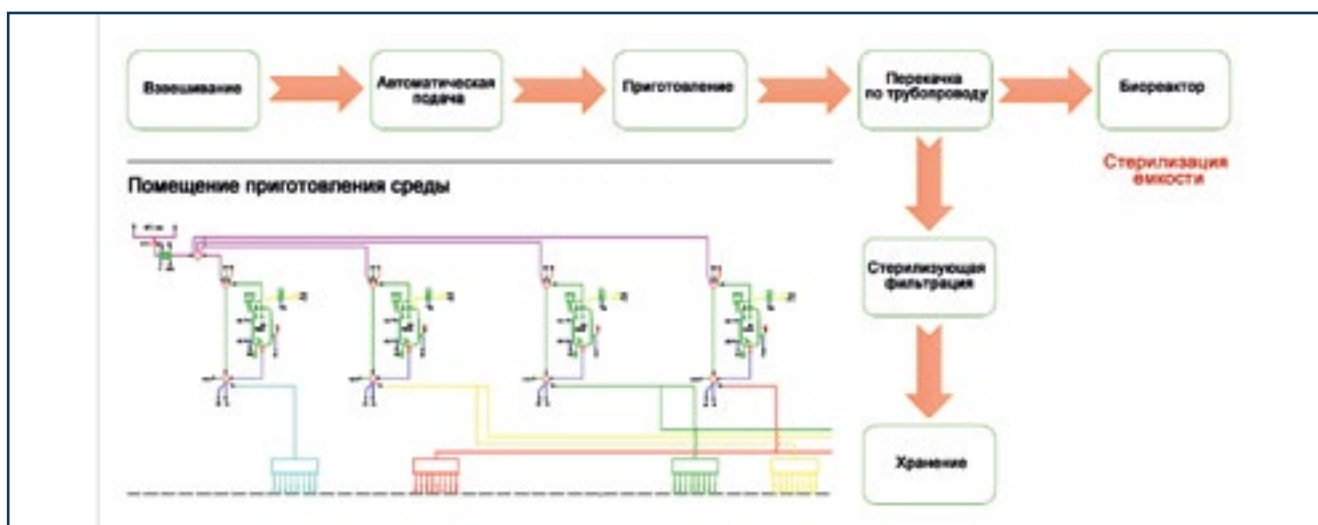
ции, системы автоматической хроматографии, автоматические колонки для хроматографии, автоматические загрузочные станции, системы гомогенизации и

ультрафильтрации, системы стерилизационной фильтрации и т. д.

Характеристики системы автоматической хроматографии TRUKING AutoPrep: а) стабильное и простое программное обеспечение, разработанное на общей платформе с программным обеспечением системы ультрафильтрации; б) модульная компоновка компонентов с направлением потока снизу вверх, что способствует удалению пузырьков из жидкости; объем «мертвого» пространства трубопроводов не превышает 100 мл на 10 л; в) отсутствие сварных соединений трубопроводов, благодаря чему исключается риск образования ржавчины и утечек в местах стыков; клапаны и устройства безопасности снабжены обратной связью; г) доказанная эффективность, превышающая показатели мировых производителей.

### Многоступенчатая система приготовления среды/буферного раствора

Многоступенчатая система приготовления среды/буферного раствора позволяет производить точно заданные объемы выбранного типа питательной среды с целью последующего этапа культивирования и выращивания клеточной



Проект: система приготовления питательной среды с целью производства векторной вакцины на основе аденовируса

Технологический процесс	Буферный раствор
Выращивание клеток	Среда NaOH/NaHCO <sub>3</sub>
Выращивание вируса	Среда NaHCO <sub>3</sub> Tween 80 MgCl <sub>2</sub> NaCl Tris-NaCl NaOH ВДИ

## Заключение

Поскольку аденовирус представляет собой платформенную технологию, позволяющую достичь высокой экспрессии с контролируемым качеством, его широко применяют в разработке и быстром производстве вакцин и других генно-терапевтических препаратов. Комплексные решения компании TRUKING, разработанные специально для этих целей, гарантированно обеспечивают производство промышленных объемов аденовирусных вакцин против COVID-19 и препаратов генной терапии. ■

Технологический процесс	Буферный раствор
Очистка субстанции	30% IPA EDTA Tris-MgCl <sub>2</sub> + NaCl NaCl Tris-NaCl NaOH ВДИ



### Контактная информация:

**Truking Technology Limited**  
www.truking.com  
marketing@truking.cn

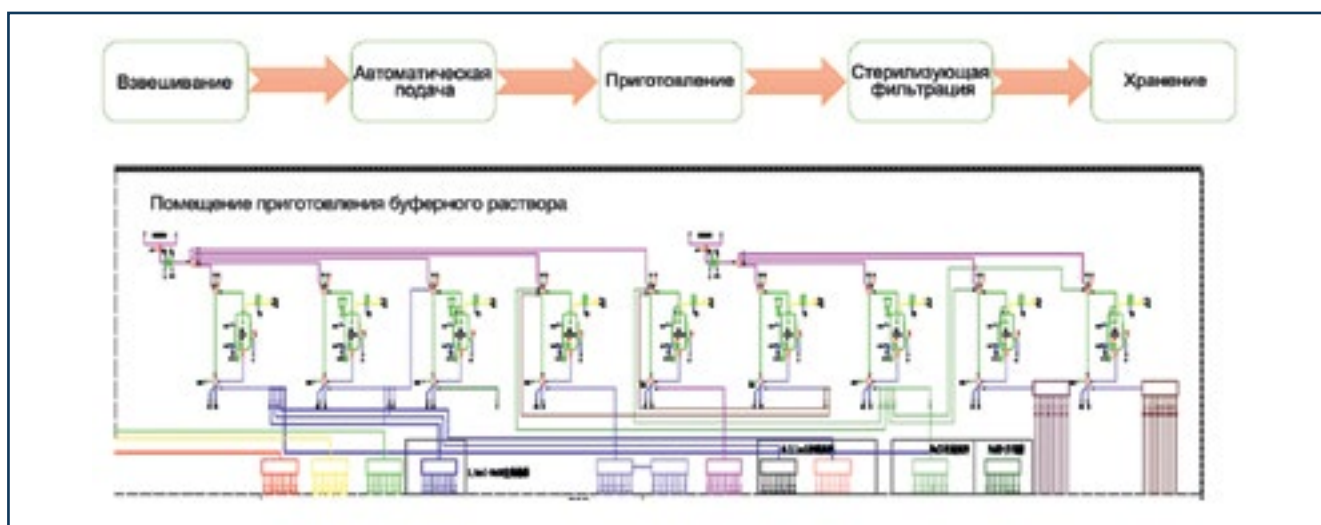
**Официальное представительство в России, Украине и странах СНГ**  
**ECI Packaging Limited**  
Тел.: +7 (495) 657-86-51  
Тел.: +38 (044) 490-58-03  
truking@eciltusa.com  
www.ecipack.com



культуры, а также определить тип и объемы буферного раствора, необходимые на этапе очистки.

Каждая система индивидуально изготавливается и комплектуется на

основе сведений о конфигурации оборудования цеха производства исходного раствора и с учетом планируемого объема выпуска рекомбинантной вакцины.



Проект: система приготовления буферного раствора с целью производства векторной вакцины на основе аденовируса

# Новая линия компании Zellwag Pharmtech AG для наполнения микропробирок с навинчиваемыми колпачками для ПЦР-диагностики COVID или для наборов молекулярных реагентов для секвенирования

### Специализированная машина для наполнения реагентами для молекулярной диагностики и контрольных растворов

В настоящее время спрос на продукты для диагностики *in vitro* и их использование в связи с пандемией COVID-19 заметно повысился. Кроме того, мы стали свидетелями резкого роста рыночного спроса на тесты ДНК/РНК и серологические экспресс-тесты. Действительно, сегодня широко распространены термины «ПЦР» и «иммунохроматографический анализ», а темы потенциальных мутаций коронавируса и опасности появления его новых вариантов, таких как британский или южноафриканский и др., означают, что такие диагностические тесты, как геномное секвенирование вируса, также, скорее всего, станут общепринятыми и часто используемыми.



Тест *in vitro* на COVID-19

Менее известно, однако, как производят реагенты и диагностические наборы для тестирования. Именно на это нацелена деятель-

ность швейцарского производителя оборудования Zellwag Pharmtech AG. В тесном сотрудничестве со своей сестринской компанией Rychiger AG, признанным мировым лидером по производству сборочных машин для изготовления приборов для диагностики *in vitro* на месте, они осознали необходимость в создании совершенно нового типа линий наполнения, особенно для микропробирок с навинчивающимися крышками для молекулярных диагностических реагентов небольшого объема. Компания Zellwag давно работает в сфере машиностроения и производит целое семейство линий для наполнения, предназначенных для наполнения и укупорки контейнеров с реагентами для диагностики *in vitro* при сборе анализов, проведении иммуноанализа (ИФА, твердофазный ИФА, Вестерн-блоттинг, биомаркеры) и молекулярной диагно-



Интегрированный модуль для подачи колпачков



стики (ПЦР, кПЦР и секвенирование).

Ожидается, что технология ПЦР займет наибольшую долю в мировой индустрии диагностики *in vitro* для проведения тестов на выявление коронавируса во время пандемии и в последующий период. Кульминацией сотрудничества стало создание линии Z-Fill-IVD для наполнения, укупорки и маркировки молекулярных реагентов. Данная линия специально разработана для широкого спектра микропробирок, которые используются для небольших партий, состоящих из дорогостоящих реагентов для ПЦР, секвенирования ДНК/РНК и контрольных растворов для проведения обычных тестов в целях обнаружения коронавируса.

#### Широко распространенное использование различных микропробирок

Новая машина компании Zellwag Z-Fill-IVD для наполнения микропробирок прошла валидацию не менее чем у 6 различных производителей микропробирок и соответствующих навинчивающихся колпачков. Она способна обрабатывать как стерильные микропробирки с ДНКазой, так и микропробирки без РНКазы разных поставщиков. Устойчивые пробирки либо пробирки конической формы с навинчивающимися колпачками выбирают независимо от того, стандартная ли это пробирка объемом 2 мл или пробирка со вставкой для облегчения доступа к меньшему объему, например, такие микропробирки 0,6 мл с навинчивающимися колпачками, как Sarstedt, Nunc или Axygen.

Наблюдается тенденция ко все большей специализации реагентов для молекулярной диагностики, что обуславливает уменьшение размеров партий, в основном дорогостоящих молекулярных реагентов и тест-наборов. Меньшие размеры партий требуют более высокой степени гибкости в производстве, поэтому быстрый запуск и операции по очистке линии

с минимальной сменой форматных частей являются стандартными особенностями конструкции, способствующей повышению общей эффективности (ОЕЕ) установленного производства и оборудования. Компактная, модульная конструкция с легкодоступным защитным ограждением и боковыми дверцами гарантирует быстроту и безопасность операций по смене формата и очистке.

#### Полностью автоматизированный контроль качества ценных реагентов заказчика для молекулярной диагностики в процессе производства

Сердцем машины Z-Fill-IVD является валидированный поворотный стол, вокруг которого размещены различные устройства подачи и сортировки для пробирок и колпачков, а также станции для



Машина Z-Fill-IVD для наполнения и укупорки пробирок



Наполнение и укупорка пробирок для взятия образцов



Наполнение и укупорка набора реагентов для иммунологического анализа ДИВ и ПЦР



Интегрированный этикетировочный модуль

наполнения и укупорки. Машина для наполнения спроектирована с учетом снижения потенциального загрязнения из внешних источников как во время загрузки расходных материалов, так и в процессе наполнения. Системы подачи спроектированы таким образом, чтобы уменьшить загрязнение за счет улучшенного контролируемого воздушного потока и крышек. Вся машина может быть укомплектована лами-

нарным потоком, расположенным над машиной, чтобы повысить безопасность продукта и минимизировать попадание экзогенной ДНК в машину или открытые пробирки в зависимости от класса «чистого помещения» и производственных потребностей заказчика. Дополнительные защитные устройства, такие как производственные системы технического зрения для проверки уплотнительных колец навинчи-

вающихся колпачков, а также цветных колпачков, предлагаются в виде опции.

Все оси наполнения и приводы управляются синхронно с помощью серводвигателей для обеспечения эффективной кинематики движений и высокоточного дозирования в низком микролитровом диапазоне. В зависимости от потребностей, в линию могут быть встроены как малообъемные перистальтические, так и роторно-поршневые насосы. Дополнительные функции для точной обработки и дозирования ценных молекулярных реагентов включают регулировку высоты дозирования, чтобы избежать образования аэрозоля концентрированной реакционной смеси «мастер-микс», полимераз или флуоресцентных образцов, и могут содержать как водные суспензии, суспензии с магнитными микроносителями, так и более вязкие реагенты, которые препятствуют оседанию микроносителей и пенообразованию. Крутящий момент при завинчивании каждого колпачка полностью контролируется и регистрируется в протоколах партии и может быть настроен в соответствии с точными требованиями, предъявляемыми к кру-

**О КОМПАНИИ ZELLWAG PHARMTECH AG**

Zellwag Pharmtech AG специализируется на разработке и производстве систем для наполнения и укупорки в сегменте средней производительности, применяемых в фармацевтической, медицинской и косметической отраслях. Наполнение контейнеров разных форматов на одной машине является отличительной чертой компании. «Made in Switzerland» служит подтверждением не только высокого качества и надежности, но и постоянного стремления к умному проектированию. Предпочитая простые и эффективные решения, Zellwag Pharmtech AG уже реализовала множество проектов по всему миру. Начиная с первых испытаний в лаборатории и заканчивая передачей установки, компания проектирует и создает для своих клиентов индивидуализированные, умные и ресурсосберегающие системы, разработка, программирование и сборка которых производятся в г. Фрауэнфельд (кантон Санкт-Галлен, Швейцария).

Фармацевтические продукты наполняются во флаконы, бутылочки, шприцы и картриджи в

асептических и неасептических условиях. Продукты медицинского назначения помещаются во флаконы с пульверизаторами, флаконы с капельницами-дозаторами, бутылочки и разного размера контейнеры с различными системами укупорки. Контейнеры разных форматов наиболее часто используются для упаковки таких косметических продуктов, как кремы, парфюмерные изделия, гели или лаки для ногтей. Благодаря комплектам форматных частей, конвейеров со специальными лотками в виде шайб и в комбинации с продвинутой робототехникой на одной машине можно обрабатывать разные виды контейнеров.

Наши системы имеют модульную и компактную конструкцию. Как дочерняя компания Rychiger AG мы ориентированы на сотрудничество внутри нашей группы компаний со специализированными партнерами и на использование технологичных компонентов. Сегодня в сегменте «Медицина» более 500 машин производства Zellwag Pharmtech AG и Rychiger используются для наполнения высококачественными продуктами согласно проверенным технологическим спецификациям.

тщательному моменту, различных производителей, но обычно его диапазон составляет 10 – 20 Нсм. Как специалисты по производству наборов для диагностики *in vitro* на протяжении многих лет, мы понимаем потребности заказчиков и знаем требования, предъявляемые к продукту, будь то иммунная, клиническая химия или молекулярная диагностика.

**Производительность**

Типичная производительность составляет до 40 – 80 микропробирок в 1 мин в зависимости от конфигурации, количества игл наполнения и параметров дозирования. После успешных контролируемых процессов по наполнению и укупорке на пробирки могут быть нанесены этикетки вне линии с помощью этикетировочной машины, печать на которой производится с видеоконтролем качества печати и нанесением деталей номера партии, чтобы пополнить линию и ускорить выпуск партии ценных реагентов для диагностики коронавируса.

**Обеспечение качества**

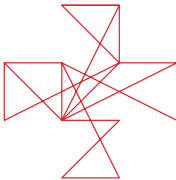
Гарантия качества обеспечивается валидированной, полностью автоматизированной системой швейцарского производства, имеющей значок качества «Swiss made», которому доверяют во всем мире. Новая линия для наполнения Z-Fill IVD полностью отвечает требованиям cGMP и документации IQ/OQ, установленных для производителей наборов *in vitro* по всему миру. Все результаты и данные статистики могут быть отображены на экране, а конечный отчет о партии создается для постоянной записи операций.

**От лабораторных до производственных масштабов**

Если вы планируете создание нового производства или дальнейшую автоматизацию производства наборов для молекулярной диагностики коронавируса и вам требуется все – от настольного оборудования наполнения и укупорки для мелкосерийного производства до машин промышлен-

ных масштабов, то швейцарский производитель оборудования Zellwag Pharmtech AG – к вашим услугам. ▣

П Е К  
Р Е С



ZELLWAG  
PHARMTECH

**Контактная информация:****Наше представительство в странах СНГ:**

PEC Project Engineering +  
Consulting AG  
CH-9413 Obereggen  
Швейцария  
Т +41 71 898 82 10  
www.pec-switzerland.com  
info@pec-switzerland.com







### «Создавая лекарства, сохраняем жизни»

Группа компаний «Фармасинтез» специализируется на разработке и производстве противотуберкулезных, противоопухолевых, антиретровирусных, сахароснижающих препаратов и антибиотиков. В ближайшем будущем планируется запуск широкой линейки гормональных, орфанных и кардиологических лекарственных средств.

ГК «Фармасинтез» не нуждается в особом представлении. Это название знакомо не только жителям постсоветского пространства, но и многих стран мира. Пять заводов, построенных «с нуля» менее чем за 25 лет существования компании, – если не рекорд, то определенно масштаб, заслуживающий отдельной статьи в на-

#### ГК «Фармасинтез» в цифрах:

- Продуктовый портфель – **свыше 180 лекарственных препаратов**
- Годовой оборот компании – **RUB 32,6 млрд**
- Годовая мощность – **более 76 млн упаковок**
- Численность сотрудников компании – **более 3,5 тыс. человек**
- Производственные площадки: **Иркутск, Тюмень, Уссурийск, Санкт-Петербург, Братск**

шем журнале. А если к этому прибавить, что за последний год данный производитель зарегистрировал и начал выпуск двух новых препаратов для лечения COVID-19, то становится понятно, что журнал Forbes имел все основания для включения ГК «Фармасинтез» в ТОП-10 лучших фармкомпаний России.



Президент ГК «Фармасинтез»  
Викрам Пуния

ГК «Фармасинтез» является одним из крупнейших инвесторов в российскую фармацевтическую промышленность. Совокупный объем инвестиций по стартовавшим и находящимся в реализации проектам за 2018 – 2024 гг. составляет более RUB 23 млрд.



«Фармасинтез», Иркутск



### «Фармасинтез», Иркутск

История ГК «Фармасинтез» началась в 1997 г. со строительства в Иркутске фармацевтического завода по производству противотуберкулезных препаратов. Именно там были выпущены первые лекарственные средства компании.

Сегодня завод «Фармасинтез» в Иркутске включает пять производственных площадок, десять линий по производству противотуберкулезных, противоопухолевых, антиретровирусных препаратов, инъекционных растворов и госпитальных антибиотиков; дополнительно расширяется площадь складского комплекса на 8500 м<sup>2</sup>.

Производственные мощности только цеха твердых, лиофилизованных и инъекционных форм лекарственных препаратов, запущенного в эксплуатацию в начале 2021 г., позволяют выпускать в год более 4 млрд таблеток и 18 млн флаконов, из которых свыше 13 млн – это растворы, концентраты и эмульсии; 5 млн лиофилизатов для приготовления растворов для инфузий: именно в этой форме

здесь уже выпускается «Ремдеформ» (МНН Ремдесивир).

На производственных площадках установлено оборудование от ведущих международных поставщиков: Cos.mec, Glatt, Rommelag, ROLSTECH, Rota, SYNTEGON и др.

Иркутский «Фармасинтез» является не только крупной производственной площадкой, но и мощным исследовательским центром – на предприятии расположен крупнейший R&D-центр ГК «Фармасинтез».

На территории завода расположена физико-химическая лаборатория отдела контроля качества, которая контролирует качество производимой продукции, а также поступающего сырья и промежуточных продуктов. Площадь лаборатории составляет почти 800 м<sup>2</sup>, она оснащена оборудованием таких мировых производителей, как Agilent, AND, Erweka, Mettler Toledo, Shimadzu. В приборном парке лаборатории насчитывается свыше 30 хроматографов с разными видами детекторов, что позволяет применять уникальные методы анализа лекарственных средств.

### «БратскХимСинтез», Братск

Завод специализируется на производстве активных фармацевтических субстанций различных фармакологических групп с производственной мощностью до 100 т в год.

Субстанции применяются при выпуске лекарственных средств для лечения таких социально значимых заболеваний, как туберкулез, ВИЧ, гепатит, онкологическая патология, а также, что особенно важно, АФС для производства лекарственных препаратов от COVID-19 МНН Ремдесивир и Фавипиравир.

#### «БратскХимСинтез» в цифрах:

- Объем инвестиций в проект – **RUB 2 млрд**
- На данный момент производится 45 наименований фармсубстанций. В планах компании – расширить их выпуск до 60 наименований и более
- Производственная мощность – **100 т/год**



«БратскХимСинтез», Братск







«ИСТ-ФАРМ», Уссурийск

На сегодня предприятие производит 45 наименований фарм субстанций, а в планах – расширить их выпуск до 60 наименований и более.

На предприятии используется оборудование европейского, индийского и китайского производства (Block, Buchiglas, Julabo, Swiss Glascoat Equipments Ltd., Zibo Taiji Industrial Enamel Co., Ltd. и т.д.)

*«Именно сейчас, в непростой ситуации, мы убеждаемся в том, что наличие производств фармацевтических субстанций по основным позициям крайне важно. «БратскХимСинтез» обладает технологическими возможностями, позволяющими производить 36 МНН фарм субстанций из Перечня стратегически значимых лекарственных средств, а в ближайшей перспективе планируется расширение номенклатуры до 40 МНН», – сказал Денис Мантуров, министр промышленности и торговли РФ, на открытии завода ООО «БратскХимСинтез» 26 ноября 2020 г.*

#### **«ИСТ-ФАРМ», Уссурийск**

Это единственный на Дальнем Востоке производитель инфузионных растворов по технологии «выдув – наполнение – герметизация» в соответствии с требованиями GMP EU. Высококачественная продукция предприятия востребована на всей территории РФ и составляет достойную конкуренцию зарубежным производителям.

На сегодня завод интенсивно наращивает производственные мощности (более 20 млн флаконов в год), расширяет номенклатуру продукции (30 наименований), оптимизирует процессы производства и контроля качества.

Предприятие планирует построить на территории Калужской области завод по производству продуктов для парентерального питания. Лекарственные препараты, планируемые к производству, предназначены для парентерального питания в форме специальных инфузионных растворов для внутривенного введения при невозможности пациентом самостоятельно принимать пищу.

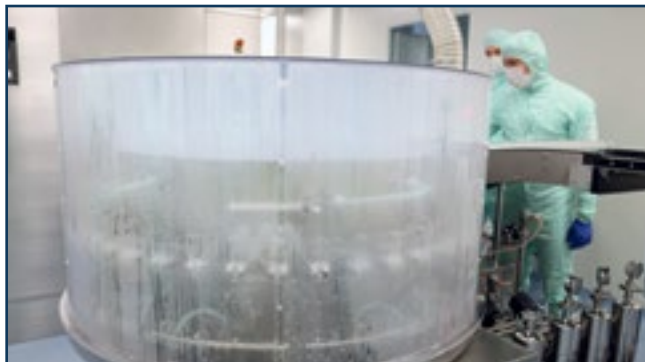
Объем инвестиций в проект составит RUB 2 млрд. Будет создано 250 рабочих мест. Для реализации проекта компания рассматривает Боровскую площадку ОЭЗ «Калуга».

#### **«Фармасинтез-Норд», Санкт-Петербург**

На заводе производятся противоопухолевые препараты и лекарственные средства из перечня «12 высокочувствительных нозологий» (перечень редких болезней, лекарства для лечения которых закупаются централизованно за счет федерального бюджета РФ).

Портфель компании представлен 55 единицами лекарственных препаратов в различных лекарственных формах: таблетки, концентраты, лиофилизаты. В ближайшие 2 года перечень препаратов преодолит отметку в сотню наименований.

Во втором полугодии 2021 г. планируется ввод в эксплуатацию второй очереди завода, расположенного на площадке ОЭЗ «Новоорловская». На начальном



«Фармасинтез-Норд», Санкт-Петербург





«Фармасинтез-Тюмень», Тюмень

этапе она будет задействована преимущественно для выпуска российской вакцины от COVID-19 – «Спутник V».

### «Фармасинтез-Тюмень», Тюмень

Тюменский завод – самый «молодой» в группе компаний «Фармасинтез». На его территории производятся инфузионные растворы и препараты для лечения сахарного диабета в твердых лекарственных формах.

Компания «Фармасинтез-Тюмень» является держателем самого большого в России портфеля из 8 торговых наименований сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Предприятие производит инновационный препарат «Сатерекс» (МНН Гозоглиптин), в разработке которого принимала участие компания Pfizer.

Следует отметить, что специалисты тюменского завода владеют технологией производства мягких желатиновых капсул. В этой лекарственной форме здесь выпускают препарат «Оргаспорин» (МНН Циклоспорин).

В 2020 г. в Тюмени заработал цех по производству рентгеноконтрастных средств, которые используются в диагностике и выявлении заболеваний при рентгенографии, рентгеноскопии и компьютерной томографии. В России эти препараты практически не производятся.

Одним из крупнейших и уникальных инвестпроектов ГК «Фармасинтез» является строительство нового завода по производству широкой линейки гормональных препаратов на площадке «Фармасинтез-Тюмень». Общий объем инвестиционных вложений в данный проект оценивается в RUB 3,5 млрд. Производственные мощности по выпуску гормональных препаратов составят 4,8 млн упаковок в год. Основными сферами применения производимых гормональных препаратов станут заместительная гормонотерапия, оральная контрацепция, лечение гинекологических заболеваний, связанных с нарушением эндокринного статуса, а также системных гормональных нарушений.

Особо следует отметить, что новое производство будет оснащено современным высокотехнологичным оборудованием ведущих мировых производителей: ACG Pharma Technologies, GEA Belgium, Romaco, Sejong Pharmatech, Shanghai Tofflon Science & Technology Co. Ltd.

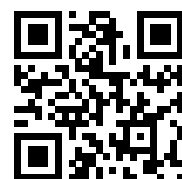
**ГК «Фармасинтез» гарантирует высокое качество своей продукции, поэтому выбирает поставщиков фармацевтического оборудования с мировым именем, качество работы которых «проверено годами». Отбор ведется по ряду утвержденных в компании критериев, одним из главных является соответствие современным требованиям GMP. ▣**

### ГК «ФАРМАСИНТЕЗ»:

- Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему государственных закупок.<sup>1</sup>
- Включен в ТОП-5 производителей в госпитальном сегменте в стоимостном выражении.<sup>2</sup>
- Занимает 5-е место в рейтинге Forbes «20 лучших фармкомпаний России».<sup>3</sup>

### Инвестпроект ГК «Фармасинтез»: строительство второй очереди завода «Фармасинтез-Норд»

- Годы реализации: 2018 – 2021
- Площадь завода: 31 000 м<sup>2</sup>
- Стоимость инвестпроекта: RUB 4 млрд
- Продукция: противодиабетические, противоопухолевые и биологические препараты
- Основной серийный препарат: Гам-КОВИД-Вак («Спутник V»), разработка НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи



<sup>1</sup> DSM Group: рейтинг в госпитальном сегменте, 2020 г.

<sup>2</sup> Рейтинг Forbes: 20 лучших фармацевтических компаний России.

<sup>3</sup> Аналитическая компания Alpha R&M: рейтинг фармкомпаний в государственном сегменте, 2020 г.

## Контактная информация:

ООО «РОЛСТЕК»  
тел.: +7 (495) 231-49-51,  
+7 (496) 549-11-72  
www.rolstech.ru  
rolstech@rolstech.ru

## Точное нанесение этикетки на флаконы, ампулы и картриджи

**К**омпания ROLSTECH основана в 2006 г. и уже 15 лет производит и поставляет фармацевтическое оборудование высокого качества.

Автоматы нанесения этикеток ROLS-300 и ROLS-300A уже давно зарекомендовали себя как надежное оборудование и имеют европейский сертификат соответствия CE. Всего на ведущих предприятиях России, Украины и Беларуси задействовано почти полсотни таких машин. В частности, на заводах ГК «Фармасинтез» в Иркутске и Санкт-Петербурге с 2018 г. работают несколько высокоскоростных этикетировочных машин ROLSTECH для флаконов и картриджей.



Рис. 2. Автомат нанесения этикеток ROLS-300A для флаконов, ампул и картриджей

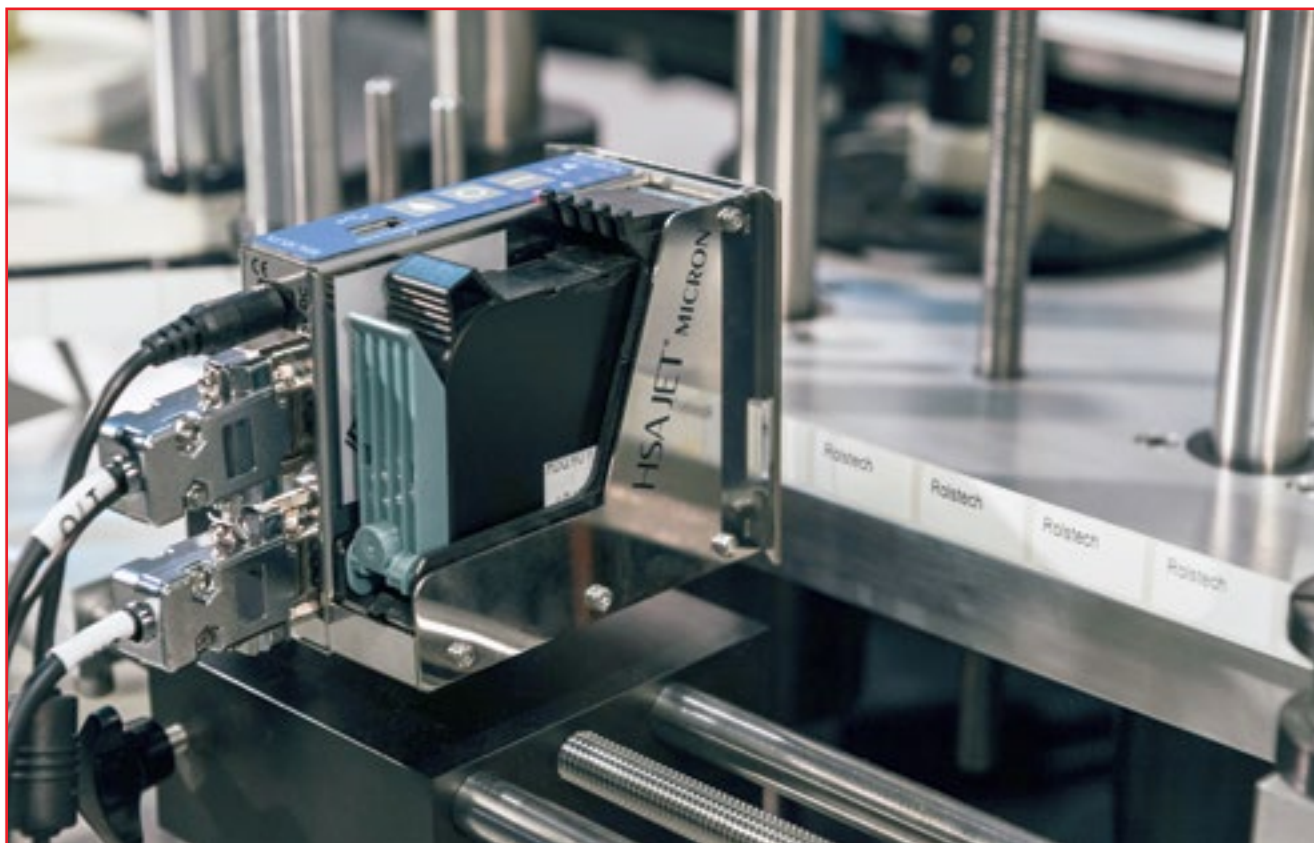


Рис. 1. Автомат нанесения этикеток ROLS-300 для флаконов

ровочных машин ROLSTECH для флаконов и картриджей.

Автоматы нанесения этикеток ROLS-300 и ROLS-300A обеспечивают высокую точность нанесения этикетки на скорости до 300 шт./мин и оснащены системой автоматической настройки, которая измеряет длину этикетки и диаметр флаконов для синхронизации всех движущихся компонентов машины без вмешательства оператора. С помощью различных опций можно подобрать оптимальную конфигурацию машины в соответствии с потребностями и бюджетом заказчика.

ROLSTECH постоянно работает над улучшением характеристик производимого оборудования. С момента выпуска первого этикетировщика список предлагаемых опций зна-



чительно пополнился, чтобы соответствовать новейшим требованиям заказчиков к производственному процессу.

Стандартно предлагается несколько типовых вариантов для решения определенных задач. Например, можно выбрать принтер горячей печати производства ROLSTECH, струйный картриджный принтер HP или термотрансферный принтер для печати переменных данных.

Также одними из наиболее востребованных опций являются системы контроля качества кодов или переменных/постоянных данных на этикетках. Для этого используются камеры производства компаний Cognex и BANNER, являющихся лидерами в области машинного зрения.

ROLSTECH использует только лучшие комплектующие из США и Европы. Тем не менее заказчик не ограничен при

выборе оснащения этикетировщика: если есть желание установить свою предпочитаемую модель принтера, камеры или датчика, то специалисты компании ROLSTECH всегда готовы обсудить нестандартные решения и помочь интегрировать их в машину. Модульная конструкция авто-

матов ROLS-300 позволяет доукомплектовывать их дополнительными компонентами даже после ввода в эксплуатацию.

На заводе ROLSTECH в Сергиевом Посаде можно протестировать образцы заказчика на работающем оборудовании. ▣





## Контактная информация:

ООО «ЭРВЕКА»  
Российское представительство  
ERWEKA GmbH  
Тел.: +7 (499) 110-90-60  
www.erweka.ru sales@erweka.ru

## Тестеры контроля качества на фармпроизводстве

**К**омпания ERWEKA GmbH является ведущим немецким производителем оборудования для контроля качества и технологических разработок на фармацевтическом производстве.

Компания ERWEKA одна из немногих на рынке предлагает тестеры растворения таблеток по всем 7 методам USP. Клиенты ценят простоту и надежность эксплуатации тестеров производства ERWEKA, поэтому для реше-



Штаб-квартира ERWEKA в городе Ланген, Германия

ния амбициозных задач ключевые игроки, такие как АО «Фармасинтез», оснащают ими свои лаборатории фармацевтической разработки и ОКК.

Тренд последних лет в тестировании растворения – это повышение уровня автоматизации и цифровизации лаборатории. Для каждого случая подбирается свое оптимальное решение, будь то простая система растворения с автоматическим отбором проб либо система с онлайн-анализом проб на спектрофотометре или ВЭЖХ. Для наиболее нагруженных площадок можно выбрать полностью автоматическую систему ERWEKA RoboDis, которая способна провести тестирование до 40 серий лекарственных средств без участия оператора.

В 2021 г. компания ERWEKA представила новое поколение



ERWEKA RoboDis

цифровых тестеров растворения DT 950. При этом основной упор был сделан на возможность гибко подстраиваться под динамично меняющиеся требования, предъявляемые к оборудованию для проведения тестирования. Помимо проверенной временем механической части прибора появились мощный четырехядерный ARM-процессор и сенсорный экран, а также интеллектуальный ассистент TestAssist и всплываю-

Тестер растворения DT 950



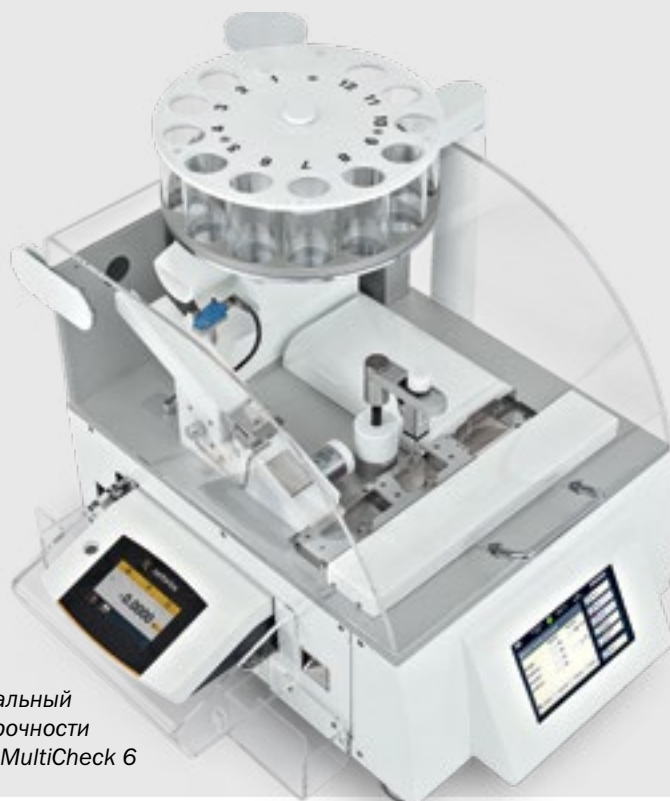
Лаборатория ОКК (Отдела контроля качества) АО «Фармасинтез» (г. Иркутск)

щие подсказки. Тестеры семейства DT 950 имеют широкие возможности апгрейда для работы в автоматическом режиме, что делает прибор надежным решением для лаборатории на долгие годы.

Более чем 50-летний опыт компании позволяет предлагать клиентам широкий перечень продукции: тестеры контроля качества порошков и гранулятов на участке таблетирования и капсулирования, тестеры распадаемости таблеток с автоматическим определением времени распадаемости каждого образца, линейка приборов для тестирования суппозиторий.

Тестеры геометрических размеров и прочности твердых лекарственных форм поистине поражают разнообразием функционала и уровнем автоматизации. На сегодня возможно проведение тестирования в автоматическом режиме круглых таблеток, облонгов, капсул и даже таблеток неправильной формы типа «сердечко».

Приглашаем заказчиков ознакомиться с передовыми решениями компании ERWEKA во время личной встречи в нашей демонстрационной лаборатории в Москве или в режиме онлайн. ■



Универсальный тестер прочности ERWEKA MultiCheck 6

## 5 минут с ... Артемом Харченко, директором Merck Life Science в России и странах СНГ

**– Расскажите, пожалуйста, о планах развития Merck Life Science на фармрынках стран СНГ. Как Вы оцениваете их перспективность? Существуют ли какие-то особенности отдельных фармрынков стран СНГ, которые Вы учитываете при разработке стратегии?**

Фармацевтический рынок СНГ растет как в денежном, так и в производственном выражении. Рост промышленного производства – хороший сигнал, ведь разработка научных, технологических, производственных решений и методов контроля качества является одним из ключевых направлений деятельности Merck Life Science. В будущем мы рассчитываем на рост спроса на наши материалы и услуги.

Разработка российской вакцины и ее международный успех – очень важное достижение, свидетельствующее о том, что залогом развития отрасли является производство оригинальных препаратов. «Генерикализация» рынка – это путь к количественному росту, но не к качественному. Надеемся, что производство и разработка оригинальных препаратов станут в дальнейшем главными направлениями развития фармацевтической промышленности.

Отдельно стоит отметить процессы интеграции рынка в странах ЕАЭС. В целом для отрасли это положительное явление, так как значительно упрощаются логистика и оборот между странами-участницами союза. Унифицируются правила регистрации, стандарты GMP и клинической практики, создаются единые реестры. Таким образом, формируется единый и привлекательный рынок с населением более 180 млн человек, характеризующийся быстрыми



темпами роста и перспективами расширения.

Еще одним важным фактором развития являются государственные программы и решения регуляторных органов. В России программа «Фарма-2020» достигла значительных успехов именно благодаря тому, что в ее рамках были созданы привлекательные условия как для развития российских компаний, так и для расширения присутствия и локализации производств международных производителей.

Основные приоритеты новой стратегии развития фармацевтической отрасли «Фарма-2030»: внедрение современных технологий, обеспечение достаточного уровня материально-технического развития, улучшение ко-

операционных связей между технологической и научной инфраструктурой, поддержка исследований и разработок, а также продуктов в ранних фазах клинических исследований, поиск новых мишеней, расширение инструментов создания лекарственных средств и биомаркеров.

Подразделение Merck Life Science обладает достаточной экспертизой и продуктовым портфолио для того, чтобы всецело поддержать научные организации, стартапы и производства для достижения указанных приоритетов. Кроме того, особое внимание мы уделяем подготовке профессиональных кадров.

Особо следует упомянуть тенденцию к цифровизации производственных процессов. Подразделение Merck Life Science достаточно далеко продвинулось в этой области, предлагая решения, которые покрывают как процессы научной разработки, производства и контроля фармпрепаратов, так и цепочки поставок и обслуживания клиентов (B2B, e-commerce).

**– Какие продукты предлагает Ваша компания для фармрынков стран СНГ? Насколько это портфолио отличается от Ваших предложений для стран Евросоюза и других развитых рынков?**

Мы не дифференцируем наше портфолио в зависимости от страны, так как Merck является глобальной международной компанией. Ассортимент продукции для стран СНГ никак не отличается от представленного нами на других рынках, будь то Россия, Западная Европа, США или другие страны.

Merck Life Science в странах СНГ предлагает технологические



решения и услуги для проведения клинических исследований и диагностики, разработки новых лекарственных препаратов и развертывания промышленного производства. Клиентами нашей компании являются частные организации, а также научно-исследовательские институты и учреждения.

Естественно, структура спроса в разных государствах может значительно отличаться. В странах с развитой фармацевтической промышленностью, а также создавших условия для проведения научно-технологических исследований в области трансляционной медицины, диагностики заболеваний и поиска новых препаратов, отмечается большой спрос на решения для исследований и производства. В других странах большей популярностью пользуются предложения в области прикладных решений по экологическому мониторингу и контролю качества пищевой продукции.

Ассортимент Merck Life Science включает около 300 000 наименований – от лабораторных систем очистки воды до наборов для редактирования генома, антител, клеточных линий и комплексных систем по производству лекарственных препаратов. Со многими предложениями клиенты могут ознакомиться на практике в демонстрационной лаборатории Merck в Москве.

**– Merck Life Science в 2020 г. получила премию выставки CPhI за платформу Blazar, которая позволяет на 80% сократить время проведения тестирования. Расскажите, пожалуйста, об этой платформе. Могут ли ею пользоваться фармпроизводители в странах СНГ?**

Классический процесс тестирования – один из самых долгих в процессе биопроизводства,

так как требует проведения множества тестов *in vivo* (до недавнего времени его длительность составляла около 65 дней). Благодаря нашей разработке необходимое время сократилось до 1 недели.

Платформа Blazar – очень удобный инструмент тестирования, которым мы гордимся. Если говорить коротко, то Blazar предоставляет исследователям возможность точного и высокочувствительного обнаружения вирусов всего за несколько дней. Система автоматически извлекает РНК и ДНК из материала, после чего путем амплификации нескольких мишеней в консервативных последовательностях генома вирусного семейства обнаруживает гораздо более широкий спектр вирусов в сравнении с традиционными методами ПЦР.

Blazar позволяет добиваться результатов, удовлетворяющих нормативным требованиям без проведения тестов на продуцирование антител у мышей, хомяков и крыс. Во многом благодаря отсутствию необходимости в проведении таких тестов и достигается повышение скорости тестирования. Кроме того, тесты без использования подопытных животных являются более этичными.

**– Подразделение Merck Life Science участвовало в проектах, связанных с разработкой вакцины от COVID-19. Расскажите, пожалуйста, об этих проектах.**

Merck Life Science достаточно давно занимается совершенствованием технологий разработки вакцин. Так, еще в 2018 г. мы начали сотрудничество со специалистами Оксфордского университета, которое способствовало достижению важных результатов – сокращению времени разработки процесса про-

изводства вакцин с 1 года до 2 месяцев. Кроме того, была создана масштабируемая производственная платформа. Пандемия показала, насколько важна быстрая реакция, и мы гордимся тем, что совместно с учеными смогли ускорить процесс создания вакцин.

Компания поддерживает более 50 разработчиков по всему миру, то есть почти во всех проектах по созданию вакцин полностью или частично используются наши технологии и материалы. Эта поддержка варьирует от предоставления сырья и исследовательских решений до разработки платформ, обеспечивающих промышленное производство. Особенно это касается процессов очистки и выделения терапевтических белков. Повышение качества конечной продукции достигается путем устранения нежелательных примесей. Наши материалы не содержат компонентов животного происхождения, поэтому мы гарантируем вирусную безопасность препаратов.

Кроме того, совместно с компанией BioNTech планируем значительно ускорить поставки срочно необходимых липидов и увеличить количество таких поставок к концу 2021 г. Данные липиды будут использоваться для производства вакцины Pfizer-BioNTech COVID-19. Согласно результатам клинических исследований III фазы вакцина достигла всех первичных конечных точек оценки эффективности, показав 95% эффективности в профилактике COVID-19 у взрослых и 94% – у людей старше 65 лет.

**– Большое спасибо за Ваши исчерпывающие ответы. Успехов Вам в новой должности и процветания Вашей компании! ▣**

# Исследование влияния концепций рецептур с Kollicoat® Smartseal на маскировку вкуса

Ivan Bogaerts<sup>1</sup>, Leslie van Eckhout<sup>1</sup>, Frederik Detobel<sup>1</sup>, Andrea Beck<sup>2</sup>, Florian Bang<sup>2</sup>, Nils Rottmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «ГЕА Процесс Инжиниринг нв», Кеербан 70, 2160, Воммельгем, Бельгия (GEA Process Engineering nv, Keerbaan 70, 2160, Wommelgem, Belgium).

<sup>2</sup> «БАСФ СЕ», Карл-Босх-Штрассе, Людвигсхафен-на-Рейне, Германия (BASF SE, Carl-Bosch-Straße 38, 67056, Ludwigshafen am Rhein, Germany).

Ответственный автор: nils.rottman@basf.com



## Введение

Маскировка вкуса обычно предназначена для устранения горького или неприятного вкуса активного фармацевтического ингредиента, что способствует более высокой комплаентности и приемлемости для пациентов. С этой целью применяют различные методы, наиболее эффективным из которых является нанесение функционального пленочного покрытия на поверхность отдельной твердой пероральной лекарственной формы. Компоненты, имеющие неприятный вкус, отделяются такой функциональной пленкой от языка пациента, что позволяет избежать возникновения неблагоприятных вкусовых ощущений.

Kollicoat® Smartseal – продукт, разработанный для маскировки вкуса. Катионный полимер нерастворим в воде при нейтральных или основных значениях pH, что обеспечивает эффективную маскировку вкуса в слюне. При значениях pH ниже 5,5 (например, в желудке) он легко растворяется, обеспечивая немедленное высвобождение действующего вещества [1].

В данном исследовании были использованы три разные стратегии разработки рецептур на основе одного и того же полимера. Рецептуры, содержащие Kollicoat® Smartseal 30 D (водную дисперсию), Kollicoat® Smartseal 100 P (порошок, полученный методом распылительной сушки, повторно диспергированный) и органические растворы Kollicoat®

Smartseal 100 P, наносили на таблетки в коутере GEA ConsiGma®.

Цель данной работы – исследовать влияние концепций рецептур на основе Kollicoat® Smartseal на способность маскировать вкус.

## Материалы и методы

В испытаниях покрытия использовали таблетки, содержащие Ludipress® LCE (совместно переработанные лактоза и повидон) 74,0%, Kollidon® CL-F (кросповидон, тип А) 5,0%, Kollidon® VA 64 (коповидон) 5,0% (все ингредиенты производства BASF), кофеин безводный 0,2 – 0,5 15,5% (производства Siegfried) и магния стеарат 0,5% (производства Baerlocher).

Маскировка вкуса обеспечивалась разными типами Kollicoat® Smartseal: Kollicoat® Smartseal 30 D – низковязкой водной дис-

персией сополимера метилметакрилата (ММА) и диэтиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) (рис. 1) и Kollicoat® Smartseal 100 P – порошковым типом того же полимера, полученным методом распылительной сушки.

Слабощелочную дисперсию Kollicoat® Smartseal 30 D молочно-белого цвета изготовили с использованием дополнительных вспомогательных веществ (таблица) и нанесли на таблетки кофеина. В то же время порошок Kollicoat® Smartseal 100 P повторно диспергировали в воде путем добавления органической (янтарной) кислоты перед использованием.

Для всех рецептур на водной основе требовалось добавление пластификатора для снижения минимальной температуры пленкообразования полимера (~57 °C) и уменьшения хрупкости образующейся пленки. При выборе пластификатора следует учитывать, что некоторые из них (например, эфиры лимонной кислоты) склонны к гидролизу в водной щелочной среде и могут приводить к образованию свободной кислоты, нарушая функциональность катионного полимера [2]. В связи с этим и благодаря широкому применению в фармацевтической промышленности для данного исследования в качестве пластификатора был выбран трибутил О-ацетилцитрат (АТБЦ).

Липофильный антиоксидант бутилгидрокситолуол (БГТ) был выбран для стабилизации аминокэфирной функциональной группы

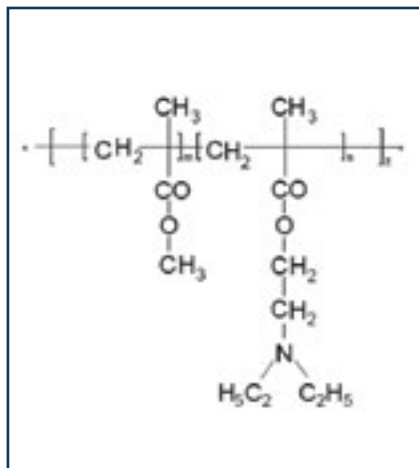


Рис. 1. Структура Kollicoat® Smartseal ММА и ДМАЭМА

полимера и, таким образом, для предотвращения возможного пожелтения пленочного покрытия на таблетках. Кроме того, использовали дополнительные вспомогательные вещества, препятствующие слипанию (тальк), или красители (Понсо 4R HC) (см. таблицу).

Органические растворы Kollicoat® Smartseal 100 P готовили в смеси ацетона и изопропанола (в соотношении 1:1). Поскольку механизмы образования пленки полимера, диспергированного в воде, и растворенного полимера принципиально различаются, следовало проверить необходимость в применении пластификатора и других добавок. Были проведены испытания органических растворов Kollicoat® Smartseal в соответствующих рецептурах (F5 – 7).

Содержание твердого вещества (СТВ) во всех семи рецептурах составляло 20%. Рецептуры на водной основе дополнительно наносили с СТВ 30%.

Соответствующие рецептуры пленочного покрытия наносили на таблетки в коутере ConsiGma® (рис. 2), который может быть как неотъемлемой частью линии непрерывного производства, так и использоваться в качестве автономной системы, как в данном исследовании.

В полностью перфорированную камеру для нанесения покрытия загрузили 3 кг таблеток без покрытия. За счет центробежных сил таблетки перемещались к стенке колеса при скорости вращения колеса 115 об/мин. Два «воздушных ножа», расположенных снаружи перфорированного колеса, вызвали каскад, в процессе которого таблетки переместились в состояние свободного падения. Внутри этого каскада рецептуры покрытия были нанесены на таблетки с помощью распылительной форсунки, расположенной в центральной части колеса. Благодаря уникальной концепции коутера ConsiGma® покрытие наносили на таблетки

Таблица.  
Состав различных рецептур покрытий

Компонент	Количество, %						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Kollicoat® Smartseal 30 D <sup>*1</sup>	57,8	42,0		57,8			
Kollicoat® Smartseal 100 P <sup>*1</sup>			12,4		10,0	6,3	14,3
Янтарная кислота <sup>*2</sup>			0,3				
Понсо 4R HC 70% E124 <sup>*3</sup>	0,4	0,4	0,4			0,2	
Бутилгидрокситолуол (БГТ) <sup>*4</sup>		0,3	0,3	0,3		0,2	
Трибутил О-ацетилцитрат (АТБЦ) <sup>*5</sup>	2,3	1,6	1,6	2,3		0,8	2,1
Тальк <sup>*6</sup>		5,0	5,0			2,5	
Ацетон <sup>*7</sup>					45,0	45,0	41,8
Изопропанол					45,0	45,0	41,8
Вода	39,5	50,7	80,0	39,6			

<sup>\*1</sup> BASF SE, <sup>\*2</sup> Bernd Kraft, <sup>\*3</sup> FiorioColori, <sup>\*4</sup> Lanxess, <sup>\*5</sup> Jungbuzler, <sup>\*6</sup> Sigma Aldrich, <sup>\*7</sup> VWR Chemicals.



Рис. 2. Конструкция коутера ConsiGma®, использованного в данном исследовании

во время фазы свободного падения, позволяя покрывающей жидкости равномерно распределяться по всей поверхности отдельных таблеток. Благодаря этому было достигнуто исключительно однородное покрытие таблеток, даже на критических краях ядер таблеток [3].

Применяли несколько скоростей распыления (от 45 до 120 г/мин) при температуре входящего

воздуха от 45 до 70 °C и объеме входящего воздуха от 200 до 250 м<sup>2</sup>/ч. Были взяты образцы таблеток кофеина с уровнями покрытия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мг/см<sup>2</sup>.

Для испытания на растворение по методу Американской Фармакопеи (USP) использовали стандартный тестер растворения 2 (с лопастью) производства ERWEKA, который обеспечивает непрерывное измерение в УФ-области в режиме реального времени (Agilent 8453). Поскольку маскировка вкуса необходима в слюне, в качестве среды растворения использовали фосфатный буфер (pH 6,8) (700 мл ± 1%, 37 °C ± 0,5 °C; n=3). Таким образом, критерием функциональности покрытия было отсутствие высвобождения лекарственного средства в течение более 30 мин. Буфер HCl (pH 1,1) использовали для тестирования характера немедленного высвобождения в таблетках с замаскированным вкусом (700 мл ± 1%, 37 °C ± 0,5 °C; n=3).



## Результаты и обсуждение

Рецептуры с Kollicoat® Smartseal как на водной, так и на органической основе можно беспрепятственно использовать в коутере ConsiGma®.

В установке всего с одной распылительной форсункой применение технологических циклов продолжительностью менее 10 мин обеспечило покрытие серии таблеток объемом 3 кг с уровнем покрытия до 8 мг/см<sup>2</sup>. Такие исключительно короткие технологические циклы нанесения покрытия без ущерба для его качества являются обязательным условием для установок непрерывного производства.

Все испытанные рецептуры обеспечили маскировку вкуса в соответствии с заранее определенным критерием стабильности покрытия в течение более 30 мин в фосфатном буфере (pH 6,8). Однако были отмечены различия в характеристиках трех рецептур, особенно в отношении необходимого количества покрытия.

Для обеспечения полной маскировки вкуса в течение более 30 мин при применении рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal 30 D (например, F2) уровень покрытия должен превышать 4 мг/см<sup>2</sup> (рис. 3).

В то же время при применении редиспергированной рецептуры на основе Kollicoat® Smartseal 100 P (например, F3) потребовался значительно более высокий уровень покрытия, чтобы соответствовать тому же критерию. Этот эффект был ожидаемым, поскольку Kollicoat® Smartseal 100 P необходимо частично нейтрализовать для повторного диспергирования. Янтарная кислота, используемая с целью частичной нейтрализации, незначительно увеличила гидрофильность и соответственно растворимость катионного полимера из-за образования соли с катионным полимером.

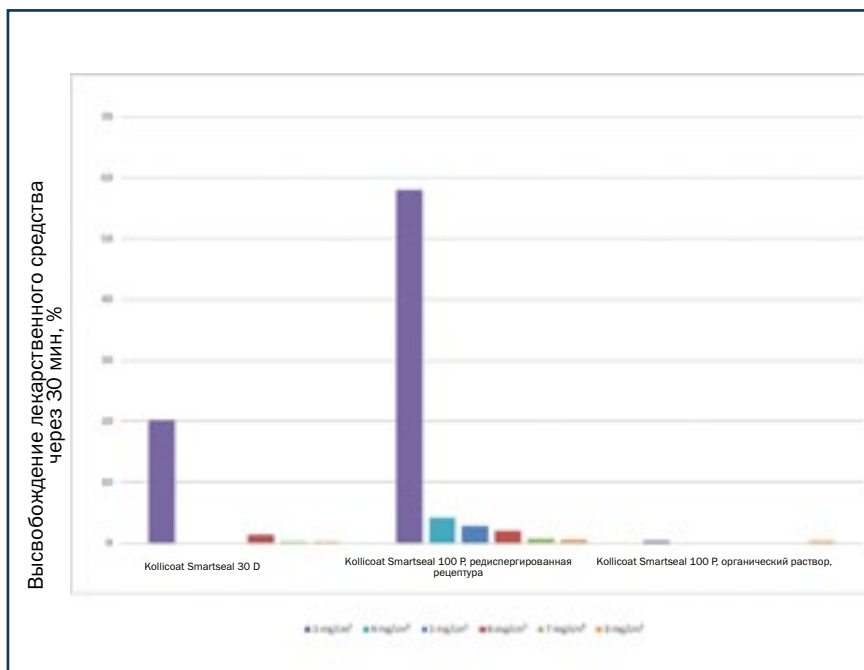


Рис. 3. Количество лекарственного средства, высвободившееся через 30 мин в фосфатном буфере (pH 6,8), в зависимости от концепции рецептуры и уровня покрытия: Kollicoat® Smartseal 30 D (F2), редиспергированная рецептура Kollicoat® Smartseal 100 P на водной основе (F3) и органическая рецептура Kollicoat® Smartseal (F5, среднее значение (n = 3))

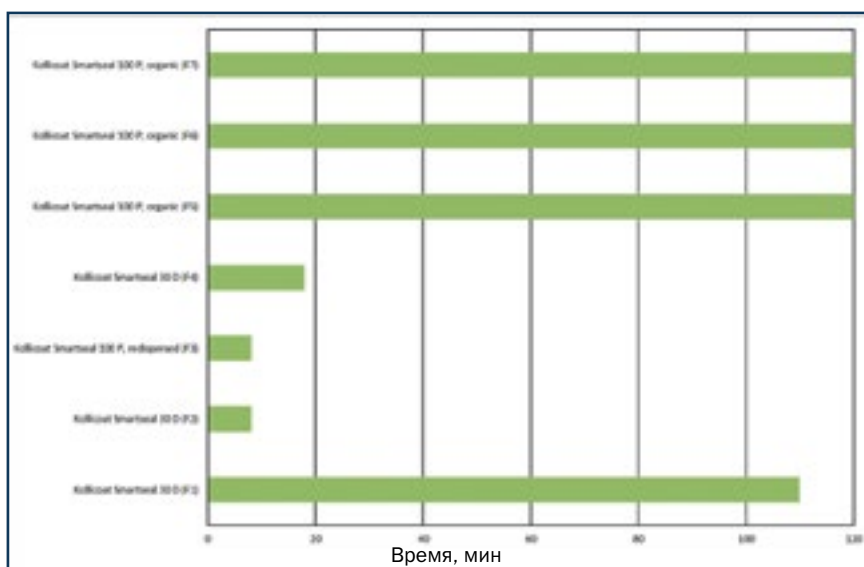


Рис. 4. Задержка высвобождения лекарственного средства как показатель способности маскировать вкус. Результаты получены для таблеток с толщиной покрытия 3 мг/см<sup>2</sup>, испытанных в фосфатном буфере (pH 6,8), среднее значение (n = 3)

Органические растворы на основе Kollicoat® Smartseal 100 P обеспечили маскировку вкуса при уровне покрытия даже ниже 3 мг/см<sup>2</sup>, что превзошло показатели двух других концепций ре-

цептур. Данному варианту можно отдать предпочтение при использовании АФИ, чувствительных к влаге.

Обычно таблетки с неприятным вкусом находятся в контакте

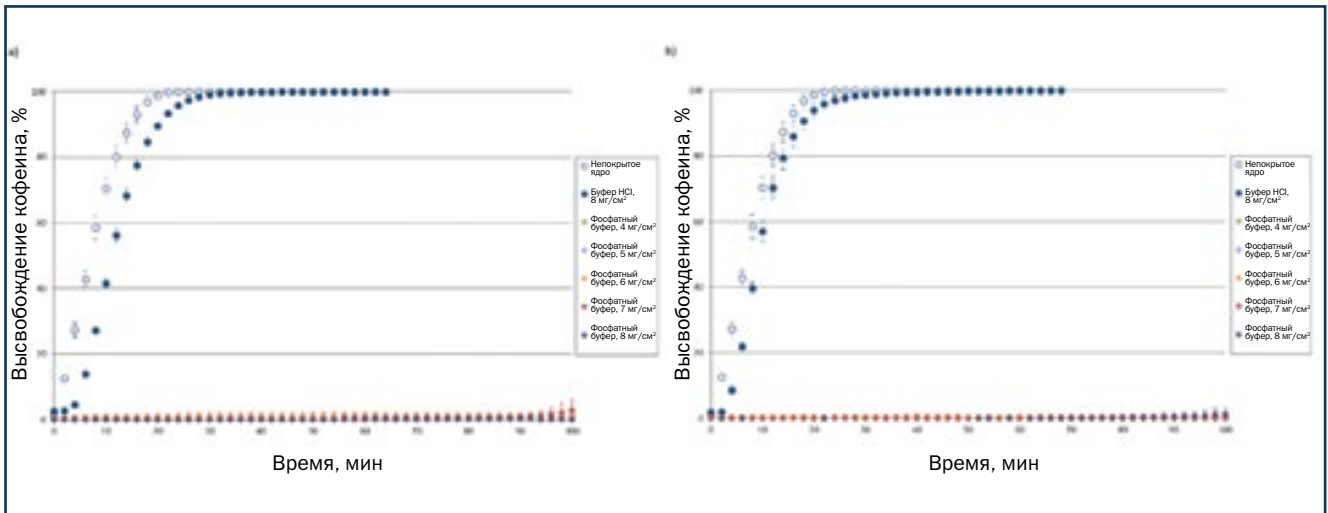


Рис. 5. Профили растворения таблеток с пленочным покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (F2), нанесенным при СТВ а) 20% и б) 30%. Среднее значение ( $n = 3$ ),  $\pm$  абс. SD

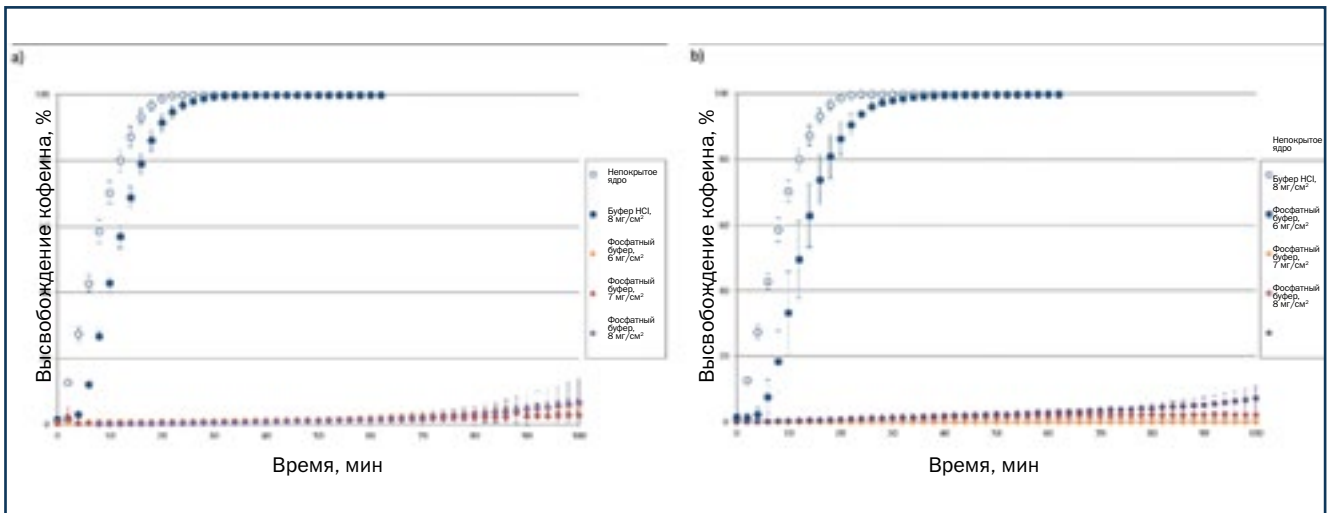


Рис. 6. Профили растворения таблеток с пленочным покрытием Kollicoat® Smartseal 100 P (F3), нанесенным при СТВ а) 20% и б) 30%, среднее значение ( $n = 3$ ),  $\pm$  SD

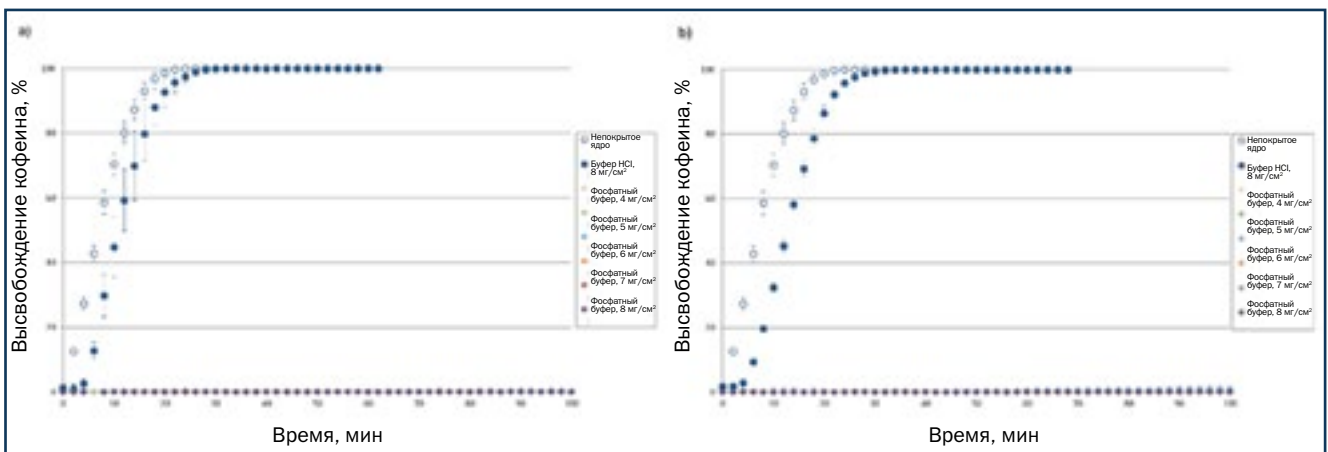


Рис. 7. Профили растворения таблеток, покрытых органическим раствором Kollicoat® Smartseal 100 P а) без пластификатора (F5) и б) с пластификатором (F7), среднее значение ( $n = 3$ ),  $\pm$  SD

с языком всего несколько секунд до проглатывания. Это означает, что маскировка вкуса возможна на практике, хотя через 30 мин наблюдается некоторое высвобождение действующего вещества. При нанесении покрытия толщиной всего 3 мг/см<sup>2</sup> все испытанные рецептуры были стабильны в течение не менее 8 мин (обнаружено <1% действующего вещества) (рис. 4).

Обе рецептуры на водной основе наносили с содержанием твердого вещества (СТВ) 20% и 30%, что позволило сравнить два типа рецептур с разным СТВ. При сравнении каждой рецептуры на водной основе разница в функциональности между СТВ 20% и 30% практически отсутствовала (рис. 5 и 6). Соответственно процесс можно было дополнительно оптимизировать, выбирая более высокое СТВ.

При сравнении профилей растворения рецептур на органической основе с пластификатором и без него различий не выявлено (рис. 7). Потенциальные различия могут возникнуть во время испытаний на стабильность соответствующих рецептур, которые не были включены в данное исследование.

## Заключение

При применении органических растворов Kollicoat® Smartseal 100 P полная маскировка вкуса была достигнута при толщине покрытия менее 3 мг/см<sup>2</sup>. Следовательно, органические рецептуры покрытия можно рекомендовать в том случае, когда требуется минимальный уровень покрытия без ущерба для способности маскировать вкус. Если органическое покрытие не является подходящим вариантом (например, из соображений безопасности или из-за особенностей оборудования), водная дисперсия Kollicoat® Smartseal 30 D является разумной альтернативой, которая обеспечивает ту же функциональность при несколько более высокой толщине покрытия. Применение частично нейтрализованной редиспергированной смеси Kollicoat® Smartseal 100 P требует значительно более высокой толщины покрытия, чтобы обеспечить такие же характеристики маскировки вкуса, что и у дисперсии или органического раствора. В зависимости от необходимого времени задержки высвобождения в слюне и количества нанесенного покрытия также может

быть рассмотрено применение водных рецептур на основе порошка.

Влияния СТВ на способность к маскировке вкуса не отмечено. СТВ может составлять 30%, что позволит обеспечить наиболее экономный процесс. ■



### 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. Kolter K., Guth F., Angel M. *Physicochemical characteristics of a new aqueous polymer*; AAPS Annual Meeting and Exposition, November 14 – 18, 2010, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
2. Bang F., Broicher C., Cech T., Haberecht M., Rillmann T. *Evaluating the different characteristics of plasticisers used in cationic polymerbased film-coating applications*; 3rd Conference on Innovation in Drug Delivery, September 22 – 25, 2013, Pisa, Italy.
3. Bogaerts Iv., Van Eckhout L., Detobel F., Bang F., Rottmann N. *Comparing the performance of several Kollicoat® Smartseal based film-coating formulations, processed in a GEA ConsiGma® coater*; 8 – 11 February 2021 12th PBP World Meeting; Vienna, Austria.



## Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей

**Н**а территории России и некоторых стран СНГ (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Украина) технические консультации и проведение поставок в адрес более чем 400 предприятий осуществляют сотрудники регионального подразделения IMCD – ООО «ИМСД Рус». Портфель компании насчитывает широкий спектр высокотехнологичных продуктов для различных сфер промышленности – фармацевтической, косметической, пищевой, нутрицевтической и химической. Фармацевтическое подразделение – наибольший сегмент IMCD Rus. Компания является официальным эксклюзивным дистрибьютором активных и вспомогательных веществ, производимых такими мировыми лидерами, как BASF (Германия), Lubrizol (США), FMC (США), Tereos (Франция), Peter Greven (Германия) и многие другие.

Ассортимента вспомогательных веществ, производимых вышеперечисленными компаниями, достаточно для разработки и производства практически всех лекарственных форм. В данный перечень входят связующие, дезинтегранты, лубриканты, суспендирующие агенты, матрицы, солюбилизаторы, пластификаторы, пленочные оболочки для немедленного и модифицированного высвобождения, гелеобразователи, эмульгенты, модификаторы реологии и др. Среди наиболее актуальных и востребованных вспомогательных веществ для фармацевтического производства – кросс-сшитые акриловые полимеры, именуемые карбомерами. Данные вспомогательные вещества имеют широкий спектр функциональных преимуществ, таких как биоадгезия, модифицирование профиля высвобождения,

улучшение текучести полужидких и жидких рецептур. Специализированные карбополимеры успешно применяют и в твердых формах (как в процессе прямого прессования, так и во влажной/сухой грануляции), препаратах для наружного применения, пероральных суспензиях и растворах, в том числе продуктах по уходу за полостью рта.

**Carborol™, Pemulen™** и **Noveon™ Polycarbophil** представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитые с полиалкиленовыми спиртами или дивинилгликолем. Основное различие между вышеуказанными полимерами связано с типом заместителя и плотностью сшивки, а также наличием гидрофобных сомономеров. Таким образом, карбомеры делятся на 5 групп:

**Carborol™** гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с аллилсахарозой или аллилпентаэритролом.

**Carborol™** полимер – это полимер акриловой кислоты и C10-C30 алкилакрилата, кросс-сшитый с аллилпентаэритролом.

**Carborol™** интерполимер – это карбомергомополимер или сополимер, содержащий блок сополимера полиэтиленгликоля и сложного эфира с длинноцепочечным алкильным заместителем.

**Pemulen™** полимер – это полимер акриловой кислоты, модифицированный длинноцепочечными акрилатными цепочками (C10 – C30), кросс-сшитый с аллилпентаэритролом.

**Noveon™ Polycarbophil AA-1** гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем. Благодаря тому, что карбополимеры имеют высокую молекулярную массу (около 3 – 4 млн Дальтон), они не адсорбиру-

ются и не подвергаются метаболизму. Производные карбомеров получают путем полимеризации в различных растворителях.

По внешнему виду Carborol™ представляет собой белый легкий пушистый, гигроскопичный порошок, поэтому хранить данный продукт нужно в плотно закупоренной таре. Если говорить о химической стабильности, то карбополимеры являются стабильными при нормальных условиях хранения и даже спустя 5 лет значительных изменений параметров не происходит. Сам по себе порошок нерастворим в воде вследствие его кросс-сшитой природы. Carborol™ набухает в воде и в некоторых полярных растворителях, образуя вязкие дисперсии, но для большинства типов необходима нейтрализация.

Что касается мягких форм, то в них полимеры Carborol™ выступают в роли гелеобразователя. В этом случае его используют в небольших концентрациях 0,1 – 3%. Такого количества карбопола в рецептуре вполне достаточно, чтобы образовать гель с необходимой вязкостью. Например, в наружных водно-спиртовых гелях средний уровень ввода Carborol™ составляет 0,5 – 3%. В то же время для пероральных суспензий достаточно использовать 0,1 – 1% вещества.

Рассмотрим механизм действия Carborol™ в качестве гелеобразователя. При диспергировании в воде кросс-сшитые алкиловые кислоты начинают раскручиваться – это стадия набухания. Далее идет стадия нейтрализации, во время которой создается отрицательный заряд вдоль основной цепи. Возникающая сила отталкивания отрицательных зарядов превращает цепочку полимера в развернутую структуру, в результате чего происходит геле-

образование. После проведения нейтрализации частицы карбопола увеличиваются в 10 раз.

На конечную вязкость геля влияют три параметра: концентрация карбопола, pH и степень образования водородных связей. Ниже рассмотрено, как вышеназванные параметры влияют на конечную вязкость готовой лекарственной формы.

**Влияние концентрации.** Высокой вязкости можно достичь при заданном pH путем повышения концентрации **Carbopol™** в системе. Это особенно эффективно при наличии заданных реологических свойств готового препарата с pH ниже 5,0 или выше 9,0. Пример влияния концентрации при определенном значении pH показан на рис. 1.

В арсенале компании **Lubrizol** имеется широкий ряд кросс-сшитых полимеров для получения различных реологических характеристик. Так, например, высококросс-сшитые полимеры **Carbopol™** 980 NF, 5984 EP, 974 PNF, 934 PNF, 940 NF и 934 NF обладают высокой вязкостью. В свою очередь слабокросс-сшитые полимеры **Carbopol™** 981 NF, 971 PNF и 941 NF дают гели с низкой вязкостью.

### Влияние pH на свойства гелей.

Большую роль в модификации реологии в водных системах играет регулирование pH. Загущение полимера происходит после его нейтрализации основанием. Важно иметь в виду, что максимальная вязкость достигается в нейтральной среде при pH 6,0 – 7,0 (рис. 2).

В качестве основания могут выступать органические, неорганические вещества, аминокислоты и т.д. Выбор основания зависит от растворителя, который используется в рецептуре, и заданных конечных характеристик готового препарата. В табл. 1 представлен перечень часто используемых нейтрализаторов для водных систем. В случае, если в рецептуре

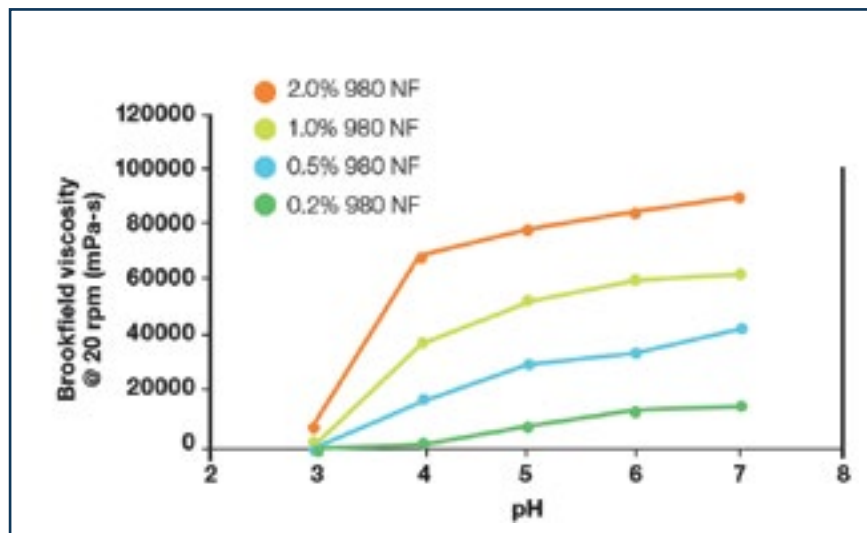


Рис. 1. Влияние типа полимера и его концентрации на вязкость

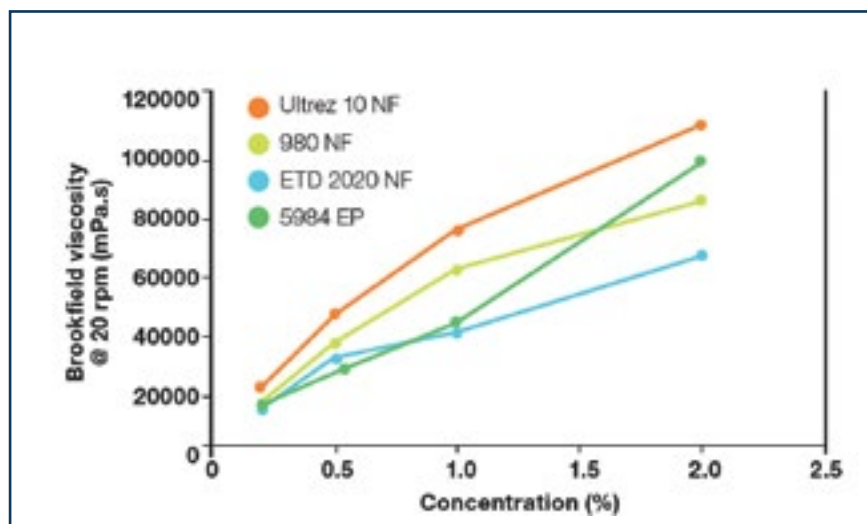


Рис. 2. Влияние pH и концентрации на вязкость Carbopol™ 980 NF

содержится спирт, то выбор нейтрализующего агента зависит от содержания спирта. В табл. 2 приведены рекомендации в отношении уровня нейтрализующего агента в водно-спиртовых рецептурах.

**Водородное связывание.** Для безводных систем или систем, где невозможно регулировать pH, степень загущения рецептуры можно повысить посредством водородного связывания с гидроксильными донорами других компонентов. Среди таких доноров часто используют полиолы (глицерин, ПЭГ, ППГ), сахарные спирты (маннитол, сорбитол), неионогенные ПАВ, ПЭО.

**Реология.** Полимеры **Carbopol™** обладают свойством потока Эллиса. Это состояние, близкое к псевдопластичному потоку, но требует достаточного усилия сдвига, чтобы преодолеть предел текучести и перевести дисперсию в состояние потока. Гели, полученные при использовании карбопола, не обладают тиксотропией или обладают ею в незначительной степени.

**Основные рекомендации по работе с полимерами Carbopol™.** Для того чтобы полимер полностью гидратировался, необходимо достаточное вре-

**Таблица 1.**  
Необходимые количества оснований для нейтрализации водных систем

Нейтрализатор/количество	Приблизительное количество на одну часть полимера (pH 6,0 – 7,0)
NaOH (18% p-p)	2,30
KOH (18% p-p)	3,30
NH <sub>4</sub> OH (28% p-p)	0,70
Триэтаноламин	1,50
Трометамин	1,30
Аминометилпропанол	0,95

**Таблица 2.**  
Типы нейтрализаторов для водно-спиртовых систем

Водно-спиртовые системы (ввод спирта до ... %)	Нейтрализатор
20 – 30	Натрия гидроксид или калия гидроксид
60	Триэтаноламин
60	Трометамин
80	Аминометилпропанол

мя для набухания, а затем перемешивания системы. Излишнее перемешивание во время диспергирования может привести к образованию пузырьков воздуха, соответственно у конечной системы вязкость будет варьироваться и рецептура станет нестабильной. Как только полимер диспергирован, встраивание воздуха может быть минимизировано путем изменения положения мешалки и уменьшения скорости перемешивания.

После этого лучше оставить дисперсию в состоянии покоя, чтобы из нее вышли пузырьки воздуха. Во избежание образования воздушных включений рекомендована умеренная скорость перемешивания. Важно иметь в виду, что высокоскоростное перемешивание системы должно быть завершено до про-

ведения нейтрализации, поэтому лучше избегать высокоскоростного перемешивания с роторно-статорным гомогенизатором. Такой механизм может разрушить полимер, что приведет к снижению его функциональности.

В том случае, если образуется устойчивая пена, ее можно разбить частичным разрушением полимера, добавив небольшое количество кислоты до нейтрализации дисперсии. В качестве таких кислот подойдут соляная и фосфорная с уровнем ввода 0,5% по массе или в зависимости от массы полимера.

Введение АФС в систему зависит от физической и химической природы самой АФС. Например, нерастворимые вещества могут быть добавлены до или после регулирования pH. В то же вре-

мя растворимые вещества могут быть растворены в воде для диспергирования полимера. Добавление некоторых растворимых ингредиентов в конечную рецептуру поможет избежать проблемы несовместимости компонентов (например, электролиты часто используют на конечном этапе приготовления дисперсии).

Таким образом, полимеры **Carbopol™** являются оптимальным решением для рецептур с заданными параметрами реологии. Помимо этого данные продукты просты в применении и при работе с ними нет необходимости в использовании уникального дорогостоящего оборудования.

**Детальную информацию можно получить по указанным ниже контактам. □**



Value through expertise



**Контактная информация:**

**IMCD Rus:**

105318, Москва,  
Семеновская пл., д. 1А,  
тел.: +7 (495) 181-51-46  
e-mail: info@imcd.ru  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Профессора Попова, д. 37,  
лит. «Щ», оф. 512,  
тел.: +7 (812) 332-92-41

**IMCD Ukraine:**

01004, Киев,  
ул. Шелковичная, д. 42 / 44,  
тел.: +38 (044) 490-12-40

**Олександр Лакоза,**

e-mail: Olexander.Lakoza@imcd.ua







## Многофункциональный наполнитель, улучшающий текучесть порошков для саше

**BENEО представляет galenIQ™ 721 для обеспечения хорошей текучести и стабильности порошка в пакетах-саше**

**П**акеты-саше – это популярный на сегодня вид упаковки фармацевтических продуктов и нутрицевтиков как среди их производителей, так и среди потребителей. Для обеспечения точной дозировки порошков, используемых в этих системах доставки, необходим высокий показатель текучести. BENEО предлагает использовать многофункциональный наполнитель-связующее galenIQ™ 721, который отвечает современным требованиям, предъявляемым к текучести, и тем самым помогает разработчикам создавать более подходящие лекарственные формы.

В фармацевтической и нутрицевтической промышленности саше или стик-пакеты используются для многих типов монодозовых и сухих порошковых рецептур – от обезболивающих препаратов, средств от простуды и гриппа до витаминов, минеральных смесей и пробиотиков. Потребители ценят простоту их использования и воз-

можность принимать без воды. Таким образом, вкус и органолептические свойства сухих порошковых препаратов являются их важными качествами.

Для производителей саше являются привлекательным способом получения продукта без проблем, связанных с прессованием массы для таблетирования. Кроме того, саше обеспечивают превосходную точность дозирования и большую площадь поверхности упаковки для размещения торговой марки и/или образовательной информации. Благодаря упаковочному материалу, состоящему из полиэтилена и алюминия, который действует как превосходный барьер для влаги и кислорода, такой вид упаковки сохраняет аромат фасованного порошка.

При разработке сухих смесей для использования в саше очень важно, чтобы порошковая смесь точно и без потерь поступала в пакет для точной дозировки и надлежащего запечатывания. Поэтому

производителям необходим наполнитель, отвечающий следующим требованиям:

- однородное распределение размера частиц;
- очень низкое содержание мелкодисперсных частиц;
- отличная сыпучесть;
- низкая гигроскопичность;
- сохранение высокой физической стабильности в процессе перемешивания;
- хорошая растворимость;
- однородность содержания.

**galenIQ™ 721** – агломерированный фармацевтический сорт изомальта производства компании BENEО – отвечает всем вышеперечисленным требованиям. Данное вспомогательное вещество получают из свекловичного сахара, он не вреден для зубов, так как не вызывает кариеса, имеет сбалансированный сахарный вкус, обеспечивает приятные ощущения в ротовой полости и улучшает вкусовые качества порошка для перорального применения.



Этот QR-код предоставляет доступ к видео с дополнительной информацией о производстве порошка в саше с помощью galenIQ™:



#### О galenIQ™

BENEО является частью Südzucker Group и членом Международного совета по фармацевтическим вспомогательным веществам (IPEC). Компания производит galenIQ™ (Isomalt Ph. Eur., BP, USP-NF, JP), многофункциональный ряд водорастворимых наполнителей-связующих в соответствии с требованиями cGMP, предъявляемыми к фармацевти-

ческим наполнителям. galenIQ™ характеризуется широким разнообразием средних размеров частиц, морфологии и растворимости, поэтому его легко использовать в твердых и жидких лекарственных формах, таких как таблетки, саше, шипучие смеси, пастилки и сиропы. Он физически и химически стабилен, не гигроскопичен и улучшает вкусовые качества конечного продукта.

**Для получения дополнительной информации о продукции и по вопросам предоставления образцов обращайтесь к официальным дистрибьюторам компании BENEО GmbH в своем регионе по приведенной ниже контактной информации. □**

beneo

**W WITEC INDUSTRIAL**

**ФАРМВИЛАР**

#### Контактная информация:

**BENEО GmbH**  
**Dr Maj-Britt Cepok**  
**Head of Business Development**  
**Pharma**  
 Maximilianstraße str. 10  
 68165 Mannheim  
 Germany  
 + 49 621 421 170  
 Maj-Britt.Cepok@beneo.com  
 www.galenIQ.com  
 galenIQ@beneo.com

**Дистрибьютор Witec Industrial Ltd в Украине:**  
 Тел./факс: +38 (048) 777-91-73,  
 777-91-75, 705-16-01  
 E-mail: info@witec.com.ua  
 www.witec.com.ua

**Дистрибьютор Witec Ltd в Беларуси и Казахстане:**  
 Тел.: +7 (495) 666-56-68,  
 +7 (499) 110-81-09  
 E-mail: office@witec.ru  
 www.witec.ru

**Представительство в РФ:**  
**АО «ФПКФармВИЛАР»**  
 +7(499)3721323  
 info@pharmvilar.ru  
 www.pharmvilar.ru



**Д-р Май-Бритт Чепок, руководитель отдела развития бизнеса (фармацевтика, BENEО), комментирует:** «Современные потребители много путешествуют, поэтому они ищут продукты, которые бы удовлетворяли их потребности с учетом активного образа жизни. В таких условиях рынка саше становятся все более популярными. С нашим наполнителем-связующим galenIQ™ 721 мы можем помочь производителям выйти на этот рынок и облегчить разработку их рецептур в форме саше».

## Хроматографический и спектральный анализ фармацевтических образцов: современные решения

**Корнута А.Ю.**, специалист департамента аналитического оборудования ОАО «АЛТ Украина Лтд.»; **Петрук Л.В.**, руководитель направления спектроскопии ОАО «АЛТ Украина Лтд.»;

**Пасекова М.Л.**, руководитель направления хроматографии и масс-спектрометрии ОАО «АЛТ Украина Лтд.»; **Василенко А.П.**, специалист департамента аналитического оборудования, к.х.н. ОАО «АЛТ Украина Лтд.»;

**Скарвинко Т.П.**, специалист департамента аналитического оборудования ОАО «АЛТ Украина Лтд.»

**К**онтролю качества на каждом этапе производства фармацевтической продукции предъявляют повышенные требования. Для объективного контроля необходимы современные инструментальные методы анализа, способные обеспечить

одновременно его точность, качество и рентабельность.

В этом материале эксперты компании «АЛТ Украина» – одного из лидеров украинского рынка поставщиков сложного аналитического оборудования – рассказывают о современных решениях для хроматографического и спектрального анализа фармацевтических образцов.

### Жидкостный хроматограф Vanquish Core

Метод жидкостной хроматографии – один из основных в фармакопейном анализе. Его применяют для контроля качества лекарственных препаратов, определения их чистоты и количественного содержания. В марте 2020 г. на рынок вышла одна из самых эффективных по состоянию на сегодня систем для жидкостной хроматографии – Vanquish Core производства компании Thermo Fisher Scientific. По оценкам аналитиков, данная система была признана лучшей в категории Separations на Virtual Analytical Summit-2021 во всем мире. По сути, это мощный универсальный инструмент, способный обеспечить больше гибкости и свободы действий во время исследований. Vanquish Core имеет модульную архитектуру, которую можно адаптировать под конкретные нужды лаборатории.

В системе реализован ряд инновационных технологий, которые упрощают работу аналитиков, а также позволяют получать точные и воспроизводимые результаты анализов:

- **Монитор растворителей Vanquish Solvent Monitor** для всестороннего контроля уровня растворителей и слива. Позволяет избежать работы системы «всухую».
- **Интуитивно понятный интерфейс с цветным дисплеем, установленным непосредственно на хроматографе**, контролирует состояние системы и ее основные параметры



Фото №1. Система для жидкостной хроматографии Vanquish Core



(расход растворителей и давление).

- **Инновационные проверки работоспособности системы.** Хроматограф объединяет все проверки, установленные единой процедуры во время инсталляции, в один протокол, а затем автоматически запускает его по расписанию во время простоя. По результатам проверки оборудование формирует отчет и оперативно уведомляет о проблемах, что обеспечивает безотказное функционирование устройства.
- **Широкий спектр аналитических детекторов,** включая масс-спектрометрический детектор (MS), диодно-матричный детектор (DAD), мультиволновой детектор (MWD), детектор заряженного аэрозоля (CAD), детектор со сменной длиной волны (VWD) и флуоресцентный детектор (FLD).
- **Технология Smart Inject** обеспечивает отличное время удержания и точность инъектирования.
- **Настройка объема задержки градиента и нескольких вариантов термостатирования колонки** позволяет точно переносить методы ВЭЖХ из других систем без смещения времени удержания и профиля разделения.
- **Фитинги Thermo Scientific™ Viper™** с эргономичным дизайном, не требующие использования инструментов для замены.

Жидкостный хроматограф Vanquish Core легко интегрируется в уже существующую инфраструктуру благодаря возможности управления программным обеспечением Thermo Scientific™ Chromeleon™ Chromatography Data System (CDS).

### Газовый хроматограф Trace 1310 + парофазный автодозатор TriPlus 500

Одним из самых важных показателей, которые необходимо кон-

тролировать на предприятиях фармацевтической отрасли, является определение остаточных растворителей. Компания Thermo Scientific предлагает готовое решение для этого анализа на базе газового хроматографа Trace 1310 с парофазным автодозатором TriPlus 500. Благодаря уникальным запатентованным технологиям пневматического контроля и прямого подключения колонки парофазный автодозатор TriPlus 500 обеспечивает точные и воспроизводимые результаты, а также исключает проблемы, которые могут возникать при переносе образца через внешнюю трансферную линию в дозаторах других производителей.

### Масс-спектрометр Orbitrap Exploris

Новая линейка масс-спектрометров Orbitrap Exploris, созданная в 2020 г., является оптимальным решением для проведения биофармацевтических исследований благодаря максимально возможной на рынке разрешающей способности при компактных размерах без ущерба для чувствительности. В сочетании с программным обеспечением BioPharma Finder Orbitrap Exploris обеспечивает широкие возможности для определения характеристик биомолекул, картирования пептидов, top-down секвенирования и анализа интактных протеинов. BioPharma Finder обеспечивает точную характеристику биопрепаратов и использует возможности многомерного динамического поиска для автоматического преобразования сложных данных в краткий и информативный отчет.

### AAC Analytik Jena серии contrAA

В связи с внедрением в ДФУ требований руководства по контролю элементных примесей ICH Q3D для контроля элементного состава исходного сырья и готовых лекарственных средств фармацевтические компании все чаще оснащают лаборатории элементными

анализаторами, работа которых основана на принципе атомной спектроскопии. Поскольку оптико-эмиссионные спектрометры с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-ОЭС) не обладают высокой чувствительностью по отношению к особенно токсичным элементам (Pb, Cd, Tl) и имеют высокий расход аргона, большинство украинских компаний используют сегодня атомно-абсорбционные спектрометры (AAC).

Немецкая компания Analytik Jena GmbH выпускает уникальные AAC серии contrAA, которые, с одной стороны, являются экономичными, а с другой – обеспечивают возможность определения более 67 элементов Периодической системы Менделеева с высокой точностью, чувствительностью и скоростью работы. Эти приборы совмещают в себе преимущества AAC и ИСП-ОЭС, так как имеют уникальный CCD-детектор, источник сплошного спектра для определения любого элемента на любой длине волны и высочайшее оптическое разрешение 2 пм. Несколько ведущих фармацевтических предприятий Украины выбрали именно такой прибор для парка своего оборудования.

Если есть необходимость контроля следовых количеств элементов при большом количестве анализов и определяемых элементов прибором выбора является масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). ИСП-МС Analytik Jena серии PlasmaQuant MS являются наиболее чувствительными квадрупольными ИСП-МС на рынке и используют в 1,5 – 2 раза меньше аргона по сравнению с обычными ИСП-МС.

### ТОС-анализаторы Analytik Jena multi N/C

Важным показателем качества и чистоты воды в фармацевтической отрасли признан общий органический углерод (ТОС). ТОС-анализаторы Analytik Jena серии multi N/C® – универсальные ре-



Фото № 2. Атомно-абсорбционный спектрометр contrAA 800 D

шения для контроля сверхчистой воды, валидации очистки и тестирования извлекаемых компонентов из упаковочных материалов для лекарственных препаратов. Производится два типа приборов, основанных на методе высокотемпературного каталитического окисления при 950 °C (модели multi N/C® pharma HT и multi N/C® 3100 pharma) и разложения пробы под воздействием ультрафиолетового излучения (multi N/C® pharma UV).

### Основные преимущества данных приборов:

- усовершенствованная система проточно-инжекционного дозирования проб;
- предел обнаружения 2 ppb, что удовлетворяет требованиям USP, EP, JP;
- гарантия производителя на печь сжигания составляет 10 лет, а на УФ-реактор – 3 года;
- максимальная чувствительность и точность при работе в диапазоне концентраций на уровне ppb;

- опциональная возможность определения общего азота в моделях multi N/C® pharma HT и multi N/C® 3100 pharma.

Инновационной разработкой компании Analytik Jena является анализатор multi N/C 2100S pharma – решение для анализа общего белка/протеина, основанное на методе высокотемпературного каталитического сжигания пробы с хемилюминесцентным детектированием для эффективного определения белка/протеина при производстве вакцин и валидации очистки с минимальным расходом образцов и высокой степенью автоматизации.

### Особенности анализатора:

- отсутствие кросс-переноса образца благодаря использованию прямого ввода с помощью микрошприца и эффективной процедуры промывки;
- минимальный расход пробы при инъекции составляет 50 – 200 мкл (максимальный пока-

затель – 1,8 мл), что важно при производстве вакцин;

- широкий рабочий диапазон – от 0 до 200 ppm TN;
- высокая степень автоматизации – до 112 позиций для ВЭЖХ-виал;
- возможность работы в режиме 24/7 благодаря системе самопроверки и самодиагностики.

Серия анализаторов Analytik Jena multi N/C® pharma – надежное решение для любой задачи по определению ТОС/ТН в фармацевтической промышленности. ■

### О компании

«АЛТ Украина Лтд» – один из лидеров среди поставщиков сложного аналитического оборудования на территории Украины. Мы предлагаем комплексные решения для предприятий фармацевтической отрасли начиная с 2008 г. У компании – сотни успешно реализованных проектов. Благодаря накопленному за много лет опыту «АЛТ Украина Лтд» поможет реализовать любые проекты, обеспечит высококачественным оборудованием, окажет методическую и сервисную поддержку.



### Контактная информация:

**«АЛТ Украина Лтд»**  
бизнес-часть здания ТРЦ «КОМОД»  
Киев, ул. митрополита Андрея  
Шептицкого (бывшая  
Луначарского), 4  
Тел.: +38 044 492-72-70  
(многоканальный)



## 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 «ШимЮкрейн»

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](mailto:shimukraine@gmail.com)  
Website: [www.shimadzu.com.ua](http://www.shimadzu.com.ua)





## Итоги конкурса «Платиновая унция» в 2021 году



**22** апреля в Москве состоялась торжественная церемония награждения победителей XXI Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция». В мероприятии приняли участие собственники и топ-менеджеры компаний-производителей, дистрибьюторов, аптечных сетей.

Номинантов и победителей «Платиновой унции» определяли представители научной общности, авторитетные издания рынка фармакологии, генеральные директора фармацевтических компаний. При этом топ-менеджеры компаний не могли голосовать за свою компанию, препарат или проект.

В производственном секторе вновь первенствовала компания Bayer. Это уже четвертая подряд победа немецкого производителя. Первым победителем новой номинации «Онлайн-сервис» стала «Аптека.Ру».

На церемонии награждения также были объявлены победители специальных номинаций оргкомитета конкурса.

**Организатор церемонии награждения победителей – ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «БИОНИКА МЕДИА». □**

### Победители «Платиновой унции-2020»

Номинация	Подноминация	Победитель
«Компания года»	Производитель лекарственных средств	Bayer
	Дистрибьютор лекарственных средств	«Пульс»
	Аптечная сеть	«Неофарм»
«Препарат года»	Рецептурный препарат	Ксарелто (Bayer)
	Безрецептурный препарат	Аквдетрим («Акрихин»)
«Онлайн-сервис»	«Аптека.Ру»	
«Коммуникация года»	Креатив года	Литературно-художественное издание, посвященное 30-летию российской фарминдустрии и ГК «Протек» («Протек»)
	Рекламная/маркетинговая кампания	Арбидол («Отисифарм»)
«Вектор года»	Проект года. Социальный проект	Социально-благотворительный проект по расширению регистра доноров костного мозга (Takeda)
	Проект года. Бизнес-проект	Строительство и запуск крупнейшей в России производственной площадки по производству химических фармацевтических субстанций («Активный компонент»)
	Проект года. Digital-проект	B2B маркетплейс прямых контактов и контрактов (PharmaSpace)
	Динамика года. Компания (поставки в коммерческий сектор)	«Отисифарм»
	Динамика года. Компания (поставки в государственный сектор)	«Биоген Айдек Лтд»
	Динамика года. Препарат (розничный сегмент)	Арбидол («Отисифарм»)
	Динамика года. Препарат (государственный сектор)	Ксарелто (Bayer)
	Лонч года	Велсон («Петровакс»)
«Сделка года»	«Сбербанк» и ГК «Р-Фарм» приобрели пакет акций (90%) компании «Еаптека»	
Специальные номинации	«За новый подход в лечении билиарной патологии» – препарат Фосфоглив УРСО компании «Фармстандарт»	
	«Золотой стандарт терапии ИПП (ингибиторы протонной помпы)» – препарат Нексиум компании «АстраЗенека»	
	«Препарат выбора для медикаментозной терапии постковидного синдрома в качестве решения для метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности» – препарат Церебролизин компании «ЭверФарма»	

Роликовый компактор BRC обеспечивает высокую производительность при минимальных потерях материала.

**Наши разработки превзойдут ваши ожидания!**

**Простота  
использования &  
быстрая установка:  
Диапазон  
производительности  
от < 1 кг до  
400 кг/час**

ТЕХНОЛОГИЯ. ОБОРУДОВАНИЕ. ПРОЕКТИРОВАНИЕ.



# Glatt. Pelletizing System.

Your solution for:

«MUPS» &  
«High Drug Loading» Pellets

## Система пеллетирования

Наиболее компактная система пеллетирования от компании Glatt, объединяющая все процессы в одной установке для работы в периодическом и непрерывном режимах. Она идеально подходит для производства ЛФ, состоящих из множества компонентов, с высоким содержанием активных веществ. Пеллеты могут использоваться для заполнения саше или капсул, а также в системах производства таблеток из микрокапсул с активным веществом (MUPS). Линии пеллетирования компании Glatt, использующие барабанные экструдеры, обеспечивают более мягкую экструзию, чем шнековые экструдеры при стабильных низких температурах.