

Стр. 12

Тема номера:
инновации в производстве
твердых лекарственных форм

Стр. 46

Тенденции, определяющие
будущее индустрии красоты
и косметики в 2021 году

№ 4 (87)

АВГУСТ

2021

www.promoboz.com

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review



ПРЕДСТАВЬТЕ СЕБЕ ФАРМАЦЕВТИКУ. НА ВАШЕЙ СТОРОНЕ.

Представьте себе будущее, где цифровые технологии преумножают возможности вашего бизнеса.
Представьте себе упаковочные решения, которые защищают ваш продукт и окружающую среду.
Представьте себе более сбалансированный мир. Пришло время.

ZORAN BUBALO +38 (063) 442-56-48 - zoran@bubalours
www.ima.it



Вы хотите производство твёрдых лекарственных форм в лабораторных или промышленных масштабах? Это решаемо, и благодаря вашим задачам наша модульная система совершенствуется.

Наши разработки превзойдут ваши ожидания!



STOELZLE PHARMA
HEALTH & SAFETY

ECOSECUR

РАЗРАБОТКА ФЛАКОНОВ ИЗ СТЕКЛА
2-ГО ГИДРОЛИТИЧЕСКОГО КЛАССА



Стабильность процесса



Высококачественное стекло



Минимальное воздействие на окружающую среду



Повышенная гидролитическая стойкость



Иновационная
технология на основе
жидкого агента для
обработки внутренней
поверхности флаконов

www.stoelzle.com/pharma/
pharma@stoelzle.com



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

№ 4 (87) 2021

3 МЕЖДУНАРОДНАЯ ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ
Модернизация фармацевтического
производства: Индустрия 4.0
для Фарма 4.0

22 сентября 2021 г.

6 Key Sections and Articles of # 4 (87) 2021

8 Новости

**Тема номера:
инновации в производстве
твердых лекарственных форм**

12 Тенденции в использовании процессов
непрерывного нанесения пленочных
покрытий

23 Сравнение коатеров серий LC и LC light.
Узкоспециализированные или
усовершенствованные для стандартных
применений.
Торстен Майнель-Дирумдам

26 Применение спектрометрии в ближней
инфракрасной области (NIR) в режиме
реального времени для контроля качества
при производстве таблеток.
*Federica Giatti, Lorenzo Menarini,
Fabrizio S. Consoli, Caterina Funaro*

30 Новый взгляд на процесс нанесения
покрытий на таблетки

34 А сколько стоит разработка нового
препарата Вашей R&D-командой?
Case study на примере Небиволола

38 Грануляция с высоким усилием сдвига –
оптимальное решение для особо компактных
гранул

41 5 минут с ... Евгением Акишиным,
новатором и практиком Charles Ischi Россия

44 Ti-3 – точная измерительная машина
для пуансонов и матриц производства
компании ADAMUS S.A.

Производство продукции для здоровья и красоты

46 Тенденции, определяющие будущее
индустрии красоты и косметики в 2021 году

50 Новая разработка компании «ПРОМФАРМ»
ТМ «ПРОМВИТ»: программируемая установка
УПКП-70 для приготовления мазей и кремов

Решения для борьбы с пандемией COVID-19

52 Компания BWT выполнила полный комплекс
работ по водоподготовке на производстве
вакцины «Спутник V» в технополисе «Москва»

Оборудование

55 Стратегия контроля контаминации
и непрерывное совершенствование
процесса лиофилизации стерильных АФИ

Международная онлайн-конференция

Модернизация фармацевтического производства: Индустрия 4.0 для Фарма 4.0



22 сентября
2021 года
11:00 - 13:00
на Вашем рабочем месте!



Присоединяйтесь!
Join us!



Виртуальное событие года в фармацевтической отрасли!

- Стратегии цифровой трансформации
- «Умное» производство и Индустрия 4.0: интеллектуальные машины и новые технологии
- Обеспечение целостности и прослеживаемости данных
- Цифровые инструменты для управления жизненным циклом продукта
- Как гарантировать безопасность подключения и совместимость оборудования
- Концепции Индустрии 4.0 в технологическом и упаковочном оборудовании
- Ключевые драйверы реализации Фарма 4.0
- Преимущества внедрения Фарма 4.0 с фокусом на профилактическое обслуживание
- Опыт разработки концепции/использования элементов диджитализации фармацевтическими производителями

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.



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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ
ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ
www.cphem.com

Журнал "Фармацевтическая отрасль"
 # интернет-каталог-оборудования-cphem

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
ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ
www.cphem.com

+380 (63) 628 34 10
advert@promoboz.com

+380 (93) 426 15 89
office@promoboz.com

www.promoboz.com
www.cphem.com

72



64



90



86

Обладнання

- 58 Комплексні рішення для фармацевтики
- 60 Надійна упаковка – шлях до інновацій

Передовой опыт лидеров отрасли

- 64 «Наше предприятие – одна из первых масштабных и успешных попыток возродить производство АФИ в России»

Досьє учасника проекту

- 72 Методы оптимизации химических реакций для исследований и масштабирования

Інгредієнти для фармації

- 74 Оценка условий хранения и процедуры обработки полиоксил касторового масла в качестве источника потенциальных критических свойств материала, относящихся к аспектам качества через разработку. Торстен Цех, Моника Хаберехт, Тиль Грюндлинг, Бастиан Штаал, Андреас Грюцке

- 80 PROSOLV® SMCC. Высокофункциональное вспомогательное вещество

Сериалізація, маркіровка, Track&Trace

- 86 Полностью автоматизированная упаковочная линия с решением Track&Trace для Phytopharm от Romaco и SoftGroup

Фармацевтическая упаковка

- 90 Компания Stoelzle запускает новую надежную технологию EcoSecur для производства стеклянных флаконов 2-го гидролитического класса
- 92 Printing International – машины для промышленной печати. Решения для медицинской и фармацевтической отраслей промышленности

Аналітичне обладнання

- 95 Дослідження вірусів. Можливості нанодиференціальних мікрокалориметрів та ізотермічних титраційних калориметрів виробництва компанії TA Instruments. Фаріон О.В.

Аналитическое оборудование

- 98 Новые аналитические приборы для фармацевтической отрасли на выставке LABEXPO-2021. Сухомлинов А.Б.
- 102 Определение нитрозаминов в фармацевтической продукции и сырье

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ
Pharmaceutical Industry Review

Август № 4 (87) 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

Заместитель

Главного редактора
Светлана Гавриленко

Директор по маркетингу и рекламе

Оксана Боровик

Фотограф, фоторедактор

Катерина Зерова

Дизайн и верстка

Надежда Василенко

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

MG2 
Keeping ahead for you

NETZSCH
VAKUMIX 

KORSCH
The Specialist

ChargePoint
TECHNOLOGY 

SARONG
SARONG 

BOHLE

Krämer

KÖRBER

УПАКОВОЧНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ, ТЕХНОЛОГИИ И СЕРВИС
МК
МИХАИЛ
КУРАКО



GUK

Belimed
LIFE SCIENCE

OPTIMA

WALDNER



Упаковочное
оборудование -
ваш путь к успеху



WWW.KURAKO.COM

Key Sections and Articles # 4(87) 2021

3 International **ON-LINE** Conference

Modernizing Pharma Manufacturing: Industry 4.0 for Pharma 4.0

Reserve **September 22, 2021** for an exciting experience – virtual conference on our new online platform: Drug Delivery, Formulation, Manufacturing & Packaging Forum! Please, visit www.promoboz.com for registration details



September 22, 2021
11:00 – 13:00
(GMT+2)
AT YOUR DESK!



JOIN US!



WITH A FOCUS ON INNOVATIONS IN ORAL SOLID DOSAGE FORMS MANUFACTURING

- 12** Trends in continuous film coating processes
- 23** LC versus LC Light series – highly specialised or perfected coaters for standard applications. *By Torsten Meinel-Dirumdam*
- 26** NIR spectroscopy as real time control tool for tablets manufacturing. *By Federica Giatti; Lorenzo Menarini; Fabrizio S. Consoli and Caterina Funaro*
- 30** New considerations regarding tablet coating process by Glatt Ingenieurtechnik GmbH
- 34** What is the cost of new medicine development by your R&D-team? Nebivolol case study
- 38** High-shear granulation – optimal application for especially compact granules
- 41** 5 minutes with ... Evgeniy Akishin, innovator and practitioner, Charles Ischi Russia
- 44** Ti-3 is a precious machine for measuring punches and dies from ADAMUS S.A.

FEATURES

- SOLUTIONS TO HANDLE THE CURRENT COVID-19 CRISIS**
- 52** BWT provided total water treatment complex for Sputnik-V vaccine manufacturing at Moskva technopolis
- PHARMA SERIALIZATION, MARKING, TRACK&TRACE**
- 86** Romaco and SoftGroup supplied for Phytopharm fully automated packaging line including Track&Trace solutions
- PHARMACEUTICAL PACKAGING**
- 90** Stoezle launched new technology EcoSecur for manufacturing of type 2 glass vials that is convincing in terms of safety, process stability, quality and environment
- 92** Printing International supplies machines for industrial printing for medical and pharmaceutical industries

WITH A FOCUS ON MANUFACTURING OF BEAUTY AND HEALTH PRODUCTS

- 46** Trends shaping the future of beauty and cosmetics in 2021
- 50** New development by PROMFARM company TM PROMVIT: programmable machine UPKP-70 for ointments and crèmes preparation

ADVANCED PRACTICES USED BY THE INDUSTRY LEADERS

- 64** «Our company is one of the first ambitious and successful attempts to revive API manufacturing in Russia» by Aktivnyi komponent
- Project participants:**
- 72** METTLER TOLEDO – optimisation methods for chemical reactions used for development and scale up



REGULARS

- 8** **News**
- 55** **Equipment**
Contributions from TRUKING Technology Limited, OMAG S.r.l., SinoPharmtech
- 74** **Pharma ingredients**
Contributions from BASF, JRS Pharma
- 95** **Analytical Control**
Contributions from TA Instruments, (Intertech Corporation), SHIMADZU Corporation, Thermo Scientific (ALT Ukraine)



Всегда обеспечиваем необходимую точность!



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

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

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

 **BASF**

We create chemistry



ШАНОВНІ КОЛЕГИ! Щиро вітаємо із професійним святом **ДНЕМ ФАРМАЦЕВТА!**

Редакція журналу
«Фармацевтическая отрасль»

Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH) вынес на общественное обсуждение Руководство по непрерывному производству



Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH) 27 июля 2021 г. опубликовал Руководство Q13 по непрерывному производству (Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13), сделав его доступным для общественного обсуждения.



В документе описаны научные и нормативные аспекты разработки, внедрения, эксплуатации и управления жизненным циклом непрерывного производства, разъяснена концепция непрерывного производства, описаны научные подходы и представлены специфичные нормативные аспекты непрерывного производства фармацевтических субстанций и лекарственных продуктов.

Новое Руководство находится на втором этапе процесса утверждения ICH, когда Ассамблея ICH передает согласованный проект региональным регуляторным органам для внутренних консультаций и общественного обсуждения. ICH Q13 состоит из основного Руководства и пяти приложений. В Руководстве рассмотрены различные модели непрерывного производства, а также стратегии контроля и нормативные требования.

В проекте Руководства представлены три различные модели непрерывного производства:

- первая включает комбинацию подходов, при которых одни операции предназначены для работы в режиме партии, а другие – интегрированы и работают в непрерывном режиме;
- вторая предполагает, что все единичные операции процесса производства лекарственной субстанции или препарата интегрированы и работают в непрерывном режиме;
- третья использует подход, при котором единичные операции производства фармацевтической субстанции и лекарственного препарата интегрированы посредством разграничения между субстанцией и лекарственным продуктом, образуя единый непрерывный производственный процесс (т.е. лекарственная субстанция непрерывно формируется и обрабатывается через интегрированные единичные операции, в результате чего получается конечный лекарственный продукт).

В приложениях рассмотрено непрерывное производство лекарственных субстанций, лекарственных препаратов, терапевтических белковых субстанций, а также интегрированных лекарственных веществ и лекарственных продуктов. Также в них изложены перспективы устранения нарушений. Руководство включает определение партии в ICH Q7 для непрерывного производства. Партию определяют как

состоящую либо из количества выходных материалов, либо из количества входных материалов, либо из времени работы при определенной скорости потока массы. Согласно Руководству для определения партии будут изучены и другие научно обоснованные подходы. Планируется, что в ноябре 2021 г. Экспертная рабочая группа (Expert Working Group — EWG) ICH проведет очное заседание для обсуждения полученных комментариев к проекту и подпишет документ в ноябре 2022 г., продвигая Руководство на третий этап процесса ICH; затем состоится принятие Руководства.

В течение последнего десятилетия FDA поощряло непрерывное производство как способ улучшить качество продукции, минимизировать дефекты продукции и сократить дефицит лекарств, продвигая его в качестве более эффективного в сравнении с устаревшим процессом серийного производства. В США собрано 10 одобренных заявок на непрерывное производство, включая оригинальные заявки и дополнения.

Первое разрешение на непрерывное производство в США было получено в 2015 г. для Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) – препарата компании Vertex для лечения муковисцидоза, а вот Prezista (darunavir) компании Janssen для терапии ВИЧ стал первым лекарственным средством, которое FDA разрешило перевести с серийного на непрерывное производство. □

www.ich.org





«Фармак» запустил строительство инновационного R&D-комплекса в Киеве

R&D в фармацевтике – это научно-исследовательские комплексы для разработки и испытания лекарств завтрашнего дня. Будущее – за разработкой современных препаратов, именно поэтому «Фармак» уже более 20 лет активно работает в этом направлении. Предприятие ежегодно вкладывает в развитие не менее 90% прибыли: только за последние 10 лет в научные исследования и разработки было инвестировано USD 100 млн. Новый R&D-комплекс, открытие которого состоится в 2023 г., обойдется «Фармак» более чем в EUR 30 млн.

Для чего нужен новый центр?

По словам исполнительного директора компании Владимира Костюка, решение о строительстве комплекса было принято еще несколько лет назад. Компания расширяет географию своего присутствия и пополняет портфель лекарственных препаратов, поэтому ресурсов существующего R&D попросту не хватает. На сегодня продукция компании представлена более чем в 30 странах ЕС, Центральной

и Южной Америки, СНГ, Ближнего Востока и Азии. В новом центре будут сосредоточены аналитические лаборатории, в которых установят около сотни жидкостных и газовых хроматографов и ряд ультрасовременных приборов для разработки и тестирования лекарственных средств. Также там будет размещена технологическая лаборатория со сложным оборудованием, где будут осуществляться разработка готовых лекарственных препаратов с различными способами их доставки в организм человека и внедрение протоколов персонализированной медицины XXI века. Помимо этого в комплексе будут автоматизированы все процессы – от получения сырья, материалов и стандартных образцов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и примесей до сбора и хранения результатов аналитического контроля на всех этапах фармацевтической разработки. В новом R&D-центре продолжится работа в трех основных направлениях: готовые лекарственные формы, соб-

ственные АФИ, а также инновационное направление, в котором «Фармак» работает с 2015 г., – биотехнологические АФИ. Все процессы оцифруют, и они будут соответствовать современным регуляторным требованиям.

Новые возможности для молодых ученых

На базе нового комплекса оборудуют специальную локацию, где талантливые молодые специалисты, не являющиеся сотрудниками компании, смогут заниматься научной деятельностью и создавать прототипы лекарств. Аналоги таких заведений распространены за границей, и «Фармак» хочет внедрить подобный опыт в Украине. По плану в здании будет центральный коридор, из которого можно наблюдать за лабораторными исследованиями вживую, благодаря чему посетители смогут приблизиться к миру разработок, пусть даже и в роли наблюдателей.

Концепт-дизайн комплекса разработан Makhno Studio. □

www.farmak.ua

ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

эксклюзивный представитель
компания **«Tab Tooling»**
в Украине



+38 04594 72533

info@engenum.pro

www.engenum.pro

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





Компания «Дарница» реализует стратегию развития производства до 2030 года

В ходе реализации концепции постоянного совершенствования ФФ «Дарница» перешла ко второму этапу внедрения проектов по улучшению производственных процессов. В рамках реализуемых проектов компания достигла среднегодового сокращения времени на выполнение операций по переналадке оборудования на 32,2%. Дмитрий Шимкив, председатель совета директоров Darnitsa Group: «Разрабатывая проекты по совершенствованию производства, мы прежде всего фокусируемся на операциях и процессах, имеющих ценность для потребителя. В 2020 г. компания направила УАН 180,5 млн инвестиций на модернизацию производства и обеспечение соответствия требованиям междуна-

родных стандартов, поддержание высокого качества при минимальных затратах ресурсов, сокращение срока создания продукции. Особое внимание мы уделили организации поставок и обеспечению спроса на медикаменты независимо от турбулентности внешней среды». Стратегия развития производства ФФ «Дарница» рассчитана на срок до 2030 г. и кроме системных инвестиций в модернизацию включает философию непрерывного совершенствования процессов и максимальной ориентации всех сотрудников на интересы и запросы потребителей. В частности, для повышения эффективности производственных процессов в компании применяются инстру-

менты SMED (Single-Minute Exchange of Dies). В течение 6 мес 2021 г. завершено пять проектов, внедрение которых способствовало уменьшению продолжительности переналадок в среднем на 32,2%. С начала реализации программы SMED общее время выполнения операций по переналадке в компании сократилось на 1,7%. Также в 2020 г. проведено масштабное обучение по реализации Kaizen-проектов, заканчивается внедрение проектов, направленных на совершенствование процесса управления качеством, повышение операционной эффективности и экономии ресурсов. ▣

www.darnitsa.ua

НПК «НАТИВИТА» получила сертификат GMP PIC/S

Участок твердых лекарственных форм компании сертифицирован на соответствие правилам PIC/S. Гослекслужба Украины выдала участку твердых лекарственных форм научно-производственного комплекса

«НАТИВИТА» (Республика Беларусь) сертификат на соответствие правилам международной организации PIC/S, в которую входит 56 стран-участниц со всего мира. Благодаря этому сертификату производственные компании лекарства смогут по-

ступить для реализации на украинском рынке. Кроме того, теперь «НАТИВИТА» имеет возможность пройти регистрацию в других странах-членах PIC/S без проведения повторного инспектирования. ▣

www.nativita.by



VI ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ с международным участием

г. Санкт-Петербург

Отель и конгресс-центр
Park Inn by Radisson Прибалтийская

22-24 сентября 2021

Расширены возможности производителей лекарств по проведению валидации и квалификации производств в системе GMP



Совет Евразийской экономической комиссии принял новую редакцию Приложения № 15 к Правилам Надле-

жащей производственной практики (GMP). В Приложении установлены новые, значительно расширенные подходы к валидации и квалификации производственных процессов. Впервые введены указания на возможность замены валидации непрерывной верификацией процесса производства, продолжающейся верификацией процесса производства либо верификацией (валидацией) отдельных стадий. Также производители смогут использовать гибридный подход к валидации процесса производства.

В результате изменений Правила GMP будут синхронизированы с действующей европейской редакцией. Новая редакция приложения к Правилам GMP позволяет производителю подтвердить, что система или процесс производства хорошо им изучены, должным образом настроены и эксплуатируются, имеют надежную систему контроля качества продукции и обеспечивают выпуск продукции с заданными параметрами качества. □

<https://eec.eaeunion.org>

«Биннофарм Групп» реализовала в Ставрополе инвестпроект на RUB 1 млрд

Фармацевтическая компания «Биннофарм Групп», объединяющая профильные активы АФК «Система», завершила инвестиционный проект по модернизации завода «Биоком» в Ставрополе. В развитие предприятия вложено около RUB 1 млрд.

«Мы оснастили «Биоком» современным оборудованием европейского производства, в том числе внедрили ранее не применявшуюся на заводе технологию грануляции. Также создали технологическую лабораторию, где разрабатываются образцы для клинических исследований и совершенствуется процесс изготовления препаратов, – рассказывает генераль-

ный директор «Биннофарм Групп» Рустем Муратов. – Модернизация позволила вывести предприятие на новый технологический уровень и повысить показатели эффективности.

В этом заключается подход «Биннофарм Групп» к развитию производственных площадок».

Внедрение новых технологий позволило включить в продуктовый портфель новые препараты, которые изготавливаются с их применением. Параллельно с модернизацией завода компания проводила НИОКР и регистрировала новые МНН. В результате портфель производственной площадки увеличился на треть –



до 42 наименований, 16 из которых входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Это лекарственные средства для лечения заболеваний нервной системы, пищеварительного тракта, туберкулеза, а также для профилактики гриппа и ОРВИ. □

www.binnopharmgroup.ru



В ЕАЭС разработано руководство по указанию наименования и содержания фитопрепаратов

На правовом портале ЕАЭС для публичного обсуждения размещен проект Руководства, в котором содержатся рекомендации по указанию наименования и содержания лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу) и маркировке лекарственных растительных препаратов.

Руководство следует использовать при подготовке регистрационного досье и экспертизе качества лекарственных

растительных препаратов для их регистрации в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, в том числе в отношении лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье.

Указание наименования и содержания действующего вещества (веществ) предусматривает данные о качественном и количественном составе на единицу дозирования, единицу объема или массы (где применимо) в зависимости от лекарственной формы растительного препарата.

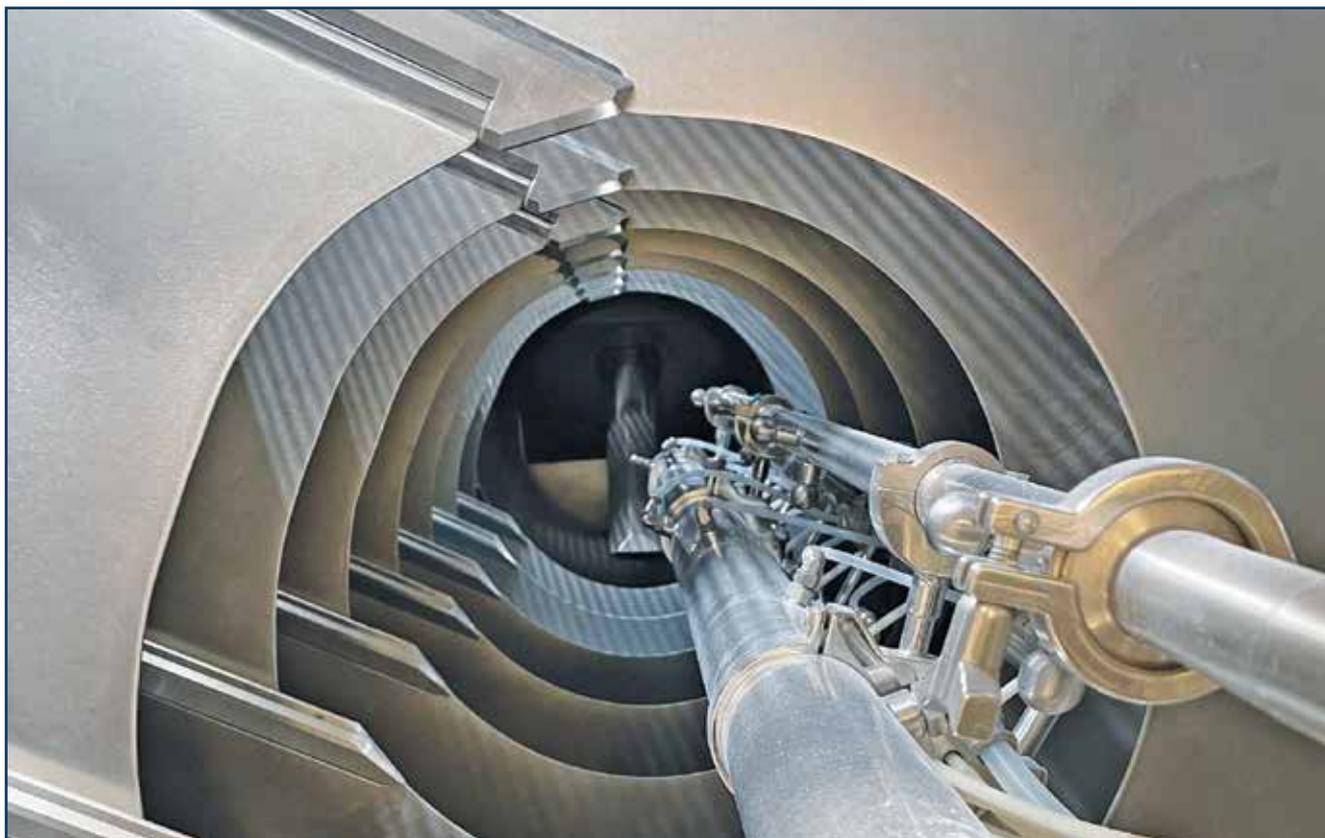
В документе содержатся примеры стандартизованных, квантифицированных (приведенных) и остальных растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе ле-

карственного растительного сырья). В каждом примере представлены сведения по указанию действующего вещества (веществ) в составе лекарственного растительного препарата в разделе 2 «Качественный и количественный состав» общей характеристики лекарственного растительного препарата.

Наименование лекарственного растительного сырья должно формироваться из родового и видового названий производящего растения на русском и латинском языках в соответствии с частной фармакопейной статьей Фармакопеи ЕАЭС, утвержденной Решением Коллегии ЕЭК от 11 августа 2020 г. № 100, или фармакопейной статьей (монографией) Фармакопеи государств – членов ЕАЭС. □

Ознакомьтесь с проектом документа можно по ссылке





Тенденции в использовании процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий

В статье рассмотрены тенденции в использовании процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий в фармацевтической отрасли.

Казалось бы, процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий являются новшеством в фармацевтическом производстве, однако они известны вот уже примерно 30 лет, про-

сто до сих пор находили в ней несколько ограниченное применение. Появлению первых разработок непрерывного нанесения покрытий при выпуске лекарственных форм послужили в основном

процессы, которые предназначались для производства покрытых оболочкой семян сельскохозяйственных культур [1]. Изначально эти процессы были направлены на повышение производительности (до 500 – 2000 кг/ч), и главным образом их взяли на вооружение считанные производители, массово выпускавшие витамины, а также компании в сфере здравоохранения, которые производили лекарственные средства для их последующей реализации другими компаниями под торговыми марками последних.

За последние годы ситуация изменилась, и процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий стали более привлекательны-

Когда готовилась эта статья, Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH) 27 июля 2021 года опубликовал Руководство Q13 по непрерывному производству (Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13), сделав его доступным для общественного обсуждения.



В документе описаны научные и нормативные аспекты разработки, внедрения, эксплуатации и управления жизненным циклом непрерывного производства, а также дается разъяснение концепции непрерывного производства, описываются научные подходы и представлены нормативные аспекты, специфичные для непрерывного производства фармацевтических субстанций и лекарственных продуктов.

ми для производителей генериков, выпускающих такие относительно крупносерийные препараты, как метформин, а также компаний, которые заинтересованы в применении процессов полностью непрерывного производства. Эти изменения послужили толчком к значительному технологическому усовершенствованию оборудования для нанесения пленочных покрытий и разработки их рецептур.

Процессы полностью непрерывного нанесения покрытий, применявшиеся в крупносерийном производстве, сегодня получили развитие в коатерах для полностью непрерывного производства серий меньших размеров, процессах полунепрерывного нанесения покрытий и процессах с быстрым циклом нанесения покрытий (рис. 1). Производительность непрерывного процесса зависит от конструкции оборудования, количества наносимого покрытия (которое обычно определяется размером, формой таблетки и функционалом покрытия), а также характера покрытия и содержания в нем твердых частиц.

Коатеры для полностью непрерывного производства

Изначально в основе процессов непрерывного нанесения пленоч-

ных покрытий лежала концепция использования удлиненного барабана для нанесения покрытий с боковой системой вентиляции (рис. 2). Таблетки без покрытия непрерывно загружались во вращающийся барабан на одном его конце, продвигались под линией распылительных форсунок и, полностью покрытые оболочкой, выходили из барабана на другом его конце, обычно находясь в барабане в течение примерно 15 мин.

Преимущества данной концепции:

- более высокая производительность (до 1000 – 2000 кг/ч) в сравнении с таковой коатера для крупносерийного производства продуктов партиями (обычно с выходом по 300 – 500 кг за 2 – 3 ч);
- сокращение объема и длительности выполнения технологических операций (отсутствие необходимости загружать и выгружать партии продукта, уменьшение времени нагрева и охлаждения продукта);
- сокращение длительности нахождения продукта в стрессовых условиях технологического процесса (времени воздействия на продукт тепла, влаги, а также времени, в течение которого он испытывает механиче-

ские воздействия), которое обычно составляет 15 – 20 мин, тогда как при производстве продукта партиями оно увеличивается до 1 – 3 ч;

- улучшение равномерности покрытия (рассмотрено ниже);
- оборудование занимает меньше места на производственном участке;
- сокращение производственных затрат [2].

Однако, чтобы сократить время нахождения продукта в барабане, необходимо усовершенствовать рецептуру покрытия. Если улучшить равномерность покрытия можно и при нанесении покрытий с низким содержанием твердых частиц, то, чтобы добиться нужного прироста массы продукта, который находится в барабане всего примерно 15 мин, при нанесении на него покрытия с традиционным составом (обычно это покрытие на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с массовым содержанием твердых частиц 12%) часто приходится загружать таблетки в барабан со скоростью, меньшей, чем оптимальная. Эта дилемма была в основном решена благодаря разработке покрытий с высоким массовым содержанием твердых частиц (до 35%). Например, в недавно проведенных испытаниях

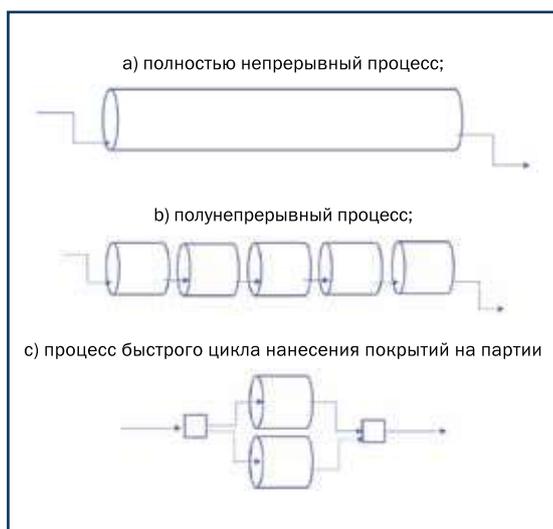


Рис. 1. Современные концепции процессов непрерывного нанесения покрытий

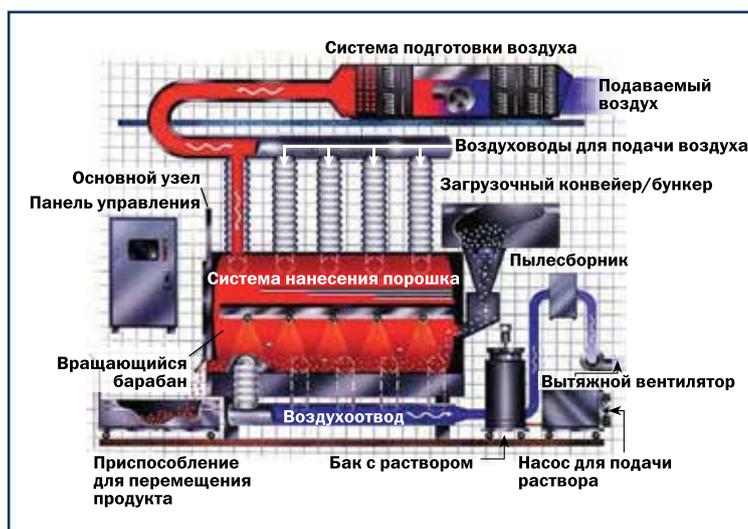


Рис. 2. Схема типичного процесса непрерывного нанесения пленочных покрытий (компания Freund Vector)

на коатере **FCC 500** компании **O'Hara** для непрерывного производства (с номинальной производительностью 500 – 600 кг/ч) при нанесении традиционного покрытия на основе ГПМЦ с массовым содержанием твердых частиц 12% производительность составила всего примерно 250 кг/ч, а при

нанесении нового покрытия с высоким (35%) уровнем содержания твердых частиц (Aquarius Genesis компании Ashland) – уже примерно 700 кг/ч, и это без ущерба для качества таблеток, покрытых оболочкой, или равномерности покрытия. Такой результат позволяет рассчитывать как на увеличение

объемов производства, так и на сокращение производственных затрат.

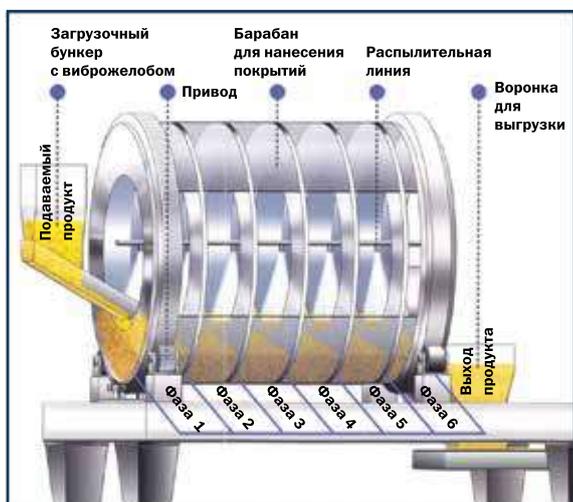
В ответ на растущий интерес к полностью непрерывным производственным процессам (когда на одном конце загружается порошок, а на другом – выходит упакованный готовый продукт) поставщики оборудования для нанесения покрытий недавно предложили коатеры для полностью непрерывного производства, достаточно производительные, чтобы применять их в целях нанесения покрытий на таблетки, полученные в процессе классического скоростного таблетирования производительностью примерно 300 000 – 400 000 таблеток в 1 ч. Примером подобного барабанного коатера может служить коатер **FCC 75** компании **O'Hara**, производительность которого составляет около 50 – 75 кг продукта в 1 ч.



Фото. Недавно внедренные в производство коатеры малой производительности для полностью непрерывного производства, такие как коатер **FCC 75** компании **O'Hara**, достаточно производительны, чтобы применять их для нанесения покрытий на продукты классического процесса скоростного таблетирования

Коатеры для полунепрерывного производства

Когда в фармацевтической промышленности впервые стали применять оборудование для полностью непрерывного нанесения покрытий, возник интерес к коатерам для полунепрерывного производства. В коатере **Koco** была реализована оригинальная концепция компании **L.B. Bohle**, состоявшая в применении последовательно соединенных в линию несколь-



ких барабанов для нанесения покрытия. Недавно компания предложила систему с одним барабаном аналогичной конструкции, что позволяет сократить время выполнения технологического процесса (рассмотрено ниже).

Основным элементом конструкции коатера **Driacanti-T** для полунепрерывного нанесения покрытий, разработанного компанией **Driam**

Рис. 3. Схема коатера **Driacanti-T** для полунепрерывного производства

(рис. 3), является единая удлиненная технологическая камера, включающая несколько сегментов (обычно семь), оснащенных шлюзами (или заслонками), которые можно запрограммировать таким образом, чтобы продукт продвигался из одного сегмента в следующий через заданные интервалы времени. (Здесь следует обратить внимание на то, что, несмотря на возможность изменения времени нахождения продукта в том или ином сегменте, по очевидным причинам в каждом из них оно должно быть одинаковым.)

В машине Driaconti-T реализованы важные функции, позволяющие менять следующие параметры процесса нанесения покрытия.

- Время нахождения продукта в каждом сегменте можно менять в зависимости от свойств продукта, на который наносится покрытие. Эта функция позволяет оператору задавать более короткое время нахождения продукта в сегменте при нанесении покрытий, выполняющих эстетическую функцию, в результате нанесения которых происходит малый прирост массы продукта, и более длительное время при нанесении покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества, когда прирост массы должен быть значительней.
- В каждом сегменте могут быть нанесены покрытия с разными составами. Например, Cunningham et al. [3] описали процесс нанесения покрытия, замедляющего высвобождение действующего вещества, которое состоит из двух частей: прозрачной защитной оболочки Opadry производства компании Colorcon (с массовым содержанием твердых частиц 10%) и наносимого после нее покрытия Acryl-Eze компании Colorcon, замедляющего высвобождение действующего вещества (с массовым содержанием твердых частиц 20%). В данном примере

Таблица 1.

Сводные данные об условиях процесса нанесения покрытия Aquarius Preferred HSP (компании Ashland) (с массовым содержанием твердых частиц 20%) с помощью коатера Driaconti-T для полунепрерывного производства (данные компании Ashland)

Параметр процесса	Сегмент барабана						
	1	2	3	4	5	6	7
Содержание твердых частиц в покрытии, % м/м	20,0						
Целевой прирост массы продукта, % м/м	3,0						
Время нахождения продукта в сегменте, мин	9						
Температура на входе, °С	67,0						
Температура продукта, °С	51,1	52,0	53,6	54,0	54,1	54,7	55,2
Температура на выходе, °С	53,0 (в сегменте 4)						
Скорость распыления, г/мин	44,9	46,2	46,4	44,8	44,2	44,9	44,8
Скорость насоса, %	58	50	55	54	59	55	56
Давление атомизирующего воздуха, бар	1,2						
Давление воздуха, формирующего факел распыла, бар	1,0						
Скорость вращения барабана, об./мин	8						
Точка росы технологического воздуха, °С	0						
Производительность процесса, кг/ч	~120						

общая производительность процесса получения покрытых оболочкой таблеток достигла 26 кг/ч. При этом целевой прирост массы продукта после нанесения защитной оболочки составил 2%, а после нанесения покрытия, замедляющего высвобождение действующего вещества, – 10%. Эффективное замедление высвобождения действующего вещества достигалось при нанесении соответствующего покрытия с приростом массы таблетки на 6%.

- При желании в каждом сегменте в пределах, продиктованных соображениями термодинамики, можно менять скорость напыления покрытия. В табл. 1 представлены обобщенные данные о некоторых типовых условиях технологического про-

цесса, успешно применяемых при нанесении системы промежуточного покрытия с содержанием твердых частиц с помощью коатера Driaconti-T.

Несмотря на то что в данной статье рассмотрены в первую очередь процессы непрерывного нанесения покрытий с использованием барабана, также предпринимаются попытки разработать процессы непрерывного нанесения покрытий в псевдооживленном слое. Например, Hampel et al. [4] описали технологию непрерывного нанесения оболочки на pellets с помощью метода Вурстера, что больше похоже на полунепрерывный процесс. Pellets без оболочки загружают в технологическую камеру и наносят на них некоторое количество покрытия, а затем в камеру загружают

новые пеллеты без оболочки, в то время как некоторые пеллеты, покрытые оболочкой (крупные частицы), выгружают через шлюз в разделительную камеру. В разделительной камере в потоке газа определяют размер частиц. Более крупные частицы выпускают из камеры, а более мелкие – возвращают в камеру для нанесения покрытия. Предположительно, на более крупные частицы нанесено нужное количество покрытия, а на более мелкие – нет. Потенциаль-

ный недостаток этой концепции заключается в том, что загружаемые пеллеты без оболочки имеют определенные размеры, находящиеся в некоем диапазоне. Частицы, которые изначально были крупнее других, могут на выходе иметь покрытие, количество которого будет меньше целевого, тогда как частицы, которые изначально были мельче других, могут быть возвращены в процесс, несмотря на нанесение на них целевого количества покрытия.

Коатеры с быстрым циклом нанесения покрытий на партии

В связи с растущим интересом к полностью непрерывным процессам производства возник важный вопрос: как соединить с этой концепцией процесс нанесения пленочных покрытий? Как было отмечено выше, в некоторых случаях решением данного вопроса является уменьшение объемов производства при непрерывном процессе или использование процессов полунепрерывного нанесения покрытий. Однако еще раньше была рассмотрена возможность применения единой концепции производства продуктов партиями с быстрым выходом продукта.

Компания L.V. Böhle представила один из способов модифицировать процесс нанесения покрытий на коатере Косо (который, как описано выше, ранее включал несколько последовательно соединенных в линию коатеров для нанесения покрытий на партии), используя единственный барабан для нанесения покрытий, в котором покрытия могли быть нанесены быстро, что позволяло машине одна за другой быстро выдавать много подпартий продукта. Типичная конструкция коатера Косо компании L.V. Böhle, работающего в режиме с быстрым циклом, представлена на рис. 4. В этом примере время производства одной подпартии составляло 40 мин, а общая производительность процесса превышала 50 кг/ч. Интересно, что относительное стандартное отклонение (RSD) равномерности распределения массы нанесенного покрытия составляло 7%, что было намного лучше, нежели при использовании обычного коатера, с помощью которого производили продукт партиями. В этом примере покрытие имело стандартный состав: ГПМЦ/полиэтиленгликоль (ПЭГ). При применении покрытия с высоким содержанием твердых частиц время нанесения покрытия могло уменьшиться наполо-



Рис. 4. Схема коатера Косо компании L.V. Böhle



Решения для производства ТЛФ от признанного лидера рынка

GEA оказывает инжиниринговые услуги, поставляет автономное оборудование и полностью интегрированные технологические линии для производства твердых лекарственных форм как для серийного производства, так и для непрерывного процесса, изоляторных технологий и/или прямого прессования:

- АФИ (активные фармацевтические ингредиенты)
- порошки для ингаляций
- таблетки MUPS
- шипучие порошки
- многослойные гранулы и таблетки
- гормоны.

От предпроектных изысканий, разработки и монтажа линии и до аттестации (SAT) и валидации – эксперты GEA работают в тесном партнерстве с заказчиком, обеспечивая высокую надежность и эффективность оборудования, а также гарантируя полное соответствие систем и процессов строгим требованиям отрасли.

GEA engineering for
a better world

Официальный представитель концерна GEA
на рынках Украины и Молдовы — **GEA Украина:**
Украина, г. Киев, ул. Павловская, 29.
+38 (044) 461 93 60
gea.com/ru/ukraine

gea.com



Производство наборов реагентов для диагностики *in vitro*

ZELLWAG
PHARMTECH



Специально для поддержки исследований в сфере диагностики *in vitro* и производственной деятельности, компания Zellwag Pharmtech AG далее развила свое портфолио оборудования для масштабируемости производства пробирок для взятия образцов (назальных, горловых, слюнных, фекальных), а также реагентов для ИФА и ПЦР тестов от лабораторных до промышленных масштабов. Краткие сроки поставки обеспечивают быстрый ввод в эксплуатацию и эффективное производство ручных, полуавтоматических и полностью автоматизированных установок. Модульная машина Z-110 является основным типом линии средней производительности для наполнения и укупорки реагентов ДНК/РНК в микропробирки и множества наборов реагентов для молекулярной диагностики, напр. для секвенирования ДНК и наборов для секвенирования нового поколения. Машина Z-110 рассчитана, прежде всего, на бутылочки больших объемов и контейнеров для реагентов для тестов ИФА и производства других наборов иммунотестов, как косвенной иммунофлюоресценции или бутылочек для буферных жидкостей с капельными дозаторами для иммунологических анализов на тест-полосках.

www.zellwag.com

Наше представительство для стран СНГ и Прибалтики:

PEC Project Engineering + Consulting AG

Dorfstrasse 26B
9413 Oberegg
Switzerland

+41 71 898 82 10
info@pec-switzerland.com
www.pec-switzerland.com



вину, вследствие чего производительность могла увеличиться вдвое.

Другим интересным способом полунепрерывного нанесения на партии таблеток покрытий с быстрым циклом является коатер **Omega** компании **GEA**, служащий в качестве основного элемента установки **ConsiGma** для непрерывного производственного процесса.



Коатер Omega в некотором роде уникален:

- размер партии обычно составляет всего 3 – 4 кг;
- партия продукта производится примерно за 6 – 8 мин;
- две машины работают параллельно друг с другом – пока в одной наносится покрытие, другая заполняется продуктом, чтобы начать следующий цикл нанесения покрытия;
- скорость вращения барабана, интенсивность технологических потоков воздуха и температуры на входе, как правило, выше, нежели при осуществлении обычного процесса нанесения водных покрытий;
- высокая скорость вращения барабана и отрицательное давление внутри коатера позволяют прижимать таблетки, не давая им двигаться, к стенке барабана до тех пор, пока они не начинают сбиваться с помощью воздушного ножа в позиции примерно на 11 ч и падать каскадом, по существу находясь в состоянии свободного падения, проходя через зону распыления, которую создает направленная вверх распылительная форсунка.

На рис. 5 показан пример конструкции коатера компании GEA, которая, в зависимости от состава покрытия, позволяет добиться производительности в пределах от 10 до 100 кг/ч. В табл. 2 приведены данные, которые отображают влияние твердых частиц, входящих в состав

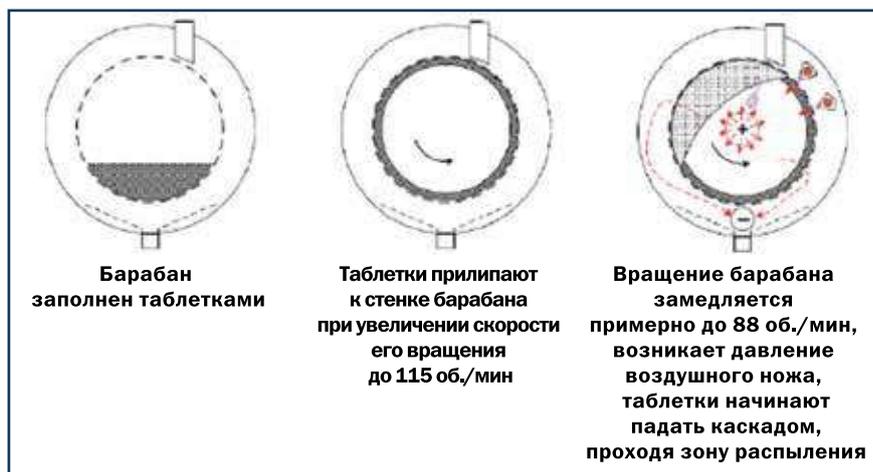


Рис. 5. Типичная конструкция коатера Omega компании GEA

покрытия, на достигаемые показатели производительности этого процесса.

Улучшение равномерности покрытия: миф или реальность?

Равномерность распределения покрытия, наносимого на субстрат (таблетки, капсулы или мультипартикулярные системы), является одним из важных показателей качества. При нанесении на таблетки покрытий, выполняющих сугубо эстетическую функцию: если в конце процесса все таблетки для глаза имеют одинаковый цвет (в случае нанесения

на продукт цветного покрытия), то равномерности покрытия не уделяется значительное внимание. При нанесении же покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества (барьерных покрытий, покрытий, маскирующих вкус, покрытий с отложенным высвобождением действующего вещества, и покрытий, контролирующих высвобождение), а также в ситуациях, когда послойность лекарственной формы является неотъемлемой частью процесса, достижению хорошей равномерности покрытия уделяется больше внимания.

Таблица 2.

Влияние процентного содержания твердых частиц в покрытии на выход таблеток при нанесении покрытия Aquarius Genesis (компании Ashland) с помощью коатера Omega компании GEA (данные компании Ashland)

Содержание твердых частиц в суспензии покрытия, % м/м	Целевой прирост массы продукта, %	Скорость распыления, г/мин	Кол-во нанесенной суспензии покрытия, г	Время нанесения покрытия за один цикл, мин	Время выполнения вспомогательных операций*, мин	Производительность коатера двухбарабанной конфигурации, кг/ч
25	3	60	360	6,0	2	60
25	3	80	360	4,50	2	80
30	3	60	300	5,0	2	72
30	3	80	300	3,75	2	96
32,5	3	60	277	4,62	2	78
32,5	3	80	277	3,46	2	104
35	3	60	257	4,28	2	84
35	3	80	257	3,21	2	112
35	3	80	257	3,21	2	112

* Время, затрачиваемое на загрузку, предварительный нагрев, сушку и выгрузку продукта

Таблица 3.

Равномерность покрытия таблеток с покрытием, нанесенным в коатере FC 350 компании O'Hara для серийного производства, при загрузке 300 кг таблеток и с применением покрытия с высоким содержанием твердых частиц (данные компании Ashland)

Содержание твердых частиц в покрытии, % м/м	Равномерность цвета, ΔE*	Равномерность распределения массы, % RSD
20	0,3	17,1
35	0,3	20,5

*ΔE – это цветовое различие, вычисляемое из результатов измерения цветовых характеристик отдельных таблеток. Значение ΔE, меньше 2,0, соответствует цветовому различию, неразличимому человеческим глазом

Однако в чем же состоит хорошая равномерность покрытия? При осуществлении процессов послойного нанесения покрытий на лекарственные вещества цели достижения равномерности покрытия диктуются необходимостью соблюдения требований регуляторных органов, предъявляемых к содержанию лекарственного вещества. При производстве препаратов с модифицированным высвобождением, когда эти цели могут быть менее строго определены, задачей является достиже-

ние стабильной и воспроизводимой функциональности.

Однако сначала нужно дать определение равномерности покрытия. Для этого следует принять во внимание два аспекта:

- сравнение равномерности покрытия между таблетками, определяемая тем, насколько равномерно покрытие нанесено на разные таблетки;
- равномерность покрытия одной и той же таблетки, определяемая тем, насколько равномерно покрытие распределяет-

ся по поверхности каждой отдельной таблетки.

Обе характеристики могут зависеть от формы и размера таблеток, которые в наибольшей степени влияют на равномерность покрытия каждой отдельной таблетки, как это описывают Wilson и Crossman [5].

Cunningham et al. [6], изучая процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий, представили примеры, показывающие, как такие процессы могут улучшить равномерность покрытия. В одном примере рассматривалась равномерность цвета таблеток, на которые было нанесено водорастворимое покрытие для таблеток с массовым содержанием твердых частиц 20%, а во втором – улучшение стабильности характеристик (с точки зрения функциональности готового продукта) нутрицевтического кишечнорастворимого покрытия с массовым содержанием твердых частиц 10%, нанесенного на мягкие гелевые капсулы. В первом примере использовали коатер компании O'Hara для непрерыв-

ного производства. Целевой прирост массы продукта составил 3% м/м, производительность находилась в пределах от 1100 до 1300 кг/ч. Во втором примере применяли коатер компании **Thomas Engineering** для непрерывного производства, целевой прирост массы продукта составил 3 – 4% м/м, производительность находилась в пределах от 130 до 200 кг/ч. Важнейшим аспектом равномерности покрытия является равномерность не цвета, а распределения массы покрытия (то есть количество или толщина слоя нанесенного покрытия). Часто можно достичь хорошей равномерности цвета (без видимых различий в цвете между таблетками), не достигнув хорошей равномерности распределения массы покрытия. Пример этого расхождения показан в табл. 3. Как свидетельствуют приведенные в ней данные, при исключительной равномерности цвета равномерность распределения массы покрытия далеко не идеальна.

Достижение исключительной равномерности покрытия всегда, каким бы ни был его тип, является критическим условием обеспечения качества продукта (даже при нанесении пленочных покрытий, выполняющих эстетическую функцию), поскольку этот показатель:

- в конечном счете влияет на качество (в самом широком смысле) лекарственного средства, отпускаемого потребителю;
- определяет затраты на продукт и затраты, связанные с осуществлением процесса: чем хуже равномерность покрытия, возможно, тем больше его необходимо будет нанести (что повлечет за собой увеличение затрат на материал) и тем дольше будет продолжаться процесс нанесения покрытия (что будет влиять на затраты, связанные с осуществлением процесса).

Одни конструкции оборудования позволяют достичь лучшей равномерности распределения покрытия, чем другие, однако во многих применяемых сегодня коатерах для нанесения покрытий на партии таблеток пытаются реализовать решения, чтобы хотя бы приблизиться к хорошей равномерности покрытия, и не редкость, особенно при увеличении размера серии, когда значения RSD составляют 15 – 20% или больше.

Из множества факторов, влияющих на равномерность покрытия, мало внимания уделяется перемешиванию или перемещению таблеток в барабане. Перемещение таблеток в барабане для нанесения покрытий происходит как аксиально (в направлении спереди-назад), так и радиально (слой таблеток переворачивается при вращении барабана). Обоим этим видам перемещения способствуют пере-

родки, которыми снабжена стенка барабана. Существует одна проблема – в обоих случаях перемещение затрудняется по мере увеличения размера партии, что в наибольшей степени сказывается на радиальном движении, поскольку в середине слоя таблеток часто возникает «мертвая зона». Это обусловлено значительным увеличением толщины слоя таблеток по мере увеличения размера серии, что влияет на частоту попадания таблеток в зону распыления.

Некоторые конструкции оборудования, например, решение, реализованное в коатере компании L.V. Bohle, позволяют минимизировать эту проблему посредством применения удлиненных барабанов для нанесения покрытий, благодаря чему эффективно уменьшается толщина слоя таблеток, использованию большего количества распылительных форсунок, чтобы увели-

Таблица 4.
Сравнение равномерности распределения массы покрытия, нанесенного в коатерах для серийного и непрерывного производства (данные компании Ashland)

Параметр	Коатер FC 350 компании O'Hara для производства партиями		Коатер FC C 500 компании O'Hara для непрерывного производства	
Диаметр барабана, дюймов	60		19	
Содержание твердых частиц, %	20	35	20	35
Загрузка барабана, кг	300		45 (в среднем в любой момент времени)	
Время нанесения покрытия, мин	95	50	7 (среднее время нахождения продукта в барабане)	4 (среднее время нахождения продукта в барабане)
Производительность, кг/ч	106*	144*	420	700
Вариабельность прироста массы таблеток после нанесения покрытия, % RSD	17,09	20,53	16,66	15,96

* С учетом времени, затрачиваемого на загрузку (15 мин), предварительный нагрев продукта (15 мин), времени самого распыления, времени, затрачиваемого на охлаждение (15 мин) и выгрузку продукта (30 мин)

Таблица 5.
Данные, позволяющие сравнить равномерность покрытия отдельных таблеток с покрытием, нанесенным в коатере ConsiGma, с аналогичной характеристикой таблеток с покрытием, нанесенным в традиционном коатере для серийного производства (данные компании Colorcon)

Часть поверхности таблетки	Толщина покрытия, мкм	
	Коатер ConsiGma	Традиционный барабанный коатер для серийного производства
Торцевая поверхность	104,0	88,1
Плоский участок	117,0	122,0
Ребро	94,7	61,1
Боковая поверхность	101,0	62,9
Среднее значение	104,2	83,5
Стандартное отклонение	9,4	28,5
% RSD	9,0	34,1

чить площадь распыления в его зоне, и установлению уникальных систем перегородок, помогающих перемешивать слой таблеток.

Считается, что преимуществом коатеров для непрерывного производства может быть достижение более частой и стабильной обработки таблеток спреем и вследствие этого – лучшей равномерности покрытия за счет уменьшения толщины слоя таблеток и контроля за его аксиальным перемещением (либо по возможности его устранения) с использованием в первую очередь радиального перемещения. До некоторой степени, возможно, это и так, однако не без оговорок. Если говорить о процессе полностью непрерывного нанесения покрытий, то Marjeram [2] предложил следующие способы улучшения его равномерности:

- увеличение скорости загрузки таблеток, поскольку это будет препятствовать аксиальному перемешиванию;
- уменьшение толщины слоя таблеток, что увеличит площадь напыления на него покрытия. Возможность достижения лучшей равномерности покрытия

при осуществлении полностью непрерывных процессов подкрепляется данными, приведенными в табл. 4, которые указывают на то, что непрерывный процесс позволяет добиться лучшего результата, который еще больше улучшается при увеличении скорости загрузки продукта.

Cunningham et al. [7] представили данные, согласно которым при применении коатера Driacanti-T и нового пленочного покрытия с высоким содержанием твердых частиц достигалась лучшая равномерность распределения массы покрытия, нежели при использовании традиционного коатера для серийного производства. В коатере Driacanti-T использовали покрытие с массовым содержанием твердых частиц 25%, целевой прирост массы продукта составил 3%. Значение RSD было 15,2%, тогда как при применении 48-дюймового коатера для серийного производства – 23,9%.

Опубликовано мало данных о равномерности покрытия, достигаемой при применении коатеров Косо компании L.V. Bohle для производства продукции партиями с быстрым циклом, зато в избытке информации о

коатере BFC компании L.V. Bohle (на базе которого создан коатер Косо), согласно которой этот коатер позволяет достичь значительного улучшения равномерности покрытия. Так, Just et al. [8] провели испытания по оптимизации процесса нанесения покрытий с применением пилотного коатера **BFC 50** компании L.V. Bohle, достигнув значений RSD, не превышавших 2,7%. Лишь в четырех из 19 испытаний, проведенных в рамках экспериментов по статистическому анализу, для однородности содержания лекарственного вещества не было достигнуто значение, которое в соответствии с фармакопейными требованиями должно быть не больше 6,25%. Вполне можно ожидать, что и в случае применения коатера Косо производства компании L.V. Bohle могут быть достигнуты подобные результаты.



Как упоминалось выше, равномерность покрытия отдельной таблетки часто так же важна, как и между таблетками, или даже более важна, нежели последняя, как это происходит, например, при нанесении покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества. Cunningham et al. [9] провели исследование с применением установки ConsiGma для нанесения покрытий, в котором обнаружили значительное улучшение равномерности покрытия каждой отдельной таблетки по сравнению с результатом, достигаемым при применении традиционного коатера для серийного производства (рис. 6). Используемое покрытие, разработанное на основе покрытия Acryl-Eze (компании Colorcon), замедляло высвобождение действующего вещества, при нанесении которого улучшенная равномерность покрытия каждой

отдельной таблетки представляется бесспорно выгодной. Некоторые из полученных ими данных в обобщенном виде представлены в табл. 5.

Возможно, эти результаты не вызывают удивления, ведь перемещение таблеток в коатере ConsiGma в корне отличается от их перемещения в традиционном коатере для серийного производства. В коатере ConsiGma покрытие, вероятно, распыляется одинаково на все поверхности таблеток, тогда как в коатере для серийного производства, в котором таблетки скользят вниз по поверхности их слоя, верхняя и нижняя торцевые поверхности таблеток получают больше покрытия, нежели их ребра и боковые поверхности.

Несмотря на рост в последние годы интереса к определению равномерности покрытия, традиционные методы оценки часто состоят в извлечении и взвешивании меченых таблеток в конце процесса нанесения покрытия. Такие методы утомительны и не способны дать результат немедленно в процессе нанесения покрытия, что послужило причиной интереса к применению различных методов аналитики технологического процесса (PAT) на производственных линиях, включая спектроскопию в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопию), рамановскую спектроскопию, терагерцовый анализ и оптическую когерентную томографию.

Кнор и Kleinebudde [10] представили интересный обзор применения многих из этих методов в связи с осуществлением процесса нанесения пленочных покрытий. Möltgen et al. [11] отметили, что метод БИК-спектроскопии можно использовать в качестве очень чувствительного инструмента для мониторинга процесса нанесения покрытий в барабане в режиме реального

времени, уделив особое внимание определению равномерности покрытия. Haaser et al. [12] оценили методы терагерцового визуализации для мониторинга вариабельности покрытия как между таблетками, так и на поверхности каждой таблетки, а также структуры покрытия. Одно из ограничений связано с низкой точностью при малых приростах массы таблетки, поэтому этот метод больше подходит для мониторинга процессов нанесения покрытий, модифицирующего высвобождение действующего вещества, когда прирост массы продукта, как правило, увеличивается. Markl et al. [13] пришли к выводу, что метод оптической когерентной томографии можно использовать для мониторинга процессов нанесения пленочных покрытий с оценкой тех же параметров, которые позволяет оценивать терагерцовый анализ, но без ограничения, связанного с неточностью при малом приросте массы продукта. Однако для применения этого метода необходимо, чтобы покрытие было немного прозрачным, поэтому он не подходит для мониторинга процессов нанесения непрозрачных, цветных пленочных покрытий.

Применение таких методов PAT на производственных линиях при осуществлении процессов нанесения покрытий на партии может быть трудной задачей (хотя многие из подобных трудностей могут быть преодолены), зато их использование для процессов непрерывного нанесения покрытий может оказаться более легким. Методы PAT, позволяющие мониторить процессы нанесения покрытий на производственных линиях, весьма ценны для ученых-фармацевтов и инженеров-технологов. Однако также могут быть ценными и методы, позволяющие изучать переменные, характерные для процесса нанесения покрытий, и прогнозировать условия осуществления процесса, которые могут минимизировать вариабельность покрытия. Пример одного такого метода, который подходит для применения в процессах как серийного, так и непрерывного нанесения покрытий, недавно привели Choi et al. [14], которые уделили особое внимание разработкам новых методов контроля равномерности покрытия для барабанных коатеров для нанесения покрытий на таблетки. Доступность подоб-

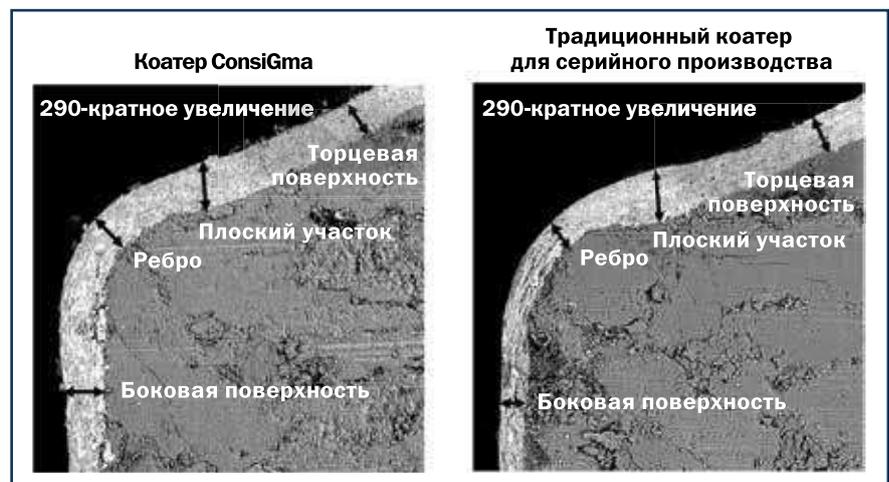


Рис. 6. Микрофотографии для сравнения равномерности покрытия на таблетках, нанесенного в коатере ConsiGma, и на таблетках с покрытием, нанесенным в традиционном коатере для серийного производства (фото компании Colorcon)

ных методов упрощает разработку процессов нанесения покрытий, позволяющих добиться соответствия важным показателям качества на ранних этапах разработки продукта и, в конечном счете, упростить процесс масштабирования.

Разработки процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий со времени ограниченного, осторожного применения этих процессов, когда они только зарождались более трех десятилетий тому назад, продвинулись далеко вперед, и теперь играют ключевую роль в современном фармацевтическом производстве. Можно с почти абсолютной определенностью утверждать, что эти технологии будут развиваться по мере дальнейшего роста потребностей мировой фармацевтической отрасли.

В течение последнего десятилетия FDA поощряло непрерывное производство как способ улучшить качество продукции, минимизировать ее дефекты и сократить дефицит лекарств, продвигая его как более эффективный процесс, по сравнению с устаревшим процессом производства партий. В США одобрено **10 заявок** на непрерывное производство, включая оригинальные заявки и дополнения.

Первое разрешение на непрерывное производство в США было получено для препарата компании Vertex от муковисцидоза **Orkambi** (lumacaftor/ivacaftor) в 2015 году, а вот препарат от ВИЧ **Prezista** (darunavir) компании Janssen стал первым лекарственным средством, которое FDA разрешило перевести с серийного на непрерывное производство. ■

По материалам статьи
Stuart C. Porter,
«Trends in continuous
film-coating processes»,
<https://tabletscapsules.com>

Литература

1. Porter S. C. *Continuous film coating processes: A review, Tablets & Capsules, April 2007.*
2. Marjeram J. *Advantages of continuous pharmaceutical tablet coating, Tablets & Capsules, April 2011.*
3. Cunningham C., Crönlein J., Nohynek O., Rajabi-Siahboomi A. *Simultaneous application of a two-part delayed release coating in a single pass continuous coating process, Poster #44, CRS Annual Meeting & Exposition, New York, July 2018.*
4. Hampel N., Bück A., Peglow M., Tsotsas E. *Continuous pellet coating in a Wurster fluidized bed process, Chemical Engineering Science, February 2013, Vol. 86, p. 87 – 98.*
5. Wilson K. E., Crossman E. *The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997, Vol. 23, No. 12, p. 1,239 – 1,243.*
6. Cunningham C., Hansell J., Nuneviller F. III, Rajabi-Siahboomi A. R. *Evaluation of recent advances in continuous film coating processes, Drug Development and Industrial Pharmacy, February 2010, Vol. 36, No. 2, p. 227 – 233.*
7. Cunningham C., Crönlein J., Nohynek O. *Evaluation of a continuous-cycled film coater in applying a high-solids coating formulation, Tablets & Capsules, October 2015.*
8. Just S., Toschkoff G., Funke A., Djuric D., Scharrer G., Khinast J., Knop K., Kleinebudde P. *Optimization of inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale, International Journal of Pharmaceutics, November 2013, Vol. 457, No. 1, p. 1 – 8.*
9. Cunningham C., Neely C., Birkmire A., Anderson E., Rajabi-Siahboomi A. *Enhanced intra-tablet coating uniformity in the ConsiGma coating process, Poster T1330-11-083, AAPS PharmSci 360, Washington DC, November 2018.*
10. Klop K., Kleinebudde P. *PAT-tools for process control in pharmaceutical film-coating applications, International Journal of Pharmaceutics, December 2013, Vol. 457, No. 2, p. 527 – 536.*
11. Möltgen C. V., Puchert T., Menezes J. C., Lochmann D., Reich G. *A novel in-line, NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process, Talanta, April 2012, Vol. 92, p. 26 – 37.*
12. Haaser M., Gordon K.C., Strachan C. J., Rades T. *Terahertz pulsed imaging as an advanced characterization for film coatings – A review. International Journal of Pharmaceutics, December 2013, Vol. 457, No. 2, p. 510 – 520.*
13. Markl D., Hanneschläger G., Sacher S., Leitner M., Khinast J. G. *Optical coherence tomography as a novel tool for in-line monitoring of a pharmaceutical film-coating process, European Journal of Pharmaceutical Sciences, May 2014, Vol. 55, p. 58 – 67.*
14. Choi M., Porter S. C., Macht B., Meisen A. *Novel coating uniformity models for tablet pan coaters, AAPS PharmSciTech, November 2020, Vol. 22, No. 7, p. 1 – 17.*
15. Stuart C. Porter, PhD, is president of PPT Pharma Technologies (215 853 4137, sporterpt@aol.com). He is also a member of Tablets & Capsules' technical advisory board.

Сравнение коатеров серий LC и LC light. Узкоспециализированные или усовершенствованные для стандартных применений

Торстен Майнель-Дирумдам,
менеджер по коатерам,
Lödige Process Technology

Компания Lödige Process Technology предлагает две разные концепции машин для нанесения пленочного покрытия на таблетки: коатеры серий LC и LC light. Благодаря этому у фармацевтических компаний есть выбор при поиске оптимального решения конкретной задачи, а также возможность подобрать системы, точно отвечающие соответствующим требованиям.

Нанесение пленочного покрытия на сегодня является одним из стандартных процессов в фармацевтической промышленности, во время которого таблетки покрываются в полностью перфорированном барабане с помощью метода прямого воздействия. Процесс делится на три части: распыление покрытия, его сушка и затем смешивание таблеток. Процесс нанесения в перфорированных барабанах впечатляет благодаря оптимальному управлению, высокой скорости, а также простоте эксплуатации и очистки.

Покрытие барабана для эффективного обволакивания

Давний партнер фармацевтической промышленности компания Lödige предлагает барабаны для коатеров различных размеров и дизайнов. Большой опыт производства в области технологического проектирования обеспечивает эффективный процесс обволакивания. Это связано с тем, что в процессе нанесения покрытия задействовано большое количество переменных, которые существенно влияют на качество результата и могут быть соответствующим образом настроены.

Как пользователи находят идеальную машину для выполнения своих задач по нанесению покрытия? Ответить на этот вопрос помогут несколько ключевых данных. Полезно иметь кон-



С сериями LC и LC light (на фото) компания Lödige предлагает операторам фармацевтической промышленности подходящий коатер для любого применения (источник: Lödige)

трольный список, включающий следующие пункты:

- Нужно ли покрывать различные формы продукта (например, таблетки, капсулы или пеллеты)?
- Должен ли процесс нанесения покрытия происходить во взрывоопасной атмосфере?

- Существуют ли какие-либо особые требования, предъявляемые к герметичности?
- Есть ли другие особенности?

Чем большее количество вопросов получит ответ «да» для конкретного применения, тем более индивидуальным должно быть си-

стемное решение. Компания Lödige обладает необходимым опытом в данной отрасли, что позволяет точно адаптировать системы к требованиям клиентов и соответствовать всем условиям технологического процесса.

Для решения сложных задач по обволакиванию

Коатеры серии LC – это решение сложных задач по нанесению покрытий на таблетки. Данные коатеры также можно использовать для таких лекарственных форм, как капсулы, пеллеты и драже, так и для обычных таблеток с пленочным покрытием. Коатеры имеют широкий полезный объем от 20 до 100% для размеров порции от 0,45 до более 1 т без модификации системы. Также эта серия обладает очень высокой степенью гибкости помимо производительности – например, для удовлетворения требований, предъявляемых к высокой герметичности, к которым можно легко адаптировать весь процесс. Это гарантирует надежную защиту сотрудников и окружающей среды. Возможны также взрывозащищенные версии, имеющие сертификат ATEX, и

даже специальные конструкции, такие как системы циркуляции азота. Пользователи, которые предъявляют особо высокие требования к энергоэффективности своего производства, получают выгоду от таких опций, как теплообменник для рекуперации тепла.

Поскольку компания постоянно развивала и оптимизировала эту серию с момента ее выхода на рынок более 30 лет назад, теперь она обеспечивает высокий уровень простоты эксплуатации и очистки, а также оснащена интеллектуальными технологическими процессами, производительность которых на 40% выше, чем других систем.

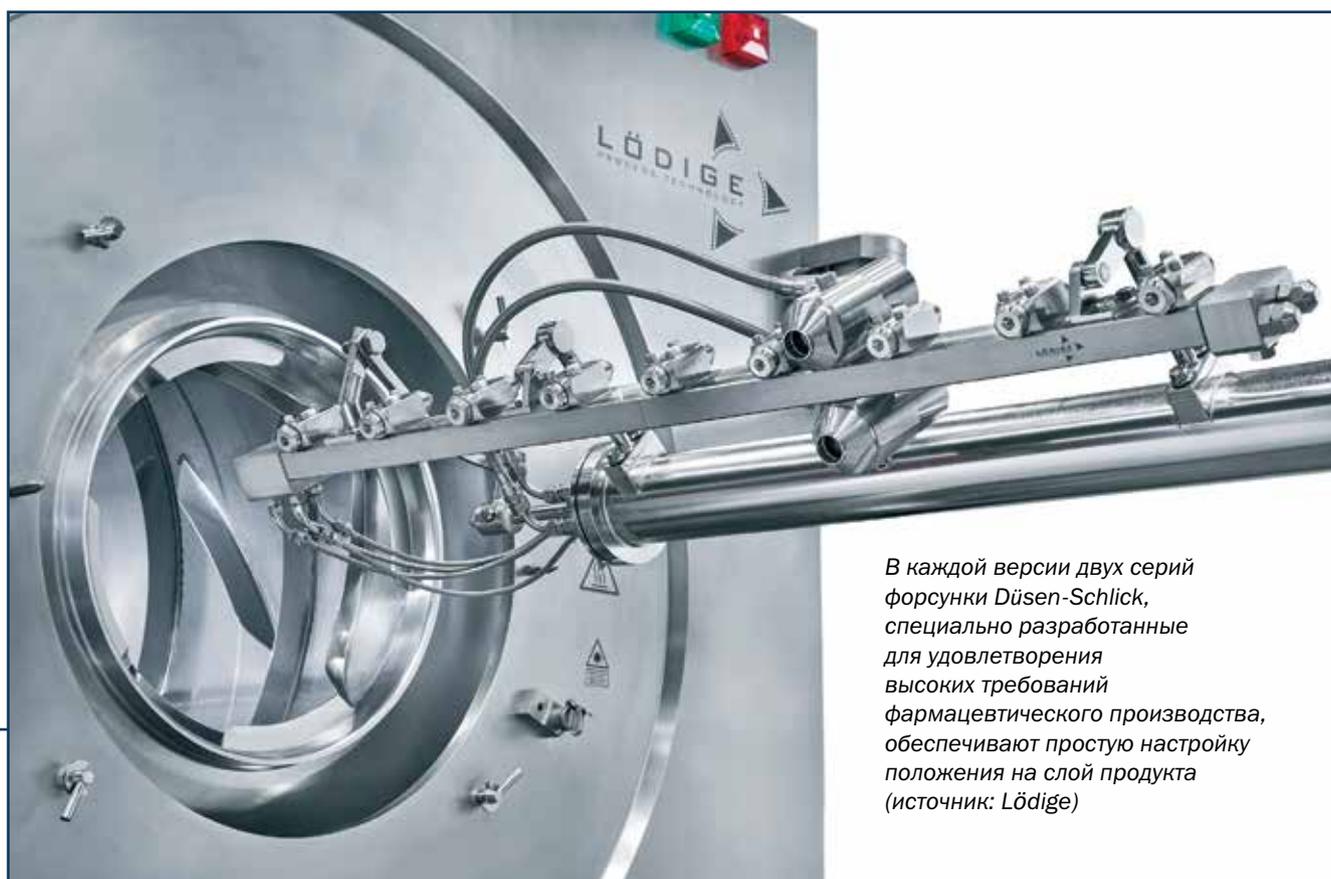
Альтернатива для стандартных применений

Однако для многих применений такая степень специализации даже не требуется (например, если операторы ответят на все вопросы в контрольном списке, сформулированном в начале, однозначным «нет»). Компания Lödige разработала серию LC light для процессов с низкими требованиями, предъявляемыми к настройке. Благодаря стандартизированному дизайну это полностью новое семейство

продуктов является достойной альтернативой индивидуальным машинам по привлекательной цене. Для разработки и программирования индивидуального решения не требуется никаких усилий и затрат.

Исполнение и объем серии доказывают, что даже стандартное исполнение может удовлетворить высокие требования: доступны машины трех размеров, они оснащены четко определенными, но всеобъемлющими функциями, предлагают эффективное решение как для водных, так и для органических процессов обволакивания. Коатеры изолированы по всему периметру и гарантируют полностью автоматическое производство с интегрированным управлением рецептурой.

Добавление жидкости с помощью системы Manifold, определение скорости распыления с использованием массового расходомера и подвижная стойка распылительной форсунки – все это свидетельствует о высоком качестве серии, которую поставляет немецкий производитель форсунок Düsen-Schlick. В стандартную комплектацию каждой модели серии



В каждой версии двух серий форсунки Düsen-Schlick, специально разработанные для удовлетворения высоких требований фармацевтического производства, обеспечивают простую настройку положения на слой продукта (источник: Lödige)

LC light входит система мойки на месте (WIP). Доступные варианты охватывают наиболее распространенные требования, предъявляемые к процессу обволакивания: они включают индивидуальные модули воздушной технологии, версию ATEX и квалификационную документацию.

Пользователи машин серии LC light выигрывают от снижения инвестиционных затрат примерно на 40%. Кроме того, на производство данной серии также влияют сроки поставки, поскольку они значительно короче, чем для индивидуальных версий. Во все более динамичной среде производства дженериков, в которой производители должны строго учитывать сжатые сроки поставки и быстрорастущие рынки сбыта, описанное преимущество обладает значительным потенциалом.

Подходящее решение для удовлетворения любых требований

Компания Lödige предлагает операторам фармацевтической промышленности подходящее устройство для нанесения покрытий для любого применения – это узкоспециализированные или усовершенствованные для стандартных целей серии LC и LC light. Обе серии отличаются высоким уровнем качества результата нанесения покрытия, что подтверждается многолетним опытом работы поставщика в области процессов смешивания: даже при переменных уровнях наполнения смесительные элементы коатеров всегда обеспечивают равномерное, бережное смешивание – элементарное условие для достижения однородности покрытия всех порций.

В каждой версии двух серий форсунки Düsen-Schlick, специально разработанные для удовлетворения высоких требований фармацевтического производства, обеспечивают простую регулировку положения в рабочей зоне, чтобы расстояние и угол до слоя продукта делали процесс оптимальным в течении всей работы. Специально разработанная система распределения нагретого приточного воздуха обеспечивает идеальные результаты сушки в кратчайшие сроки. Когда наступает срок смены продукта, обе серии могут быть очищены быстро и надежно без остатков с помощью высокоэффективных систем очистки. Это является особым преимуществом для производств с быстроменяющимися производственными циклами, а также для контрактных производителей.

Какая версия является наиболее оптимальной, зависит от желаемого применения. Технический центр компании Lödige Pharma предлагает все необходимые системы для проведения всесторонних испытаний в производственных условиях – как в обволакивании таблеток, пеллет или драже, так и в других соответствующих процессах, таких как смешивание и просеивание. В конце процесса получается продукт, отвечающий всем требованиям заказчика, каким бы сложным ни был производственный процесс. ■

Резюме:

Сравнение функциональных возможностей коатеров серий LC и LC light.

Функция	Серия LC	Серия LC light
Эффективный контроль процесса, адаптированный к требованиям фармацевтической промышленности	✓	✓
Эффективные смесительные элементы, основанные на более чем 70-летнем опыте работы	✓	✓
Адаптируемые смесительные элементы для процессов нанесения пленки и сахарного покрытия	✓	✗
Высококачественные форсунки от Düsen-Schlick – сделано в Германии	✓	✓
Широкий полезный объем – от 20 до 100%	✓	✓
Всесторонняя изоляция	✓	✓
Преимущественно автоматическая чистка с системой WIP	✓	✓
Возможность сертификации ATEX	✓	✓
Квалификационная документация	✓	✓
Вариант конструкции с изоляцией	✓	✗
Индивидуальная технология обработки отработанного воздуха	✓	✗
Индивидуальный воздухозаборник	✓	✗
Система очистки с индивидуальными опциями	✓	✗
Особые конструкции (например, системы циркуляции азота)	✓	✗

(источник: Lödige)



Контактная информация:

Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH
 Elsener Straße 7-9-33102
 Падерборн, Германия
 Тел.: +49 5251 309-278
 www.loedige.de

**Торстен Майнел-Дирумдам,
 Менеджер по коатерам**

e-mail: dirumdam@loedige.de



Применение спектрометрии в ближней инфракрасной области (NIR) в режиме реального времени для контроля качества при производстве таблеток

Federica Giatti, Lorenzo Menarini, Fabrizio S. Consoli, Caterina Funaro
IMA S.p.A., Active Division, via I Maggio 14, 40064 Ozzano dell'Emilia, Bologna, Italy.

Введение

Твердые лекарственные формы (ТЛФ) остаются наиболее популярными как среди производителей, так и пациентов. Удобство и легкость их производства и применения пациентами, лучшая стабильность, простота упаковки и транспортировки – только некоторые из причин столь длительной популярности ТЛФ по сравнению с другими лекарственными формами [1]. Поскольку в фармацевтической отрасли таблетки составляют значительную часть ТЛФ, важное значение имеют методы обеспечения эффективности разработки их рецептур и производства.

Одним из таких методов является спектрометрия в ближней инфракрасной области (с использованием NIR-спектрометра) в разработке и производстве таблеток. NIR-спектроскопия может быть использована на каждом из этапов процессов разработки и производства. В фармацевтической отрасли технология NIR предназначена, например, для анализа сырья, гомогенности смеси, свойств таблеток и определения конечных точек процесса.

Согласно концепции «качество на этапе разработки» (QbD/PAT) использование таких специальных датчиков, как MicroNIR, установленных в доступной области таблетпресса, предоставляет данные в режиме реального времени о химических и физических характеристиках сырья, промежуточных или готовых продуктов.

Цель данного исследования мониторинга таблеточного производ-



Таблетпресс Prexima 300 (IMA, Италия)

ства – определить возможные сложности на примере трех различных смесей с использованием датчиков MicroNIR, расположенных на системе подачи (рис. 1) промышленного роторного таблетпресса.

Материалы и методы

В исследовании изучены три смеси с содержанием лактозы моногидрата (Tabletose 80, Meggle) в качестве наполнителя, талька (Imerys), который играет роль АФИ, и магния стеарата как лубриканта (Baerlocher). Содержание талька было переменным и составляло 1% (смесь 1), 3% (смесь 2) и 5% (смесь 3) (таблица).

Смесь 2 является теоретически/идеально показательной,

свойства которой уже знакомы производителю, в то время как другие представляют собой возможные варианты отклонений от идеальной смеси (например, вследствие сегрегирования или расслоения): если тальк распределен в смеси неравномерно, то датчик MicroNIR определит концентрацию ниже 1% или выше 5%.

В исследовании был использован таблетпресс PREXIMA 300 (IMA, Италия), оснащенный 27 станциями с Euro-D турелями и Euro-D круглыми пуансонами диаметром 9 мм. Благодаря оптимальной системе подачи и наличию дозирующего механизма обеспечивается высокая точность дозирования в каждую матрицу. Исполь-



Рис. 1. MicroNIR на системе подачи Prexima 300 (IMA, Италия)

Таблица. Количественный и качественный состав исследуемых смесей

Составляющие смеси	Смесь 1, %	Смесь 2, %	Смесь 3, %
Лактозы моногидрат	98	96	94
Тальк	1	3	5
Магния стеарат	1	1	1

зубый датчик MicroNIR PAT-W® (VIAVI) расположен на системе подачи. Все исследования выполнены при одинаковых параметрах процессов, непрерывной подаче порошка и спектральном анализе в режиме реального времени с использованием датчика.

Для лучшей интерпретации полученные данные были предвари-

тельно обработаны, а затем проанализированы согласно наиболее популярным хемометрическим алгоритмам – методу движущегося блока (MB) и методу главных компонент (PCA).

Предварительная обработка результатов NIR позволяет исключить физические явления в спектре для улучшения качества

данных и уменьшения случайных шумов.

В качестве первого метода анализа после предварительной обработки применяли алгоритм движущегося блока (MB), который помогает выявить любые явные изменения и позволяет оператору определить, выходит ли процесс за допустимые пределы. В частности, он заключается в суммировании отклонений блоков спектров, собранных во время рабочего процесса.

Метод PCA является наиболее важной технологией исследования данных среди многомерных анализов (MVA). Эта технология основана на определении направления многомерного пространства и заключается в преобразовании начальных переменных в новые, перпендикулярные каждому максимальному отклонению.

Результаты и обсуждение

Для каждой смеси спектры снимали непрерывно в течение определенного времени при загрузке смеси в воронку (рис. 2).

В данном исследовании применяемые методы предварительной обработки позволили исправить смещение базовой линии и SNV, чтобы уменьшить физическое отклонение между выборками, связанное с разбросом данных. Результаты показали, что пиковое отклонение возникает при абсорбции талька, подтверждая тем самым наличие эксципиентов различной концентрации (рис. 3).

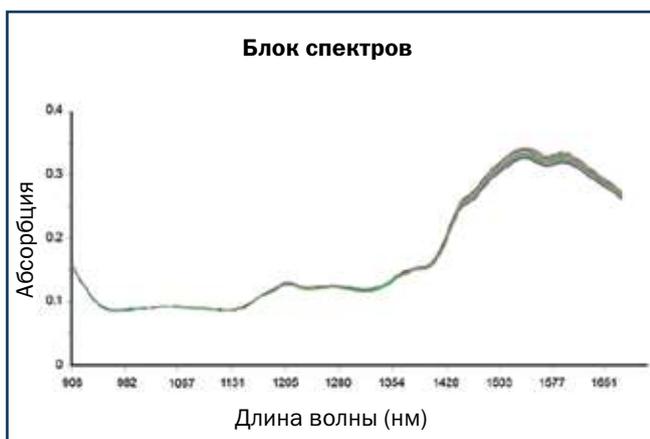


Рис. 2. Спектры сырья трех смесей

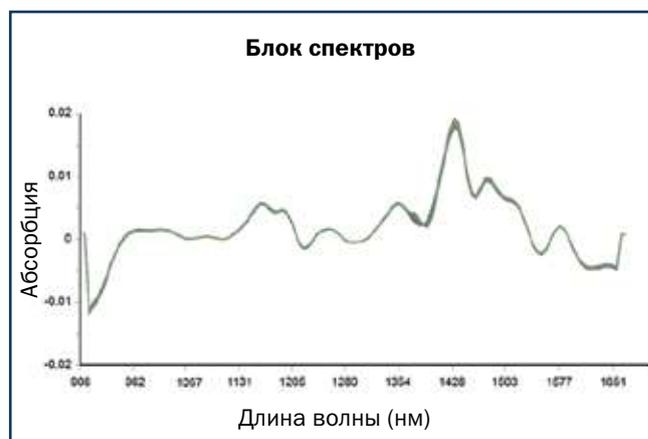


Рис. 3. Результаты предварительной обработки данных

Интерпретацию реальных данных выполняли согласно алгоритмам МВ и РСА.

С помощью первого метода вычисляли площадь под каждым спектром и конечное значение сравнивали с другим внутри того же блока. С использованием программного обеспечения вычисляли среднее и стандартное отклонение для каждого блока. Каждый раз генерировали новый спектр, при этом самый первый исключали из блока, что позволило создать модель поведения в течение времени, типичную для проходящего перед NIR-датчиком материала.

Четко визуализировались три разных пика (рис. 4), которые характеризовали проходящую перед датчиком смесь с различной концентрацией талька (соответственно 1, 3 и 5%). Это обусловлено тем, что форма каждого спектра непосредственно связана с массовой концентрацией эксципиентов. Поэтому при прохождении смеси с характеристиками, отличными от предыдущей, стандартное отклонение было абсолютно другим, поскольку соотношение составляющих в смеси изменилось. Значение стандартного отклонения возвращается в пределы только тогда, когда последний спектр, отвечающий предыдущей концентрации талька, выходил из блока.

Данное явление представлено на рис. 5. В этом случае среднее значение вычисляют исходя из значений площадей под кривыми спектра каждого блока.

Визуализировали три разных плоских участка кривой, которые соответствовали трем различным концентрациям талька. Согласно принятому стандарту известно среднее значение в блоке (тальк 3%). Все, что не соответствует спецификации, свидетельствует о различных соотношениях эксципиентов (в данном случае талька).

Другим методом анализа данных является РСА, который обеспечивает четкое понимание, где концентрируется вариативность, анализируя как график для про-

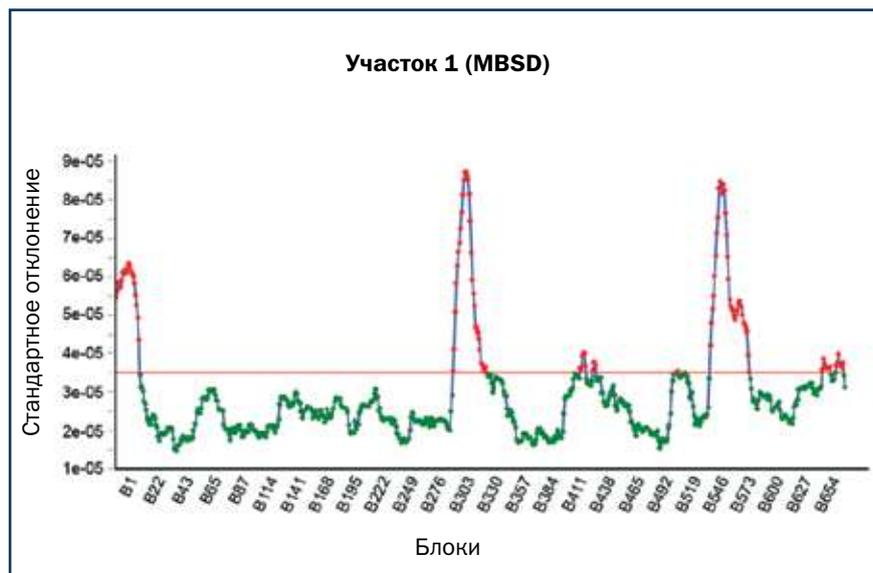


Рис. 4. Стандартное отклонение при использовании метода МВ

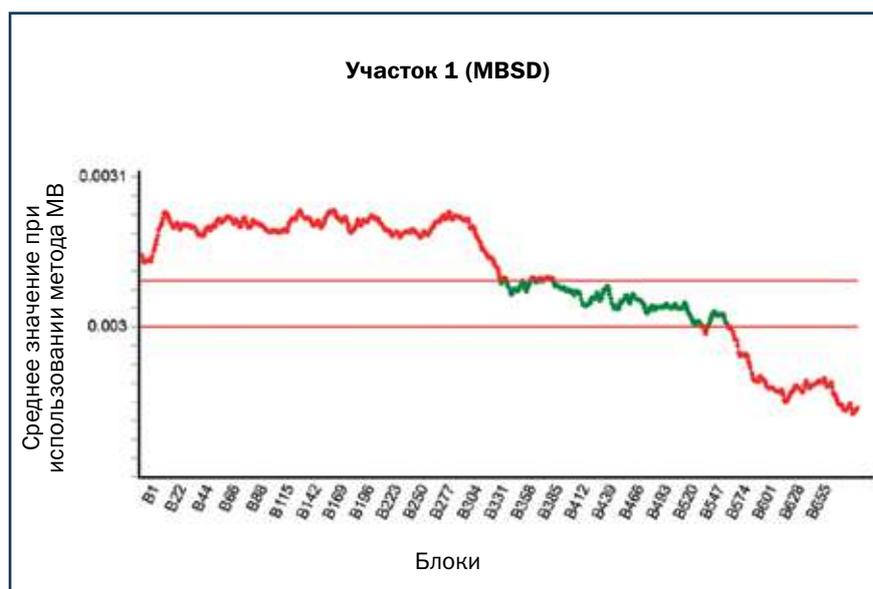


Рис. 5. Среднее значение при использовании метода МВ

цесса загрузки, так и результаты. Контроль участка, отвечающего этапу загрузки (рис. 6), подтверждает, что наибольшее отклонение связано с концентрацией талька, поскольку пик соответствует его абсорбции. Более того, на рис. 7 отображены три различных устойчивых состояния, которые соответствуют трем изучаемым смесям. На этом графике можно определить изменение концентрации — каждая смесь загружалась в таблетпресс после одинакового коли-

чества снятых спектров (300). Согласно данным графика изменения происходили после 300 спектров. Это позволяет оператору понимать, когда процесс становится нестабильным.

Выводы

Использование датчика MicroNIR обеспечивает возможность мониторинга процесса в режиме реального времени, косвенно контролируя процессы, происходящие перед таблетированием (диспергиро-



Рис. 6. График процесса загрузки

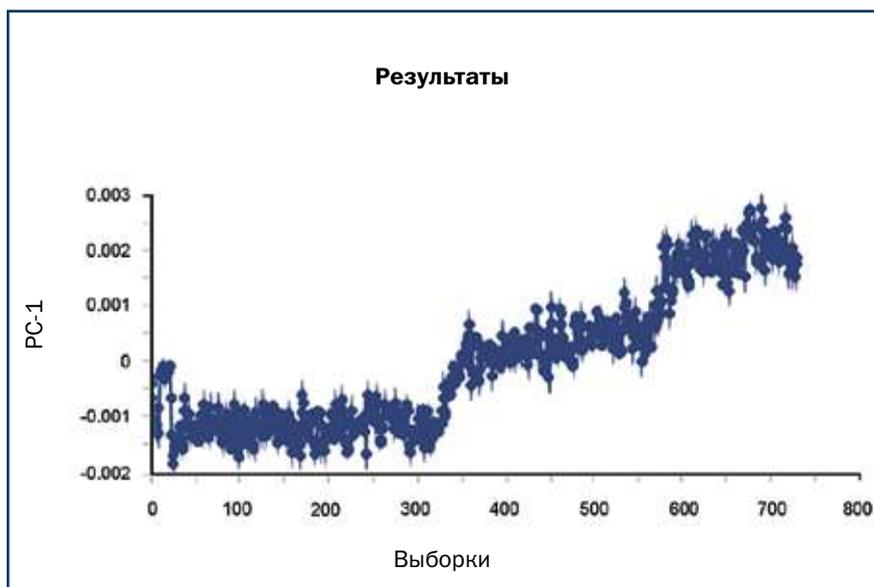


Рис. 7. График результатов

вание, перемешивание, грануляция). Также благодаря применению правильного хемометрического алгоритма можно определить различные исследуемые смеси и установить точный момент, когда они подаются в таблетпресс. Таким образом осуществляют проверку порошка на сегрегацию или выявляют изменение его характеристик. Данный способ является частью мониторинга процессов и подтверждает, что признанные свойства таблетпрессов серии PREXIMA позволяют обеспечивать постоянство процесса. Это важно при непрерывном таблетировании, когда смесь необходимо постоянно мониторить, чтобы гарантировать требуемое качество конечного продукта и исключить его несоответствие спецификации. ■



Контактная информация:

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

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

Список литературы:

1. Future Market Insights, Oral Solid Dosage Pharmaceutical Formulation Market: Emerging Markets of Latin America, APEJ, and MEA to Collectively Hold over 45% Market Value Share: Global Industry Analysis 2012–2016 and Opportunity Assessment 2017 – 2027, futuremarketinsights.com. Market Report, 18 July 2017.
2. Rinnan A., Van Den Berg F., Engelsen S.B. Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. Trends in Analytical Chemistry (2009), pp. 1201 – 1.
3. Su Q. et al. A prospective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical Continuous Manufacturing. Computer and Chemical Engineering, 125 (2019), pp. 216 – 231.
4. Su Q. et al. Variation and Risk Analysis in Tablet Press Control for Continuous Manufacturing of Solid Dosage via Direct Compression. International Symposium on Process Systems Engineering, PSE 2018.
5. Giatti F. Application of NIR spectroscopy for tablets manufacturing control, 2019, <https://ima.it/pharma/application-of-nir-spectroscopy-for-tablets-manufacturing-control/>



Новый взгляд на процесс нанесения покрытий на таблетки

Турбулентность вредит равномерному нанесению покрытий. Подача воздуха при нанесении покрытий на таблетки не только в значительной степени определяет качество покрытия, но и оказывает влияние на длительность процесса, чистоту барабана и держателя форсунок, а также на универсальность загрузки машины.

Паскаль Моритц, директор Glatt AG, предприятия группы компаний Glatt в Праттельне (Швейцария), и д-р Йохен Тис, руководитель конструкторского отдела, представляют новую разработку барабанной установки для нанесения покрытий типа GCC производства компании Glatt.

Барабанная установка для нанесения покрытий типа GCC

Классическим методом нанесения покрытий и модифицирования активных лекарственных веществ является нанесение покрытий в барабанном устройстве. В барабанных установках для нанесения покрытий осуществляется сахарное дражирование, пленочное покрытие и покрытие активными ве-

ществами таблеток, капсул и очень больших пеллет. Этот слой оказывает решающее влияние на высвобождение активного вещества. Также нанесенное покрытие облегчает прием лекарственного препарата для пациента. Кроме того, с помощью покрытия можно замаскировать неприятный вкус препарата.

В прежние годы усовершенствование барабанных установок для нанесения покрытий было нацелено прежде всего на улучшение отдельных функций, таких как загрузка и выгрузка, управление и очистка. «Также мы размышляли о том, стоит ли нам продолжать усовершенствовать уже имеющиеся установки и, в частности, установку для нанесения покрытий типа GC Smart. Мы решили на разработку абсо-

лютно новой машины, так как квантовый скачок можно осуществить только в том случае, если собрать воедино различные улучшенные и новые функции», – комментирует г-н Моритц рассуждения, которые привели к разработке барабанной установки для нанесения покрытий типа GCC. «Мы стремились ускорить и улучшить процесс нанесения покрытий», – добавляет г-н Тис.

Важнейшими технологическими операциями при нанесении оболочки являются распыление, сушка и перемешивание. Для повышения производительности барабан установки GCC был сделан немного длиннее по сравнению с предшествующей моделью GC Smart. «Это создает место, чтобы установить одну-две дополнительные форсунки, – уточняет г-н Тис. – Тем самым мы сокращаем время нанесения покрытия до 30%». Но в то же время увеличение мощности распыления требует больше воздуха, чтобы отвести жидкость, содержащуюся в рас-

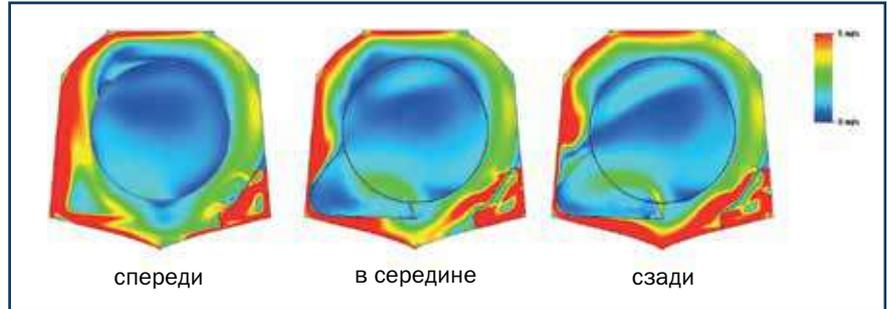
пыляемом пленочном покрытии. «Но это не делалось по принципу «много дает много». Требование состоит в том, чтобы в полностью перфорированном барабане установки для нанесения покрытий повсюду создать одинаковые ламинарные потоки для достижения равномерного напыляемого покрытия и равномерной сушки. В противном случае таблетки не только не будут равномерно покрыты, но и могут склеиться друг с другом».

Новый диффузор обеспечивает ламинарный воздушный поток

Равномерное прохождение воздуха через барабан и слой таблеток достигается с помощью заново сконструированного диффузора. В то время как в машинах других производителей подача воздуха производится через патрубок, прилегающий к вращающемуся барабану, диффузор обеспечивает равномерное распределение воздуха по большой площади перфорированного барабана. «Мы можем продемонстрировать, насколько равномерно воздух проходит через барабан и слой таблеток, – рассказывает г-н Тис, указывая на компьютерную модель. – Здесь отчетливо видно, что держатель форсунок находится в том месте, где самая низкая скорость потока». Насколько хорошо это работает, видно также по незначительному и равномерному загрязнению форсунок и их держателя.

Новый держатель форсунок с автоматической настройкой

Еще одним «ключом» для получения равномерной и точной оболочки таблеток является конструкция и настройка распылительных форсунок. Они разработаны компанией Glatt совместно со специалистом в области изготовления форсунок – фирмой Schlick. Особенность данных форсунок заключается в том, что каждая из них на держателе форсунок может управляться отдельно и



Компьютерная модель воздушного потока в установке для нанесения покрытий типа GCC.

На рисунке изображены три вертикальных разреза установки для нанесения покрытий (спереди, в середине, сзади). Воздух проходит от диффузора (справа внизу) по направлению к отводу отработанного воздуха (слева внизу). Зоны с турбулентным потоком окрашены в красный цвет, а зоны с самой низкой скоростью потока – в темно-синий

имеет индивидуальную настройку. Для каждой из форсунок типа GCSD, используемых до сих пор, для этих целей требовалось по три воздуховода и продуктопровода для наносимого покрытия. «Из-за этого на держателе форсунок получался изрядный «клубок из

шлангов». Наши клиенты хотели, чтобы мы упростили держатель форсунок, не устраняя преимущество индивидуальной настройки отдельных форсунок», – объясняет г-н Моритц. Это удалось сделать путем интегрирования трех воздуховодов в держатель, благодаря



Барабанная установка для нанесения покрытий типа GCC

чему значительно упростился процесс его очистки. «Кроме того, мы поставили задачу снова использовать максимально возможное количество деталей от форсунок, которые применялись до сих пор. Это и было достигнуто, за исключением корпуса форсунки», – говорит г-н Тис.

Наряду с конструкцией форсунок и держателя форсунок еще одна деталь играет важную роль в равномерном нанесении покрытия: «Должна существовать возможность поддерживать расстояние между форсункой и слоем таблеток в очень узком диапазоне допуска», – поясняет г-н Тис. Для этого компания Glatt интегрировала в свой держатель форсунок лазерную систему измерения расстояния, которая полностью автоматически регулирует расстояние между форсункой и слоем таблеток. «Ис-

пользование электроники для этого является обычным делом, – рассказывает г-н Тис. – Искусство состоит в том, чтобы защитить датчик и систему электроники от среды внутри установки». Оптику могут повредить не только высокие температуры, но и процессы очистки и туман при распылении. Для решения этой проблемы датчики были помещены в специальный корпус, чтобы во время технологического процесса и при очистке они обдувались сжатым воздухом.

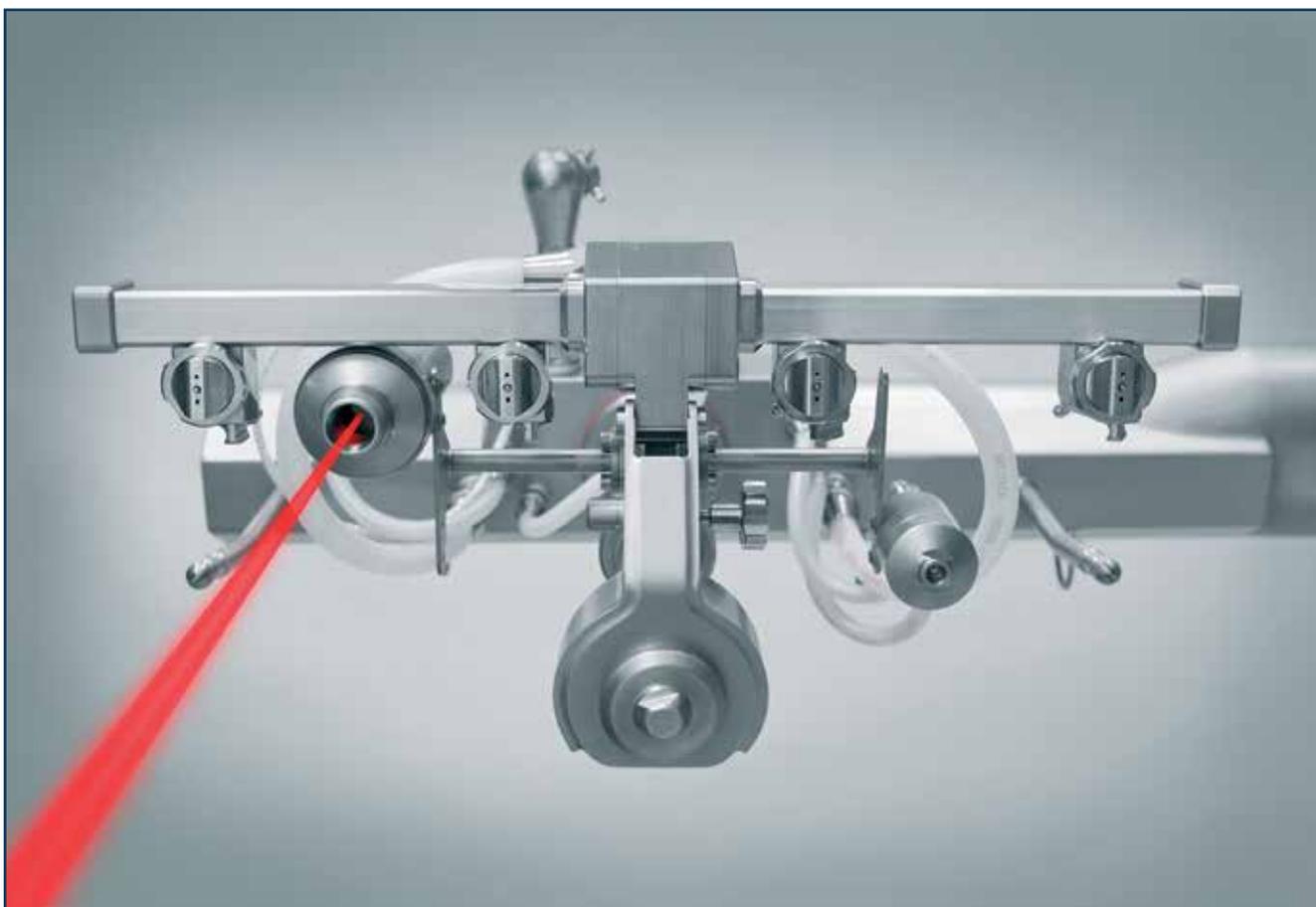
Благодаря высокой мощности распыления и подачи воздуха новой установки для нанесения покрытий можно добиться более узкого допуска при нанесении покрытия (его однородность). Но для изготовителей, которые выпускают препараты по утвержденному рецепту, важнейшую роль играет фактор времени: не-

обходимый слой нанесенной пленки получается за значительно более короткое время.

Возможность производства маленьких партий при объеме загрузки от 10%

Наряду с однородностью покрытия все более важными для эксплуатирующих предприятий становятся такие аспекты, как надежная защита, легкая очистка и универсальное использование технологического оборудования.

«Многочисленные положительные отзывы клиентов компании связаны прежде всего с универсальностью нашей машины», – убежден г-н Моритц. Если для традиционной барабанной установки для нанесения покрытий обычным является рабочий диапазон от 30 до 100% объема загрузки, то с помощью новой машины компании Glatt можно



Держатель форсунок с лазерным датчиком для определения расстояния.
Расстояние между форсункой и слоем таблеток может регулироваться автоматически.



Паскаль Моритц:

«Мы решились на разработку абсолютно новой машины, так как квантовый скачок можно осуществить только в том случае, если собрать воедино различные улучшенные и новые функции».



Д-р Йохен Тис:

«При разработке наряду с совершенно новой системой подачи воздуха мы стремились достичь полной герметичности (Full Containment), автоматической системы очистки и высокой универсальности в отношении размера партии продукта».

перерабатывать также и маленькие партии, при которых уровень заполнения составляет всего 10%. Это является нецеликом преимуществом, прежде всего при проведении испытаний. «Такой малый объем заполнения можно получить без проведения затратных мероприятий по переделке, – продолжает г-н Моритц. – Следует удалить только элементы для перемешивания. В целях равномерного перемешивания небольших количеств таблеток достаточно стационарных элементов для выгрузки».

Герметичность (containment) от партии к партии

«С учетом приобретающего все большую важность требования фармацевтической промышленности в отношении решений, касающихся полной герметичности (Full Containment), компания Glatt интенсивно решает проблему выгрузки таблеток», – подчеркивает г-н Тис. Для этого требуется не только автоматическое полное опорожнение. Также сама конструкция должна гарантировать, что ни одна из таблеток с неполным покрытием не попадет во время процесса в канал выгрузки и не останется там. Эта задача была решена с помощью клапана, который во время процесса нанесения покрытия закрывает канал выгрузки. Лишь во время процесса опорожнения, для которого направление вращения барабана меняется на противополо-

ложное, клапан открывает канал выгрузки.

Чтобы добиться реальной герметичности, боковые смоторовые и передняя дверки установки для нанесения покрытий оснащены надувными уплотнениями. Процесс нанесения покрытия происходит при пониженном давлении. Чтобы воздух из зоны расположения технических устройств и привода, находящейся за стенкой, ни в коем случае не попадал в рабочую зону, была создана новая конструкция соответствующего уплотнения, оснащенного системой контроля утечек. Благодаря этому исключается попадание высокоактивных субстанций в зону технического обслуживания установки. Процессы загрузки и выгрузки, а также взятие проб во время процесса также можно выполнять в условиях полной герметичности.

«Герметичность действует также в отношении очистки», – поясняет г-н Тис. В новой установке GCC ее можно проводить в полностью автоматическом режиме. Для этого между корпусом и барабаном, а также в самом барабане установлены направленные струйные моющие устройства. Кроме того, держатель форсунок оборудован вращающейся форсункой для очистки, которая оmyвает распылительные форсунки спереди.

«Наша установка для нанесения покрытий сконструирована таким образом, что возможна

также CIP-очистка», – поясняет далее г-н Тис. Чтобы уже до процесса очистки в установке оставалось как можно меньше остатков, элементы машины имеют гладкие поверхности, мало углов и кромок. Также конструктивно удалось избежать «мертвых» зон.

«Во время разработки новой установки мы много думали об отдельных функциях и усовершенствованиях и в целом установили для себя новый ориентир. Но решающей является возможность самим на практике увидеть взаимодействие отдельных свойств, – говорит г-н Моритц. – Для этого мы приглашаем всех клиентов компании и заинтересованных лиц испытать установку для нанесения покрытий у нас в лаборатории. Уверены, что они будут в восторге!»



Контактная информация:

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

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





А сколько стоит разработка нового препарата Вашей R&D-командой? Case study на примере Небиволола

Разработка лекарственных препаратов in-house постепенно отходит на второй план? Почему фармацевтические заводы предпочитают регистрацию in-bulk? В данной публикации поговорим о том, какие ГЛС приносят большую прибыль и как можно ее увеличить

В последние годы в фармацевтической индустрии возрос спрос на регистрацию препаратов in-bulk, заставив нас, как поставщика услуг по контрактной разработке, задуматься: почему фармацевтические заводы предпочитают использовать такой вариант, а предложение об аутсорсинге продукта категорически отвергают.

Эксперты компании Tianjin Holder Pharm провели аналитическое исследование, где на примере реального лекарственного препарата показали плюсы и ми-

нусы трех вариантов внедрения продукта.

Постановка задачи

Для анализа мы выбрали лекарственный препарат Небиволол, таблетки (5 мг), рынок исследования – Украина.

Участники аналитического исследования:

Производитель 1 – разработка in-house

Производитель 2 – аутсорсинг разработки продукта (в данном примере мы возьмем за основу

Справка

Небиволол (новолат. Nebivolol) – кардиоселективный бета-адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами. Гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое ЛС.

Торговые марки, представленные в нашем регионе: НЕБИВОЛОЛ-ТЕВА (TEVA), НЕБИВАР («Корпорация Артериум»), НЕБИВАЛ («Киевский витаминный завод»), НЕБИВОЛОЛ («САНДОЗ»), НЕБИВОЛОЛ-ДАРНИЦА («Дарница»), НЕБИЛЕТ (Menarini International Operations Luxemburg S.A.), НЕБИТЕНЗ (Propharma International).

услуги, которые предоставляет Tianjin Holder Pharm, для реальных числовых показателей)

Производитель 3 – регистрация продукта in-bulk

Процесс разработки на примере Производителя 1:

- Поиск, подбор, оценка и утверждение АФИ – **6 месяцев.**
- Закупка АФИ для исследования и разработки АФИ – стоимость **USD 450 000** (без учета АФИ для пилотных производственных серий и регистрационных производственных серий).
- Закупка расходных материалов для анализа (в том числе хроматографические колонки, стандарты, средства контроля, растворители) – стоимость **USD 30 000.**
- Стоимость референтного препарата для проведения разработки продукта – **USD 6000.**
- Цикл разработки препарата (от начала исследования до масштабирования производственных серий) составляет 36 месяцев, при этом в разработку данного продукта вовлечено не менее 3 человек. Ежемесячная зарплата каждого сотрудника R&D-команды составляет примерно **USD 1200.** Таким образом, себестоимость рабочей силы (заработная плата сотрудникам) – $36 \times 3 \times 1200 = \text{USD } 129\ 600.$
- Стоимость поддержания и обслуживания оборудования – **USD 20 000.**
- Прочие расходы (электроэнергия, вода, заработная плата управляющим проектом и т.д.) – **USD 10 000.**
- Стоимость альтернативных затрат – если продукт выйдет на рынок за 1 – 2 года, прибыль для компании будет выше (конкурентность продукта).

Результат: исходя из вышеизложенного, стоимость разработки данного продукта Производителем 1 составит **USD 615 600** (без учета прочих расходов, об-

служивания оборудования и мелких расходов).

Процесс разработки на примере Производителя 2:

В данном примере рассмотрим вариант аутсорсинга проекта.

Продукт разрабатывается в соответствии с европейскими требованиями, регистрационное досье оформляется в соответствии с ICH Q8 и передается клиенту в CTD-формате. Таким образом, продукт можно регистрировать как в стране заказчика, так и в других странах. Tianjin Holder Pharm гарантирует прохождение BE, что немало важно для фармацевтических компаний.

Время разработки продукта – **7 – 8 месяцев** с момента подписания договора. После завершения разработки мы готовы осуществить трансфер технологии и аналитических методик на производственную площадку клиента, а также вместе с R&D-командой заказчика произвести пилотные серии продукта для подтверждения разработки.

Стоимость разработки составляет **USD 300 000**, при этом оплата за услуги может быть дробной в целях исключения финансовых рисков для клиента.

Результат: клиент получает возможность вывести продукт на рынок на 16 месяцев раньше, себестоимость продукта будет меньше, а риски со стороны заказчика – ниже.

Процесс разработки на примере Производителя 3:

- Поиск продукта на рынке, проверка качества и документации (GMP/CTD/DMF) – **6 – 12 месяцев.** Поставка/упаковка продукта – **3 – 6 месяцев.**
- Регистрация (если в досье на ГЛС есть недочеты или вопросы, время регистрации увеличивается).

Преимущества: снижение затрат на НИОКР. Теоретически можно вывести продукт на рынок быстрее, чем в случае «разработка + производство».

Недостатки:

- Высокая стоимость продукции и низкая прибыль.
- Трудно найти подходящую площадку по производству ГЛС (регистрационное досье в CTD-формате, оформленное в соответствии с европейскими стандартами, а также документы, подтверждающие прохождение BE).



- Завод по производству работает неоперативно, есть ограничения по закупке, что не всегда соответствует годовому объему клиента, а также влечет за собой риск перебоев в поставках и ухудшения качества продукта.
- Существует вероятность, что со временем выпуск продукта будет прекращен, а значит есть угроза потери прибыли и клиентов.

На сегодня в Украине препарат Небиволол, таблетки (5 мг) зарегистрирован украинскими производителями с собственной разработкой, а также в формате регистрации in-bulk.

Данные табл. 1 дают возможность наглядно увидеть расходы и прибыль на примере трех производителей.

Сравнительный анализ продукта на основе данных представлен в табл. 2.

Сравнение себестоимости конечного продукта. Себестоимость продукта, который был

разработан in-house (сравнение с in-bulk), имеет определенное преимущество в отношении стоимости и будет обладать устойчивой рыночной конкурентоспособностью.

Объем продаж и доля рынка. Согласно приведенным в табл. 2

данным четко видно, что объем продаж самостоятельно разработанного продукта намного выше, чем таковой продукции in-bulk. И этому есть два объяснения. Во-первых, после инвестиций в R&D компания имеет очень глубокое представление о продукте, уделяет ему большое внимание, активно ищет



Таблица 1. Сравнительная стоимость трех вариантов внедрения продукта

Пример	Себестоимость закупки АФИ, USD	Стоимость анализа расходных материалов, USD	Стоимость референтного препарата, USD	Себестоимость рабочей силы, USD	Стоимость обслуживания оборудования, USD	Прочие расходы, USD	Время разработки, мес.	Общая стоимость разработки, USD
Производитель 1	450 000	30 000	6000	129 600	10 000	10 000	36	615 000
Производитель 2	300 000	8	300 000					
Производитель 3		5000		10 000 – 15 000			6 – 24	15 000 – 20 000

Таблица 2. Сравнительная себестоимость готового продукта

Модель реализации продукта	Производственная себестоимость продукта, USD/табл.	Себестоимость реализованной продукции, USD/табл.	Прибыль, %	Объем продаж в 2020 г., USD	Окупаемость затрат на R&D	Охват рынка сбыта, %
Разработка in-house	0,07	0,11	12	2 113 904	2,5 года	24,11
in-bulk	0,075	0,1	9	156 229		1,78
Аутсорсинг R&D компанией Holder Pharm	0,05	0,1	>20		7 мес	

любые способы продвижения и сбыта на рынке, в то время как для продажи продукции in-bulk прилагается меньше усилий. Во-вторых, продукт собственной разработки является более выгодным по себестоимости. Это дает возможность распределять бюджет для продвижения и при этом выигрывать в рыночной цене. И что самое важное – обеспечиваются бесперебойное производство и выход продукта на рынок. Этого не скажешь о продукции in-bulk, производство и себестоимость которой от Вас не зависит. Сегодня Вам продают этот продукт, а завтра его уже нет. При высоком уровне продаж есть риск, что производитель зайдет на рынок самостоятельно и остановит продажу для Вас, ведь у производителя есть преимущество в цене и реальные цифры продаж его продукта. Кроме того, если у любого другого продукта этого производителя возникнут вопросы, ставящие под сомнение качество и безопасность Вашего препарата, то данный продукт попадет в зону риска, так же, как и Ваша репутация.

Качество. При собственной разработке команда использует проверенных поставщиков АФИ и вспомогательных материалов. Однако при этом есть риск непрохождения ВЕ.

При аутсорсинге разработки продукта компания Tianjin Holder Pharm гарантирует его качество и прохождение исследования ВЕ, защищает клиента от всех возможных рисков, а также предоставляет ему регистрационное досье в формате STD, оформленное в соответствии с требованиями ЕС. Это позволяет регистрировать продукт не только в стране клиента, но и в других странах, а самое главное, что дает аутсорсинг, – это время и быстрый выход продукта на рынок.

Аутсорсинг разработки технологии производства продукта как формат для сотрудничества еще не особенно популярен среди представи-



телей фармацевтических компаний. Но это дело времени! Подчеркнем еще раз **преимущества аутсорсинга** и остановимся на том, как проходит сам процесс работы:

- **Снижение затрат на разработку технологии** ГЛС + общие расходы – низкая себестоимость продукта, выигрышное положение на рынке, большая прибыль компании, что позволяет распределять бюджет на развитие и рекламу продукта.
- **Время** – аутсорсинг ускоряет проведение НИОКР, а также выход продукта на потребительский рынок. Преимуществом скорости является то, что если ГЛС – первый генерик на отечественном рынке, то большая доля рынка продаж будет принадлежать Вам. Следовательно, сокращение времени разработки препарата приводит к уменьшению расходов, а быстрый выход продукта – к быстрой окупаемости инвестиций.
- Повышение эффективности производственных процессов.
- Снижение финансовых рисков для компании.
- Гарантия на продукт.
- Европейское качество и регистрационное досье в STD-формате.
- Возможность повышения квалификации сотрудников.

- Перераспределение ресурсов компании – есть возможность уделять больше внимания другим сферам деятельности.
- Эксклюзивное сотрудничество.

И главное, аутсорсинг не отнимает работу у основного состава R&D-команды заказчика, а помогает распределить время и ресурсы для достижения качественного и быстрого результата.

Tianjin Holder Pharm с удовольствием проведет презентацию компании и расскажет больше об условиях сотрудничества индивидуально. ■



Контактная информация:

Tianjin Holder Pharmaceutical Technology Co., Ltd.

КНР, 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



Грануляция с высоким усилием сдвига – оптимальное решение для особо компактных гранул

Компактные системы грануляции занимают минимальное пространство, универсальны в использовании и обеспечивают бесперебойность производственных процессов

В связи с ростом затрат на производство твердых лекарственных форм грануляция приобретает все большую значимость для предприятий фармацевтической отрасли. Данный процесс предназначен для образования частиц более крупных размеров (агломератов) из мелкого порошка. Агломераты могут состоять из фиксированных сухих гранул, где каждая гранула представляет собой агломерат частиц порошка, связанных прочными связями. Гранулы можно использовать как лекарственное средство либо как промежуточный продукт в процессе производства таблеток или капсул.

L.V. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH (Эннигерло, Германия) предлагает широкий спектр решений для грануляции. Портфолио решений компании для изготовления твердых лекарственных форм для перорального применения включает как комплексные производственные системы, так и отдельно стоящие установки. Влажная грануляция с высоким усилием сдвига – это процесс формирования гранул, который десятилетиями успешно используется на предприятиях фармацевтической отрасли.

Во время грануляции с высоким усилием сдвига связующая жидкость добавляется к порошкообразным частицам в закрытой емкости, которая оснащена перемешивающими лопастями и измельчителем. Эффективность грануляции обеспечивается за счет лопастей мешалки с высоким усилием сдвига и эффектом уплотнения. При этом формируются плотные гранулы. Измельчитель

предотвращает чрезмерный рост гранул и способствует распределению связывающей жидкости в продукте.

Грануляторы с высоким усилием сдвига для R&D и промышленного производства

Гранулятор с высоким усилием сдвига GMA производства компании L.V. Bohle специально разработан для использования при производстве фармацевтических инутрицевтических продуктов. Многолетний опыт в области технологических процессов позволяет постоянно совершенствовать гранулятор, стандартизировать и адаптировать его с учетом индивидуальных требований заказчика. Более того, возможно исполнение гранулятора с установкой «через стену».

Все грануляторы GMA, начиная от лабораторных до промышленных рабочих масштабов, обеспечивают наилучшие условия для производства высококачественных фармацевтических продуктов по технологии влажной грануляции.

Ключевым элементом гранулятора GMA является цилиндрическая емкость с двойным выпуклым дном. Эффективность грануляции обеспечивает форма емкости в сочетании с геометрией лопастей мешалки.

Емкость соединена с основной частью гранулятора при помощи электрических подъемных цилиндров, которые предназначены для ее опускания вниз, например, для инспекций.

Система грануляции GMA работает при давлении до 12 бар и устойчива к его перепадам. Осо-

бенностью гранулятора в устойчивом к перепадам давления исполнении являются чрезвычайно прочные подъемные шпиндели, которые позволяют сохранить герметичность емкости даже в случае аварийных ситуаций. Основная часть гранулятора также оснащена загрузочной воронкой для загрузки продуктов самотеком. Распределительный шкаф расположен непосредственно на установке – в задней ее части.

Основные преимущества гранулятора GMA с высоким усилием сдвига:

- Разгрузочный клапан расположен в центре дна емкости в его самой низкой точке, что обеспечивает контролируемую выгрузку продукта самотеком с использованием импеллера.
- Благодаря наличию верхнеприводных импеллера и измельчителя продукт не контактирует с уплотнителем.
- Измерение крутящего момента с помощью тензодатчика – воспроизводимая калибровка с использованием эталонного тензодатчика крутящего момента.
- Оптимальная конструкция импеллера внутри грануляционной емкости с двойным изогнутым дном позволяет использовать меньше жидкости в процессе грануляции.
- Исполнение установки «через стену» обеспечивает легкий и быстрый процесс очистки: техническое обслуживание можно выполнять с технического этажа.

Компактная система грануляции – грануляция в новом и эффективном измерении

Компактная конструкция системы грануляции обеспечивает опти-



Рис. 1. Грануляция с высоким усилием сдвига является распространенным способом производства твердых лекарственных форм для перорального применения. Компания L.B. Vohle предлагает широкое портфолио решений для грануляции с высоким усилием сдвига, включая системы R&D для небольших и промышленных масштабов

мальные результаты и оснащена смесителем с высоким усилием сдвига и сушилкой в псевдооживленном слое, расположенными рядом и дополненными этапом просеивания.

Разработчики уменьшили не только ширину системы, но и высоту, необходимую для ее установки. Например, благодаря уникальной подъемной системе фильтрующего блока гранулятора в псевдооживленном слое BFS можно избежать дополнительного монтажного отверстия в бетонном потолке для установки оборудования. Также нет необходимости в длинном пневматическом цилиндре, высота которого превышала бы пределы установки. Кроме того, впускная камера имеет меньшую высоту. Благодаря плоскому тангенци-

альному входному отверстию оптимизирован поток воздуха в нижней части распределителя. Низкое положение многофункционального выпускного клапана облегчает работу во время подачи и выгрузки. Высота транспортировочной трубы между коническим ситом BTS и BFS позволяет транспортировать влажные гранулы превосходным эргономичным и технологическим образом. Данная труба короткая, прямая и гладкая внутри. Схема транспортировки в сочетании с многофункциональным клапаном обеспечивает беспрепятственный поток без изгибов и изломов. Согласно концепции L.B. Vohle нет необходимости в стандартной для двухуровневого оборудования платформе, которая требует частой очистки.

При работе с потоком влажных гранул его невозможно подвергнуть псевдооживлению без механической обработки. Конструкция просеивающей мельницы исключает вероятность блокировки материалом. Передача продукта из выпускного отверстия влажного гранулятора GMA в просеивающую мельницу BTS осуществляется напрямую, без потерь. Материал самотеком поступает на неперфорированное дно мельницы, а далее импеллером продавливается сквозь сито, которое вертикально расположено внутри цилиндрической части мельницы. Таким образом, продукт падает в трубу по касательной в одном направлении с транспортировочным потоком воздуха. Это обеспечивает превосходное дозирование продукта внутри транспортной линии.



Рис. 2. Объединив многочисленные технологические преимущества и последовательную концепцию безопасности, компактная система грануляции устанавливает новые промышленные стандарты. Это делает данную компактную установку эффективным решением, особенно, когда речь идет об экономической и эргономической оптимизации классической влажной грануляции

Оптимизация классического процесса влажной грануляции благодаря технологическим преимуществам и концепции безопасности

Помимо технических преимуществ также была усовершенствована концепция безопасности. Гранулятор высокого усилия сдвига GMA и коническая мельница BTS, в том числе транспортировочная труба, выдерживают ударное давление до 12 бар. Следовательно, все детали оборудования, контактирующие с пылью или растворителями (в случае необходимости), также сконструированы с учетом устойчивости к ударному давлению.

Чтобы традиционную влажную грануляцию сделать экономически выгодной и эргономичной, компактная система грануляции производства компании L. V. Böhle станет подходящим решением. Объединив технологиче-

ские достижения и неотъемлемые принципы безопасности, система грануляции устанавливает новый отраслевой эталон.

Основные преимущества:

- GMA и BFS при установке «через стену» находятся в непосредственной близости друг с другом.
- Минимальные требования к занимаемому пространству и высоте.
- Многофункциональное использование для разнообразных технологических процессов.
- Единая панель для управления обеими машинами.
- Система очистки WIP гарантирует мойку оборудования за короткое время.
- Эффективная обработка с минимальными затратами времени и наивысшим качеством. ■

L. V. BOHLE



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

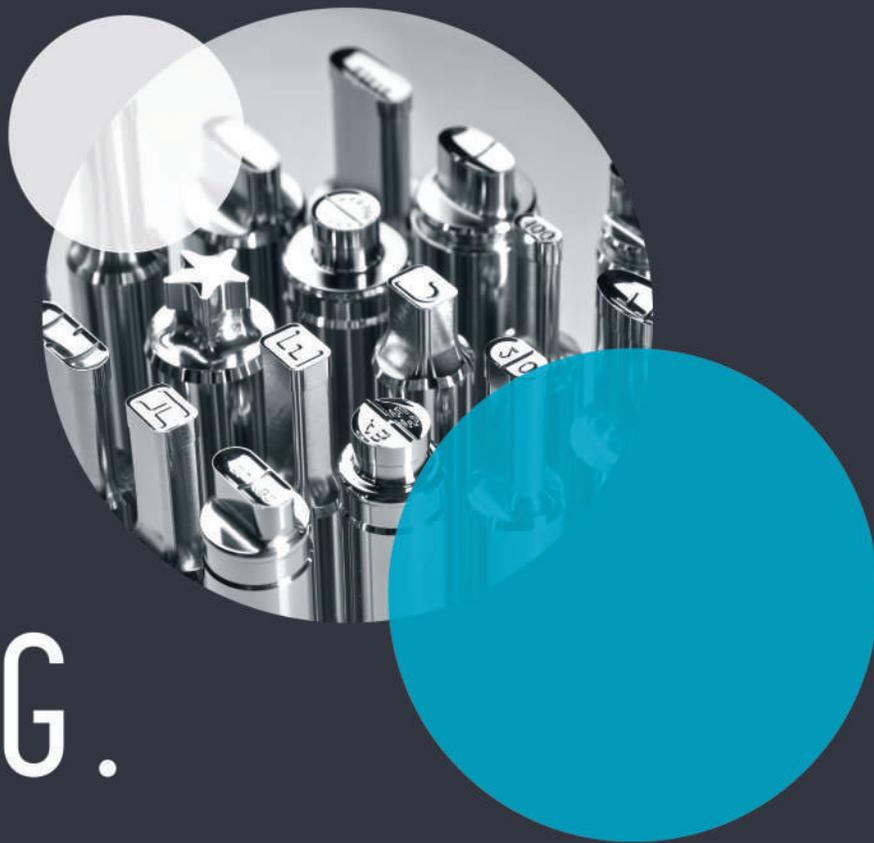
**ООО «Михаил Курако» –
представитель L. V. Böhle
Maschinen +**

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



MORE THAN TOOLING.



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

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



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



5 минут с ... **Евгением Акишиным,** новатором и практиком **Charles Ischi Россия**

– В следующем году Charles Ischi AG отметит 30-летие своей деятельности. Какие основные достижения компании за эти годы Вы бы выделили?

Созданная в 1992 г. в Швейцарии, компания к настоящему времени прошла путь от локального офиса до крупной международной сети с 56 представительствами по всему миру. Charles Ischi AG

спроектировала и наладила серийный выпуск линейки тестеров, в том числе тестера распадаемости на основе запатентованной бесконтактной технологии. Наши инженеры находятся в постоянном процессе разработки и усовершенствования технологий тестирования твердых лекарственных форм. Поделюсь с вами секретом: в ближайшее время мы

анонсируем выпуск тестера нового поколения. В данный момент проводятся финальные предсерийные испытания.

Производимое нами оборудование успешно функционирует на многих фармацевтических заводах по всему миру. Кроме того, нашими клиентами являются ведущие производители таблетпрессов из Германии, Бельгии, Италии и даже Японии, Кореи и Индии. Автоматический тестер UTS 4.1 можно встретить под разными названиями, такими как Kraemer, Checkmaster, Tabchek и пр., в комплекте с таблетпрессами.

– Какие реализованные интересные проекты Вы бы отметили? Будем признательны, если Вы не ограничитесь только географией, а расскажете о мировом опыте.

Если вы не против, я не буду упоминать имена и названия компаний. На российской производственной площадке одной из крупных международных фармацевтических компаний благодаря введению парка наших тестеров в тандеме с программным обеспечением удалось значительно сократить время и силы, затрачиваемые на тестирование таблеток в лабораториях ОКК. Данные контроля качества теперь анализируются напрямую на линии производства. Использование этого подхода позволяет максимально быстро реагировать на опасные изменения показателей в процессе таблетирования, уменьшить количество брака и сохранить ценный продукт.

На производстве в известной израильской фармацевтической компании установлен парк, который насчитывает более 50 наших автоматических тестеров UTS 4.1, работающих совместно с таблетпрессами.

В Санкт-Петербурге на площадке разработки одной российской фармацевтической компании мы установили уникальную сборку тестера распадаемости. Коллегам потребовалось решать несколько за-

дач одновременно, и наши инженеры фактически на месте собрали инновационную модель прибора.

Также мы стараемся поддерживать наших коллег в научно-исследовательской деятельности – это один из наших приоритетов. Так, компания Charles Ischi AG собственными силами оснастила оборудованием лабораторию научно-исследовательского центра одного из ведущих российских университетов.

Конечно, для меня каждый проект – интересный, каждая задача – уникальная, а нестандартные задачи и их решение – это наш профиль.

– Пандемия COVID-19 затронула все сферы деятельности. Многие компании закрыли свои представительства. Вы же, наоборот, открыли офис в Москве. Расскажите, что послужило толчком к этому? Какие задачи стоят перед Вашей командой?

Последствия пандемии COVID-19 даже сейчас еще пока сложно оценить, но уже ясно, что это серьезнейшее испытание для всех нас, и мы обязаны сделать все, чтобы минимизировать влияние пандемии на здоровье и благополучие человека.

Открытию российского представительства предшествовала

сложная работа задолго до начала пандемии COVID-19, и если бы не это страшное обстоятельство, то офис открылся бы еще раньше. Желание помочь коллегам, сделать их труд легче и эффективнее, а в итоге снизить затраты на выпуск продукции, обеспечить прямую связь между производителем и пользователем оборудования – все это и стало движущей силой создания компании и открытия офиса в Москве.

Основными задачами компании являются максимальная автоматизация процесса тестирования твердых лекарственных форм и поддержка пользователей оборудования. Для реализации этих задач мы снабжены всеми инструментами, у нас есть высококлассные специалисты и решения для усовершенствования процесса тестирования «под ключ».

– Обратили внимание, что Вы говорите о своих клиентах «коллеги». Почему?

После окончания университета я начинал свою карьеру в лаборатории по исследованию фармакологически активных субстанций и проработал там почти 14 лет. Вся лабораторная «кухня» мне знакома не понаслышке, поэтому я все еще считаю себя частью коллектива большой лаборатории. Также с

клиентами, как правило, устанавливаются товарно-денежные отношения, а я надеюсь, что нам с командой удалось создать атмосферу сотрудничества с ними.

– Какие системы/оборудование являются наиболее востребованными фармкомпаниями в странах СНГ?

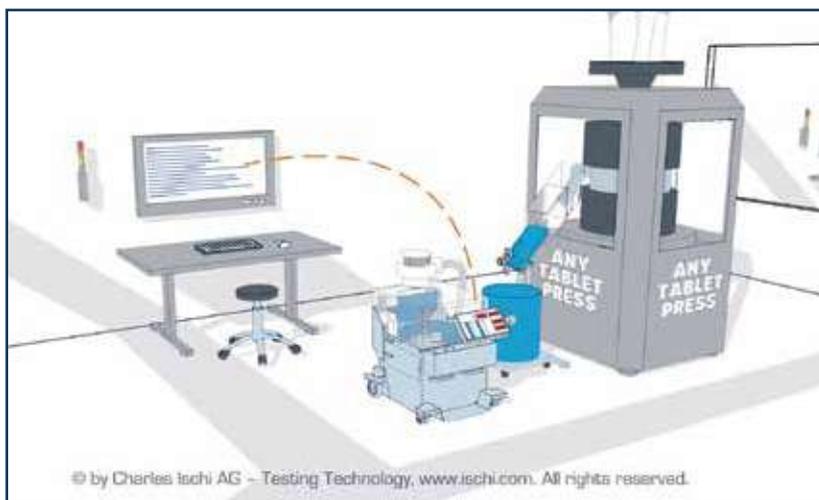
По популярности нельзя выделить явного фаворита по спросу, но с незначительным отрывом лидирует универсальная автоматическая система для тестирования таблеток UTS 4.1. В различных вариациях комплектаций ее приобретают в качестве самостоятельного тестера, а также для тандемной работы с прессом.

– Фармацевтические компании все больше стремятся автоматизировать свои производственные процессы. Что Вы предлагаете для автоматизации процесса тестирования и контроля качества таблеток? В чем их особенность и инновационность?

Вектор автоматизации, по мнению нашей компании, – будущее фармацевтической отрасли. В этом ключе мы стараемся развиваться сами и готовы предложить нашим коллегам уникальное решение по автоматизации процесса тестиро-



Универсальная система тестирования таблеток UTS 4.1



Готовое решение для автоматизации тестирования таблеток от Charles Ischi AG



Тестер, оснащенный пневмотранспортной системой ATS

вания. Оно позволяет оснастить производство полностью автоматическим тестером, встроенным в линию и контролирующим процесс в режиме реального времени. Кроме того, данное решение дает возможность «разгрузить» отдел контроля качества, избавить его сотрудников от избыточной бумажной отчетности, переведя ее в электронный формат. Это стало возможно благодаря специально разработанному программному обеспечению Ph21, позволяющему централизованно контролировать и анализировать данные с тестеров таблеток, тестеров распадаемости (дезинтеграции) и систем взвешивания. Система поддерживает подключение до 32 внешних фармацевтических тестеров и имеет специальный программный пакет, очень полезный при проведении аудиторских проверок, когда требуется предоставить тестовые данные в отношении определенных партий, полученных много лет назад. Не стоит забывать и об экономическом аспекте процесса ав-

томатизации тестирования таблеток. При регулярном тестировании на производстве шанс обнаружить отклонения в качестве продукции гораздо выше. Вовремя выявить отклонения означает своевременно внести корректировки, а для компании это экономия значительных сумм, которыми грозят утилизация брака и потерянное время.

– Какие преимущества работы с Вашей компанией Вы бы выделили?

Девизом нашей компании являются слова ее основателя и генерального директора Чарльза Иши: «Наше внимание к потребностям клиентов и их удовлетворение играют главную роль в нашем успехе».

Основной приоритет компании – внимательное отношение к потребностям и задачам коллег, что и является нашим преимуществом. А прямой диалог с производителем позволяет быстро и гибко решать индивидуальные задачи.

– Расскажите, пожалуйста, о послепродажном сервисе для клиентов Вашей компании.

В нашей компании, в том числе и в России, имеется штат специально обученных, сертифицированных сервисных инженеров, которые оказывают услуги по техническому обслуживанию, ремонту, калибровке и квалификации нашего оборудования. К слову сказать, в честь открытия российского офиса в данный момент проводится кампания по сервисной поддержке оборудования и пользователей, в рамках которой предусмотрены бесплатные диагностика оборудования и тренинги по основам безопасной и правильной работы с нашим оборудованием.

– Планируете ли Вы участие в выставке Pharmtech & Ingredients 2021? Какие интересные технологические решения представите на своем стенде?

По старой доброй традиции мы, конечно, планируем участвовать в выставке Pharmtech & Ingredients 2021, но в этот раз как самостоятельный экспонент. Очень надеемся, что ситуация с пандемией COVID-19 позволит безопасно для всех провести это важное для отрасли мероприятие.

Планируем представить максимально полную линейку нашего оборудования, а также пригласить зарубежных коллег. Будет и глава отдела развития компании Арвид Иши. Интересным решением должна стать концепция организации нашего стенда.

Приходите, мы всем будем рады. ■



Контактная информация:

Charles Ischi Россия
Россия, 117279, г. Москва
ул. Профсоюзная, д. 93 А,
+7 901 364 83 28
evgenii.akishin@ischi.com
www.ischi.com/RU





TI-3 – точная измерительная машина для пуансонов и матриц производства компании ADAMUS S.A.

Справка о компании

Компания ADAMUS S.A. была создана в 1981 г., специализируясь сначала на выпуске шприц-форм, используемых для производства пластмасс. Спустя два года началось проектирование и производство штампов и матриц для таблетировочных машин. Затем предложение для предприятий фармацевтической промышленности постепенно расширилось выпуском других запчастей для таблетировочных машин и машин для наполнения капсул, а также форматными частями для блистерных линий.

Миссия компании – поставка клиентам продуктов высочайшего качества и оказание услуг по конкурентной цене с соблюдением коротких сроков выполнения.

Собственное конструкторское бюро, проектирующее в системе CAD/CAM, современный машинный парк с собственным закалочным цехом, 100% конечный контроль товаров, а также система управления качеством ISO 9001:2000 гарантируют выпуск продукции высочайшего качества и оказание услуг по конкурентной цене.

В производстве используются сертифицированные материалы известных производителей. Термическая обработка стальных инструментов выполняется в собственном закалочном цехе, а в случае необходимости производится покрытие инструментов специальными покрытиями, такими как хром, хрома нитрид, титана нитрид, покрытия типа DLC, твердое анодирование сплавов алюминия.

Пуансоны и матрицы являются одними из наиболее важных и точных инструментов, используемых в производстве таблеток. Инструменты работают в среде, которая всегда вызывает их естественный износ. Регулярные и циклические измерения штамповочных инструментов позволяют производить диагностику:

- естественного износа пуансона,
- повреждения рабочей части,
- повреждения сердечника и головки пуансона,
- повреждения отверстия матрицы вследствие естественного (кольцевого) износа,
- прочих механических повреждений,
- качества гравировки.

Результаты таких измерений обеспечивают соблюдение геометрических, весовых и информационных параметров (таких как гравировка, логотип) производимых препаратов.

More than measurement

В измерительной машине Ti-3 использованы инновационные и уникальные аппаратные и программные решения. Устройство оснащено бесконтактной системой управления. Измерения проводятся с использованием конфокального датчика и оптического микрометра. Процедуры измерения являются легкими для пользователя, поэтому для работы не требуются специальные знания.

Большинство решений, предлагаемых в настоящее время на рынке, накладывают множество так называемых механических ограничений на измеряемые элементы (для удержания деталей в положении измерения). Это усложняет доступ к измеряемым поверхностям. Наш продукт лишен таких ограничений.

Запатентованный алгоритм измерения, сочетающий в себе одновременное измерение синхронного движения в плоскости XY, позволяет задавать геометрические параметры для самых сложных форм деталей, используемых для прессования таблеток.

Кроме того, благодаря наличию удобной видеосистемы с разрешением 5 М пикселей можно проводить оптическую оценку прессующих поверхностей и сохранять файлы изображений, что позволяет сравнивать внешний вид прижимной части на последующих этапах ее эксплуатации.

Измерение без риска повреждения пуансонов

Благодаря полностью автоматическому измерению отсутствует риск повреждения головки, купола или другого элемента пуансона и матрицы.

Более быстрые и точные измерения в один клик

Ti-3 выполняет измерения в режиме реального времени и автоматически вносит размеры непосредственно в базу данных. Благодаря данному решению осмотр инструментов занимает намного меньше времени, чем при выполнении измерений традиционным способом.

В новейшую версию машины Ti-3 добавлена опция автоматического считывания маркировки с инструмента и автоматического внесения данных маркировки в отчет.

Минимизирование количества бракованных таблеток по массе

Основываясь на полученных результатах, измерительная машина Ti-3 позволяет производить автоматический подбор пар одиночных и мультипуансонов. При подборе пар инструментов достигается оптимальное усилие прессования, что способствует минимизации потерь, возникающих в результате отбраковки таблеток по массе.

Точное измерение гравировки

Машина Ti-3 оснащена камерой и алгоритмами анализа изображений, благодаря которым возможно измерение гравировки на куполе пуансона. Это позволяет значительно снизить риск производства бракованных партий и продуктов. Измерения гравировки производятся с точностью до 1 мкм. Важно отметить, что пользователь имеет возможность установить собственные пределы отклонений.

Установление допустимых норм износа гравировки

Благодаря бесконтактному измерению гравировки и других деталей купола пользователь может определить допустимые стандарты высоты гравировки на штамповочных инструментах, а затем сопоставить результаты со своими значениями. Данная операция

позволяет предотвратить получение пуансонов с неверными параметрами.

Архивирование отчетов и изображений

Архивирование отчетов и изображений технического состояния пуансонов, которые содержат информацию о процессе штамповки и износа пуансонов и матриц, позволяет проводить долгосрочный анализ работы штамповочных инструментов и является бесценным источником знаний в случае любых возможных аварий.

Полная автоматизация с помощью манипулятора – дополнительная опция

Базовая модель измерительной машины может быть оснащена роботом-манипулятором, который дополнительно оптимизирует процесс проверки штамповочных инструментов благодаря автоматической доставке инструмента в измерительную камеру.

Мы предоставляем нашим клиентам все необходимое для профессиональных и точных измерений:

- точную измерительную машину,
- эффективное программное обеспечение,
- тренинг и техническую поддержку. ▣



Контактная информация:

Вера Гриб,
региональный менеджер
ADAMUS S.A. в Украине,
Казахстане и Беларуси
Тел.: +38 (067) 466-81-38
E-mail: arita2004@ukr.net
www.adamus.com.pl



Тенденции, определяющие будущее индустрии красоты и косметики в 2021 году



В настоящее время глобальную индустрию красоты оценивают в EUR 532 млрд. Однако, как и любая другая отрасль, мировая индустрия красоты также подвержена постоянным изменениям и переживает взлеты и падения. Продолжающаяся пандемия COVID-19 не обошла индустрию красоты стороной, именно поэтому необходимо понимать текущие тенденции, которые оказывают огромное влияние на будущее отрасли в 2021 г. Это позволит нам лучше понять, в каком направлении движется мировая индустрия красоты. Вот основные тенденции, которые, как ожидается, будут доминировать в области красоты и косметики в ближайшем будущем.

Каковы 10 основных тенденций развития отрасли в 2021 году?

1. Средства гигиены повышенного качества

Продолжающаяся пандемия показала всем важность гигиены и чи-

стоты в повседневной жизни. Специалисты убеждены, что эта тенденция сохранится и в будущем, даже после окончательного завершения пандемии. Во время пандемии все массово покупают дезинфицирующие средства и мыло для рук. Спрос на них постепенно побудил косметические бренды выйти на этот рынок, и в их ассортименте начали появляться гигиенические товары премиального качества – мыло и дезинфицирующие средства для рук, ориентированные на клиентов бьюти-индустрии.

Людам свойственно хранить верность своим любимым косметическим брендам, и эксперты ожидают, что они будут покупать дезинфицирующие средства для рук и другие предметы гигиены своих любимых косметических брендов.

2. Уход за кожей без тайн

Люди хотят знать состав продукции и требуют прозрачности дан-

ных о своих любимых брендах. Время, когда клиенты не придавали значения ингредиентам, используемым в их любимых продуктах, ушло безвозвратно. Сейчас все больше клиентов хотят знать, что именно они наносят на свою кожу. Это требование побуждает косметические бренды подписывать контракты со сторонними лабораториями для обеспечения полной прозрачности состава средств по уходу за кожей. Эта тенденция меняет будущее индустрии красоты и косметики в 2021 г.

Прозрачность является одним из главных приоритетов различных брендов. Покупатели хотят знать, чем они пользуются, и эти бренды готовы представить им подробный отчет обо всех ингредиентах и химических формулах, используемых в продукции. Это позволит покупателям понять, является ли продукт экологически чистым и органическим.

3. Усиленная защита от синего света

Продолжающаяся пандемия заперла нас в стенах наших домов, из-за чего цифровизация коснулась практически всех аспектов деятельности. Люди, которые раньше не хотели внедрять технические новшества в свою жизнь, теперь полностью полагаются на цифровые технологии как в работе, так и в личных делах.

В то же время зависимость от технологий также увеличила время воздействия синего света на организм. Известно, что синий свет вреден для кожи человека. Сегодня косметические бренды работают над инновационными ингредиентами для минимизации вредного воздействия синего света на нашу кожу.

Защита от синего света – одна из самых ожидаемых и масштабных тенденций, которые ожидают нас в будущем. Покупатели хотят заботиться о своей коже, и косметические компании готовы помочь

замедлить процесс ее старения. Вскоре мы увидим в наших любимых продуктах такие ингредиенты, как куркума и водоросли.

4. Жидкий макияж

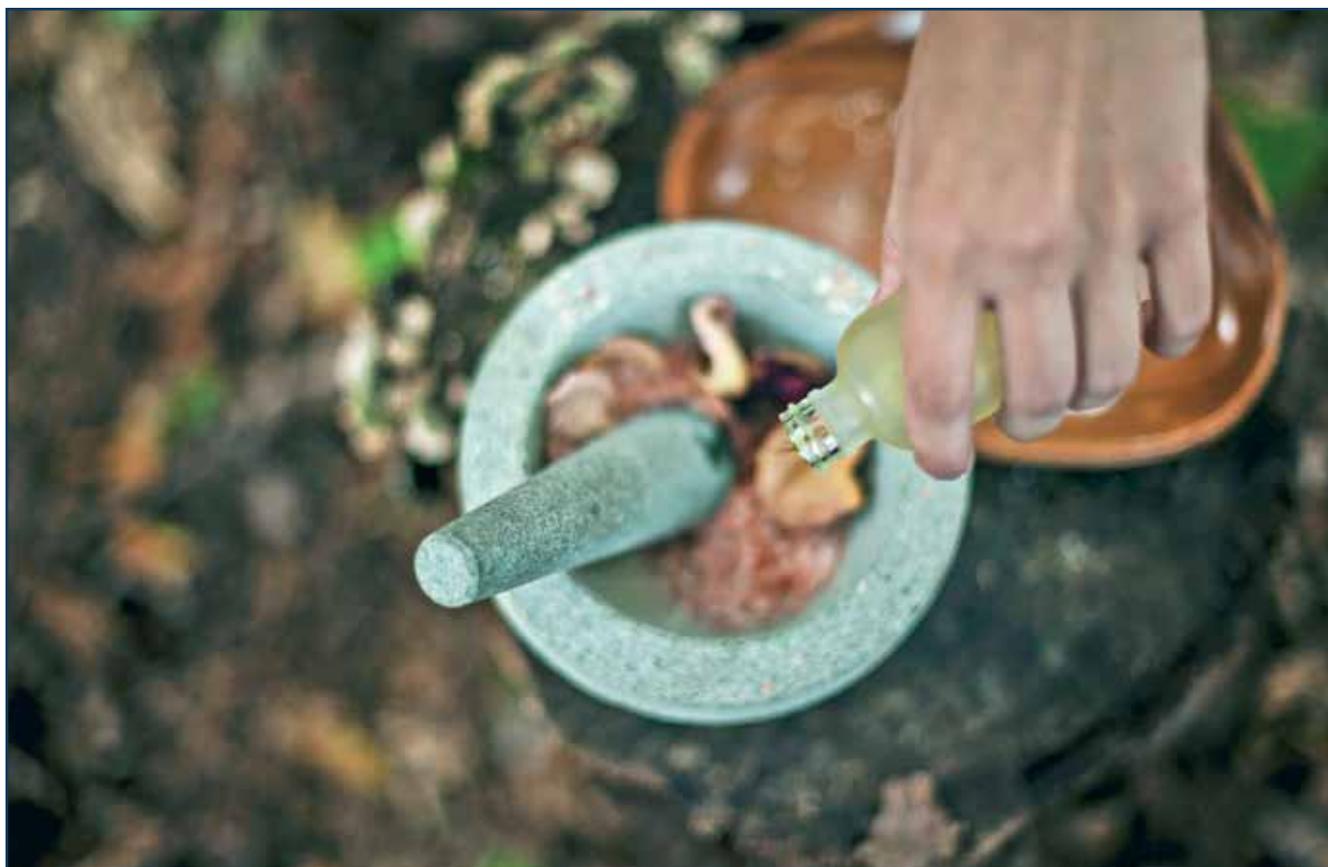
Звучит довольно странно, не так ли? Однако сотни различных косметических компаний неустанно работают над тем, чтобы превратить твердые косметические средства в жидкий макияж для повышения устойчивости нанесения. Покупая дорогую косметику, клиенты ожидают, что эти продукты оправдают потраченные на них деньги и будут держаться достаточно долго. Мы уже видели появление на рынке водостойкой туши для ресниц и водостойкой губной помады. В 2021 г. потребительницы активно приобретают жидкие помады и другие жидкие элементы макияжа, которые держатся на коже в течение всего дня.

5. Минималистичный макияж

Эта тенденция была довольно популярна еще до пандемии. Од-

нако в ближайшие годы ожидается возвращение минимализма в макияже в ТОП модных трендов. Люди хотят чувствовать себя красивыми и независимыми даже без использования аксессуаров для макияжа. Кроме того, сложные процедуры нанесения и снятия макияжа отнимают немало времени, а у многих клиенток его не хватает. Именно поэтому мы видим рост популярности минималистичных аксессуаров и процедур для макияжа.

«Медленная красота» и натуральный уход за кожей сейчас на пике популярности, и многие люди пытаются понять, как заставить свою кожу сиять без посторонних элементов. Они хотят попрощаться с ненужным и излишним и практиковать более здоровые методы, которые позволяют коже быть красивой ежедневно. Так что стоит быть готовыми к тому, что вскоре минималистичный макияж станет очень актуальным.



6. Рост популярности процедур по уходу за кожей лица

Когда весь мир постепенно перешел на видеозвонки и онлайн-совещания для выполнения обычных ежедневных задач, люди стали уделять больше внимания своему внешнему виду на виртуальных встречах, и особенно тому, как смотрятся их лица. Многим не нравилось то, как они выглядят онлайн. Именно поэтому хирурги и эксперты-дерматологи отметили огромный рост числа желающих узнать больше о различных косметических процедурах для лица.

Особое внимание люди уделяют области вокруг глаз – число тех, кто заинтересовались различными процедурами для улучшения

7. Антибактериальные средства для волос

Мы можем не чувствовать или не видеть этого, но наши пальцы являются домом для целого ряда бактерий. Кроме того, на нашей коже живут целые колонии вирусов. А между тем среднестатистический человек прикасается к своим волосам более 40 раз в день.

Хоть мы этого и не замечаем, но между волосами и пальцами происходит обмен бактериями и вирусами, что негативно сказывается на здоровье волос. Именно поэтому ученые совместно с профессионалами индустрии красоты пытаются разработать инновационные решения для ухода за волосами.

Возможно, в течение 2021 г. появятся антибактериальные сред-

вирусами и содержат антимикробные дезинфицирующие вещества, которые обеспечат максимальную защиту волос в течение всего дня.

8. Улучшенный уход за кожей головы

Еще одна область, в которой в 2021 г. происходят значительные улучшения, – это уход за кожей головы. Люди постепенно понимают важность ухода за этой зоной. Учитывая это, можно отметить рост числа потребителей, которые проводят процедуры по уходу за кожей головы, чтобы уменьшить выпадение волос и укрепить их здоровье. Инъекции богатой тромбоцитами плазмы (PRP) набирают все большую популярность среди клиентов.

9. Органические и натуральные средства по уходу за кожей

Еще одна важная тенденция 2021 г. заключается в том, что люди стараются больше использовать органические и растительные средства по уходу за кожей. Тенденция минимизировать воздействие на окружающую среду приобретает все больше сторонников. В уходе за кожей происходит масштабный сдвиг в сторону минимизации углеродного следа в окружающей среде.

Люди переходят к использованию средств по уходу за кожей на растительной основе по многим причинам. Одна из них – минимизация воздействия на окружающую среду. Другая важная причина заключается в том, что люди стараются меньше использовать агрессивных химических веществ и вводят в свой ежедневный уход за кожей ингредиенты природного происхождения.

Все больше людей изучают преимущества использования кремов на основе конопли или каннабидиола. Отмечен массовый рост числа потребителей, стремящихся перейти к использованию средств по уходу за кожей на растительной основе.

вида этой зоны, значительно увеличилось. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в дальнейшем, и люди будут постепенно переходить к процедурам по уходу за кожей лица и косметическим операциям именно для того, чтобы выглядеть лучше и красивее во время видеозвонков и в виртуальных чатах.

ства по уходу за волосами. Во всяком случае, многие косметические компании уже работают над созданием безопасных для потребителей антибактериальных средств по уходу за волосами, таких как очищающие спреи, антибактериальные шампуни и антибактериальные увлажняющие средства. Они будут бороться с любыми бактериями или





10. Естественность волос

В прошлом потребители тратили много денег на различные прически и искусственное наращивание для своих натуральных волос. Однако сегодня мы видим снижение этой тенденции, так как все больше людей склоняются к мнению, что прическа может производить нужный эффект даже без сложного ухода.

Кроме того, люди с удовольствием начали принимать себя такими, какие они есть. Это меняет будущее индустрии красоты и косметики. Все больше и больше людей принимают свои волосы в их естественном виде и воздерживаются от их выпрямления или завивки. Кроме того, потребители также обеспокоены проблемой выпадения и повреждения волос. Вот почему многие из них отдают предпочтение воздушной сушке

Немного статистики: основные данные, которые следует знать, чтобы понимать будущее индустрии красоты и косметики

- По мнению экспертов, до 2026 г. глобальный рынок корейской косметики продемонстрирует существенный рост – на 11,3%.
- Согласно демографическим данным Азия и Океания становятся крупнейшими мировыми потребителями средств по уходу за кожей.
- Глобальный рынок натуральной косметики к 2027 г. вырастет примерно на EUR 20 млрд. Глобальный рынок средств по уходу за кожей после пандемии составит более EUR 150 млрд.
- В обозримом будущем сегмент косметики будет сокращаться, в то время как сегмент средств по уходу за кожей – расти.

вместо использования фена для сохранения естественной структуры волос. Они стараются избегать применения химических средств и интенсивного нагрева для выпрямления волос.

Потребители постепенно переходят на проведение натуральных процедур по уходу за волосами и процедур, обеспечивающих минимальное вмешательство. Они

также стараются найти органические и натуральные шампуни для ежедневного ухода за волосами. Таким образом, люди все чаще принимают свою естественную текстуру и натуральные волосы во всех их аспектах. ■

По материалам зарубежной прессы:
<https://www.reuters.com/>
<https://linchpinseo.com/>

Новая разработка компании «ПРОМФАРМ» ТМ «ПРОМВИТ»: программируемая установка УПКП-70 для приготовления мазей и кремов

Установка УПКП-70 предназначена для производства косметических продуктов – кремов, мазей, гелей и паст, вязкость которых не превышает 70 000 мПа/с. Конструкция установки соответствует требованиям GMP EU.

Состав установки: плавитель, обогреваемая система фильтрации и подачи в корпус реактора расплава, полученного в плавителе, вакуумный реактор, вынесенный из корпуса реактора гомогенизатор, внешний контур циркуляции продукта, система ввода сыпучих компонентов в зону гомогенизации, автономная вакуум-система, гибкая система температурных режимов приготовления продуктов с программируемой скоростью нагрева и охлаждения.

Клапаны на трубопроводах установки оборудованы пневмоприводами.

Пульт управления оснащен контроллером, в памяти которого записываются программы приготовления (варки) в автоматическом режиме необходимого количества видов продуктов. Вышеперечисленные опции установки позволяют оператору, получившему сменное задание, после загрузки в реактор необходимых компонентов выбрать из памяти контроллера нужную программу и запустить процесс приготовления продукта в автоматическом режиме.

Уровень автоматизации обеспечивает работу установки по выбранной оператором программе без его непосредственного участия в технологическом процессе. Благодаря этому исключается вероятность ошибки вследствие нарушения технологии и влияния человеческого фактора на качество конечного продукта. Установка в автоматическом режиме поддер-



Автоматическая установка УПКП-70 для производства косметических продуктов

живает заданные технологические параметры, соответствующие данной программе (температура продукта, давление в корпусе реактора, обороты гомогенизатора и мешалки и время их работы). В память контроллера установки программисты компании записали шаблон программы алгоритма работы установки. Используя данный шаблон, технолог производства может создавать, корректировать и сохранять в памяти контроллера индивидуальные программы приготовления продуктов (крем, мазь, гель и т.п.), по которым будет работать установка.

Кроме контроллера, пульт управления установки оснащен роутером и модулем WIFI для возможности удаленно получать информацию на ПК или смартфон технолога о ходе технологического процесса в режиме on-line. Кроме того, при необходимости можно скачать архив параметров текущего процесса и других варок, которые прошли ранее.

Корпус реактора оснащен:

- приварным эллиптическим днищем,
- откидной эллиптической крышкой с электромеханическим приводом,



Мешалки реактора: турбинная и якорная

- 2-мя рубашками: теплообменной и теплоизолирующей.

Крышка реактора оснащена:

- двумя мешалками: скоростной турбинной и тихоходной якорной с плавающими скребками из тефлона;
- датчиком давления;

- коллектором с двумя вращающимися головками-спрейболами;
- откидным лючком со смотровым окном;
- технологическими штуцерами.

Днище реактора оснащено:

- вентилем нижнего спуска типа butterfly;

- термогильзой с датчиком температуры продукта.

Корпус плавителя оснащен:

- приварным коническим днищем;
- двумя рубашками: теплообменной и теплоизолирующей;
- плоской крышкой, состоящей из двух частей, на стационарной части которой установлена якорная мешалка.

Документация, поставляемая с установкой:

Паспорт, инструкция по эксплуатации и комплект документации для дальнейшей аттестации производства с протоколами FAT/SAT и OQ/IQ. ■



Панель PLC пульта управления



Контактная информация:

ТМ «ПРОМВИТ»
 (ООО «НПК «ПРОМФАРМ»)
 Украина, г. Черкассы.
 Тел.: +380 (472) 64-65-53,
 +380 (67) 473-69-27.
 www.promvit.com.ua

Компания BWT выполнила полный комплекс работ по водоподготовке на производстве вакцины «Спутник V» в технополисе «Москва»

Завод для выпуска вакцины «Спутник V» стал одним из самых высокотехнологичных фармацевтических предприятий в России. Современная линия водоподготовки BWT спроектирована и собрана в соответствии со строгими международными стандартами качества и не имеет аналогов. Для производства воды для инъекций необходимо было выстроить многоступенчатую систему водоподготовки, которая включает в себя систему производства, хранения и распределения воды. Основными этапами стали предварительная подготовка исходной воды, двухступенчатый обратный осмос, система хранения и распределения воды очищенной. Также реализованы система производства, хранения и распределения воды для инъекций и система производства и распределения чистого пара.

Данный проект стал очередным профессиональным вызовом компании BWT. Ранее мы реализовали десятки различных проектов водоподготовки и чистых сред для наших партнеров на фармацевтическом рынке, но именно сейчас мы особенно глубоко чувствуем нашу социальную миссию. От качества наших проектных решений и четкой реализации полностью зависит результат производства такой необходимой сегодня вакцины, как «Спутник V». Поэтому компания использовала весь свой профессиональный опыт и применила актуальные решения, чтобы в рекордные сроки спроектировать и произвести монтаж высокотехнологичной системы по очистке и подготовке воды для инъекций. После получения технического

На площадке ОЗЗ технополиса «Москва» в начале года запущено производство вакцины «Спутник V». Компания BWT полностью обеспечила высокотехнологичную подготовку и очистку воды для бесперебойного цикла производства вакцины. На заводе внедрены и введены в эксплуатацию многоступенчатая фильтрация и система чистых сред производительностью до 10 тыс. л/ч, разработанные компанией BWT специально для завода «Спутник Технополис».

задания в октябре 2020 года, компания задействовала все производственные ресурсы и выполнила проект в установленный заказчиком срок по запуску всего комплекса до конца года. При этом были соблюдены все процедуры квалификации и контроля. Теперь наша задача – проводить регулярный мониторинг высоконагруженного оборудования и обеспечивать необходимый сервис для бесперебойной работы предприятия.

Справка о компании

Международный концерн Best Water Technology (BWT) – европейский лидер в области подготовки и очистки воды. В России продукция концерна BWT известна уже более 20 лет. Российское представительство концерна в Москве было открыто в 2009 году. ООО «БВТ», являющееся неотъемлемой частью концерна, – это динамично развивающаяся компания на российском рынке, имеющая высокий инженерно-технический потенциал и хорошую производственную базу. ООО «БВТ» выполняет полный спектр работ – от предварительных консультаций до сдачи объекта «под ключ» с последующим сервисным обслуживанием.

Фармацевтическое подразделение BWT в России с 2005 года выполнило десятки проектов систем чистых сред и станций приготовления растворов промышленного масштаба. Компания приняла участие во всех крупнейших стройках страны. Оборудование производства BWT установлено во всех фармкластерах, а клиентами компании являются практически все лидеры мирового фармрынка, которые локализовали производство в России. На местном рынке мы работаем с крупнейшими российскими группами компаний, для которых соответствие GMP является принципиальным. В свою очередь мы прилагаем максимум усилий, чтобы стать ближе к клиенту, оптимизируем решения, удешевляем унифицированные узлы.

Руководитель фармацевтического направления BWT в России Сергей Мовсесов рассказал о реализации последнего проекта, значение которого сложно переоценить:

– Сегодня, когда количество проектов BWT в России уверенно перешагнуло за сотню, а нас просят рассказать об одном из них, мы выбираем систему чистых сред завода «Технополис Р-Фарм», на котором сейчас производится вакцина «Спутник V». Этот проект не был ни самым крупным, ни самым сложным, но все же он стал особенным.

Когда в октябре 2020 года нас пригласили на встречу на



объекте, мы увидели лишь свободное пространство с колоннами, которое занимало значительную часть этажа. Нам объявили, что в январе тут будет начато вакцинное производство, стройка находится под личным контролем высокопоставленных чиновников, и наша компания выбрана для реализации систем чистых сред. В первый момент мы усомнились в реалистичности объявленных сроков – 3 месяца для проектирования, поставки оборудования, монтажа и пусконаладки – однако приняли вызов!

Можно ли было отказаться? И да и нет. Мы – частная коммерческая организация, поэтому вольны сами решать, за что стоит браться. Но тот факт, что поверили именно в нас, а также возможность поучаствовать в проекте, который важен, без преувеличения, для всего мира, убедили нас в необходимости мобилизоваться и приступить к работе.

Проект представлял стандартные системы чистых сред, поэтому на проектирование ушло менее недели. Исходные данные заказчик предоставлял оперативно и своевременно. При заказе комплектующих мы придерживались традиционных поставщиков, отдавая предпочтение тем, у которых товар был в наличии, либо тем, кто гарантировал короткие сроки поставки.

Практически сразу начался монтаж систем распределения. В процессе монтажа число наших специалистов на объекте достигало более 50 человек! Настроенное взаимодействие со смежниками позволяло осуществлять монтаж в нескольких зонах параллельно и свести к минимуму корректировку трасс по мере получения оборудования, потребляющего чистые среды.

Параллельно мы вели переговоры с поставщиками комплектующих, добиваясь срочной и своевременной поставки. В

итоге уже в середине ноября у нас была полная комплектация для сборки модулей распределения и установок производства воды очищенной.

Несмотря на тяжелую ситуацию, сложившуюся на рынке емкостей, мы справились с поставленной задачей, при этом вовремя был закрыт монтажный проем и завершена обвязка емкостей по трубопроводам и электрооборудованию.

Конечно, мы задействовали ресурс группы компаний BWT. Обращаясь к нашим коллегам из европейских стран с просьбой предоставить оборудование, имевшееся в наличии, мы чувствовали их поддержку и вовлеченность. Наши коллеги восприняли идею с воодушевлением. BWT Германия сразу предоставило несколько вариантов, при этом они подчеркнули, что знают о вакцине «Спутник V» и осознают всю важность проекта.



«Я очень горжусь тем, что компания BWT приняла участие в таком значимом для всего человечества проекте, ведь несмотря на все политические ограничения вакцина будет введена десяткам, а может и сотням миллионов жителей Земли, а это значит, что каждый из них получит частичку технологических решений компании BWT, нашего труда и усилий, вложенных в реализацию данного проекта. Быть причастным к здоровью сотни миллионов человек и помочь кому-то сохранить жизнь – что может быть важнее? Миссия компании BWT – For you and Planet Blue – получила очередное воплощение в рамках этого проекта!

Хотел бы добавить, что реализация данного проекта в столь сжатые сроки была бы невозможна без сплоченной команды высокопрофессиональных сотрудников BWT в России, а также без поддержки наших коллег из BWT Швейцарии, Австрии и Германии. Огромное спасибо всем за профессиональную работу!» – комментирует **Павел Буйновский**, генеральный директор BWT в России.

Самая длительная позиция по срокам поставки и самая большая проблема – дистиллятор и парогенераторы. Заказ был размещен в Швейцарии и отгружен максимально оперативно. Мы благодарим наших швейцарских коллег за оперативность и поддержку!

Один из главных принципов в работе компании BWT – это гарантированная демонстрация заказчику ожидаемого результата, а не объяснения причин нарушения дедлайнов. Поэтому, когда возникали вопросы со смежниками, мы не писали письма, а шли договариваться напрямую.

Проект был реализован в рекордно короткие сроки. Значит ли это, что пострадало качество? Однозначно нет. Не была отменена ни одна процедура квалификации и контроля, должным образом велась документация, соблюдались все СОПы (стандартные операционные процедуры). Даже наоборот – мы добились редкого качества пермеата двухступенчатого обратного осмоса – в пределах 0,3 – 0,7 мкСм/см. Налаженная система качества BWT просто не позволяет делать плохо. Это касается и всех компаний-смежников, которые, как и мы, участвовали в реализации данного проекта. С руководите-

лями этих организаций, с которыми мы обычно общаемся на выставках и форумах под эгидой ГИЛС и НП или ISPE, мы встретились на этой стройке «без галстуков» – в джинсах и касках.

Проект завершен, производство работает, с каждым днем в мире увеличивается количество вакцины для прививок. Время благодарить своих сотрудников, партнеров, поставщиков, время начинать работы по договору о сервисном обслуживании. Но этот проект показал нам, как мы можем мобилизовываться и использовать внутренние резервы и внешние ресурсы. Безусловно, проект укрепил нашу команду и сделал нас сильнее. ▣



Контактная информация:

BWT – Best Water Technology
ООО «БВТ» Россия
 115432, Москва,
 Проектируемый проезд № 4062,
 д. 6, стр. 16
 Тел.: +7 (495) 225-33-22

bwt.ru, pharmawater.ru



Стратегия контроля контаминации и непрерывное совершенствование процесса лиофилизации стерильных АФИ

Предисловие

Фармацевтическая индустрия – это отрасль промышленности, напрямую связанная с поддержанием здоровья человека. В условиях высоких темпов глобального старения населения и продолжающейся пандемии COVID-19 общественный спрос на услуги здравоохранения и лекарственные препараты продолжает расти. Активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) являются ключевым компонентом любого фармацевтического продукта. Повышение спроса на лекарственные препараты требует наращивания объемов производства АФИ, что естественным образом приводит к возрастанию спроса на рабочую силу. При этом, в силу старения населения, в мире наблюдается определенное сокращение рабочей силы трудоспособного возраста. Это обуславливает необходимость скорейшей модернизации производственных мощностей на участке производства АФИ и сокращения использования ручного труда за счет внедрения автоматизации.

Стерильные АФИ – это АФИ, приготовленные в асептических условиях. Приготовление стерильных АФИ «без терминальной стерилизации» требует не только привлечения ручного труда, но также должного обучения и квалификации рабочей силы при организации строгого контроля и управления персоналом. В Приложении 1 GMP EU «Производство стерильных лекарственных средств» указано, что фармацевтическим компаниям необходимо разрабатывать и постоянно совершенствовать стратегии контроля рисков контаминации. Учитывая, что персонал является одним из основных источников загрязнения в асептическом процессе, компания

Источники рисков контаминации в асептическом процессе	
Источник	Риск контаминации
Производственные помещения	Нерациональная организация потоков персонала и сырья приводит к перекрестной контаминации и общему загрязнению процесса
Система очистки воздуха	Загрязнение влагой или пылью, вызванное частыми сменами воздуха, на приточной, возвратной и отводящей траекториях
Технологическое оборудование	Несоответствие оборудования требованиям процесса, приводящее к снижению производительности и качества
Персонал	Такие факторы, как здоровье, профессионализм, личные привычки, профессиональные навыки, оказывают существенное влияние на весь процесс производства лекарственного препарата

TruKing благодаря многолетней практике, опыту и масштабным исследованиям, разработала собственную стратегию контроля рисков контаминации и непрерывного технического совершенствования процесса лиофилизации стерильных АФИ.

Компоновка основного участка производства стерильных лиофилизированных АФИ

Дизайн системы

Следуя концепции Quality-by-Design (QbD, «качество путем разработки»), Надлежащие производственные практики основываются на надлежащей конструкции системы. К важным факторам, вызывающим множество рисков контаминации, относится открытый режим производства традиционных лиофилизированных АФИ, поэтому для их исключения первым решением является преобразование открытой системы в закрытую.

Дизайн процесса

Полноценный цех лиофилизации стерильных АФИ в основном включает (не ограничиваясь указан-

ным) следующее оборудование: приготовительные реакторы, системы фильтрации, загрузочные устройства, вакуумные лиофильные сушилки, разгрузочные устройства, станции SIP-очистки, дробилки, смесители, машины розлива, укупорки и закатки, изоляторы и другое оборудование.

Дизайн оборудования

Лиофильная сушилка

Полки сушилки снабжены бортами для непосредственной загрузки жидкого АФИ на полку без необходимости применения дополнительных контейнеров, благодаря чему уменьшается количество используемых приспособлений в асептической зоне.

На каждой полке предусмотрен дренажный порт. При опускании полки в процессе мойки порт автоматически открывается для слива воды после тщательной очистки внутренних поверхностей.

Полки снабжены механизмом подъема и опускания, который обеспечивает равномерное заполнение полки продуктом и разгрузку на одной высоте.

Применение руководящих принципов Надлежащей практики в производстве АФИ (ICH Q7a)

Тип производства	Применение руководящих принципов к технологическим этапам (выделены серым цветом) данного типа производства				
	Производство исходного материала АФИ	Внедрение исходного материала АФИ в процесс	Производство промежуточного вещества	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
Химическое производство	Производство исходного материала АФИ	Внедрение исходного материала АФИ в процесс	Производство промежуточного вещества	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
АФИ, извлекаемые из источников животного происхождения	Сбор органов, жидкостей и тканей	Измельчение, перемешивание, начальная обработка	Внедрение исходного материала АФИ в процесс	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
АФИ, извлекаемые из источников растительного происхождения	Сбор растений	Измельчение и начальное экстрагирование	Внедрение исходного материала АФИ в процесс	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
Экстракты трав, применяемые в качестве АФИ	Сбор растений	Измельчение и начальное экстрагирование		Дальнейшее экстрагирование	Физическая обработка и упаковка
АФИ, в состав которых входят измельченные или порошковые травы	Сбор растений, выращивание культуры, сбор урожая	Дробление/измельчение			Физическая обработка и упаковка
Биотехнология: ферментация/клеточная культура	Определение маточного банка клеток и рабочего банка клеток	Поддержание рабочего банка клеток	Культивирование клеточной культуры/ферментация	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
«Классический»: ферментация для производства АФИ	Определение банка клеток	Поддержание банка клеток	Внедрение клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка

Загрузочное устройство встроено в конструкцию сушилки. Функция телескопической загрузки каждой полки реализована посредством перемещения самой полки.

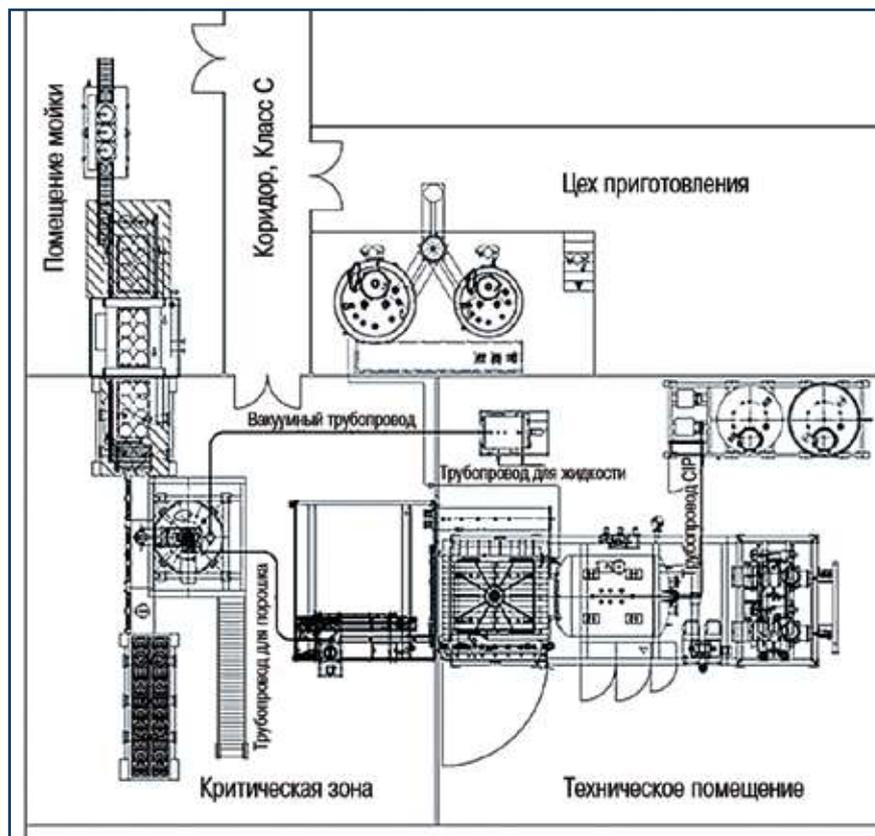
Лиофильная сушилка оборудована автоматической пилла-дверью, через которую осуществляется выгрузка продукта. Малый размер щели позволяет уменьшить зону пылевой контаминации.

Устройство разгрузки работает в автоматическом режиме, не требует ручного труда оператора.

Выгрузка продукта осуществляется на одной высоте с малым смещением по вертикали; разгрузка производится в зоне действия ламинарного потока с контролируемой скоростью воздуха в пределах заданного диапазона; контроль за показаниями приборов не требует от оператора специальных знаний и квалификации.

Изолятор

Изолятор оборудован разгрузочной дверью, а также устройства-



Концептуальный план цеха лиофилизации стерильных АФИ под изолятором

Стратегия контроля контаминации и непрерывное совершенствование процесса лиофилизации стерильных АФИ

- Система подготовки фармацевтической воды
- Система подачи в изоляторе
- Система приготовления синтетических субстанций
- Реакторы
- Система кристаллизации
- Сублимационная сушилка
- Автоматическая система загрузки/выгрузки
- Машина мойки и сушки
- Вакуумная система передачи порошка
- Система измельчения и перемешивания
- Система асептической передачи упаковки
- Система асептической рассыпки порошка
- Система RABS/изолятор



EXCLUSIVE DISTRIBUTOR

ECI Packaging Limited
truiking@eciltusa.com
Tel: +7-495-657-8651
www.ecipack.com

PERSISTENCE MAKES EXCELLENCE

Truiking Technology Limited
Московский центр продаж и обслуживания по адресу:
119049, Москва, Крымский вал, дом 3, строение 2, офис 510.
Email: marketing@truiking.cn www.truiking.com

interCHARM UKRAINE 2021

PRO Beauty Expo

XX Міжнародна виставка
індустрії краси

22-24
вересня

МВЦ · КИЇВ · УКРАЇНА



UKRAINE

interCHARM pack

- сировина
- упаковка
- обладнання
для виробництва,
фасування і упаковки
парфумерно-косметичної
продукції

В рамках InterCHARMpack

XVII спеціалізована конференція
Beauty TECH.
Інновації у виробництві:
сировина і технології

Retail products:

- Косметика
- Аптечна косметика, БАДи
- Дитяча косметика
- Парфумерія
- Побутова хімія,
засоби особистої гігієни
- Ароматерапія

За підтримки

APCU
ASSOCIATION OF PERFUMERY
AND COSMETICS OF UKRAINE

Генеральний партнер виставки



ДЛЯ БЕЗКОШТОВНОГО
ВІДВІДУВАННЯ ВИСТАВКИ
ЗАРЕЄСТРУЙТЕСЯ НА САЙТІ
www.intercharm.kiev.ua
за промокодом **FR21**



Лиофильная сушилка с разгрузочной пицца-дверью

Стратегия контроля рисков контаминации	
Источник риска	Стратегия контроля рисков
Производственные помещения	Высокая степень интеграции оборудования и процессов, защита стерильной зоны от контаминации обеспечивается изолятором и автоматизацией
Система очистки воздуха	Отдельная система воздухоподготовки для создания стерильных условий внутри основной рабочей зоны
Технологическое оборудование	Соответствие оборудования исполняемому процессу снижает риски, возникающие во время производства лекарственных препаратов
Персонал	Физическое отделение персонала от стерильной зоны

ми для выгрузки и загрузки лиофильной сушилки. Защита стерильности критической зоны, в которой выполняется разгрузка сушилки, обеспечивается ламинарным потоком воздуха внутри изолятора.

Изолятор снабжен независимой системой воздухоподготовки для контроля потока, температуры и влажности воздуха, исключая влияние среды производственных помещений на стерильность закрытой зоны.

Барьерная система изолятора полностью исключает вероятность непреднамеренного вмешательства оператора в техно-

логический процесс и обеспечивает безопасные условия для нахождения персонала в зоне работы оборудования.

Изолятор имеет собственную систему чистки и дезинфекции, которая гарантирует необходимый уровень стерильности оборудования и процесса.

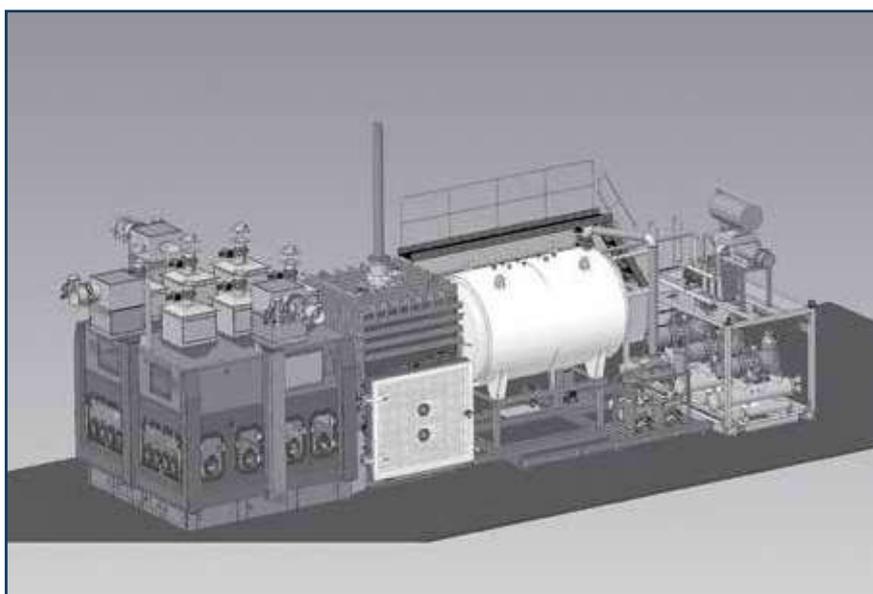
Заключение

Продуманный дизайн является гарантией обеспечения стерильных условий процесса производства и высокого качества конечного продукта. Компания Truking продолжает развивать интеллектуальные технологии приготовления лиофилизиро-

ванных АФИ, совершенствуя инженерно-техническую практику в фармацевтической отрасли. ■

Нормативные документы

1. Правила производства и контроля качества лекарственных средств GMP (в редакции от 2010 г.)
2. Директивы GMP для стерильного производства
3. Директивы GMP для АФИ
4. Приложение 1 к GMP EU: Производство стерильных лекарственных средств (в редакции от 2020 г.)
5. ICH Q7a Директива GMP для АФИ.



Встроенный изолятор лиофильной сушилки и устройства выгрузки



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





Комплексні рішення для фармацевтики

ТОВ «Сінофармтех» визнано одним з найбільших китайських виробників, що вже протягом багатьох років спеціалізується на постачанні та продажу фармацевтичного і лабораторного обладнання, витратних матеріалів, субстанцій, а також здійснює проектування, виробництво, поставку та монтаж «чистих приміщень», модульних заводів, біофармацевтичних виробництв «під ключ». На базі вказаної діяльності ТОВ «Сінофармтех» на-

дає послуги з розробки та впровадження технологічних рішень для підприємств фармацевтичної промисловості.

У рамках здійснюваної діяльності на території Росії, Білорусі, України, Узбекистану, Казахстану та інших країн СНД компанія пропонує такі комплексні послуги:

1. Підбір найбільш відповідного обладнання згідно з вимогами клієнтів як щодо технічних характеристик, так і ціни.
2. Відвідування заводів-виробників для ознайомлення з технічним процесом виробництва продукції, яка зацікавила замовника.
3. Надання клієнтам у повному обсязі інформації щодо технічних характеристик, умов та варіантів експлуатації, а також умов і варіантів поставки продукції, яка викликала інтерес.
4. Оформлення всіх процедур, пов'язаних із доставкою та митним очищенням.





5. Проведення монтажних та пусконаладжувальних робіт на об'єкті.
 6. Здійснення гарантійного та післягарантійного обслуговування поставленого і змонтованого обладнання.
 7. Забезпечення відповідного навчання персоналу для роботи на поставленому і змонтованому обладнанні.
 8. Надання технічної документації на поставлене обладнання, яка містить керівництво з експлуатації, паспорти, сертифікати і документацію (DQ-IQ-OQ-PQ) для проведення валідації, FAT, SAT, а також інші необхідні документи.
- Наша компанія з великим задоволенням та професіоналізмом підбере обладнання за вашими індивідуальними вимогами.
- А саме:
1. Обладнання для виробництва готових лікарських форм (**подрібнювачі, гранулятори, сушилки різних типів, перемішувачі, таблетпреси**).
 2. Обладнання для випуску готових рідких форм (**мийки, стерилізаційні тунелі та сухожарові автоклави, машини для розливу та фасовки, машини для закупорювання флаконів, машини для запайки ампул, ліофільні сушки**).
 3. Обладнання для виробництва інших форм препаратів (**гомогенізатори, тубонаповнювачі, автомати для заповнення аерозолів, автомати для заповнення шприців, автомати для заповнення рідини у блістери, тощо**).
 4. Обладнання для стерилізації (**парові стерилізатори, водяні автоклави, інспекційні автоклави, машини для мийки, машини для стерилізації пробок**).
 5. Обладнання для пакування (**блістерні, картонажні та групові машини, автомати для фасовки гранул у пакет, запаяний із двох і чотирьох сторін, автомати для гвинтового і вакуумного завантаження, автомат для складання, зволоження та пакування серветок**).
 6. Ємності (**реактори та ферментатори**).
 7. Обладнання для водопідготовки (**встановлення ступінчастого осмосу, дистильатори, гігієнічні трубопроводи та фітинги**).
- Це далеко не повний перелік обладнання та послуг, які ми раді вам запропонувати.

**НАШІ ПЕРЕВАГИ –
ПРОФЕСІОНАЛІЗМ
ТА ПОСТІЙНЕ ВДОСКОНАЛЕННЯ**

МИ ГАРАНТУЄМО ЯКІСТЬ БЕЗ КОМПРОМІСІВ

Наша команда працює для вас та знаходить індивідуальний підхід до кожного.

У своїй діяльності ми забезпечуємо мінімальні терміни доставки, проведення пусконаладжувальних робіт та навчання персоналу, а також здійснюємо гарантійне та післягарантійне обслуговування. Завжди допоможемо вам підібрати обладнання, що повною мірою відповідає вашим вимогам як щодо технічних характеристик, так і ціни. ▣



Для зручності роботи з нашими клієнтами ми відкрили філію в Україні за адресою:

Контактна інформація:

ТОВ «Сінофармтех»
Україна, 03022, м. Київ,
вул. Васильківська, 30, офіс 310
Тел.: (044) 227-28-10;
(067) 490-64-65
Elena198219@ukr.net;
info@sinopharmtech.com.ua
www.sinopharmtech.com.ua





Надійна упаковка – шлях до інновацій

Італійська компанія OMAG з 1973 р. розробляє і виробляє горизонтальні та вертикальні пакувальні машини, призначені для фармацевтичної, харчової, хімічної галузей промисловості, а також створює індивідуальні рішення для фасування різних видів порошкоподібних, сипучих, рідких і пастоподібних продуктів, таблеток і капсул у 3- і 4-шовні пакети саше, стік і дой-пак.

Більше 45 років технічного досвіду гарантують розробку рішень, оптимізованих відповідно до виробничих запитів замовника: кожна машина може бути оснащена різними дозувальними приладами, укомплектована роботизованими системами, машинами для пакування в картонні пачки та коробки.

Союз талановитих інженерів, помножений на завзятість і надію, втілюється в OMAG.

Уже багато років компанія дотримується принципів чесності і надійності, як сама дружба між її засновниками. Все почали троє друзів, яким було трохи більше двадцяти понад 40 років тому. З пристрасстю до механіки і великим прагненням до нового вони орендували гараж і зробили в ньому майстерню. Проводячи в ній дні і ночі, друзі розробляли пакувальне обладнання для одного промислового замовника, якому потрібне було нове потужне устаткування. У молодих інженерів вийшла революційна машина, і контракт на її поставку був підписаний.

З того часу стратегія компанії полягає в індивідуальному підході



Машина CS/10 для упаковки у стік



Роберто Філіппуччі, менеджер з автоматизації та член правління компанії OMAG

до кожного клієнта, у проєктах, «зшитих під розмір» замовника, як зручний костюм.

Завжди орієнтована на продуктивність та гнучкість, OMAG також націлена на надійність. Ось чому її спеціалісти проаналізували одну із флагманських машин CS/10 для упаковки продукту в стік, щоб оцінити загальний профіль надійності та визначити вплив діяльності на навколишнє середовище на всіх етапах виробництва. Компанія створює власні рішення з дизайном, який передбачає використання перероблених компонентів, з метою досягнення «майже нульових відходів» із точки зору економіки. Крім того, компанія OMAG використовує високоефективні рішення, як-от безщіткові двигуни Schneider Electric, що забезпечує економію енергії на 20%.

OMAG постійно застосовує результати досліджень та розробки у сфері дизайну: модульність груп, що входять до складу пакувальної машини, спрощує будь-який ремонт, заміну та очищення компонентів.

Уже багато років OMAG співпрацює зі Schneider Electric на ґрунті довіри, двостороннього обміну навичками та доступності.

В особі Schneider Electric компанія OMAG знайшла партнера, який здатний підтримувати усі виробничі процеси за допомогою спеціалізованих інструментів та аналізує процес, пов'язаний з конструкцією машини (включаючи аспект ланцюга поставок). Результати такої співпраці стали основою глибокого оновлення не тільки пакувальної машини, але й створення кожного нового проєкту.

З точки зору автоматизації, машина повністю виготовлена з використанням технологій PacDrive 3 (рішення Green Premium Ecolabel – програма стійкості продуктів Schneider Electric), спеціально призначену потребам OEM – виробників у сфері упаковки. У цих технологіях використано безщіткові

двигуни, що сприяло зменшенню споживання енергії до 20%. Поєднання та впровадження таких рішень привело до зменшення впливу машини на навколишнє середовище, що підтверджує готовність Schneider Electric пропонувати рішення, спрямовані на підтримання бажання своїх партнерів щодо стабільності.

Підвищення продуктивності

«Ми завжди зосереджували свою увагу, – пояснює Роберто Філіппуччі, менеджер з автоматизації та член правління OMAG, – на питанні енергоефективності, а також, звичайно, на продуктивності наших машин. Саме з цієї причини ми вже більше 10 років активно застосовуємо рішення Schneider Electric. Однак наша компанія ніколи не ставила дане питання в центрі загального роздуму про надійність, принаймні систематично: ми вирішили зробити це з урахуванням тенденції ринку, яка свідчить про більшу увагу до такої проблеми. Крім того, зменшення профілю впливу на навколишнє середовище поліпшить якісні та кількісні показники».



Комплексна пакувальна лінія CS

Також у цьому сенсі Schneider Electric, завдяки своїй платформі EcoStruxure, підтримує інновації існуючих моделей та бізнес-процесів таких виробників машин, як OMAG. Завдяки підключенню кількість інформації, яку може передати підключена машина, дозволяє створювати алгоритми обслуговування обладнання в майбутньому, служби управління та віддаленого управління машинним парком. Завдяки цим можливостям ми можемо вдосконалювати заплановане та непередбачуване технічне обслуговування, зменшувати знос і оптимізувати роботу машини, зберігаючи при цьому високі рівні енергії та експлуатаційних характеристик, які є основними щодо надійності.

З метою швидкого реагування розробляємо алгоритми штучного інтелекту для профілактичного обслуговування, тобто попередження потенційних збоїв до їхнього виникнення, для уникнення неочікуваних зупинок підприємства. Інтегровані системи додаткової реальності: замовник може розмістити обладнання в об'єктів та одразу отримати доступ до серії даних.

Постійні інновації та технічні дослідження надають можливість

компанії OMAG гарантувати надійність своїх пакувальних машин, створених відповідно до стандартів GMP та FDA з дотриманням чистого компактного дизайну.

Можливості компанії

Кожна пакувальна машина може бути виготовлена за індивідуальним проєктом і бути призначена для дозування широкого асортименту продукції в різні типи упаковок.

Наші рішення для пакетів саше:

- C3, вертикальний автомат безперервного принципу дії;
- CP, вертикальний автомат крокового принципу дії зі штамповою групою зварювання;
- CO, горизонтальний автомат, призначений для пакетів дой-пак та 3- і 4-шовних саше;
- CG, вертикальний карусельний автомат, що працює з готовими пакетами саше і дой-пак, що надходять із накопичувачів.

Наші рішення для стік-пакетів:

- CS, вертикальний автомат крокового принципу дії на сервоприводах;
- DIVA, вертикальний автомат крокового принципу дії (серійна версія) для упаковки маленьких доз гранульованих продуктів.

Залежно від типу продукту OMAG забезпечує свої автомати різними системами дозування:

- шнековий дозатор, призначений для порошкоподібних і важкосипучих продуктів з високою точністю дозування;
- насос-помпа для рідких, пастоподібних і в'язких продуктів;
- маятниковий дозатор об'ємного типу, призначений для легкосипучих, гранульованих продуктів. ▣

OMAG
Flexibility in Packaging

Контактна інформація:

ОМАГ С.Р.Л.

Україна, 04210, м. Київ,
пр-т Героїв Сталінграда, 20А
Тел.: +38 (044) 537 6547
omag@omag.com.ua
<http://www.omag.com.ua/>

ОМАГ Srl

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



Міжнародна спеціалізована виставка



PHARMTech & Ingredients Ukraine

Exhibition & Conference

МВЦ, (М)Лівобережна, Київ, Україна

6-8
ЖОВТНЯ
2021

Устаткування. Інгредиенты. Технології та інновації.



Виробниче фармацевтичне обладнання



Лабораторне обладнання



Состо виробництва



Логістика і склад



Пакувальне обладнання і упаковка



Фармацевтична сировина та інгредиенты



Підгодоаче устаткування



«Чисті приміщення»

Про виставку:

- 70+ компаній міжнародних та вітчизняних виробників
- 300+ торгових марок, світових брендів
- 1500+ керівників і фахівців фармацевтичної промисловості
- 3 дні бізнес зустрічей
- Промисловий навігатор-сервіс B2B комунікацій

PHARMTECH Conference:

- Сучасні технології виробництва
- Чинні стандарти та регуляторні вимоги
- Аналіз контролю виробництва
- Ефективні рішення в аналізі та контролі
- Pharm сировина та інгредиенты
- Digital Pharm

Одночасно
LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання

Безкоштовний квиток на виставку з промокодом **FO21**
на сайті **pharmtech.com.ua**

Організатори:



PREMIER EXPO

Генеральний
партнер:



Інформаційний
партнер:



www.pharmtech.com.ua



«Наше предприятие – одна из первых масштабных и успешных попыток возродить производство АФИ в России»



АО «Активный Компонент» в течение 15 лет успешно работает на фармацевтическом рынке и является крупнейшим российским производителем активных фармацевтических субстанций (АФС). Компания специализируется не только на производстве, но и на разработке химических фармацевтических субстанций, имеет собственный R&D-центр, оснащенный современным оборудованием. Основные активы компании сосредоточены в Санкт-Петербурге, где расположены две производственные площадки: одна – в поселке Металлострой,

вторая – в г. Пушкин. Обе площадки работают в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) для фармацевтического производства.

На данный момент общая площадь производственных помещений составляет 11200 м². В компании работают 400 специалистов со всей страны (включая сотрудников с научными степенями в области химии).

Актуальный портфель включает более 60 субстанций для производства кардиологических, противовирусных, включая «противоковидные» (азитромицин, умифеновир, фавипиравир), противогрибковых, иммуномодулирующих и антигистаминных лекарственных средств, нейролептиков и антибиотиков, в том числе 20 МНН из перечня 215 стратегически значимых ЖНВЛП, которые обязательны к производству в России, а также экспресс-тесты на антиген и антитела к COVID-19.

«Активный Компонент» поставляет продукцию таким крупнейшим фармацевтическим компаниям, как «Фармстандарт», STADA CIS, «Акрихин», «ВЕРТЕКС», «Северная звезда», «Озон», «Канонфарма» и другим.

21 мая 2021 г. **Елена Конькова**, представитель журнала «Фармацевтическая отрасль» в странах ЕАЭС, вместе с коллегами из отраслевой и деловой прессы приняла участие в пресс-туре на производственную площадку фармацевтической компании «Активный Компонент» в г. Пушкин (Ленинградская область). **Сергей Мирон**, Директор по производству компании «Активный Компонент», продемонстрировал новейшие технологии и оборудование для производства самых разнообразных АФС.

До 2020 г. производство было расположено только на площадке в поселке Металлострой, общая мощность которого составляла 110 т в год. 25 декабря 2020 г. в г. Пушкин состоялось официальное открытие первой очереди нового предприятия по разработке и производству АФС.

В рамках первой очереди построено 10 500 м² (из запланированных 22 000 м²), на которых расположено три производственных участка для изготовления АФС площадью от 1800 до 2300 м² и склады до 2500 м². Проектная мощность предприятия увеличилась до 250 т в год.

Сотрудники редакции журнала «Фармацевтическая отрасль» побывали на основных производственных участках и ознакомились с этапами выпуска АФС.

Вспомогательная **компрессорная** система обеспечивает сжа-



тым азотом работу технологических процессов. Для их безопасного осуществления используются безмасляные компрессоры и генераторы азота высокой производительности в целях получения сжатого азота необходимой чистоты.

Установленные на **участках подготовки теплоносителей** термостаты обеспечивают нагрев и охлаждение реакторов, в которых непосредственно происходят технологические процессы (химические реакции). Для генерации электроэнергии и тепла «Активный Компонент» построил собственную газогенераторную станцию, использующую природный газ, что снизило расходы на энергопотребление минимум в три раза.

Участок водоподготовки (установка получения воды очищенной)

относится к основным объектам любого фармацевтического предприятия. На установке, спроектированной компанией BWT, непрерывно осуществляется процесс получения воды очищенной, качество которой строго регламентируется. Производительность данной установки составляет 1500 л/ч.

Процесс производства воды очищенной состоит из трех этапов:

- предварительная подготовка питьевой воды (фильтрация через угольные фильтры, ионообменные смолы);
- получение воды очищенной на мембранах обратного осмоса;
- транспортировка воды очищенной через УФ-лампы по петле распределения на 1, 2 и 3-й производственные участки по автономным контурам.





Постоянно ведется мониторинг по расходу, температуре и электропроводности.

На сегодняшний день **производство** включает в себя три участка, на которых нарабатываются в соответствии с планами АФИ методами тонкого органического синтеза.

1-ый участок предназначен для наработки субстанций в кислых агрессивных средах.

2-ой участок – для выпуска малотоннажных субстанций в щелочных и нейтральных средах.

3-ий участок – для выпуска крупнотоннажных АФИ с использованием разнообразных схем синтеза.

«Эти участки и являются главным сердцем завода, – с гордостью рассказывает г-н Мирон. – Здесь в реакторах разного назначения из относительно простых исходных молекул получают сложные соединения, которые после соответствующей

очистки становятся фармацевтическими субстанциями».

Каждый участок разделяется на:

Отделение химического синтеза (реакторный зал), в котором из исходного сырья получают более сложные структуры. В результате химических процессов (алкилирования, солеобразования и других) получается ТЕХНИЧЕСКИЙ продукт, который затем передается на очистку. Также в отделении синтеза располагается участок регенерации растворителей, что позволяет более экономично использовать дорогостоящее сырье.

На участке регенерации установлены:

- сборники для хранения регенерированных и товарных растворителей;
- мерники для отмеривания и загрузки жидких реагентов и растворителей;
- реактор, в котором происходит технологический (химиче-

ский) процесс. Его обогрев и охлаждение осуществляют термостаты;

- центрифуга для фильтрации продукта.

Отделение очистки включает в себя участки кристаллизации, сушки и просева, фасовки и упаковки, которые располагаются в «чистых» помещениях класса D. Здесь происходит очистка от примесей на технологических линиях, которые включают в себя:

- реактор, где происходит растворение технического продукта;
- друк-фильтр, на котором осуществляется фильтрация от посторонних примесей;
- реактор для кристаллизации очищенного продукта путем охлаждения;
- центрифуга для фильтрации очищенного продукта. В нее поступает суспензия, которая разделяется на жидкую и твердую





составляющие. Твердая часть, собственно, и является очищенной, но еще влажной субстанцией.

Сушка и просев происходят в чистой зоне и включают:

- сушку очищенного продукта в двухконусных вакуумных сушилках объемом 750 л. За один технологический цикл в каждой сушилке может получаться 60 – 250 кг субстанции. Две сушилки на каждом участке позволяют выровнять мощность по лимитирующей стадии, так как сушка может длиться 16 – 24 ч и быть длительней, чем процесс кристаллизации;
- просев на калибраторах-грануляторах;
- укрупнение серий с использованием смесителей;
- фасовку и упаковку готовой продукции.

В настоящее время производители готовых лекарственных препаратов предъявляют отдельные требования к гранулометрическому составу субстанций. Для того, чтобы удовлетворить их потребности, на одном из участков установлена струйная мельница, обеспечивающая выпуск субстанций с необходимым размером кристаллов.

Складской комплекс включает в себя зону приемки, склад сырья, вспомогательных материалов, готовой продукции, зону отгрузки.



Вместимость склада готовой продукции площадью 700 м² составляет 25 – 40 т АФИ. На стеллажах размещена готовая продукция – субстанция, расфасованная в двойной герметично запаянный по-

лиэтиленовый пакет, который упаковывается в картонно-навивной барабан. Такая упаковка позволяет обеспечить сохранность продукции во время транспортировки до конечного потребителя. ■



Завершая экскурсию, г-н Мирон подчеркнул:

«Наше предприятие – одна из первых масштабных и успешных попыток возродить производство АФИ в России».

После экскурсии на производство Александр Семенов, президент компании «Активный Компонент», встретился с участниками пресс-тура и рассказал о ценностях, достижениях и планах предприятия.



– Учитывая сложившуюся в связи с пандемией COVID ситуацию, очевидна необходимость локализации производства субстанций в России. Только 6% потребностей российских и локализованных иностранных фарм-предприятий закрывают субстанции местного производства. Как Ваша компания планирует развивать производство субстанций по объемам и терапевтическим группам? На какую долю рассчитываете в целом на рынке и что прогнозируете для отдельных терапевтических групп?

В планах компании – запуск в 2022 г. второй очереди производства площадью 2000 м², где будет осуществляться многостадийный синтез субстанций для применения в онкологии. Вся наша команда трудится над тем, чтобы строительство третьей очереди площадью 11 000 м² тоже завершилось в срок – в 2024 г. По нашим подсчетам вторая и третья очереди дадут прирост мощностей на 170 т в год, а общая мощность проекта составит 420 т в год. Будет увеличено количество изготавливаемых субстанций еще на 40 МНН (до 100),

включая также расширение номенклатуры: противовирусные для лечения ВИЧ, противоопухолевые препараты, лекарственные средства для лечения заболеваний пищеварительного тракта, нейротропные (антидепрессанты, противопаркинсонические) препараты и др. При этом количество субстанций, используемых для производства лекарственных средств из списка ЖНВЛП, увеличится с 20 до 31 наименования. Продолжая наращивать производство, по некоторым позициям мы сможем закрывать около 80% спроса, а в более конкурентных нишах – более 25%. Треть рынка (33%), представленная нашими субстанциями, – хороший результат, к которому мы стремимся.

– Вы планируете развивать производство АФС с учетом только потребностей российского рынка или экспорт АФС также входит в планы компании? Если да, то существуют ли приоритетные для Вашей компании экспортные рынки?

Экспорт, безусловно, является той возможностью, которую мы не можем упустить, поскольку мир от-

чаянно нуждается в альтернативе китайским субстанциям. Мы давно и успешно работаем с Сербией, Белоруссией, Монголией, налаживаем сотрудничество с Узбекистаном, Казахстаном и государствами Латинской Америки, которые лояльно относятся к обязательным для нас стандартам GMP. Несмотря на отсрочки из-за пандемии, зоной активного роста остается взаимодействие со странами ЕС, в которые крайне сложно «заходить» без наличия жестких европейских разрешений. При поддержке Государственного Института Лекарственных Средств и Надлежащих Практик мы планируем проходить процедуру получения европейского сертификата GMP. Параллельно для ряда наших позиций начат процесс получения сертификатов CEP, призванных доказать, что качество данных субстанций можно контролировать в соответствии с монографией Европейской Фармакопеи (EP). Все это даст нам возможность поставлять субстанции в любую европейскую компанию без прохождения дополнительных проверок. Большим подспорьем для нас и всей отечественной отрасли в этом вопросе станет вступление России в PIC/S, поскольку страны-участницы, как правило, признают валидными GMP-сертификаты друг друга, а значит препятствий для взаимовыгодного сотрудничества не будет.

– Какие у Вашей компании конкурентные преимущества в рамках конкуренции с импортируемыми субстанциями? Что позволяет Вам достаточно быстро увеличивать объемы продаж?

В первую очередь, конечно, стабильно высокий уровень качества и его соотношение с доступной стоимостью выпускаемой продукции. Демпинг – не наша политика, наши цены сопоставимы с китайскими или индийскими, но точно лучше, чем европейские предложения. К тому же мы обеспечиваем стабильность, которую сейчас не всегда гарантируют китайские или индий-

ские партнеры, и очень жестко соблюдаем международные требования EP и USP. В отличие от иностранных компаний, испытывающих серьезные проблемы с контейнерными перевозками из-за роста цен и сокращения портов доставки, мы наладили быструю и понятную логистику, занимающую несколько дней вместо 2 – 3 недель, и поддерживаем наших клиентов на всех этапах сотрудничества. Наиболее уникальным и весомым преимуществом для покупателя является возможность фиксировать сумму контракта в рублях сразу на год, что защищает его от неприятных «скачков» доллара и евро.

– Оборудование каких компаний установлено на Вашем предприятии (технологическое и для R&D)? Используете ли Вы оборудование российских производителей? Может ли российский фармтехпром, по аналогии с производителями АФС, заместить импорт оборудования?

Нашими основными поставщиками остаются японские и немецкие компании, например, в департаменте R&D можно увидеть такие названия, как Shimadzu (Япония), Memmert (Германия), Mettler Toledo (Швейцария), Heidolph (Германия), Vuchi (Германия). И, конечно, приятно включить в этот список российскую компанию «Люмэкс», продукция которой на 100% заменяет некоторые зарубежные приборы. Достаточное количество технологического оборудования представляют индийские и китайские производители, а среди российских хотелось бы выделить компанию «Цвет». Отмечу, что с отечественной техникой для выпуска готовых лекарственных форм ситуация пока неопределенная, но что касается оборудования для синтеза, то здесь мы видим успехи и большой потенциал, особенно радует наличие грамотных специалистов и необходимых материалов. Государственное финансирование в рамках стратегии «Фарма-2030» значительно упростило и

ускорило бы процесс импортозамещения, а мы, разумеется, готовы поддержать спрос, устанавливая российские приборы там, где это будет возможно.

– Как в Вашей компании организована система контроля качества АФС? Как проходит аудит в качестве поставщика АФС? Какие лаборатории есть на предприятии и каким оборудованием они оснащены?

Мы твердо убеждены в необходимости выпуска продукции не только в соответствии с требованиями действующего законодательства, но и с учетом международных стандартов GMP, благодаря соблюдению которых и обеспечивается постоянный контроль на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства, а также проводятся аудиты обеих производственных площадок. Последние проходят в общеустановленном формате: в течение нескольких дней представители проверяющей компании инспектируют лаборатории, производственные и складские помещения, интервьюируют сотрудников и знакомятся с внутренней документацией. На основании проведенного аудита они предоставляют отчет, и при наличии замечаний производитель АФС готовит план корректирующих действий. «Активный Компонент» проходит от 6 до 12 аудитов в год, в том числе проверку Министерства промышленности и торговли РФ, и пока ни один из отчетов не содержал критических замечаний. Отдел контроля качества представлен аналитической лабораторией, расположенной на первой производственной площадке и оснащенной современным оборудованием: высокоэффективными жидкостными и газовыми хроматографами Shimadzu и Waters, капиллярными электрофорезами, лазерными дифракционными анализаторами размера частиц Mastersizer 3000, автоматическими титраторами Mettler Toledo, сушильными шкафами, автоматическими рефракто-

метрами и поляриметрами, плотномерами и другими приборами, позволяющими осуществлять полноценный контроль: от качества сырья и вспомогательных материалов до полупродуктов и готовых субстанций. На второй площадке расположена небольшая внутриводственная лаборатория, которая обеспечивает контроль качества полупродуктов, получаемых на данных участках завода. Микробиологические анализы выполняет сторонняя организация по договору.

– Как на Вашем предприятии решаются экологические вопросы? Как происходит утилизация отходов? Какие новые технологии ресайклинга используются? Вопрос вызван тем, что многие считают химический синтез вредным для окружающей среды производством.

Вопрос очень важный и правильный, ведь печальный опыт китайских производств наглядно показал последствия погони за рынком в ущерб экологическим решениям. Наш завод расположен рядом с прекрасным городом-музеем Пушкин, поэтому забота об окружающей среде – одна из приоритетных наших задач. Помимо регулярных проверок со стороны контролирующих органов мы всегда проводим свой экологический аудит. Санитарно-защитная зона предприятия составляет 100 м, но даже в этих пределах мы не допускаем никаких вредных выбросов, так как при строительстве очень большое внимание было уделено созданию технологии, препятствующей распространению побочных продуктов за пределы площадки. Сейчас на утилизацию части отходов у нас заключено соглашение со специальным полигоном, но мы уже проектируем систему реактивации, рециркуляции и уменьшения объема выбросов с использованием самого современного оборудования. Все это требует больших вложений, но мы понимаем, что эти затраты оправданы, и с помощью подобных

инструментов планируем уменьшить объемы вывозимых на полигоны отходов более чем в 10 раз.

– У Вас на предприятии используются передовые технологии и оборудование, а как Вы подбираете и готовите персонал для работы на нем? Есть ли у компании программы подготовки и стажировки кадров на зарубежных предприятиях?

Помимо классических методов привлечения персонала мы активно используем социальные сети, профессиональные сообщества, взаимодействуем с профильными учебными заведениями и, конечно, постоянно развиваем внутреннюю систему обучения, что позволяет сформировать пул высококлассных специалистов со всей России и даже из других стран. Ведущие сотрудники, отвечающие за наши методические ресурсы, имеют многолетний опыт чтения лекций, часто их приглашают для работы в экзаменационных комиссиях в вузах. Также совместно с сотрудниками Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета мы разработали программу профессиональной переподготовки по специальности «Аппаратчик производства АФС» и надеемся, что она позволит выпускать еще более квалифицированные кадры, готовые к работе на современном оборудовании. Стажировок на зарубежных предприятиях мы не проводим, однако наш завод регулярно принимает на стажировки учащихся ведущих университетов страны. Мы заинтересованы в том, чтобы одаренные студенты приходили к нам сначала на практику, а потом становились частью команды, и создаем для этого наилучшие условия. ■

Редакция журнала «Фармацевтическая отрасль» благодарит компанию «Активный Компонент» за возможность участия в интересном и познавательном пресс-туре.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

15 лет

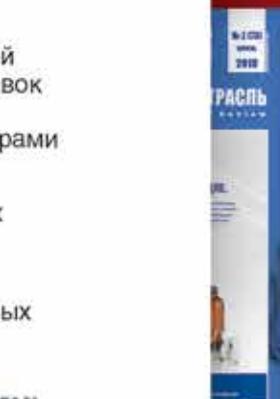
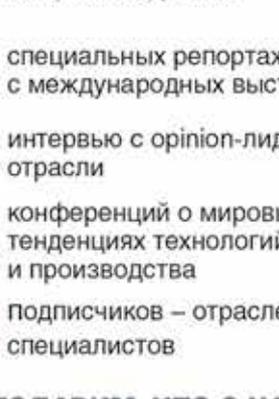
- 90+** выпусков журнала
- 70+** специальных репортажей с международных выставок
- 50+** интервью с opinion-лидерами отрасли
- 20+** конференций о мировых тенденциях технологий и производства
- 10K+** подписчиков – отраслевых специалистов

БЛАГОДАРИМ, ЧТО С НАМИ!
TO BE CONTINUED...



WWW.PROMOBOZ.COM WWW.PROMOBOZ.MOSCOW WWW.CPHEM.COM

[f](#) [in](#) #promoboz #cpchem



Контактная информация:

МЕТТЛЕР ТОЛЕДО СНГ
101000, г. Москва
Сретенский бульвар,
д. 6/1, с1, офис 6
Тел.: +7 (495) 777-70-77

Методы оптимизации химических реакций для исследований и масштабирования

Решения МЕТТЛЕР ТОЛЕДО позволяют повысить эффективность и результативность разработки безопасных, экологичных и прозрачных процессов, а также обеспечить их соответствие нормативным показателям в течение всего жизненного цикла оборудования.

Модернизация синтеза

Современные станции для химического синтеза EasyMax™ и OptiMax™ – отличные помощники при производстве сложных химических веществ. Управляемые условия реакции, возможность контроля множества параметров одновременно, полный сбор данных – все эти функции позволяют подробно документировать синтез и получать воспроизводимые результаты в короткие сроки.

► www.mt.com/ac-modernizesynthesis

Полное представление о ходе любых реакций

Путь реакции, используемой для получения сложных молекул, предельно важен. Программный пакет iC, предназначенный для установки на рабочих станциях МЕТТЛЕР ТОЛЕДО, поможет подробно разобраться в параметрах реакции. ПО облегчает сбор, обработку, интерпретацию и анализ данных реакций, а также составление протоколов.

► www.mt.com/ac-reactioninsight

Управление частицами

Традиционные методы исследования с помощью автономных приборов дают неполные сведения о характеристиках частиц, что приводит к снижению эффективности производства и качества продукта. Устройства ParticleTrack™ и EasyViewer™ регистрируют данные в режиме реального времени и контролируют процесс *in situ*, облегчая разработку процесса с правильным и предсказуемым результатом.

► www.mt.com/ac-controlparticles

Эффективная организация

Переход от традиционной дневной к круглосуточной работе над экспериментами позволяет ускорить разработку химических процессов. Благодаря использованию технологий автоматизации и стандартизации рабочих процессов компания сможет эффективнее управлять сбором данных во избежание задержек выхода продукта на рынок.

► www.mt.com/ac-transformproductivity

Культура безопасности

Ценные химические вещества часто производятся в экстремальных условиях. Глубокое понимание химии процесса становится необходимым условием для безопасного и стабильного синтеза. Устройства наподобие EasySampler™ не только автоматизируют проведение экспериментов, но и сокращают контакт операторов с опасными химическими веществами.

► www.mt.com/ac-cultureofsafety

От лаборатории к производству

Проектирование технологического процесса должно начинаться на ранних стадиях разработки, чтобы обеспечить безопасную и простую доставку жизненно важных химических веществ своевременным и экономически эффективным способом. Подход к проведению эксперимента, подразумевающий сбор максимального количества данных, позволит быстрее и тщательнее исследовать процесс в малых масштабах.

► www.mt.com/ac-labtoplant

Автоматизированные реакторы и приборы для анализа *in situ*

Реакторы, реакционные калориметры, устройства для отбора проб и наблюдения в режиме реального времени МЕТТЛЕР ТОЛЕДО для автоматизации химических процессов помогают ускорить химический синтез и масштабирование. Благодаря возможностям автономного наблюдения за ходом реакций в режиме 24/7, одновременной коррекции нескольких параметров и максимально полной регистрации данных в режиме реального времени и с помощью автономных приборов – это оборудование идеально подходит для быстрой и безопасной разработки химических процессов. □



ИК-Фурье-спектроскопия и мониторинг реакций in situ

Погружной зондовый ИК-Фурье-спектрометр ReactIR™ позволяет наблюдать химические реакции в режиме реального времени, определять их начало и конец, исследовать кинетику и механизмы протекания



Автоматизированная разработка процессов синтеза и производства

Автоматизированные химические реакторы EasyMax™ и OptiMax™ непрерывно контролируют и регистрируют все параметры реакции. Объемы реакторов – от 0,5 мл до 1 л



Автоматический отбор проб

Автоматический отбор проб происходит в условиях реакции с помощью устройства EasySampler™. Зонд прибора отлично подходит для процессов, чувствительных к кислороду и влаге или давлению, а также для процессов с использованием токсичных реагентов



Реакционная калориметрия

При исследовании реакций с помощью калориметров (например, EasyMax™ HFCal, OptiMax™ HFCal и RC1mx™) ученые получают данные, необходимые для масштабирования процессов и оценки их безопасности в контролируемых, точных и воспроизводимых условиях



Анализ размеров частиц и микроскопия в режиме реального времени

Измерение частиц непосредственно в ходе процесса дает полное представление о ключевых механизмах реакции. Устройства ParticleTrack™ и EasyViewer™ позволяют наблюдать за протеканием процесса безопасно даже при высоких показателях температуры и давления



Программное обеспечение iC

Возможность делать важные выводы о процессе на основе экспериментальных данных с помощью ПО iC. Инструменты iC помогают понять, как изменение параметров влияет на ход реакций и процессы, позволяют оптимизировать условия, упрощают сбор и обработку данных, а также обмен ими

Оценка условий хранения и процедуры обработки полиоксил касторового масла в качестве источника потенциальных критических свойств материала, относящихся к аспектам качества через разработку



Торстен Цех¹, Моника Хаберехт², Тиль Грюндлинг³, Бастиан Штаал³, Андреас Грюцке^{2,4}

¹БАСФ СЕ, Европейская Прикладная Лаборатория (PharmaSolutions), Людвигсхафен (Германия).

²БАСФ СЕ, Глобальный технический маркетинг и управление продуктами, Людвигсхафен (Германия).

³БАСФ СЕ, Экспертно-консультационный центр по аналитической работе, Определение структурных характеристик полимеров, Людвигсхафен (Германия).

⁴теперь в AbbVie Germany GmbH & Co., Process Engineering Sciences NCE, Людвигсхафен (Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Полиоксил касторовое масло (ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло) представляет собой неионный солюбилизатор и эмульгатор, получаемый при взаимодействии 1 моля гидрогенизированного касторового масла с 40 молями этиленоксида. Основными составляющими вспомогательного вещества являются гидроксистеарат глицерина и полиэтиленгликоля, которые вместе с полигликолевыми эфирами жирных кислот и глицерина образуют гидрофобную часть продукта. Гидрофильная часть состоит из полиэтиленгликолей и глицерина этоксилата.

Вспомогательное вещество описано во всех основных Фармакопеях:

- Британская Фармакопея: Hydrogenated Polyoxyl Cator Oil (гидрогенизированное полиоксил касторовое масло)
- Европейская Фармакопея: Macrogolglycerol Hydroxystearate (полиэтиленгликоля глицерингидростеарат)
- Фармакопея США – Национальный формуляр: Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло).

Полиоксил касторовое масло применяют преимущественно в качестве солюбилизатора и/или эмульгатора в жидких и мягких ле-

карственных формах для перорального и местного применения (например, LBDDS, SEDDS).

Поскольку полиоксил касторовое масло по своей природе содержит смесь различных химических веществ, оно не имеет четкой точки плавления, но плавится в довольно широком диапазоне от -16 до +26 °С.

Цель

Цель данного исследования – изучить потенциальную потребность в плавлении и гомогенизации продукта перед использованием. Соответственно в публикации обсуждено, возникают ли критические свойства материала (КСМ), если продукт не гомогенизирован перед отбором проб.

Материалы и методы

Полиоксил касторовое масло (Kolliphor® RH 40, BASF) испытывали в оригинальных коммерческих барабанах, каждый по 60 кг. Каждый барабан обрабатывали по-разному в соответствии со следующим описанием:

- **Барабан А: замороженный, не гомогенизированный**

Весь барабан замораживали при -18 °С и хранили при указанной температуре в течение 1 недели. Затем весь барабан разрезали на три части, что по-

зволило провести индивидуальное аналитическое исследование верхней, средней и нижней секций наполнителя для оценки его однородности.

- **Барабан В: расплавленный, не гомогенизированный**

Весь барабан расплавляли при 40 °С и хранили при указанной температуре в течение 1 недели. Затем барабан открывали и тщательно отбирали образцы наполнителя, представляющие верхнюю, среднюю и нижнюю секцию, чтобы предотвратить перекрестное перемешивание или гомогенизацию.

- **Барабан С: расплавленный, гомогенизированный**

Весь барабан расплавили при температуре 40 °С, а затем открыли. Наполнитель полностью интенсивно гомогенизировали (посредством перемешивания), затем отобрали образец и предоставили его для аналитического исследования в качестве эталона.

Кроме того, образцы (n=3) прошли испытание при качании. Полиоксил касторовое масло расплавляли при температуре 65 °С и выдерживали при 60 °С в течение 5 дней. По истечении этого периода

полученный продукт охлаждали для затвердевания при комнатной температуре и хранили в данных условиях в течение 24 ч. Весь цикл повторяли 20 раз. После этого образцы предоставляли для аналитического исследования, а результаты сопоставляли с исходными значениями.

Характеристики полиоксил касторового масла согласно фармакопейным статьям в действующих Фармакопеях: температура застывания, кислотное число, гидроксильное число, йодное число, значение омыления, содержание воды, а также сульфатной золы. Все указанные испытания проводили с применением фармакопейных методов.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Использовали аппарат DSC Q2000 V24.4 Build 116 и образцы массой от 8 до 9 мг. После быстрого охлаждения до -80 °С температуры плавления (T_m) определяли при скорости нагрева 20 К/мин (n=2) в диапазоне температур от -80 до +85 °С. Проводили два цикла, оценивали значения второго цикла (T_{m2}).

Эксклюзионная хроматография по размеру (ЭХР)

Разделение методом ЭХР выполняли на системе Agilent 1200 для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), состоящей из дегазатора растворителя, четвертичного насоса для сверхэффективной жидкостной хроматографии (СЭЖХ), автоматического пробоотборника, подогреваемого колоночного отделения, показателя преломления и УФ-детектора с переменной длиной волны. Калибровку проводили с использованием стандартов полиэтиленгликоля с низкой полидисперсностью (PolymerLabs).

Образцы растворяли в элюенте ЭХР, полученные растворы пропускали через шприцевой фильтр (ChromafilXtra PTFE, 0,20 мкм) перед введением (табл. 1).

Таблица 1. Параметры ЭХР и настройка	
Параметр	Описание
Колонки	1 предколонка SDV (8 x 50 мм, PSS GmbH). 3 колонки SDV (1'000 Å, 100'000 Å и 1'000'000 Å, каждая 8 x 300 мм, PSS GmbH)
Растворитель	Тetraгидрофуран (ТГФ, Merck Chromasolv)
Скорость потока	1 мл/мин
Температура	60 °С
Концентрация	2 мг/мл
Объем вводимой пробы	100 мкл

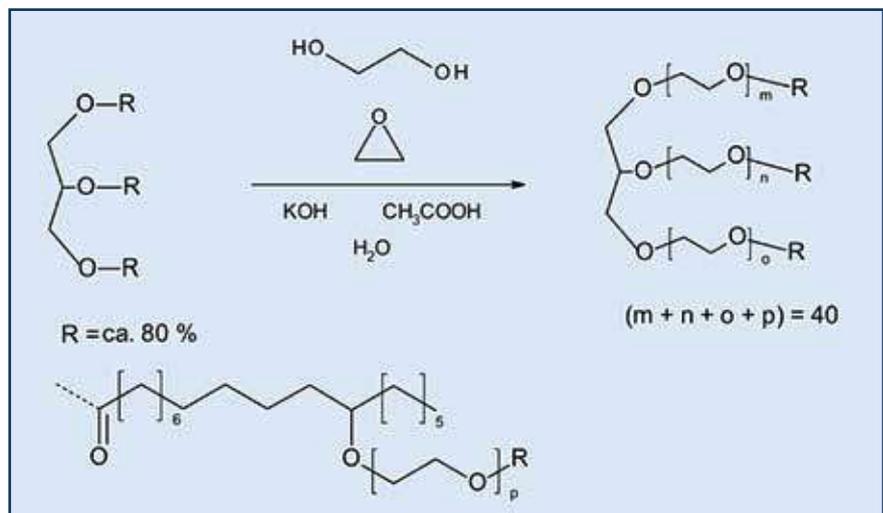


Рис. 1. Схема синтеза полиоксил касторового масла

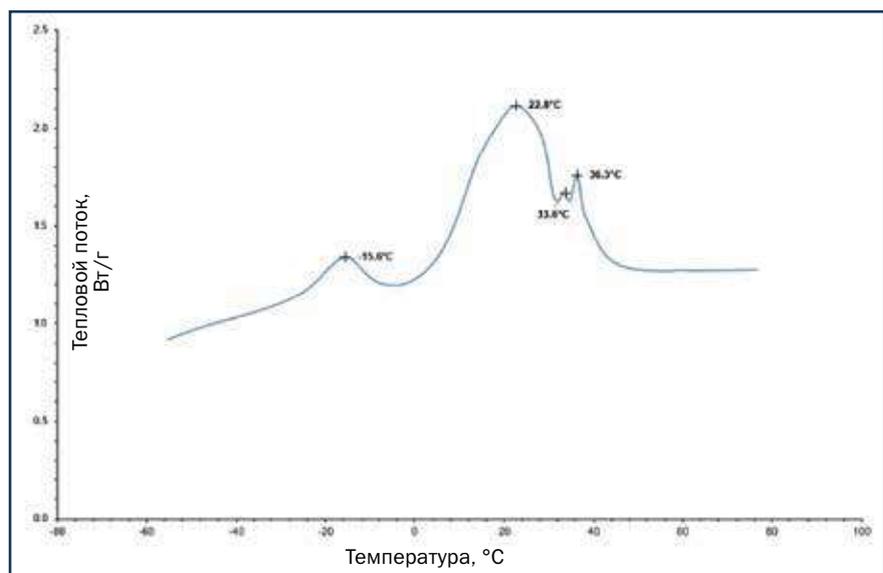


Рис. 2. Анализ гомогенизированного образца полиоксил касторового масла методом ДСК, показывающий различные точки плавления основного компонента

Таблица 2.
Температуры плавления (значения T_{m2}), определенные для различных образцов

Барабан	Образец	Температуры плавления (T_{m2}), °С				
	гомогенизированный образец	-15,6		+22,8	+33,6	+36,6
Барабан А	верхняя секция	-15,8		+18,3		
	средняя секция	-15,9	+12,1	+20,8		
	нижняя секция	-15,8	+12,5		+33,2	+36,4
Барабан В	верхняя секция	-16,2		+19,2		
	средняя секция	-16,3	+11,8	+18,2		
	нижняя секция	-15,9	+12,8		+31,6	+37,8
Барабан С	гомогенизированный	-16,2		+19,9	+33,5	+38,5

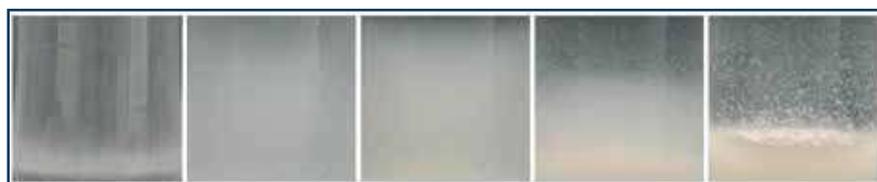


Рис. 3. Затвердевание полиоксил касторового масла при охлаждении от +40 °С до комнатной температуры (снижение температуры слева направо)

Таблица 3.
Результаты анализа методом время-пролетной ионизации лазерной десорбцией с использованием матрицы

Компонент	Содержание, %
Глицерин – Моно-(ПЭГ – 12 – гидроксистеарат)*	Ок. 20
Глицерин – Ди-(ПЭГ – 12 – гидроксистеарат)*	Ок. 12
Глицерин – Три-(ПЭГ – 12 – гидроксистеарат)*	Ок. 6
ПЭГ – 12 – гидроксистеарат	Ок. 7
ПЭГ	Ок. 18
Глицерин – ПЭГ	Ок. 35

Время-пролетная ионизация лазерной десорбцией с использованием матрицы

Спектры получали в режиме положительного отражателя на масс-спектрометре Bruker ultrafleXtreme MALDI. Образцы готовили методом растворения/измельчения, так как этот метод дает более воспроизводимые спектральные данные, чем приготовление жидких капель. Кончик шпателя с матрицей (транс-2-[3-(4-трет-бутилфенил)-2-метил-2-пропени-

лиден] малонитрил, DCTB) добавляли в небольшую агатовую ступку вместе с ок. 10 мкл раствора NaCl (0,1 моль/л в H₂O).

Матрицу и солевой раствор измельчали до получения мелкозернистой пасты. Впоследствии добавляли ок. 10 мкл раствора образца (10 мг/мл в ТГФ) и смесь измельчали еще в течение нескольких секунд. Пасту наносили в виде очень тонкой пленки на стальную шлифованную мишень с помощью пластикового шпателя.

Результаты и обсуждение

Полиоксил касторовое масло – это продукт на натуральной основе, полученный посредством химической реакции гидрогенизированного касторового масла с этиленоксидом (рис. 1). Конечное вспомогательное вещество состоит из нескольких различных компонентов. Разнообразие составляющих компонентов продукта обуславливает его превосходные функциональные возможности в качестве солюбилизатора. С точки зрения критериев качества через разработку, КСМ могут возникнуть из-за различий в целостности или однородности продуктов.

Следовательно, как показывает анализ методом ДСК, наличие нескольких компонентов продукта приводит к широкому диапазону температур плавления продукта – от -16 до +26 °С (рис. 2). Точка плавления одного компонента при температуре около -16 °С является основным условием полутвердого вида продукта в условиях окружающей среды. При температуре около +26 °С основная фракция плавится/затвердевает, что соответствует верхнему пределу диапазона плавления, указанному в литературе. Продукт выглядит постоянно жидким во время хранения при температуре выше +26 °С. Однако анализ методом ДСК свидетельствует о наличии также компонентов с более высокой температурой плавления, которые плавятся в диапазоне температур от +33 до +38 °С.

Предполагая, что разные температуры плавления представляют разные основные компоненты продукта, однородность можно оценить с помощью анализа методом ДСК. Для этого из различных секций барабанов взяли образцы для испытания с помощью метода ДСК (табл. 2). Оба аспекта, отсутствие пика плавления или менее выраженное начало, могут указывать на то, что соответствующий компонент либо не содержится, либо просто присутствует в более низкой концентрации.

Результаты, полученные при использовании гомогенизированного барабана С, соответствовали температурам плавления, определенным

для эталонного образца (рис. 2), что свидетельствует о надлежащей однородности продукта.

По-другому выглядят результаты для барабана А и барабана В. В процессе замораживания фракции, имеющие более высокую температуру плавления, сначала затвердевают и начинают оседать в оставшемся жидком продукте. Это можно увидеть, если налить полиоксил касторовое масло в стеклянную колбу при температуре 40 °С, а затем дать ей остыть (рис. 3).

Из-за этого осаждения компоненты с более высокой температурой плавления сосредотачиваются в нижней секции барабана. Учитывая это, продукт следует расценивать как неоднородный во время хранения при комнатной температуре.

Результаты, полученные при использовании барабана В, показывают, что после плавления разделение компонентов сохранилось. Простое плавление без перемешивания продукта не приводит к достижению его однородности.

Анализ методом ЭХР может быть использован для доказательства того, что разделение основано на вариации молекулярной массы компонентов продукта. В диапазоне относительной молекулярной массы около 1000 г/моль можно обнаружить вариацию в зависимости от секции барабана, из которой был взят образец (рис. 4).

Эти результаты подтверждены данными матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией. Различия в образцах ясно указывали на различный состав фракций продукта (рис. 5). Данные время-пролетной ионизации лазерной десорбцией с использованием матрицы могут помочь понять химическую природу этих фракций (рис. 6 – 8).

Продукты, перечисленные в табл. 3, являются наиболее вероятными компонентами.

В отпечатке матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией масс-спектральные интенсивности отображаются на графике как функция длины цепи и функциональной группы, а

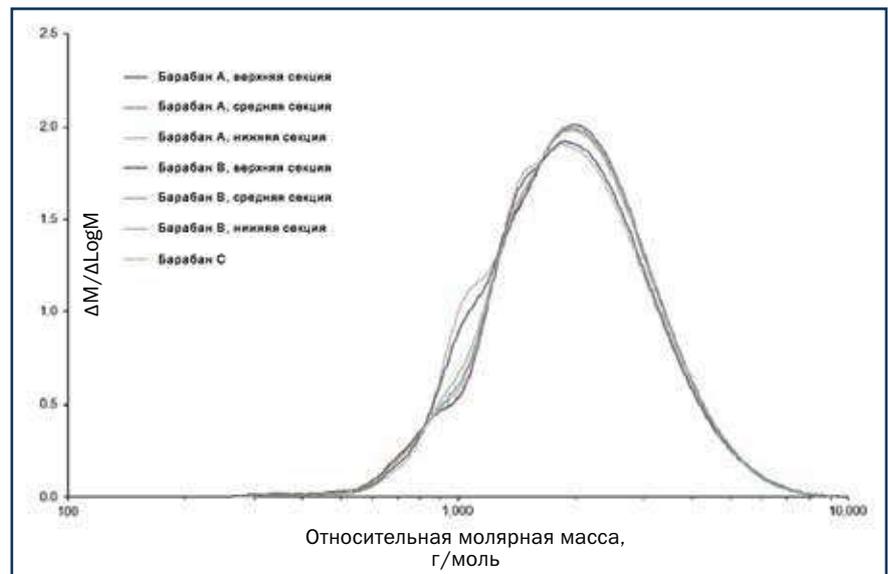


Рис. 4. Анализ методом ЭХР, показывающий вариацию компонентов продукта при относительной молярной массе около 1000 г/моль

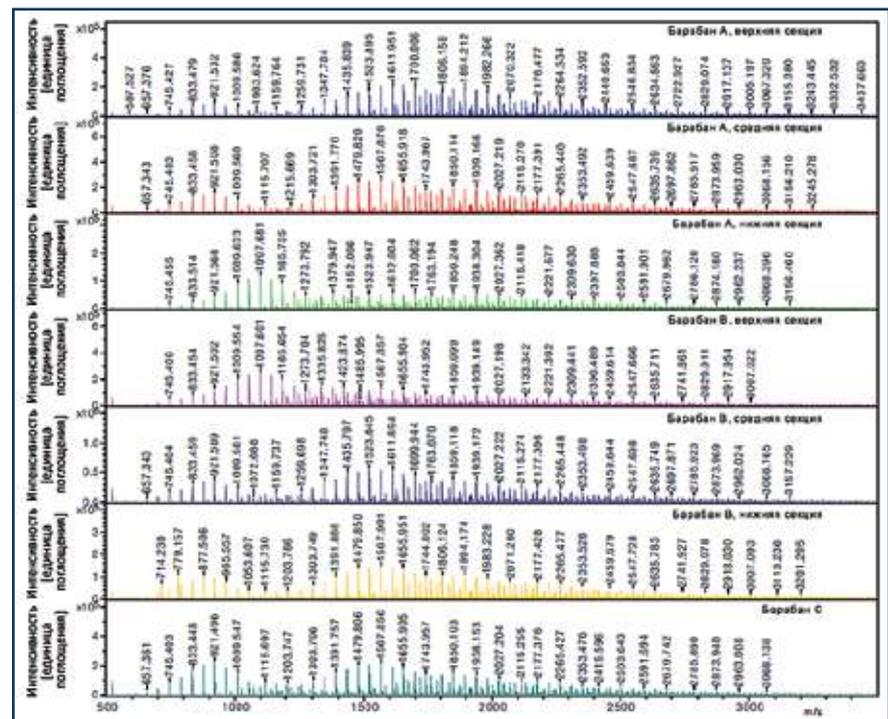


Рис. 5. Спектр матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией (+) ($m/z=500 - 3500$)

не отношения массы к заряду. Хотя отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией не является абсолютным количественным представлением состава образца, он позволяет проводить полуколичественное сравнение изменений от серии к се-

рии в сложных многомерных распределениях гомологов, регулирующих продукты такого типа.

Состав различных образцов визуально отображен на диаграммах. Сине точки представляют разновидности, состоящие из глицерина, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и гидроксистеарино-

Таблица 4.
Результаты испытания при качании в сравнении со средними коммерческими сериями (n = 30), среднее значение (\pm CO)

Испытание	Среднее значение*	Начало	Образец 1	Образец 2	Образец 3
Температура застывания, °С	24 (\pm 1)	24	25	25	25
Кислотное число, мг КОН/г	0,1 (\pm 0,1)	0,1	0,3	0,3	0,3
Гидроксильное число, мг КОН/г	71 (\pm 1)	71	72	72	72
Йодное число, г л ² /100 г	0,3 (\pm 0,1)	0,3	0,3	0,3	0,3
Число омыления, мг КОН/г	54 (\pm 1)	54	54	54	54
Вода, г/100 г		1,0	0,8	0,8	0,8
Сульфатная зола, г/100 г			0,18	0,19	0,18

вой кислоты, тогда как зеленые – отображают разновидность, состоящие только из ПЭГ и гидроксистеариновой кислоты. На оси Y показано количество звеньев стеариновой кислоты, содержащихся в одной молекуле (молекулы: неэтерифицированные, моно-, ди-, три- и тетраэфир, обозначенные увеличивающимся значением шкалы Y). Хорошо видно, что в смеси продуктов присутствуют частицы, содержащие до четырех групп гидроксистеариновой кислоты.

Сравнение различных диаграмм отпечатков матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией четко визуализирует различия в проанализированных образцах. Эти различия наиболее отчетливо видны при сравнении верхней и нижней секций барабана А. Нижняя фракция показывает заметное большее количество свободного ПЭГ (зеленые точки на оси X без гидроксистеариновой кислоты). Это обогащение свободного ПЭГ нельзя увидеть ни в верхних фракциях, ни в образцах гомогенизированного барабана.

Таким образом, фракция ПЭГ явно указывает на неоднородность, возникающую при затвердевании. Более того, температура плавления свободного ПЭГ совпадает с результатами дифференциальной сканирующей калориметрии при температурах плавления выше 30 °С.

На основании всех вышеизложенных аналитических результатов настоятельно рекомендовано плавить и гомогенизировать продукт каждый раз перед отбором его части.

При многократном плавлении продукта важно понимать, влияет ли повторяющаяся процедура плавления и

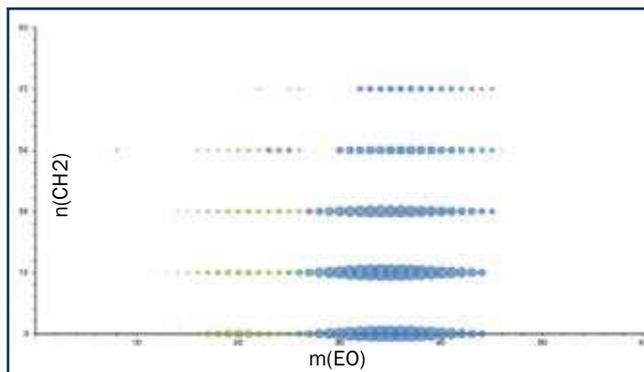


Рис. 6а. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана А (верхняя секция)

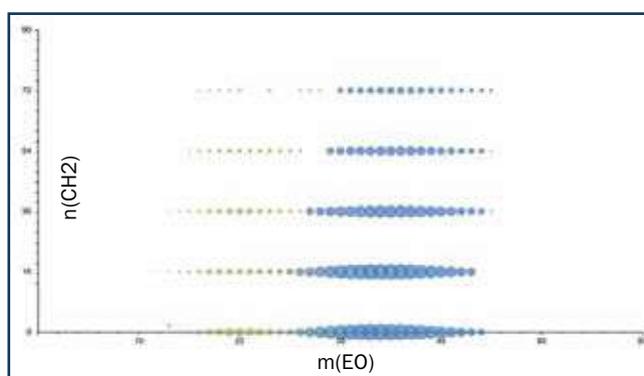


Рис. 6б. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана А (средняя секция)

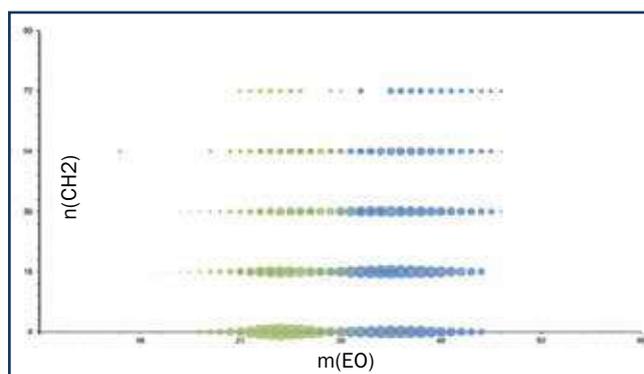


Рис. 6с. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана А (нижняя секция)

затвердевания на его качество. Таким образом, гомогенизированные образцы подвергали испытанию при качании, состоящему из 20 циклов плавления и замораживания, с последующим испытанием на соответствие спецификации продукта. Результаты четко показали, что указанная процедура обращения не влияет на качество/стабильность продукта (табл. 4).

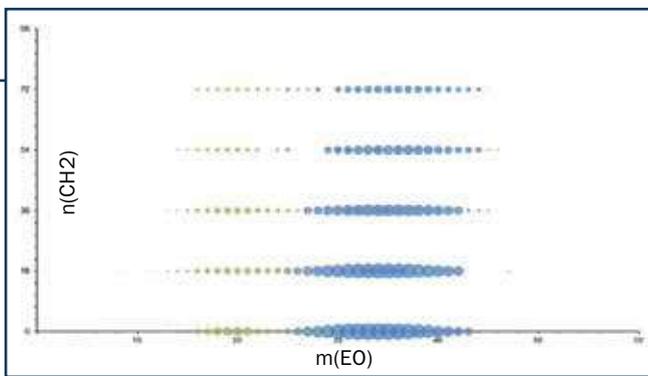


Рис. 7а. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана В (верхняя секция)

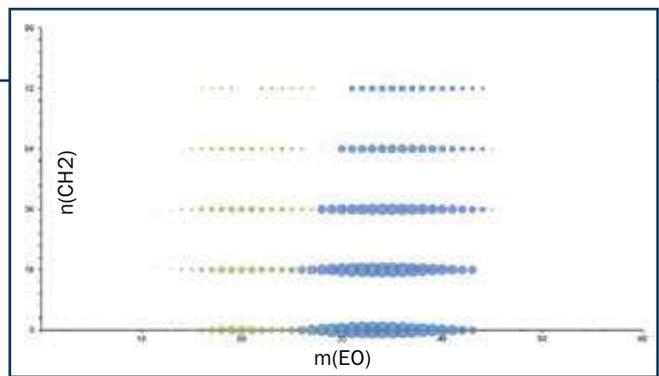


Рис. 7б. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана В (средняя секция)

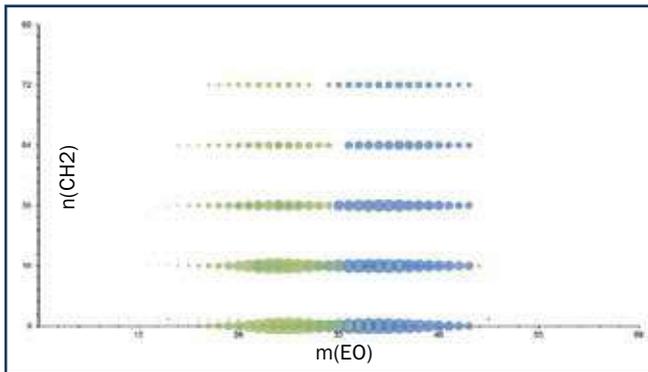


Рис. 7с. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана В (нижняя секция)

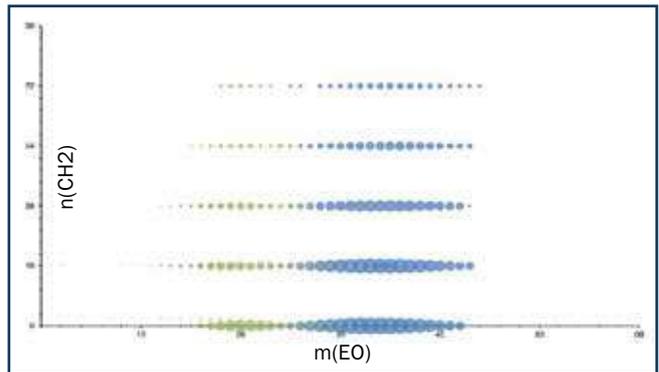


Рис. 8. Отпечаток матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с масс-спектрометрией для барабана С

Заключение

Полиоксил касторовое масло содержит смесь различных химических веществ, что обуславливает довольно широкий диапазон плавления продукта – от -16 до +26 °С. При повышении температуры продукта в указанном диапазоне все химические компоненты переходят из твердого состояния в жидкое в зависимости от своей химической природы (например, молекулярной массы). Однако простое плавление не позволяет получить однородный продукт.

Однородности можно достичь только при условии интенсивного перемешивания всего продукта. Поскольку продукт часто используют в качестве солюбилизатора (например, LBDDS, SEDDS), обязательным является надежное включение всех его компонентов в одинаковом соотношении. Только правильная процедура предотвращает создание КСМ.

Следовательно, перед отбором части продукта из барабана весь материал необходимо расплавить и гомогенизировать с помощью подходящей мешалки. Повторное плавление не влияет на качество продуктов и его можно выполнять без каких-либо проблем. Для упрощения обработки требуемые количества могут быть взяты из расплавленного и гомогенизированного барабана и дозированы точно в количествах, необходимых для последующего процесса. Согласно последнему подходу плавление не требуется, если процедура обработки гарантирует, что все количество материала будет перенесено в последующий процесс.

Следует избегать отбора части твердого материала. Затвердевший продукт не может быть гомогенизирован и не затвердевает однородным образом. ■

Представлено на:
6-м Симпозиуме по качеству через разработку;
21 марта 2018 г.;
Университет Де Монфор, Лестер (Англия).



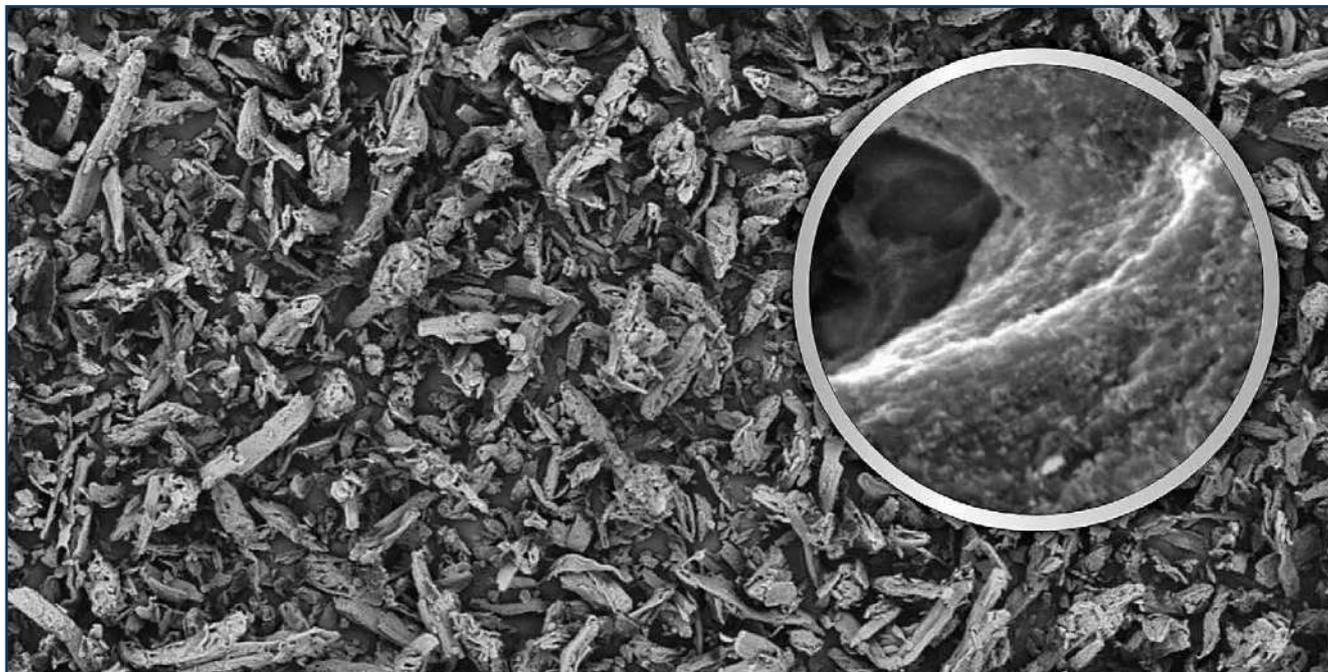
Контактная информация:

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

PROSOLV® SMCC

Высокофункциональное вспомогательное вещество



Введение

Вспомогательные вещества играют важную роль в разработке таблеток и капсул для системы здравоохранения.

По мере разработки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и производственных процессов возрастает потребность в на-

полнителях с более широкими функциональными возможностями.

Более 25 лет назад компания **JRS PHARMA** разработала новый высокофункциональный наполнитель **PROSOLV® SMCC** с улучшенными характеристиками для современных высокоскоростных процессов производства таблеток.

PROSOLV® SMCC предлагает решения проблем, с которыми часто сталкиваются производители традиционных связующих средств: низкая насыпная плотность, неудовлетворительная сыпучесть, недостаточная прессуемость, нарушения адгезии и чувствительность к лубрикантам.

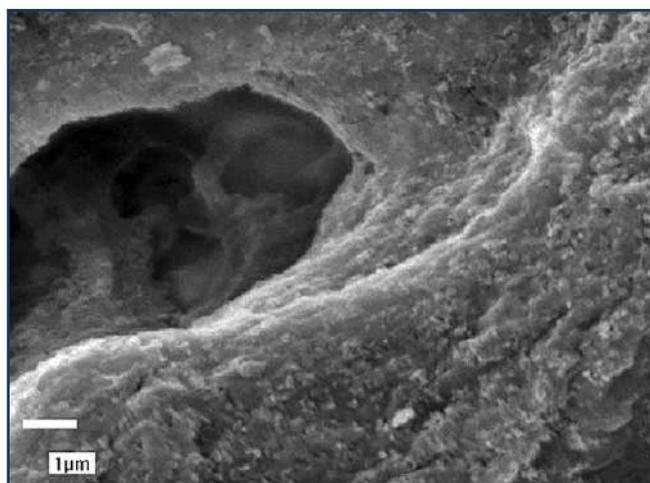


Рис. 1. **PROSOLV® SMCC 90**.

На снимках РЭМ с большим увеличением показаны частицы ККД, покрывающие поверхность и поры МКЦ

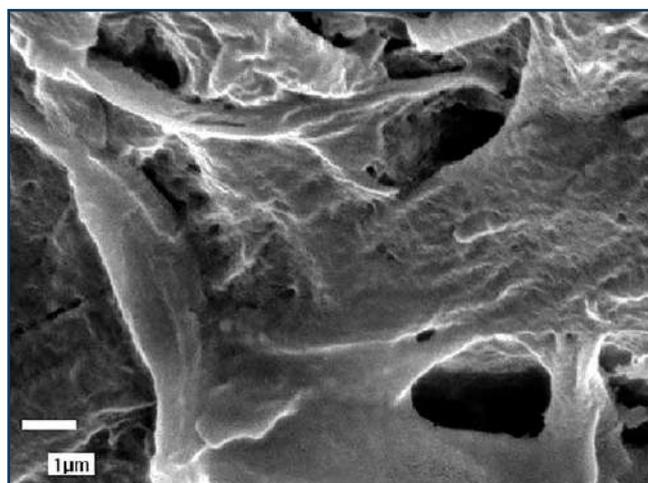


Рис. 2. Традиционная МКЦ



Рис. 3. 5-кратное увеличение удельной поверхности



Рис. 4. PROSOLV® SMCC обеспечивает превосходную сыпучесть и прочность таблеток по сравнению с МКЦ VIVAPUR®

PROSOLV® SMCC 50 LD

Лучшее связующее вещество в своем классе.

PROSOLV® SMCC 50

Рецептуры, для которых важны оптимальная пресуемость и хорошая сыпучесть.

PROSOLV® SMCC 90

Рецептуры, в которых требуется баланс сыпучести и пресуемости.

PROSOLV® SMCC HD 90*

Рецептуры, которым необходимы оптимальная сыпучесть и связывание. Эта марка демонстрирует лучшее время дезинтеграции.

PROSOLV® SMCC 90 LM

Качество соответствует таковому PROSOLV® SMCC 90 и имеет более низкое влагосодержание (<3%).

*Для марки PROSOLV® SMCC HD 90 низкое влагосодержание доступно по запросу.

PROSOLV® SMCC решает эти задачи и предлагает дополнительные преимущества.

Физические свойства PROSOLV® SMCC

- Белый, легкосыпучий порошок
- Высокая степень белизны
- Практически не растворим в воде, ацетоне и безводном этаноле
- Химически инертный
- Высокая пресуемость
- Превосходная текучесть
- Повышенные смазывающие характеристики
- Улучшенные свойства смешивания
- Удельная площадь поверхности в пять раз больше по сравнению с таковой традиционной микрокристаллической целлюлозы (МКЦ)

- Использование не содержащего пыли коллоидного кремния диоксида повышает безопасность персонала.

Воздействие технологии PROSOLV®

Совместная обработка МКЦ с коллоидным кремния диоксидом (ККД) по технологии PROSOLV® способствует однородному распределению частиц ККД по всему продукту и по поверхности частиц МКЦ.

При малом увеличении обычная МКЦ и силикатированная МКЦ очень похожи с точки зрения размера и формы частиц.

Однако при большом увеличении электронная микроскопия выявляет различия в микроструктуре силикатированной МКЦ PROSOLV® SMCC (рис. 1) и обычной МКЦ (рис. 2).

Силикатирование делает порошок более рыхлым. Следовательно, он обеспечивает гораздо лучшую сыпучесть порошка по сравнению с традиционными марками МКЦ с теми же размерами частиц, что способствует повышению производительности благодаря большей скорости таблетирования.

По сравнению с традиционной МКЦ уникальная структура поверхности PROSOLV® SMCC обеспечивает превосходную гомогенность смеси и однородность состава даже для малых доз микронизированных АФИ.

Наконец, PROSOLV® SMCC имеет в 5 раз большую площадь поверхности, тем самым улучшая связующие свойства МКЦ (рис. 3). Это делает PROSOLV® SMCC идеальным выбором для рецептур с высокой дозировкой для прямого прессования и компактирования.*

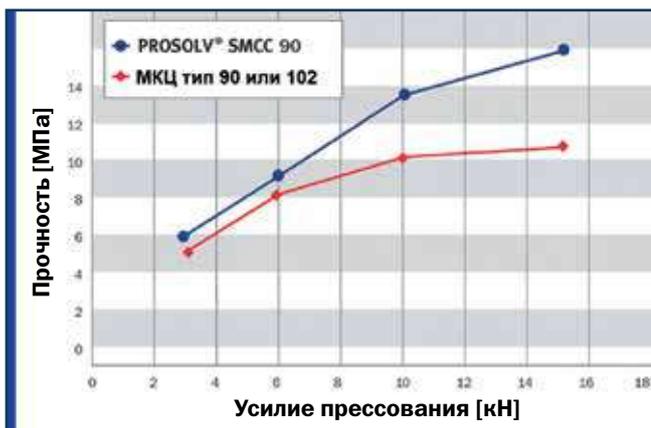


Рис. 5. Сравнение параметров прессования **PROSOLV® SMCC** и обычной МКЦ с одинаковым размером частиц

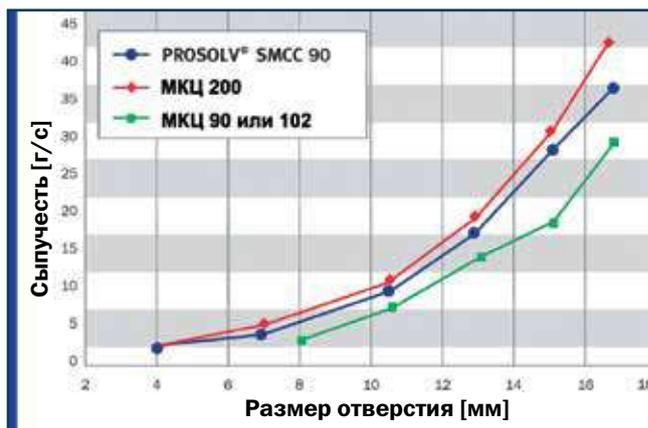


Рис. 6. Сравнение параметров сыпучести **PROSOLV® SMCC** и различных типов обычной МКЦ

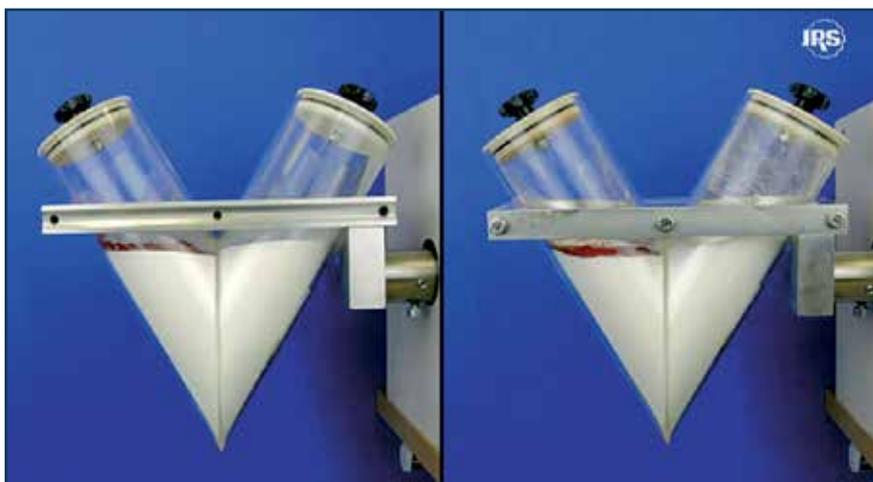


Рис. 7а. **PROSOLV® SMCC** (слева) и **VIVAPUR®** перед смешиванием с эталонным веществом железа оксид красный

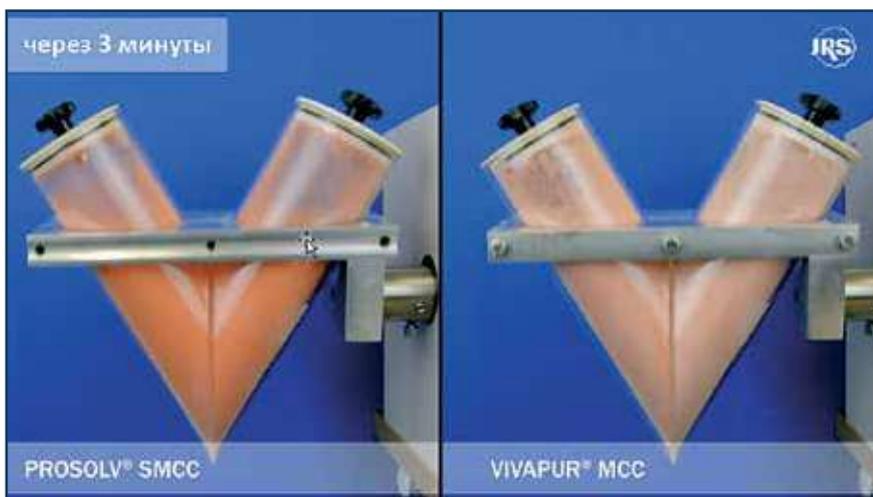


Рис. 7б. **PROSOLV® SMCC** (слева) и **VIVAPUR®** через 3 мин после смешивания с эталонным веществом железа оксид красный

Преимущества различных марок **PROSOLV® SMCC**

Широкий ассортимент марок **PROSOLV® SMCC** обеспечивает идеальное решение для самых сложных рецептур (рис. 4).

Преимущества **PROSOLV® SMCC**

PROSOLV® SMCC создает уникальные технические и производственные преимущества на протяжении всего жизненного цикла продукта, в том числе:

- быстрая разработка рецептур;
- отсутствие пыли;
- высокая сыпучесть;
- более прочные таблетки благодаря лучшей прессуемости;
- требуется меньше наполнителей при более низких дозировках;
- меньший размер таблеток;
- улучшенные характеристики смешивания;
- лучшая однородность;
- повышение скорости дезинтеграции;
- увеличенная производительность при производстве.

Типичное снижение содержания вспомогательных веществ при использовании **PROSOLV® SMCC**.

Рецептуры, в которые входит **PROSOLV® SMCC**, обычно требуют меньшего количества вспомогательных веществ, в том числе:

- на 30 – 50% меньше МКЦ/связующих;



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

- на 25 – 50% меньше лубрикантов;
- на 25 – 50% меньше разрыхлителей;
- не требуется кальция гидрофосфат;
- нет необходимости в дополнительном использовании ККД.

Функциональные преимущества

PROSOLV® SMCC имеет на 30 – 50% лучшую прессуемость, чем МКЦ. Он связывает АФИ с плохой прессуемостью, обеспечивает превосходную прессуемость при высоком содержании лекарственных веществ и отлично подходит для компактирования (рис. 5).

Объемный поток

PROSOLV® SMCC предлагает для таблетированных лекарственных форм баланс между лучшими в своем классе прессуемостью и сыпучестью. В дополнение к превосходной прессуемости силикатирование обеспечивает сыпучесть, сопоставимую с таковой МКЦ с удвоенным размером частиц (рис. 6).

Однородность смеси

На рис. 7а и 7б показаны **PROSOLV® SMCC 90** и **VIVAPUR® 102** до и после смешивания с красителем железа оксид красный.

В обоих случаях достигается хорошая однородность смеси.

Тем не менее смесь с **PROSOLV®** демонстрирует гораздо более высокую интенсивность цвета, чем соответствующая смесь с МКЦ.

Этот эффект связан с большей удельной площадью поверхности СМКЦ, которая способствует смешиванию, а, следовательно, и однородности состава для мелкодисперсных частиц АФИ.

Практический пример:

Уменьшение размера таблетки для более высокой дозировки лекарств

Сложности рецептуры

Данная рецептура с 19 активными веществами, включая растительные компоненты, требовала больших количеств как МКЦ, так и кальция гидрофосфата для достижения приемлемой прессуемости, но при этом имела значительное расслоение, низкую однородность состава и плохую сыпучесть. Из-за множества компонентов и большого объема наполнителей размер полученной таблетки также превышал заданные параметры.

Результаты изменения рецептуры

В результате использования **PROSOLV® SMCC** исчезла необходимость в добавлении кальция гидрофосфата. Достигнуты улучшенные показатели прессуемости, расслоения и однородности состава, а масса таблеток уменьшилась на 33%. Благодаря лучшим характеристикам сыпучести и улучшенному смешиванию

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ 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 Коловидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

НОСИТЕЛИ

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической
Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные пеметы, 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 пленочных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных
пленочных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

NEW

VIVAPHARM® PVA

Поливиниловый Спирт

ЗАГУСТИТЕЛИ - СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и
Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

NEW

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Кальция

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates

Альгиновая Кислота

NEW

VIVAPHARM® Pectins

Пектины

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA

ProJect

CELONIC

www.jrspharma.com

JRS PHARMA **JRS** **FAMILY**
The Global Excipient Maker A Member of the JRS Group

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

000 «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

Таблица 1.
Сравнение рецептур с МКЦ/кальция гидрофосфатом и **PROSOLV® SMCC**
Низкая насыпная плотность, рецептура с большим числом АФИ

Рецептура с МКЦ/ДФК	PROSOLV® SMCC Рецептура
20% МКЦ 20% ДФК	7% PROSOLV® SMCC 90 ДФК не требуется
Низкая прессуемость	7% PROSOLV® SMCC 90 ДФК не требуется
Чрезмерная масса таблетки >1800 мг	Превосходное компактирование таблеток <ul style="list-style-type: none"> • Твердость 90 – 120 Н • Истираемость 0,08%
Низкая насыпная плотность Плохая сыпучесть активных веществ	Достигнута целевая масса <1300 мг
Значительное расслоение активных веществ <ul style="list-style-type: none"> • Мелкодисперсные частицы находятся на поверхности смеси 	Рецептура без расслоения <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшено отделение мелкодисперсных частиц • Относительное стандартное отклонение (RSD) массы таблетки <2%
 <p>1080 мг АФИ 720 мг наполнитель/ связующее</p> <hr/> <p>1800 мг</p>	 <p>1080 мг АФИ 80 мг PROSOLV® SMCC</p> <hr/> <p>1160 мг</p>

Таблица 2.
Исследованные рецептуры
Рецептура

Ингредиент	Массовая доля			
	RLD	A	B	C
АФИ	<5	<5	<5	<5
Лактоза	~65			
МКЦ	~20		~56	
PROSOLV® SMCC HD 90		~55	~37	>95
PROSOLV® SMCC 50		~36		
ККД	~9			
Натрия кроскармеллоза		~2		
Тальк	<0,6	<5		
Магния стеарат	>0,4	>0,4	>0,4	<0,4

RLD – референтный препарат
SMCC – силикатированная МКЦ
RSD – относительное стандартное отклонение

АФИ – активный фармацевтический ингредиент
А,В – пробная рецептура
С – окончательная рецептура

Таблица 3. Окончательная рецептура показала превосходную однородность состава на протяжении всего процесса таблетирования
Рецептура С, анализ однородности состава

Время	∅ – Извлечение, % (n=10)	RSD, %
Начало	98,6	0,5
Середина	97,1	0,5
Конец	98,7	1,2

нию увеличилась скорость таблетирования и повысилась эффективность производства.

Преимущества и эффективность производства

- Значительно уменьшено использование связующих веществ
- Полностью исключено использование кальция гидрофосфата
- Масса таблетки снижена на 33%
- Улучшены технологические характеристики
- Улучшена однородность содержимого таблеток
- Повышена эффективность производства, увеличено количество таблеток в партии

Практический пример: Упрощение разработки рецептуры низкодозированного структурообразующего активного вещества

Сложности рецептуры

Проблема этой рецептурной таблетированной лекарственной формы с низкой дозировкой одного активного вещества состоит в агломерации АФИ, при которой затрудняется смешивание и не обеспечивается однородность состава. Достижение успешных результатов было затруднено еще и тем, что был выбран процесс производства таблеток с прямым прессованием.

Результаты изменения рецептуры

Используя прогрессивную стратегию изменения рецептуры, ученые

Таблица 4. Регуляторный статус	
Страна	Регуляторный статус
Бразилия	Силикатированная МКЦ (NF, Ph. Eur.). ККД (Ph. Eur.) МКЦ и ККД внесены в список веществ, разрешенных к применению в пищевой промышленности
Канада	Силикатированная МКЦ. МФП НФ 2006-116 с Министерством здравоохранения Канады. МКЦ и ККД разрешены в качестве пищевых добавок в Правилах по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения Канады
Китай	Силикатированная МКЦ. Теперь доступен Перечень веществ, обязательных к декларированию Фармакопеи КНР. Китайский МФП был представлен в конце 2018 г.
Европа	МКЦ (Ph. Eur.) ККД (Ph. Eur.) Предстоящая фармакопейная статья по совместно обрабатываемым вспомогательным веществам МКЦ, E 460 ККД, E 551
Япония	Силикатированная МКЦ, вспомогательные вещества в Фармакопее Японии
США	Силикатированная МКЦ. СМКЦ НФ указан в Базе данных по неактивным компонентам FDA, мастер-файл препарата № 12150. МКЦ и ККД в целом признаны безопасными и указаны в Перечне пищевых добавок FDA и справочнике FDA «Everything Added to Food in the United States» (EAFUS)

разработали низкодозовую рецептуру для прямого прессования, подходящую для производства зависимых от дозы прочных таблеток с превосходной однородностью состава. Число наполнителей было сокращено с пяти до двух. Во время масштабирования также уменьшилась необходимость в использовании лубрикантов.

Преимущества и эффективность производства

- Сокращенное число используемых наполнителей
- Быстрая и простая разработка рецептур
- Упрощенный процесс производства
- Сокращенные сроки производства
- Улучшенная однородность состава.

Нормативная информация

PROSOLV® SMCC – агломерированный композит из МКЦ (Ph. Eur., USP-NF, JP) и ККД (Ph. Eur., USP-NF, JP) легкая безводная кремниевая кислота. Он включен во второе дополнение к NF 27, Фармакопею Японии и перечислен в Базе данных по неактивным ингредиентам (IID) на веб-сайте Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) как утвержденный ингредиент в заявках на регистрацию нового лекарственного средства (NDA). **PROSOLV® SMCC** имеет одобрения регулирующих органов на всех основных рынках, в том числе в США, Европе, Японии, Мексике, Австралии, Индии и Китае. Имеются TUP, QbD и первичный анализ примесей.

Упаковка, образцы и хранение

Хранение

Хранить в оригинальной упаковке. Защищен от избыточного тепла и влаги. Вскрытая упаковка должна быть закрыта или хранить ее следует таким образом, чтобы обеспечить защиту продукта, аналогичную оригинальной.

Упаковка

Доступно в мешках, бочках и биг-бэгах.

Доступны размеры образцов в упаковках 400 г и 2 кг.

Высокая надежность поставок, гарантированная многочисленными производственными площадками GMP, расположенными на двух континентах.

Практические примеры

Практические примеры и примеры рецептур предоставляются по запросу. Для получения дополнительной информации свяжитесь, пожалуйста, с вашим торговым представителем или посетите сайт www.jrspharma.com. □



Контактная информация:

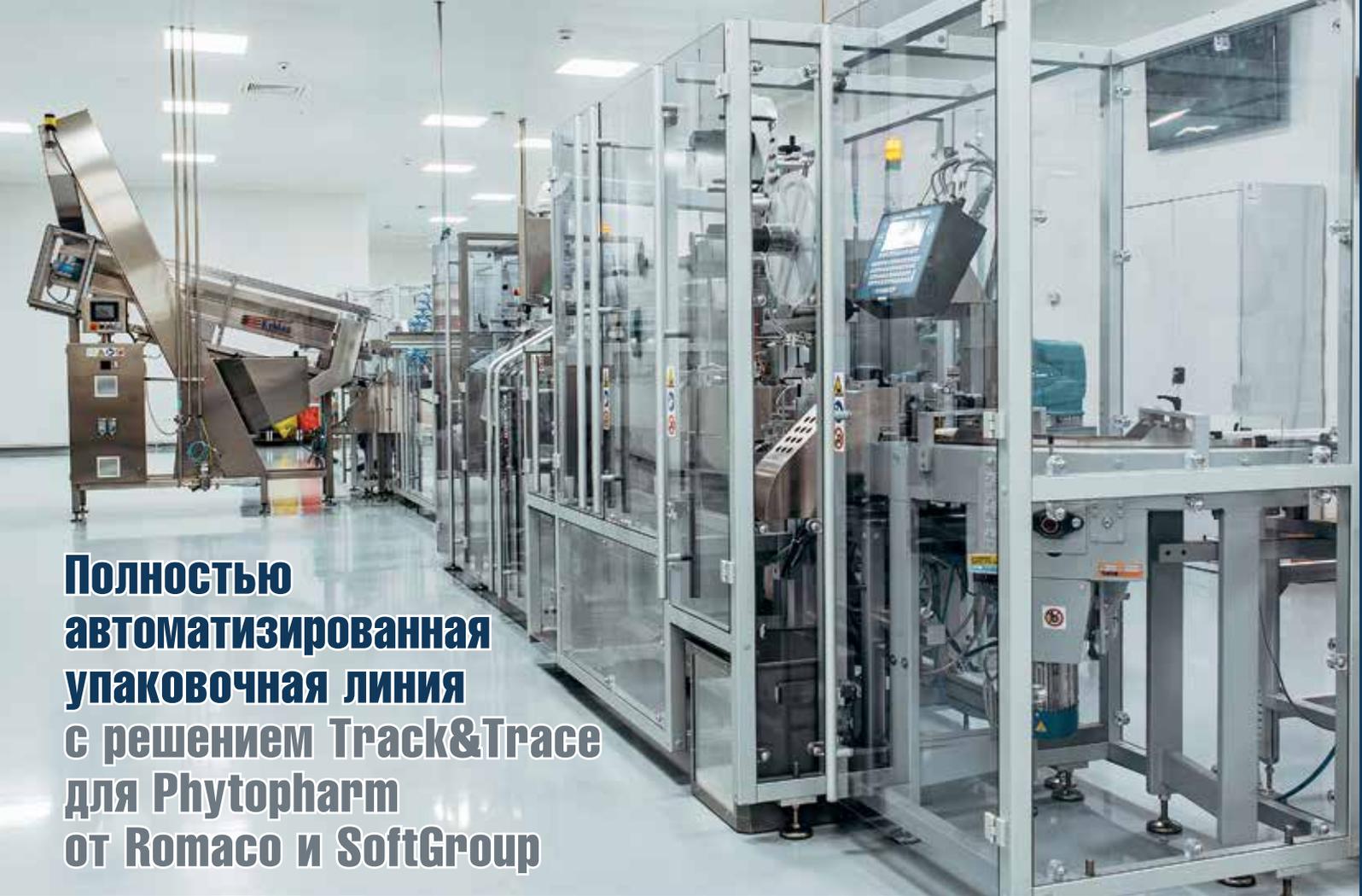
ООО «Реттенмайер Рус»

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





Полностью автоматизированная упаковочная линия с решением Track&Trace для Phytopharm от Romaco и SoftGroup

Рhytopharm Kłęka S.A. входит в холдинг The Nature Network® как подразделение, базирующееся в Польше. Эта высокотехнологичная фармацевтическая компания производит активные фармацевтические субстанции (АФС) и препараты на растительной основе, которые используются в процессе производства лекарственных средств и биоактивных пищевых добавок, а также готовой продукции, изготовленной в основном из природного сырья. Phytopharm Kłęka S.A., признанная одной из самых продвинутых производственных компаний в стране, поставляет высококачественные продукты на европейский и российский рынки.

Современный производственный объект достигает целей крупносерийного производства за счет внедрения автоматизированных процессов высокого уровня на предприятии с использованием инновационных программных технологий и самого современного оборудования. Чтобы соответство-

вать наиболее строгим на данный момент требованиям Track&Trace (российским нормам), Phytopharm Kłęka S.A. оснащает свое производство полностью автоматизированной упаковочной линией с решением Track&Trace от Romaco и SoftGroup – выигрышной комбинацией высокоэффективного оборудования и высоконадежного программного обеспечения (ПО).

Phytopharm Kłęka S.A. действует на рынке с 1949 г., начав свою деятельность в качестве производителя и продавца растительного сырья. В настоящее время компания предлагает своим заказчикам фирменную готовую продукцию, а также услуги подрядного производства, такие как приготовление лекарственной формы, поставка сырья, производство АФС и выпуск готового препарата в жидкой форме. Кроме того, Phytopharm Kłęka S.A. предлагает услуги по получению регистрационных свидетельств.

В 2019 г. компания ввела в эксплуатацию новое современное

фармацевтическое отделение herbafin®, оснащенное высокоскоростной полностью автоматизированной непрерывной линией наполнения, производительность которой составляет до 40 млн упаковок в год.

Полный набор автоматике для максимальной эффективности

Внедрение высокоавтоматизированных производственных и упаковочных процессов является одним из главных приоритетов высшего руководства Phytopharm Kłęka S.A. Компания выбрала полностью автоматизированную линию производства и упаковки с процессами сериализации и агрегации для достижения максимально высокой производительности. Этот весьма специфический спрос был удовлетворен с минимальными затратами благодаря приобретению оборудования Romaco и ПО SoftGroup.

Данная комбинация обеспечивает компании Phytopharm Kłęka S.A. полной линией неасептического розлива жидкостей, укупорки, эти-

кетирования, картонажи и упаковки в коробки сиропов от Romaco (автоматическая разгрузочная машина для бутылок, секционная воздуходувка, разливающая машина Masofar LF 200, укупорочная и этикетировочная машины, картонажная машина непрерывного действия Promatic PC4250, а также полностью автоматизированная упаковочная машина ПАК 320) и ПО для процессов сериализации и агрегирования на всех уровнях (машина, упаковка, площадка, предприятие, сеть) от SoftGroup.

Основные сведения о проекте

С целью комплексной модернизации была осуществлена интеграция в полностью автоматизированную упаковочную линию Romaco с нулевым влиянием на ее текущую архитектуру, производительность и эффективность. Для обеспечения автоматизированного подключения к ПО SoftGroup® SaTT, а также для автоматического экспорта в складскую систему клиента была внедрена индивидуализированная интеграция с ERP (Системой управления предприятием).

Несмотря на быстро меняющиеся в России требования, предъявляемые к отслеживанию и контро-

лю за прохождением лекарственных препаратов в 2020 г. и на соответствие новейшим нормативным требованиям, процесс запроса/получения/импорта/отправки кодов криптографической защиты был установлен через Облачное решение SoftGroup® SaTT с подключением к Системе OMS (Системе управления заказами) и Системе MDLP (Системе мониторинга движения лекарственных препаратов).

Матрица 2D-данных с необходимыми более жесткими требованиями, предъявляемыми к аппаратному и программному обеспечению для печати и проверки, была создана с целью проверки динамических элементов с одновременным использованием систем видеонаблюдения производства Romaco и SoftGroup. Кроме того, компании было предоставлено полностью автоматизированное решение для агрегирования с российскими 2D-кодами и автоматической печатью этикеток.

Несмотря на интуитивно понятное и высокофункциональное ПО, при выборе SoftGroup руководящая группа компании Phytopharm Kłęka S.A. также параллельно запрашивает индивидуальные настройки для отчетов, которые мо-

гут облегчить мониторинг бизнес-процессов в целях принятия более разумных решений.

Высокая степень функциональности на каждом уровне

Чтобы удовлетворить потребности в сериализации на уровне оборудования, была выполнена интеграция в существующую картонажную машину непрерывного действия Romaco PC4250 с помощью модуля сериализации для обеспечения динамичного нанесения этикеток на картонные упаковки, а также для распечатки и проверки кодов в матрице 2D-данных и в удобном для восприятия человеком виде, включая специальные требования, предъявляемые к криптографической защите данных.

Агрегация имеет много преимуществ, поскольку этот процесс продиктован российскими нормами и его внедрение в Европе широко обсуждалось. Учитывая, что агрегация и нанесение этикеток – полностью автоматизированный процесс, это является оптимальным для Phytopharm Kłęka S.A. решением – начиная с высокопроизводительной автоматизированной упаковочной машины Promatic ПАК 320 от Romaco и заканчивая упа-





ковкой единиц продукции в готовые к отгрузке коробки с нанесением на этикетки кодов агрегации. Система обеспечивает агрегацию стандартных и специальных размеров упаковки, а также позволяет сканировать, проверять и агрегировать одну упаковку в транспортную коробку всего за несколько секунд. Различные типы этикеток с необходимой агрегированной информацией в соответствии с нормами ЕС и России аккуратно распечатываются и наносятся.

ПО SoftGroup на уровне оборудования (линейный контроллер SoftGroup® SaTT) контролирует процессы сериализации на линии и упаковки на всех участках линии. ПО подключено к системе мониторинга сериализации на уровне участка также предоставленной компанией SoftGroup.

Благодаря агрегационному ПО SoftGroup® SaTT для управления процессом агрегации обеспечива-

ется полный контроль процессов агрегации, включая контроль серийных кодов транспортной упаковки (SSCC), сканирование данных сериализации и распечатку этикеток с кодами агрегации. Сюда входят процессы агрегации/деагрегации и повторной агрегации на уровне пачек, коробок и паллет.

Централизованная система контроля за процессами сериализации и агрегации на многосерийных производственных линиях и участках (ПО SoftGroup® SaTT Line Controller) играет ключевую роль во всем процессе. Система имеет такие основные функциональные возможности: электронное управление партиями; генерирование уникальных случайных/последовательных серийных номеров и серийных кодов транспортной упаковки (SSCC); контроль отчетности; автоматизированное сообщение с ПО оборудования линии. Благодаря налаживанию связи между

внешним интерфейсом, ERP и WMS (Системой управления складом) в соответствии с высокими требованиями Phytopharm Kłęka S.A. компания объявила себя полностью автоматизированной.

После установления связи внешнего интерфейса с системами ERP и WMS с учетом высоких требований Phytopharm компания на шаг приблизилась к своей полностью автоматизированной системе с сериализацией. В качестве завершающего штриха Phytopharm Kłęka S.A. внедрила локально используемые Облачные услуги связи SoftGroup® SaTT Communication Cloud.

Эти услуги заключаются в контроле основных данных о продукте и упаковке продукции, а также обеспечивают взаимодействие между деловыми партнерами.

В качестве одного из первых повторно одобренных официальных интеграторов ПО и надежного партнера по разработке системных решений для российского Центра развития перспективных технологий (ЦРПТ), официального партнера и интегратора государственной системы маркировки и прослеживания CRPT, компания SoftGroup обладает возможностями по обеспечению интерактивного взаимодействия между производителем/владельцами регистрационных свидетельств и ИС МДЛП (цифровой системой маркировки и прослеживания «Честный ЗНАК»). Выбрав SoftGroup для вышеуказанного взаимодействия, Phytopharm Kłęka S.A. может за-



Оланпак

ДОВЕРИЕ ПАРТНЕРОВ
КАЧЕСТВО УПАКОВКИ
ПРОФЕССИОНАЛИЗМ В РАБОТЕ



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

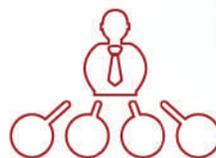
Тел: +7-495-787-14-06
www.olanpak.ru
info@olanpak.ru

ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ
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
advert@promoboz.com

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

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



грузать информацию о продукте, отправлять запросы, получать криптографическую защиту (крипто-ключи и крипто-подписи) и направлять отчеты о серийных номерах и серийных кодах транспортной упаковки в ИС МДЛП.

Заключительные мнения

Выигрышная комбинация высокоэффективного оборудования Romaco и высоконадежного ПО SoftGroup позволяет Phytopharm Kłęka S.A. получить такие преимущества:

- использование услуг, полностью адаптированных к существующим производственным процессам, не влияющим на производственные мощности;
- безопасная связь между деловыми партнерами и всеми существующими системами (ERP, WMS и т. д.);
- полное соблюдение российских и европейских норм;
- связь с одним контактным лицом по всем вопросам, связан-

ным с процессами сериализации и агрегации;

- высокая скорость производства без каких-либо негативных последствий;
- низкий уровень отказов (менее чем 1%);
- интуитивно понятное ПО, доступное на двух языках (польском и английском);
- использование услуг круглосуточной Службы клиентской поддержки.

С полным соблюдением государственных нормативов и при поддержке со стороны Romaco и SoftGroup компания Phytopharm Kłęka S.A. готова использовать систему отслеживания и контроля за прохождением лекарственных препаратов и осуществить вклад в безопасность и прозрачность польского рынка лекарственных препаратов.

Свяжитесь с нами по вопросу поддержки вашего нового плана расширения производственных возможностей. ■



Контактная информация:

SoftGroup

Болгария, София 1404,
бул. Болгарии 49, эт. 8,
sales@softgroup.eu
Тел.: +359 2 879 9577

Андрей Атанасов,
руководитель по развитию
бизнеса
Andrey.Atanasov@softgroup.eu

Региональный
представитель компании

ООО «ЕВРОДЖЕТ»
Украина, Киевская обл., 07400,
Бровары, ул. Лесная,
д. 2, офис 150, (3-й этаж)
тел.: +380 44 593-16-60
info@eurojet.com.ua





Компания Stoelzle запускает новую надежную технологию EcoSecur для производства стеклянных флаконов 2-го гидролитического класса

Компания Stoelzle Glass Group – один из ведущих производителей высококачественного стекла для фармацевтической упаковки – разработала новую технологию обработки внутренней поверхности флаконов для получения стекла 2-го гидролитического класса, которая является одновременно безопасной и ресурсосберегающей. EcoSecur – это инновационная технология, которая обеспечивает надежное и точное дозирование жидкого реагента для обработки внутренней поверхности флаконов с учетом размера каждого из них, начиная от самых маленьких объемом 6 мл до гораздо более крупных емкостей. На примере флаконов EcoSecur для инфузий и инъекций компания Stoelzle разработала технологию для получения стекла 2-го типа, используемого для кислотных и нейтральных водосодержащих препаратов как для парентерального, так и для непарентерального применения.

Благодаря своим превосходным качествам стекло часто выбирается как основной вариант упаковки в фармацевтической промышленности. Стекло флаконы не только химически инертны, они также хорошо поддаются нагреванию и стерилизации, защищают содержимое препарата от загрязнения. Наиболее распространенными типами стекла, используемыми в фармацевтической промышленности, являются стекла 1-го, 2-го и 3-го типов в соответствии со степенью их гидролитической устойчивости. С появлением технологии EcoSecur компания Stoelzle Pharma расширила ассортимент своей продукции за счет флаконов 2-го типа.

**Три новых преимущества:
стабильность процесса,
превосходное качество стекла
и улучшенная гидролитическая
стойкость**

Две существующие в настоящее время технологии обработки внутренних поверхностей флаконов имеют недостатки в части стабильности и безопасности. Однако новая технология Stoelzle для натриево-силикатного стекла решает эти проблемы, внося значительный вклад в развитие отрасли и повышая общую безопасность технологического процесса и качество выпускаемой продукции.

В рамках нового подхода используются реагенты для обработки, которые достаточно хорошо известны в фармацевтической

промышленности, что позволяет обеспечить стабильный и безопасный производственный процесс и отличный внешний вид флаконов. В инновационном технологическом процессе используется жидкое средство для обработки внутренней поверхности флаконов, которое способствует достижению надежного и точного дозирования для конкретной емкости стеклоизделия. Для наиболее проблематичных в фармацевтической отрасли – флаконов небольших размеров – теперь можно обеспечить точное дозирование обработки. Важно, что благодаря использованию меньшего количества химических материалов данный производственный процесс считается гораздо более



безопасным, чем обычная газовая обработка. Результаты многочисленных лабораторных анализов и отбор проб на самой производственной линии контейнеров объемом от 6 до 250 мл демонстрируют не только стабильность процесса, но и высокое качество продукта в широком диапазоне емкостей при соблюдении всех требований Европейской и Американской Фармакопей, предъявляемых к стеклу 2-го гидролитического класса. Превосходное качество стекла, в свою очередь, повышает безопасность продукции, что достигается благодаря автоматизированному управлению процессом и 100%-ному контролю процесса обработки флаконов. Улучшенная гидролитическая устойчивость совместима с большинством кислотных и нейтральных водосодержащих препаратов.

Антония Карамат, глава подразделения компании Stoelzle по медицинскому и лабораторному оборудованию, заместитель директора компании по глобальным продажам и маркетингу фармацевтического направления, подчеркивает преимущества нового метода производства: «В соответствии с поставленной перед нами целью – быть главным партнером для предприятий мировой фармацевтической промышленности – мы работаем над расширением ассортимента первичной упаковки

для фармацевтической продукции, что позволит нам более полно удовлетворять потребности наших клиентов. Целью нашей компании было разработать новый процесс для стеклянных ампул 2-го типа, который также подходит для флаконов меньшего объема благодаря автоматизированному, последовательному и точному дозированию лекарственных средств. В этот ассортимент входят как самые маленькие флаконы объемом 6 мл, так и гораздо более крупные».

Передовые инновации: обработка внутренних поверхностей с использованием технологии жидких агентов

Д-р Никлас Цветтлер, руководитель отдела исследований и разработок стекла компании Stoelzle, отмечает: «За последний год нам удалось разработать новый надежный процесс обработки внутренней поверхности флаконов жидким реагентом, который повышает стабильность процесса покрытия поверхности. С помощью технологии EcoSecur мы дали новую жизнь стеклу 2-го типа. С одной стороны, новая инновационная технология сочетает в себе преимущества ранее используемых методов производства, а с другой – уменьшает недостатки применяемых до сих пор технологий (опасные газы, плохое дозирование в небольших

емкостях, нестабильность процесса покрытия). Технологическое развитие фармацевтической упаковки – это непрерывный процесс, целью которого является постоянное улучшение качества предлагаемой продукции и поиск новых путей развития».

Уменьшение воздействия на окружающую среду с помощью технологии EcoSecur

В соответствии с целями устойчивого развития компании Stoelzle новый процесс обеспечивает стабильно высокое качество, гарантирует высокий уровень безопасности труда на производстве и минимальное воздействие на окружающую среду. Уменьшение воздействия на окружающую среду достигается благодаря точной и оптимальной дозировке аммония сульфата: не больше необходимого и не меньше положенного. ▣



Контактная информация:

ООО «Штольцле Глас»
Тел.: +7 495 61 91 325
elena.golubchikova@stoelzle.com
www.stoelzle.com



Printing International – машины для промышленной печати. Решения для медицинской и фармацевтической отраслей промышленности

Благодаря более чем 40-летнему опыту в разработке и создании машин для тампонной печати Printing International производит высококачественные тампопечатные машины для использования в различных отраслях промышленности, в том числе для фармацевтической сферы и сектора медицинского инструментария. Бельгийская компания отличается своим инновационным подходом и структурой организации, что позволяет обеспечить максимальное взаимодействие с клиентами на любом этапе их проекта – от разработки концепции, проектирования, производства, проверки и валидации до по-

слепопродажного обслуживания. Все соответствующие процедуры прошли аккредитацию и аудит согласно требованиям ISO 9001:2015.

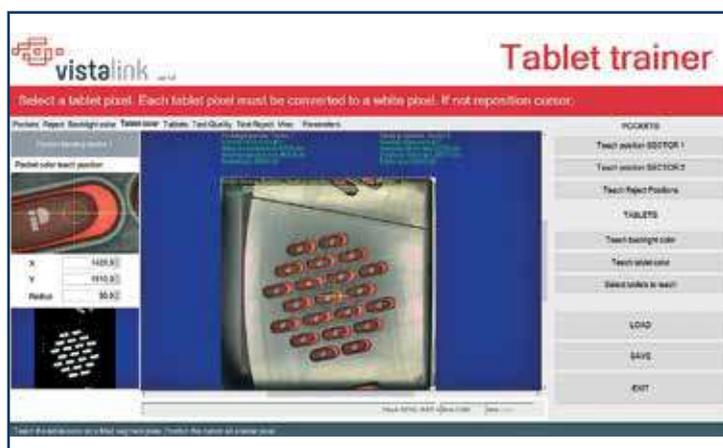
Машины для использования в фармацевтической отрасли

Стандарты в медицинской и фармацевтической сфере очень высоки. Важны точность и повторяемость. Компания Printing International полностью соблюдает строжайшие нормы медицинской промышленности и постоянно совершенствуется.

Подразделение фармацевтической тампонной печати Printing International специализируется на

решениях для печати непосредственно на пероральных лекарственных формах. Это означает, что у компании есть решения для печати как на твердых дозированных фармакологических формах (таблетки, лиофилизированные таблетки), так и на некоторых жидких дозированных формах (мягкие и твердые гелевые капсулы).

Печать на фармацевтических продуктах необходима для идентификации, отслеживания и укрепления бренда заказчика. Начните изучать возможности печати для продвижения вашего продукта и предотвращения подделок! При использовании техники непрямого



Система отбраковки



Agate labo



Agate MBP

переноса продукт фиксируется под печатающей головкой, благодаря чему достигается очень качественная печать с высоким разрешением, которая позволяет отлично воспроизвести самые мелкие детали. Даже QR-code можно нанести на небольшую таблетку!

Agate labo – это ручная машина для тампонной печати, предназначенная для фармацевтической промышленности. Она создана для отделов исследований и разработок, которые хотят печатать небольшие партии различной продукции. Пилотные проекты или клинические серии часто требуют высокой гибкости для быстрого тестирования различных продуктов, и машина Agate labo идеально подходит для этих целей.

Agate MBP, Agate S – это автоматические тампопечатные машины, которые могут печатать большие объемы продукции с ультравысоким качеством. Машина соответствует требованиям, предъявляемым к оборудованию, используемому в «чистых помещениях».

Agate S и Agate MBP могут быть оснащены системой видеослежения, обеспечивающей отбраковку некачественной продукции. Производственная мощность этих машин составляет до 400 000 шт./ч.

Важными преимуществами по сравнению с другими системами печати являются:

- ультравысокое качество печати;
- сверхточное позиционирование;

- простота в эксплуатации и переключении циклов;
- меньшее количество отходов;
- повышенная OEE.

Медицинские инструменты и оборудование

В сфере медицинских инструментов компания Printing International предлагает технологии печати на шприцах, шприцах-ручках, преднаполненных шприцах, ампулах, катетерах, ингаляторах, наборах для инфузии и переливания крови, автоматических инъекционных устройствах, флаконах, фильтрах, помпах.

Печать на медицинских устройствах необходима для идентификации и отслеживания, а также для функциональной работы вашего устройства. Начните изучать





Cheiron Ringsystem



Cheiron Linosystem

возможности печати для продвижения вашего продукта и защиты его от подделок.

Тампопечатное оборудование производства Printing International оптимизировано для печати с очень жесткими допусками при использовании камеры с высоким разрешением и сверхточного позиционирования, обеспечиваемого сервоприводом. Оборудование может быть оснащено также другими интегрированными функциями. К ним относятся предварительная обработка пламенем, коронным разрядом, плазмой; ионизация продуктов; сушка с помощью ИК, БИК, горячего воздуха; выборочная разгрузка для отбора проб, бракованных и качественных деталей; выходной буфер с ящи-

ками для большей автономности; загрузка лотка; камерный осмотр и ориентация сложных деталей; сборка; постсортировка и сбор данных.

Кроме того, компания предлагает услуги по разработке проектов и созданию машин с учетом требований заказчика.

Чтобы настроить машины в соответствии с конкретными потребностями, клиент может выбрать одну из нескольких базовых моделей, каждая из которых имеет свои преимущества:

Cheiron Ringsystem – кольцевая система, используется, когда производственное пространство ограничено, а конструкция машины должна

быть как можно более компактной. Размещение всех рабочих станций внутри траектории движения продукта позволяет сэкономить место.

Cheiron Rotasystem – ротативная система, которая оснащена серводвигателями и имеет закрытую красочную систему. Благодаря применению запатентованной технологии предотвращается испарение чернил и растворителей. Систему Rota используют в тех случаях, когда количество рабочих станций ограничено и необходим хороший доступ ко всем частям машины. Размещая рабочие станции вне траектории движения продукта, каждый модуль может быть легко доступен вручную во время производства.

Cheiron Linosystem – стандартизированная машина тампонной печати для маркировки шприцев с производительностью до 18 000 шт./ч. Машина предназначена для производства нескольких типов продуктов с разной длиной/диаметром. Кроме того, она может быть оснащена узлом сборки: цилиндр – резинка – поршень.

Компания также предлагает широкий ассортимент расходных материалов, в том числе тампонов, печатных форм с лазерной гравировкой, биосовместимых чернил USP Class VI, рентгеноконтрастных и проводящих чернил. Продукция производится в соответствии с требованиями GAMP 5 и CFR 21, часть 11. ■



Контактная информация:

Printing International
Тел.: +7 499 609 70 66
WhatsApp, Viber:
+32 474 03 88 43
info@printinginternational.com
www.printinginternational.ru





Дослідження вірусів

Можливості нанодиференціальних мікрокалориметрів та ізотермічних титраційних калориметрів виробництва компанії TA Instruments

Фаріон О.В.,
компанія Intertech Corporation

Коронавірусна хвороба COVID-19 порушила повсякденне життя у всьому світі. Людство зосередило основні ресурси на стримуванні поширення хвороби, лікуванні хворих і розробці вакцин. За останній рік актуальність біофармацевтичних досліджень значно зросла. Найбільш важливим для науковців стало вивчення процесів вірусного патогенезу і структур вірусних білків.

Самозбір вірусних білків та нуклеїнових кислот з утворенням стабільних часток, а також механізми, за допомогою яких віруси зв'язуються з клітиною-хазяїном та проникають у них, є двома ключовими аспектами розуміння механізмів розвитку пандемії та розробки можливих шляхів зупинення її поширення.



Рис. 1. Нанодиференціальний калориметр серії Nano DSC виробництва TA Instruments

Мікрокалориметрія, а саме **нано-диференціальна скануюча калориметрія й ізотермічна титраційна калориметрія** – це потужні аналітичні методи, що дозволяють без міток і іммобілізації досліджувати термодинаміку процесів молекулярного зв'язування, визначити біомолекулярну стабільність та ідентифікувати віруси.

Науково-дослідні центри та лабораторії фармацевтичних компаній у всьому світі використовують мікрокалориметри виробництва компанії TA Instruments для вивчення властивостей вірусів і розробки можливих методів боротьби з їхнім поширенням.

Термічну стабільність білків вірусної оболонки найефективніше можна охарактеризувати, використовуючи нанодиференціальні калориметри серії Nano DSC, тоді як фундаментальну інформацію про молекулярні взаємодії, що зумовлюють процеси зв'язування вірусу з клітиною-хазяїном, отримують за допомогою ізотермічних титраційних калориметрів серій Affinity ITC і Nano ITC.

Нанодиференціальні калориметри Nano DSC та Nano DSC Auto розроблені для високочутливого вимірювання тепла, що поглинається або виділяється при нагріванні чи охолодженні розчи-



Рис. 2. Ізотермічний титраційний калориметр серії Affinity ITC виробництва TA Instruments

ну біомолекул. За результатами цих методів можна отримати інформацію про термічну стабільність біомолекули та охарактеризувати її структуру. Нанодиференціальні калориметри можуть бути використані для характеристики як специфічного, так і неспецифічного зв'язування ліганду. Прикладами використання

Nano DSC для вивчення вірусів є роботи з дослідження термічної стабільності аденовірусу [1, 2].

ДСК-профіль також можна використовувати для ідентифікації виду вірусу та його штаму, наприклад, штамів поліомієліту та грипу [3].

Принцип роботи ізотермічних титраційних калориметрів

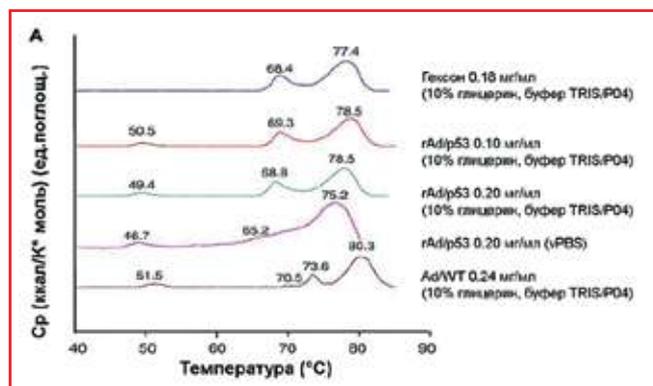


Рис. 3.1. Результати ДСК-сканування окремого капсидного білка (гексон), мутантного вірусу (rAd/p53) у двох концентраціях і в різних буферах і вірусу дикого типу (Ad/WT). Зразки сканували при швидкості 1 °C/хв на приладі Nano DSC [1]

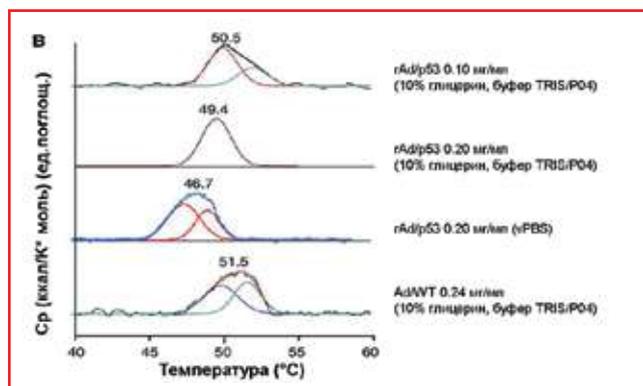


Рис. 3.2. Результати деконволюції сигналу ~50 °C, отриманого на приладі Nano DSC [1]



Рис. 4. Ізотермічний титраційний калориметр серії Nano ITC виробництва компанії TA Instruments

Affinity ITC і Nano ITC полягає у прямому вимірюванні тепла, що виділяється або поглинається під час реакції зв'язування при порційному додаванні титранту до розчину, що титрують. На основі отриманих даних програмне забезпечення приладу визначає константу зв'язування, ентальпію і стехіометрію зв'язування. Також є можливість математичного розрахунку значення енергії Гіббса та ентропії.

Експлуатація Affinity ITC і Nano ITC дозволяє без використання міток і маркерів, які мо-

жуть створювати перешкоди при взаємодії молекул, упродовж одного експерименту отримати повну термодинамічну характеристику процесу зв'язування.

Одним із напрямків використання ізотермічного титраційного калориметра є дослідження вірусу імунодефіциту людини [4].

У разі, коли необхідно досліджувати біомолекули з високою швидкістю зв'язування, ізотермічні титраційні калориметри TA Instruments дозволяють проводити аналіз шляхом не тільки порційного, а й безперервного титрування.

Обсяг досліджень для визначення структури та механізму дії вірусів за допомогою мікрокалориметрів виробництва компанії TA Instruments швидко збільшується. Нанодиференціальні калориметри серії Nano DSC дозволяють отримувати термодинамічний профіль вірусної структури для визначення стабільності вірусних частинок та ідентифікування вірусного штаму. Вірулентність вірусу залежить від здатності вірусу специфічно зв'язуватися зі своєю мішенню й інфікувати клітини. Ізотермічні титраційні калориметри серії Affinity ITC і Nano ITC використовують для характеристики процесів міжмолекулярного зв'язування, що відбуваються між вірусом та клітиною-хазяїном. Новітні запатентовані технології нанодиференціальних калориметрів серії Nano DSC та ізотермічних титраційних калориметрів серії Affinity ITC і Nano ITC потребують мінімальної кількості реагентів, забезпечують найвищу продуктивність, чутливість та відтворюваність і відповідають вимогам науково-дослідних лабораторій, що займаються дослідженнями біомолекул, розробкою фармацевтичних препаратів та вакцин. ■

INTERTECH Corporation

ThermoFisher
SCIENTIFIC



Контактна інформація:

Intertech Corporation

Представник Thermo Fisher Scientific і TA Instruments в Україні
Тел.: (044) 230-23-73,
(050) 347-89-10
info@intertech-corp.com.ua
info@intertech-ukraine.com

Література:

1. Ihnat P. et al. (2006). Comparative thermal stabilities of recombinant adenoviruses and hexon protein. *Biochim. Biophys. Acta* 1726, 138-151.
2. Rexroad J.C., Wiethoff A., Green T., Kierstead M. Scott, Middaugh C.R. (2002). Structural stability of adenovirus type 5. *J. Pharma. Sci.*, 92, 665-678.
3. Krell T. et al. (2005). Characterization of different strains of poliovirus and influenza virus by differential scanning calorimetry. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 41, 241-256.
4. Myszka D.G. et al. (2000). Energetics of the HIV gp120-CD4 binding reaction. *PNAS* 97, 9026-9031.

Новые аналитические приборы для фармацевтической отрасли на выставке LABEXPO-2021

Сухомлинов А.Б.

Директор компании «ШимЮкрейн»

Как известно, намеченная на октябрь 2020 года выставка аналитического оборудования не была проведена по причине карантинных ограничений.

Надеемся, что в текущем году у специалистов отрасли, интересующихся аналитическим оборудованием производства японской корпорации SHIMADZU, наконец-то после длительного перерыва появится возможность увидеть новые приборы и даже провести на них аналитические измерения.

Для этого генеральный дистрибьютор SHIMADZU в Украине компания «ШимЮкрейн» приглашает посетить ее стенд во время работы Международной выставки лабораторного оборудования LABEXPO-2021, которая состоится 6 – 8 октября 2021 г. в Киеве в Международном выставочном центре (Броварской проспект, 15).

Главными экспонатами на стенде компании «ШимЮкрейн» будут жидкостные хроматографы. Этот вид аналитического оборудования вызывает наибольший интерес у сотрудников лабораторий фармпредприятий. Кроме того, нельзя забывать о том, что в общем парке жидкостных хроматографов на предприятиях отечественной фармотрасли доля жидкостных хроматографов производства SHIMADZU самая высокая – 184 комплекта приборов по состоянию на 20 июля 2021 г.

Жидкостные хроматографы, как известно, выпускаются в двух конструктивных вариантах: модульные и моноблочные. На выставке будут представлены приборы обоих конструктивных вариантов. Из всех ранее выпускавшихся хроматографов модульной конструкции наибольшую популярность получил прибор SHIMADZU серии LC-20. Приборов этой серии установлено в отечественных лабораториях достаточно много и их выпуск еще продолжается, хотя уже осуществлены первые поставки новой серии модульных жидкостных хроматографов SHIMADZU с аббревиатурой LC-40 (фото № 1). Особенностью данной серии является вариативность насосных систем, позволяющая пользователю выбрать насос, наиболее

подходящий для решения стоящих перед ним аналитических задач. В серию LC-40 включены 4 вида насосов с максимальным значением давления 44, 70, 105 либо 130 МПа. Как и все другие жидкост-



Фото № 1. Жидкостный хроматограф модели LC-40

ные хроматографы производства корпорации SHIMADZU, включая модульные (серий LC-20 и LC-30) и моноблочные приборы (серий LC-2030 и LC-2040), новый хроматограф может быть использован с различными детекторами.

Перечень детекторов: 1). спектрофотометрический дисперсионный с диапазоном длин волн до 900 нм; 2). спектрофотометрический дисперсионный с диапазоном длин волн до 700 нм; 3). спектрофотометрический диодно-матричный; 4). рефрактометрический; 5). флуоресцентный; 6). кондуктометрический; 7). электрохимический (амперометрический); 8). светорассеивающий; 9). масс-спектрометрический (включая тандемные масс-спектрометры типов 3Q, Q-TOF и IT-TOF).

Особое внимание следует обратить на возможность выбора насоса для жидкостного хроматографа. Хотя в большинстве случаев пользователи применяют конфигурацию с насосами, имеющими максимальное давление 44 или 70 МПа, в последнее время все более популярными становятся конфигурации с насосами более высокого давления: 105 и даже 130 МПа. Главное преимущество такой конфигурации прибора – отсутствие ограничений по геометрическим



Фото № 2. Жидкостный хроматограф модели LC-2060 C 3D

параметрам аналитических колонок и размерам частиц применяемого сорбента. Кроме того, насосы сверхвысокого давления 130 МПа наиболее эффективны при использовании режима высокоскоростной масс-спектрометрии в системах с тройным квадруполом, что реализовано в новых моделях жидкостных хромато-масс-спектрометров LCMS-8050 и LCMS-8060. Отметим, что чувствительность прибора LCMS-8060 самая высокая среди всех выпускаемых в настоящее время жидкостных хромато-масс-спектрометров с тройным квадруполом.

К жидкостным хроматографам моноблочной конструкции серий LC-2030 Plus и LC-2040 Plus (объединенных в i-Series Plus) добавились новые серии – LC-2050 и LC-2060. Все эти приборы отличаются от хорошо знакомых пользователям интегрированных приборов предыдущей серии LC-2010 большей универсальностью при установке дополнительных детекторов. Действительно, с приборами серий LC-2030 Plus, LC-2040 Plus, LC-2050 и LC-2060 (фото № 2) помимо спектрофото-

метрических (дисперсионных или диодно-матричных), устанавливаемых в указанные приборы по умолчанию, можно использовать и другие детекторы, например, часто применяемые в жидкостной хроматографии – рефрактометрический, флуоресцентный и светорассеивающий. Различие приборов серий LC-2030 Plus, LC-2040 Plus, LC-2050 и LC-2060 состоит в значении максимального давления: 44 МПа для всех моделей серии LC-2030 Plus, 66 МПа для всех моделей серии LC-2040 Plus, 50 МПа для всех моделей серии LC-2050 и 70 МПа для всех моделей серии LC-2060.

Новый газовый хроматограф модели GC-2030 (фото № 3) уже успел стать популярным у специалистов аналитических лабораторий, в том числе и в фармацевтической отрасли. Высокие технические характеристики (прежде всего чувствительность), разнообразие режимов измерений, удобство выполнения операций по замене колонок или лайнеров выгодно отличают этот прибор от газовых хроматографов других производителей.

В последнее время в лабораториях фармпредприятий востребованными стали высокочувствительные трехквадрупольные газовые хромато-масс-спектрометры.

Фирма SHIMADZU уже имеет опыт поставок фармпредприятиям (в том числе и в Украине) новых газовых хромато-масс-спектрометров с тройным квадруполом моделей GCMS-TQ8040 NX и GCMS-TQ8050 NX (фото № 4). Прибор модели GCMS-TQ8050 NX характеризуется непревзойденной чувствительностью. Отношение сигнал:шум для 100 фг октафторнафталина превышает 40 000:1. Это обеспечивает уникальную возможность данного прибора выполнять обнаружение и осуществлять точный количественный анализ следов высокотоксичных органических соединений.

Из приборов для молекулярной абсорбционной спектрофотометрии УФ-видимого диапазона на



Фото № 3. Газовый хроматограф модели GC-2030



Фото № 4. Газовый хромато-масс-спектрометр с тройным квадруполом модели GCMS-TQ8050 NX



Фото № 5. Спектрофотометр UV-1900i

выставке будет представлен самый популярный в настоящее время прибор модели UV-1900i (фото № 5). Это двухлучевой спектрофотометр с фиксированной (1 нм) спектральной полосой пропускания (СПП), предусматривающий высокоскоростной режим сканирования (до 29 000 нм в 1 мин). Прибор предоставляет также возможность измерять высококонцентрированные пробы. Если у пользователя возникает необходимость измерять спектры, состоящие из очень

узких полос, следует применять высокоразрешающие приборы с переменным значением СПП. Для этой цели корпорация SHIMADZU выпускает приборы моделей UV-2600, UV-2700 и UV-3600 Plus. В лабораториях фармацевтической отрасли из этой группы приборов чаще всего применяют спектрофотометр UV-2600, который имеет переменное значение СПП, регулируемое в пределах от 0,1 до 5 нм. Другое направление молекулярной спектроскопии – УФ-видимого

диапазона – спектрофлуорометрия – также находит применение в лабораториях фармотрасли. Для решения их задач наиболее эффективен спектрофлуориметр RF-6000, работающий в диапазоне 200 – 900 нм с минимальным значением СПП 1 нм. Прибор обладает высокой чувствительностью – отношение сигнал:шум по Рамановской линии воды составляет не менее 1000:1 (RMS).

На выставке будет также демонстрироваться прибор для молекулярной абсорбционной спектроскопии ИК-диапазона с преобразованием Фурье модели IRSpirit. Прибор может быть укомплектован различными принадлежностями, применяемыми в зависимости от агрегатного состояния пробы. В фармакопейном анализе, например, часто применяется метод прессования пробы в таблетки из калия бромида. Для жидких проб применяются преимущественно разборные кюветы или кюветы постоянной толщины с окнами из калия бромида или другого подходящего материала. В последнее время особую популярность завоевал метод НПВО. На выставке будет демонстрироваться кювета для реализации этого



Фото № 6. ИСП-масс-спектрометр модели ICPMS-2030

метода, позволяющая анализировать как твердые, так и жидкие пробы. При работе на спектрофотометрах ИК-диапазона серьезную помощь аналитику могут оказать библиотеки ИК-спектров. Такие библиотеки обычно составляются для решения задач каждой конкретной отрасли, в том числе и для фармацевтической.

Для контроля элементного состава проб в лабораторной практике чаще всего используют атомно-абсорбционные спектрофотометры. Корпорация SHIMADZU рекомендует для решения задач фармацевтической отрасли прибор модели AA-7000, который является образцом высокоавтоматизированной современной системы анализа методом атомной абсорбции. В этом спектрометре двухлучевая оптическая схема с автоматической оптимизацией потока газа и автоматической оптимизацией высоты горелки обеспечивает долговременную стабильность (например, при выполнении подряд 600 измерений относительное стандартное отклонение не превышает 1%), а также надежность результатов при изменении состава матрицы, в том числе в матрицах с высоким содержанием органики.

Для аналогичной цели применяются также атомно-эмиссионные оптические спектрометры с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-спектрометры). Корпорация SHIMADZU выпускает две модели таких спектрометров: ICPE-8010 и ICPE-8020, различающихся режимами наблюдения плазмы – двойной (аксиальный и радиальный) в модели ICPE-8020 и одинарный (аксиальный) в модели ICPE-8010. Указанный тип спектрометров за счет одновременного измерения сигналов, принадлежащих различным анализам, имеет преимущество перед атомно-абсорбционными приборами в том случае, когда количество элементопределений составляет 50 и более в день.

В то же время чувствительность оптических атомно-эмиссионных ИСП-спектрометров (как и атомно-



Фото № 7. TOC-анализатор модели TOC-L с автосамплером ASI-L

но-абсорбционных спектрометров) в ряде случаев может быть недостаточна для надежного измерения следовых количеств токсикантов. Поэтому в последнее время повысился интерес к ИСП-масс-спектрометрам, чувствительность которых обеспечивает надежное определение самых токсичных примесей элементной природы. Для решения подобных задач корпорация SHIMADZU предлагает ИСП-масс-спектрометр модели ICPMS-2030 (фото № 6).

Одним из наиболее распространенных аналитических приборов в фармацевтической отрасли признан анализатор общего органического углерода (TOC-анализатор). Корпорация SHIMADZU выпускает TOC-анализаторы, предназначенные для определения содержания общего органического углерода в воде различной степени чистоты и в твердых пробах, а также для определения общего азота с использованием дополнительного хемилюминесцентного детектора. В различных моделях TOC-анализаторов производства SHIMADZU используются различные способы окисления органических соединений, но наиболее распространенным является ме-

тод термokatалитического окисления с применением низкотемпературного катализатора. Именно такой принцип окисления используется в приборе модели TOC-L (фото № 7). Другой принцип окисления – химический в сочетании с УФ-облучением – применяется в приборах серии TOC-VW. Помимо TOC-анализаторов лабораторного типа корпорация SHIMADZU выпускает on-line TOC-анализаторы для автоматического контроля производственных процессов. ■



Контактная информация:

Генеральный дистрибьютор аналитического оборудования SHIMADZU в Украине и Республике Молдова

ООО «ШимЮкрейн»
 Украина, 01042, г. Киев,
 ул. Чигорина, 18, офис 428/429.
 Телефоны/факсы:
 +380 (44) 284-54-97; 284-24-85;
 390-00-23
 shimukraine@gmail.com
 www.shimadzu.com.ua



Определение нитрозаминов в фармацевтической продукции и сырье

Известно более 300 видов нитрозаминов, свыше 90% из которых являются канцерогенными для различных животных. В соответствии с указаниями ICH M7 (R1) такие нитрозамины относятся к 1-му классу загрязнителей. Особая опасность заключается в том, что нитрозамины очень легко формируются в результате взаимодействия вторичных или третичных аминов с анитрозирующим агентом, а нитриты или амины могут содержаться как непреднамеренные загрязняющие вещества в сырье, реагентах и растворителях, используемых в производственных процессах. Это приводит к образованию нитрозаминов в конечных лекарственных продуктах.

Первый случай обнаружения нитрозаминов в лекарственных средствах был зарегистрирован в 2018 г. Препаратом, контаминированным NDMA (N-нитрозодиметиламин), оказался валсартан, который вследствие этого отозвали с рынка.

Результатом мониторинга количества нитрозаминов в лекарственных препаратах стало регулирование их содержания. Согласно со Стратегией Европейской Фармакопеи с апреля 2021 г. нитроамины должны отсутствовать в лекарственных препаратах. Уровень NDMA или NDEA в активных субстанциях должен быть предельно минимальным, чтобы «не поддаваться количественному измерению». Европейский директорат по качеству лекарственных средств и охране здоровья опубликовал ряд методов, разработанных официальными лабораториями контроля лекарственных средств (OMCL) Общеввропейской сети OMCL (GEON). Ряд рекомендованных методик для определения нитрозаминов в лекарственных препаратах в свою очередь опубликовала и FDA. Рассмотрим основные из них.



Газовый хроматограф Trace 1300 и масс-детектор TSQ™ 9000 с жидкостным инжектированием

Метод газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ/МС)

Самым простым методом определения нитрозаминов NDMA и NDEA является ГХ/МС с парофазным инжектированием. Эти нитроамины являются летучими соединениями, которые хорошо переходят в паровую фазу. При этом подготовка пробы, необходимой для такого анализа, — самая минимальная из возможных.

Предел количественного определения метода, разработанного с использованием парофазного пробоотборника Thermo Scientific TriPlus 500 HS, газового хроматографа Trace 1310 и одноквадрупольного масс-детектора ISQ™ 7000, составляет 15 ppb для NDMA (LOD 4 ppb) и 30 ppb для NDEA (LOD 9 ppb), что

намного лучше, чем предел количественного определения европейских методик и методик FDA, разработанных на аналогичном оборудовании других производителей. При этом такое решение является наиболее доступным по цене, а парофазный автосамплер TriPlus 500 HS легко расширяется с базовой конфигурации на 12 виал до максимально доступной пропускной способности на 240 образцов. Система также обеспечивает прямое инжектирование в колонку из парофазного сэмплера с высокой прецизионностью и точностью. Кроме того, благодаря запатентованной системе VPI и NeverVent отсутствует необходимость в продувке системы и время обслуживания прибора явля-

ется минимальным (на 98% меньше, чем требуется для аналогичных приборов других производителей). Если перед вами стоит задача определения только двух указанных основных нитрозаминов, решение на базе ГХ/МС ISQ™ 7000 будет оптимальным по соотношению цена-качество и обеспечит чувствительность на уровне последних регуляторных требований.

Метод газовой хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (ГХ/МС/МС)

Методы с использованием tandemной масс-спектрометрии обеспечивают две возможности: парофазное инжектирование для наиболее летучих нитрозаминов и прямое жидкостное инжектирование с предварительной подготовкой пробы для более широкого перечня компонентов в одном анализе.

Парофазное инжектирование устраняет сложность матрицы, спо-

собствуя снижению фонового шума и улучшению селективности. При этом время подготовки пробы является минимальным. Компания Thermo Fisher Scientific опубликовала метод определения 4 нитрозаминов (NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA) с помощью масс-детектора TSQ™ 9000 с парофазным пробоотборником TriPlus 500 HS, аналогичный методу 1.24025 от FDA, но с лимитом количественного определения от 2 до 10 ppb и лимитом детектирования 2 ppb, что в 5 – 20 раз чувствительнее метода FDA, разработанного на аналогичном оборудовании других производителей. Использование запатентованных технологий VPI и NeverVent также обеспечивает минимальное время для замены колонки или обслуживания источника, что в сочетании с непревзойденной емкостью парофазного автосамплера TriPlus 500 HS обеспечивает высокую пропускную способность прибора.

Методы с прямым жидкостным инжектированием сопряжены со значительным влиянием компонентов матрицы, что усложняет методику и требует тщательной подготовки пробы. Опубликованный компанией Thermo Fisher Scientific метод с использованием масс-детектора TSQ™ 9000 с жидкостным инжектированием для 5 нитрозаминов дает лимит количественного определения от 0,5 до 1 ppb и лимит детектирования от 0,2 до 0,5 ppb. Это значительно превышает требования, предъявляемые к максимальному содержанию нитрозаминов и лимитам количественного определения метода.

Средства улучшения чувствительности и расширения перечня нитрозаминов, которые определяют с помощью метода ГХ/МС/МС, включают использование:

- 1) твердофазного экстрагирования (ТФЭ);



Трехквadrупольный масс-спектрометр TSQ™ Quantis

**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
+38 044 492-72-70



А сколько требуется времени на разработку препарата вашей R&D-команде?



www.holder-pharm.com

Диана Сальникова
info@holder-pharm.com
+86 13426255153



Преимущества контрактной разработки дженериков и активных фармацевтических ингредиентов:

- ⦿ Скорость разработки продукта
- ⦿ Себестоимость продукта ниже, чем у конкурента
- ⦿ Трансфер технологий
- ⦿ Регистрационное досье европейского образца
- ⦿ Гарантия на продукт
- ⦿ Полный цикл R&D-продукта (АФИ+ГЛС) – нет привязки к производителям АФИ
- ⦿ Эксклюзивное сотрудничество
- ⦿ Решение всех технических (технологических) проблем
- ⦿ Расширение продуктового портфеля конкурентными ЛС
- ⦿ Выход на европейский рынок