Стр. 14

BACK to LIVE: международная конференция «Асептическое наполнение и укупорка. Стерильное производство»

Стр. 66

Непрерывное производство твердых лекарственных форм (ТЛФ) с акцентом на технологических процессах и оборудовании

№ 1 (90) ФЕВРАЛЬ

2022

Pharmaceutical Industry Review



КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ TRUKING ДЛЯ ЛИОФИЛИЗАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ВО ФЛАКОНАХ ПОД orabs



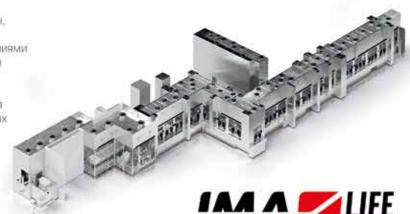
PERSISTENCE MAKES EXCELLENCE Truking Technology Limited marketing@truking.cn www.truking.com DISTRIBUTOR ECI Packaging Limited truking@eciltdusa.com Tel: +7-495-657-8651 Tea: +38-044-490-58-03 www.ecipack.com





Столкнувшись с растущим спросом на производство вакцин, более жесткими графиками и растущим вниманием к безопасности, IMA Life работает вместе с ведущими компаниями фармацевтической промышленности для достижения целей эффективности, качества и универсальности. Использующие изоляторные технологии и передовую робототехнику интегрированные технологические линии для стерильного производства разработаны с учетом конкретных требований, все технические аспекты адаптированы для достижения требуемой клиентом производительности.

Комплексные технологии для комплексных линий.



Aseptic Processing & Freeze Drying Solutions



www.lbbohle.com.ru

Содержание















ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ Pharmaceutical Industry Review

№ 1 (90) 2022		28	Атомизация водорода пероксида в изоляторах существенно снижает его
6	Key Sections and Articles of # 1 (90) 2022		расход в процессе биодеконтаминации. Система DECOpulse $^{ ext{@}}$: эффективность
8	От редактора	20	и безопасность. Metall+Plastic
10	Новости	30	Решения Sartorius для исследований, производства и контроля качества биопрепаратов
14	Специальный репортаж ВАСК to LIVE: международная конференция «Асептическое наполнение и укупорка. Стерильное производство» — регуляторные нормы, практический опыт производителей фармацевтической продукции, современные технологии, которые позволяют экономить время	33	IMA – поставщик комплексных решений для производства вакцин
		38	Комплексное решение TRUKING для лиофилизации препаратов во флаконах под oRABS
		46	Как обеспечивать стерилизацию в лиофилизаторе. Tofflon
	и средства Тема номера: асептическое производство	50	Оптимізація процесів біотехнологічного і стерильного виробництва: світові новинки. « ХІМЛАБОРРЕАКТИВ »
18	Руководство по асептическому производству	54	От моделирования до ввода в эксплуатацию. Реакторы для инъекционных лекарственных форм. Передовой опыт и надежность.
24	Предварительно наполненные шприцы O-FLOW – инновационное медицинское устройство, которое изменит мир предварительно наполненных и наполняемых шприцев. Brevetti Angela		«ПРОМФАРМ (ТМ «Промвит»)»
		56	Лекарственные препараты на основе моноклональных антител: применение, тренды и производство. «ИНЖЕНИУМ ГРУПП» Виктор Зайченко, Валерия Некрасова.
27	Компания Klenzaids – компетентный производитель в сфере асептических технологий и герметизации	58	Вакцины против COVID-19 и адъюванты, улучшающие свойства вакцин: адъювант для профилактических вакцин компании SEPPIC. Лилия Каримова





















ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

IWK



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСПЬ



15 лет

90+

выпусков журнала

70+

ФАР

специальных репортажей с международных выставок

50 +

интервью с opinion-лидерами отрасли

20+

конференций о мировых тенденциях технологий и производства

10 K+

Подписчиков – отраслевых специалистов

БЛАГОДАРИМ, ЧТО С НАМИ! ТО ВЕ CONTINUED...





f in #promoboz #cphem









PAGRE





















Содержание













Инновации в производстве ТЛФ

- 64 Компания **L.B. Bohle** поставила линию QbCon® для ведущего немецкого фармпроизводителя.

 Непрерывное производство от порошка до покрытых оболочкой таблеток
- Непрерывное производство твердых лекарственных форм (ТЛФ) с акцентом на технологических процессах и оборудовании. Валентин Могилюк
- 74 Области применения лопастных вакуумных сушилок в фармацевтической отрасли. Lödige

Фармацевтическая упаковка

76 Обеспечение качества упаковки продукции. «МЕТТЛЕР ТОЛЕДО»

- 82 СПРЕЕР новинка производства **АО «Завод Протей»**
- **84** Пример из практики компании СКD Korea наполнение, подсчет и упаковка стик-пакетов. **MF Packaging S.r.l.**

Сериализация, маркировка, Track&Trace

- 88 Передача процесса маркировки БАД на субподряд: развеиваем мифы. «**ПРОМИС**»
- 92 Преимущества интеллектуального программного обеспечения для прослеживаемости. **SoftGroup**

Ингредиенты для фармации

Гидрофобные примеси как причина измеримых изменений физико-химических характеристик полоксамера 188. **BASF** Фрэнк Романски, Сандра Крёлл, Йохан Филип Хебештрайт, Тоня Джексон

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Лютий № 1 (90) 2022

Журнал

Свідоцтво про реєстрацію КВ N° 17289-6059 ПР від 17.12.2010 р.

Засновник

ТОВ «Агенція професійної інформації»

Головний редактор Світлана Гавриленко

Директор з маркетингу та реклами Оксана Боровик

Радник головного редактора Галина Зерова, канд. біол. наук, МДА

> **Арт-директор** Ірина Леонідова

Дизайн та верстка Надія Василенко

96

Журнал надрукований друкарнею ТОВ «Аванпост-Прим», м. Київ

Наклад: 6000 екз.

Редакція може бути не згодна з думкою окремих авторів.

Значком позначено закінчення статті.

Передрук матеріалів не допускається.

Усі матеріали, відмічені значком (Р., є рекламними. Рекламні матеріали надає рекламодавець, він відповідає за зміст реклами, за дотримання авторських прав та прав третіх осіб, за відповідність змісту реклами вимогам законодавства, а також за наявність посилань на ліцензії та вказівок на сертифікацію товарів та послуг у порядку, передбаченому законодавством.

Адреса редакції:

Україна, 02002, м. Київ, вул. Є. Сверстюка, 23, офіс 930. Тел.: +380 93 426-15-89, www.promoboz.com

office@promoboz.com

Офіс журналу «Фармацевтическая отрасль» у країнах ЄАЕС Олена Конькова

+7 (985) 766-83-55 promoboz@facecreative.pro

<u>Олан</u>пак

ДОВЕРИЕ ПАРТНЕРОВ КАЧЕСТВО УПАКОВКИ ПРОФЕССИОНАЛИЗМ В РАБОТЕ

















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

Key Sections and Articles of #1 (90) 2022





WITH A FOCUS ON ASEPTIC MANUFACTURING

Special report. BACK to LIVE: International conference Aseptic fill/finish and sterile manufacturing on 09.02.2022

24 Guide to aseptic manufacturing

With contributions from **Brevetti Angela, Klenzaids, METALL+PLASTIC, Sartorius, IMA, TRUKING, Tofflon, KHIMLABORREAKTIV, PROMVIT, ENGENIUM GROUP, SEPPIC**



INNOVATIONS IN OSD MANUFACTURING

L.B. Bohle – QbCon[®] plant for German pharmaceutical major. Continuous manufacturing from powder to coated tablets

Continuous manufacturing of solid dosage forms with focus on technological processes and equipment.

By Valentyn Mohylyuk

Usage of a vacuum shovel dryer for pharma application. Contribution from *Lödige*





FEATURES

PHARMACEUTICAL PACKAGING

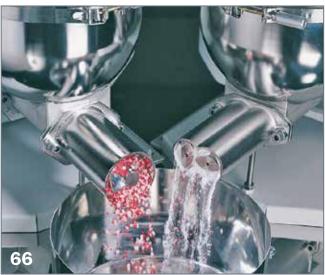
76 Ensuring the quality of product packaging. Contribution from **METTLER TOLEDO**

82 SPRAYER – a novelty from company Plant Proteus

PHARMA SERIALIZATION, MARKING, TRACK&TRACE

Contract marking of the bioactive additives: dispelling myths. Contribution from **PROMIS**

Benefits of intelligent software for traceability. Contribution from **SoftGroup**



REGULARS

10 NEWS

96 PHARMA INGREDIENTS
Contribution from BASF, WITEC, Fuji, IMCD





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.

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

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



We create chemistry

Pharmaceutical Industry Review, February No 1 (90) 2022



Dear colleagues!

THE WORLD HAS CHANGED: we live in the dynamic world of information and events rapid turnover – and have to tune to new pandemic conditions almost every day. The methods, knowledge and working approaches used year or two ago are no more applicable. The teamwork and its flexibility became compulsory precondition for development, efficiency and achievement. And we are changing too! Starting 2022, I take the responsibilities of the Editor-in-Chief from Galina Zerova, who will stay with us as a member of our team – she will guide and inspire us for further developments and accomplishments. Our agency remains a reliable partner for international and local companies and will continue to provide marketing support in pharmaceutical, veterinary, cosmetic and related industries, as well as a source of information on advanced technologies and innovative solutions in the field. Simultaneously we will focus on communication between industry experts and opinion leaders, the practical application of global innovations and development of a single platform for knowledge exchange and in-depth discussions. After all, as N. Mandela said: «Knowledge is the only weapon that will change the world». We set the following goals for the year ahead:

- digital transformation involving digital opportunities to be closer to our partners;
- innovations we will experiment with new editorial formats and approaches;
- projects conferences, meetups with experts, interesting collaborations and integrations;
- development in response to the strategies of local manufacturing companies, we are strengthening our geographical presence in international arenas and in the EAEU countries.

WE ARE ALREADY (or, rather, only) 15 YEARS OLD and we look forward to so much more interesting ahead! So we make the next step in our company's development and growth. I am sure of our success since I am backed by the team of energizers and talents.

To be continued! Thank you for being with us!

Editor in Chief Svitlana Havrylenko



Шановні колеги!

СВІТ ЗМІНИВСЯ: інформація та події в ньому дуже динамічні, ми це відчули, підлаштовуючись під нові умови, пов'язані з пандемією, майже не щодня. Вже давно недостатньо тих методів, знань та форм роботи, які ми використовували ще рік чи два тому, а гнучкість команди стала обов'язковою умовою для розвитку, ефективності та досягнень. Тож змінюємося і МИ! Починаючи з 2022 року я переймаю обов'язки головного редактора від Галини Зерової, яка залишається з нашою командою як ментор та головний натхненник подальших звершень.

Наша агенція і надалі буде надійним партнером для міжнародних та місцевих компаній, надаючи їм маркетингову підтримку у фармацевтичній, ветеринарній, косметичній та дотичних галузях, а також джерелом інформації про нові технології та рішення. Водночас цього року ми зробимо особливий акцент на комунікації між галузевими експертами та лідерами думок, практичному застосуванні світових інновацій та створенні єдиного майданчика для обміну знань і проведення ґрунтовних дискусій. Бо ж, як казав Н. Мандела: «Знання — це єдина зброя, що змінить світ».

Тож на поточний рік ми визначили для себе такі цілі:

- цифрова трансформація залучимо цифрові можливості, щоб бути ближчими до своїх партнерів;
- інновації будемо експериментувати з новими редакційними форматами, проєктами та підходами до розповіді;
- проєкти конференції, meetup-и з експертами, цікаві колаборації та інтеграції;
- розвиток у відповідь на стратегії локальних виробничих компаній підсилимо географічну присутність у країнах ЄАЕС.

НАМ УЖЕ (або, правильніше, лише) 15 РОКІВ, тому так багато цікавого ще попереду! Тож сміливо крокуємо в новий етап розвитку компанії, адже за моєю спиною команда енерджайзерів та талантів.

Історія продовжується! Дякую, що ви з нами!

Головний редактор Світлана Гавриленко

Уважаемые коллеги!

МИР ИЗМЕНИЛСЯ: информация и события в нем очень динамичны, мы это почувствовали, подстраиваясь чуть ли не ежедневно под новые условия, связанные с пандемией. Уже давно недостаточно тех методов, знаний и форм работы, которые мы использовали еще год или два назад, а гибкость команды стала обязательным условием для развития, эффективности и достижений. Меняемся и МЫ! Начиная с 2022 года я принимаю обязанности главного редактора от Галины Зеровой, которая остается с нашей командой как ментор и главный вдохновитель для дальнейших свершений. Наше агентство по-прежнему будет надежным партнером для международных и местных компаний, оказывая им маркетинговую поддержку в фармацевтической, ветеринарной, косметической и родственных отраслях, а также источником информации о новых технологиях и решениях. В то же время в этом году мы сделаем особый акцент на коммуникации между отраслевыми экспертами и лидерами мнений, практическом применении мировых инноваций, и создании единой площадки для обмена знаниями и проведения основательных дискуссий. Ведь, как говорил Н. Мандела: «Знание – это единственное оружие, которое изменит мир». Итак, на текущий год мы определили для себя следующие цели:

- цифровая трансформация привлечем цифровые возможности, чтобы быть ближе к своим партнерам;
- инновации будем экспериментировать с новыми редакционными форматами и подходами;
- проекты конференции, тееtup-ы с экспертами, интересные коллаборации и интеграции;
- развитие в ответ на стратегии локальных производственных компаний усилим географическое присутствие на международных аренах и в странах ЕАЭС. НАМ УЖЕ (или, правильнее сказать, только) 15 ЛЕТ, поэтому так много интересного еще впереди! Так что смело шагаем в новый этап развития компании, ведь за моей спиной команда энерджайзеров и талантов. История продолжается! Спасибо, что вы с нами!

Главный редактор Светлана Гавриленко



www.promoboz.com | www.cphem.com

NikaPharm получила от ЕБРР кредит на USD \$5 млн



На эти деньги компания построит склады в регионах, расширит производство и ассортимент. Европейский банк реконструкции и развития (ЕБРР) предоставил кредит на USD 5 млн фармацевтической компании NikaPharm. Об этом сообщила пресс-служба банка. Часть средств ЕБРР пойдет на приобретение специализированного оборудования для расширения производственных мощностей NikaPharm в Ташкенте. Кроме этого, компания до 2023 г. построит в Фергане, Термезе и Ургенче три новых склада общей площадью почти 3000 м², благодаря чему расширится доступность ее лекарств в регионах Узбекистана.

Повышение потенциала научных исследований поможет компании NikaPharm производить для населения качественные препараты по доступной цене. ЕБРР ожидает, что узбекистанцы положительно воспримут конкуренцию на фармацевтическом рынке, на 75% зависимом от импорта.

NikaPharm также расширит ассортимент производства препаратов. Это особенно важно для рынка, на котором в ближайшие 5 лет ожидается значительный рост. ■

https://www.spot.uz/

Под Витебском началось строительство завода по производству вакцины от COVID-19

Стратегический вопрос биологической безопасности — собственная вакцина. Ее разработка продолжается, начато и строительство завода в Витебской области. Уже в следующем году Беларусь намерена получить и выпустить в оборот отечественный препарат.

Экспериментальная партия прошла предварительные испытания. Теперь пришел черед разработки технологии производства, а затем будет получена опытно-промышленная партия вакцины. Ученые уверяют, что она будет эффективна против различных штаммов. Алина Дронина, заместитель директора по научной работе РНПЦ эпиде-

миологии и микробиологии: «Вакцина будет инактивированной, то есть это своего рода аналог китайской вакцины. По своему происхождению она точно такая же. Отличает данную вакцину то, что она произведена на основе штаммов, которые циркулируют на территории Республики Беларусь». «На конвейер» вакцину поставят два фармпроизводителя. «Белмедпрепараты» займутся изготовлением активного компонента, а готовую вакцину будут разливать на мощностях «БелВетунифарм». Для этого в Витебской области уже начато строительство комплекса, где лекарственное средство будет изготавливаться по полному ци-



клу. Как отмечают на предприятии, аналогов новому заводу нет в СНГ.

https://ont.by/

Sanofi представила новый корпоративный брендинг и логотип

sanofi

Sanofi представила новый единый корпоративный брендинг, отражающий модернизацию и преобразование, начатые компанией в декабре 2019 г.

Две фиолетовые точки в логотипе олицетворяют собой путь научных открытий между отправной точкой — любопытством и готовностью поставить под сомнение привычные представления о мире, задав вопрос: «А что, если?», и финишной чертой — моментом озарения, когда создают-

ся инновационные решения, влияющие на жизнь людей.

«Приближаясь к полувековому юбилею компании, мы решили провести самую важную трансформацию и модернизацию в нашей истории», — рассказал Пол Хадсон, главный исполнительный директор компании Sanofi. «В 2019 г. мы запустили новую стратегию Play to Win, которая направлена на стимулирование развития инноваций для производства первых и лучших в своем классе препаратов и вакцин. Наш новый бренд — это следующий естественный и важный шаг

на данном пути. Он стал воплощением того всеобъемлющего подхода, в рамках которого компания будет работать для достижения нашей общей цели, направленной на преобразование медицинской практики», — добавил он.

Существующие бизнес-подразделения Sanofi Pasteur и Sanofi Genzyme (работающие в области производства вакцин и специализированных препаратов соответственно), а также другие бренды компании будут объединены под единым брендингом и названием.

https://www.sanofi.com/



Поздравляем с юбилеем Владислава Ивановича Чуешова!





10 февраля исполнилось 80 лет выдающемуся ученому в отрасли промышленной технологии лекарств, профессору, доктору фармацевтических наук Владиславу Ивановичу Чуешову.

В.И. Чуешов успешно провел научные исследования в следующих направлениях: разработка состава и технологий лекарственных средств (мази, таблетки, аэрозоли, капсулы, гранулы, ветеринарные средства), исследования в области разработки состава и технологий препаратов на основе цеолитов и минералов, вопросы создания мягких лекарственных средств для лечения раневого процесса, дерматологических заболеваний и т.д. При участии В.И. Чуешова создано более 10 препаратов: аэрозоли Цимезоль, Эктеризоль, Феракризоль; капсулы Карсекол; таблетки и мазь с экстрактом яндака; гранулы Цеолит-А; таблетки и мазь Альтан; мазь Гентоксид; гранулы Грацемет и другие.

За плечами В.И. Чуешова более 300 научных и научно-методических работ, среди них 23 временных фармакопейных статьи, 8 монографий, 3 учебника, более 40 учебных пособий, 15 авторских свидетельств, 7 патентов. Желаем Вам успехов и сил в продолжении научных свершений, крепкого здоровья, семейного уюта, достатка и долгих лет жизни! Вдохновения для процветания нашего общего дела!

С уважением и благодарностью, редакция журнала «Фармацевтическая отрасль»

В ЕС запрещены известные компоненты косметических средств

С 1 марта 2022 г. на территории ЕС запрещено использование цинка пиритиона (антибактериальное средство) и бутилфенилметилпропионала (ароматизатор Lismeral/Lilial) в косметических продуктах. Так, согласно Регламенту по классификации, маркировке и упаковке (Classification, Labelling and

Packaging — CLP) (делегированный регламент Комиссии N^2 2020/1182), метилпропионалбутилфенил теперь классифицируют как токсичный для репродуктивной системы (Repr. 1B — CMR 1B). То же касается и цинка пиритиона.

В дополнение к пиритиону цинка и бутилфениламетилпропионалу в перечень запрещенных для использования в косметике добавлено еще более двух десятков веществ, в частности 2-метоксиэтилакрилат и N-(гидроксиметил)глицинат натрия (противомикробное средство). ■

www.ec.europa.eu; www.cosmeticobs.com

1 февраля 2022 г. 1 млн 200 тыс. доз вакцины CoronaVac отгружены на государственное предприятие «Укрмедпостач»

Группа компаний «Лекхим», которая является официальным и эксклюзивным поставщиком вакцины CoronaVac (компании Sinovac Biotech) в Украине, 1 февраля 2022 г. осуществила отгрузку на государственное предприятие «Укрмедпостач» первой в 2022 г. партии вакцины CoronaVac производства компании «Синовак Лайф Саенсиз Ко., Лтд.» объемом 1 млн 200 тыс. доз для профилактики COVID-19. Вакцина CoronaVac произведена по классической технологии, которой пользуются уже десятки лет, — это



классическая инактивация живого вируса. Она менее агрессивна и имеет меньше побочных эффектов.
Именно ее лучшие показатели безопасности имеют стратегическое зна-

чение в целях использования как для первичной и вторичной вакцинации, так и для ревакцинации бустерной дозой.

www.lekhim.ua

11





По итогам 2021 г. 000 «БиоТестЛаб» вошло в пятерку компаний-лидеров по количеству зарегистрированных в Украине вакцин для использования в ветеринарии. Подняться на одну ступень удалось после завершения регистрации и вывода на рынок двух новых препаратов для крупного рогатого скота (КРС): вакцины Бовимун Маст для профилактики мастита у коров, вакцины Бовимун Нео против неонатальных болезней у телят, а также вакцины Полимун ИБК ВАР2 против инфекционного бронхита у кур. На сегодня ассортимент ветеринарных иммунобиологических средств компании насчитывает 41 наименование. Такие данные приведены в «Перечне ветеринарных иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в Украине», обнародованном Госпродпотребслужбой. Всего по состоянию на декабрь 2021 г. в нашей стране официально представлено 397 вакцин для животных и птицы. Юрий Собко, совладелец 000 «БиоТестЛаб»: «Сорок одна вакцина – это пятое место по ассортименту иммунобиологических препаратов в Украине. Мы доказываем, что в Украине есть научный потенциал и высокие биотехнологии». Больше всего компания «БиоТест-Лаб» представлена в сегменте вакцин для птицы: 23 препарата линейки Полимун. На втором месте по количеству – вакцины для свиней (линейка Суимун - 9 препаратов), на третьем - для кроликов

(Лапимун -5), на четвертом - для КРС (Бовимун -4).

Юрий Собко: «Наша цель — выводить новые продукты, актуальные как в Украине, так и за рубежом: продукция производства «БиоТестЛаб» пользуется доверием более чем в 20 странах мира. Для этого мы увеличиваем инвестиции в R&D, модернизацию производства и диджитализацию процессов. Параллельно работаем над развитием и продвижением линейки препаратов химфармгруппы, в частности для лечения домашних животных».

Напомним, что компания «БиоТест-Лаб» занимается разработкой и производством вакцин с момента своего создания в 1989 г. Первыми были выведены на рынок вакцины против болезни Ауески у пушных зверей, маркированная вакцина против болезни Ауески у свиней (первая в странах СНГ), вакцина против болезни Тешена у свиней, против парвовирусной болезни и классической чумы у свиней, диагностические тест-системы для диагностики болезни Ауески.

В 2015 г. компания приступила к производству аутогенных вакцин. В том же году первая партия вакцин для птицы линейки Полимун была отправлена на экспорт в Египет. На сегодня компания «БиоТестЛаб» продает ежегодно более 2 млрд доз вакцин.

https://www.biotestlab.ua/

Компания «Дарница» приняла участие в Идеатоне от Минздрава по созданию биокластера в Украине

Фармацевтическая компания «Дарница» приняла участие в Идеатоне по теме «Создание биокластера для развития медицинских биотехнологий в Украине», который проходил в Инновационном парке UNIT.City в Киеве. К мероприятию, инициированному Министерством здравоохранения Украины, присоединились его глава Виктор Ляшко, а также заместитель руководителя Офиса Президента Юлия Соколовская. Конкурс идей объединил представителей государственных органов, научных учреждений, фармацевтических предприятий и стартапов в области биотехнологий. Его целью было определить, возможно ли создать в Украине биокластер, подоб-

ный ведущим зарубежным проектам, а также сформулировать основные принципы его функционирования. «Мы хотим услышать, что нужно для развития биотехнологий, и создать экосистему, благоприятную для инноваций, где можно протестировать научную идею, найти единомышленников, провести исследования, дабораторные эксперименты и, главное, вывести разработки на рынок, - заявил Виктор Ляшко. Биокластер сможет стать той площадкой для проведения исследований и испытаний, которой сейчас не хватает нашим ученым». Создание биокластеров – групп взаимосвязанных медицинских. фармацевтических компаний и научных учреждений, занимающихся разработкой и внедрением биотехнологических инноваций, является успешной международной практикой. Поэтому для изучения иностранного опыта участники Идеатона провели телемост с коллегами из Эстонии, Греции и других стран. «Мы надеемся, что это только первый шаг к успешному диалогу между государством, бизнесом и учеными. Бесспорно, в настоящее время еще существует много вопросов, требующих ответов, но данная инициатива представляется очень перспективной», - отметил Евгений Черкасс, операционный директор фармацевтической компании «Дарница». 🗖





Министр здравоохранения Украины Виктор Ляшко и его первый заместитель Александр Комарида 4 января посетили с рабочим визитом компанию «Фармак». Во время экскурсии по предприятию министр увидел, как работает лидер отечественной фармацевтики, и узнал о дальнейших планах руководства по развитию компании.

«На встрече мы обсудили вопросы государственной политики в фармацевтической сфере, в частности: государственные стимулы для инвестиций в R&D, перспективы локализации производства в Украине вакцин и других инновационных лекарственных средств, проблемные аспекты украинского патентного законодательства по выпуску генерических препаратов и дальнейшие шаги по признанию EC украинских GMP-сертификатов», – отметил Владимир Костюк, исполнительный директор компании «Фармак». После визита министр отметил, что «Фармак» выпускает лекарства европейского качества, а значит, дальнейшему сотрудничеству государства и отечественного фармбизнеса быть. Среди потенциальных планов – локализация производства лекарственных средств и запуск собственного производства иммунобиологических препаратов, в том числе вакцин для проведения календарной иммунизации. «Государство заинтересовано в долгосрочном и системном сотрудничестве с украинскими фармацевтическими компаниями. Развитие национального фармпроизводства является одной из целей Национальной экономической стратегии на период до 2030 г., которую правительство одобрило в марте 2021 г., - отметил Виктор Ляшко. -Сейчас как никогда необходима фармацевтическая независимость, ведь пандемия COVID-19 еще раз доказала, что в случае возникновения чрезвычайных ситуаций приоритетом каждой страны является обеспечение собственных потребностей». 🗖

www.farmak.ua





JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

PROSOLV® SMCC

Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP

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

PROSOLV® EASYtab NUTRA

Комплексное вспомогательное вещество для производства БАД

PROSOLV® ODT G2

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

СВЯЗУЮЩИЕ

VIVAPUR®, EMCOCEL®

Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX*

VIVAPHARM® Povidones

Повидоны и Коповидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

носители

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные пеллеты, без ГМО

ЛУБРИКАНТЫ

PRUV®

Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAR®

Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрогенизированное Масло

LUBRI-PREZ™

Магния Стеарат

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

натрия крахмала гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Поливинилпирролидо поперечно-сшитый

покрытия

VIVACOAT®

Готовые системы плёночных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных плёночных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

VIVAPHARM® PVA

ЗАГУСТИТЕЛИ • СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

VIVAPHARM® Alginates

VIVAPHARM® Alginates Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates

VIVAPHARM® Pectins

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA





www.jrspharma.com



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 (P) www.jrs.eu



ВАСК to LIVE: международная конференция «Асептическое наполнение и укупорка. Стерильное производство» — регуляторные нормы, практический опыт производителей фармацевтической продукции, современные технологии, которые позволяют экономить время и средства

Редакция журнала «Фармацевтическая отрасль» вернулась к привычному для наших коллег формату проведения конференций. Первым ивентом этого года стала международная конференция «Асептическое наполнение и укупорка. Стерильное производство», которая состоялась 9 февраля в IQ Бизнес-центре (Киев, Украина) с прямой трансляцией на нашем youtube канале.





Больше фото смотрите здесь



Петр Шотурма





андемия не только проверила на прочность фармацевтическую отрасль, но и придала новый импульс развитию производства инновационных лекарственных средств и, в частности, иммунопрепаратов. Четко сформированный тренд разработки вакцин, их производство и быстрая процедура регистрации побудили нашу редакцию вынести эту тему для обсуждения с экспертами и лидерами отрасли.

Петр Шотурма, один из ключевых спикеров конференции, консультант и независимый аудитор GMP с международным опытом, выступил с докладом о развитии асептического производства. Особое внимание он уделил регламентирующим нормам производства в асептических условиях и драйверам его развития.

Теория и мировой опыт всегда интересны и важны, но более ценной является их современная имплементация в странах СНГ. Этому

вопросу был посвящен доклад Михаила Ренского, директора по развитию Группы фармацевтических компаний «Лекхим», в котором он рассказал об организации производственного участка для розлива стерильных инъекционных препаратов, в том числе вакцин, в асептических условиях. Внимание слушателей презентации было привлечено не только к выбранному оборудованию, но и к вопросам планирования и выбора поставщиков.





Михаил Ренский, Группа компаний «Лекхим»



Ольга Демьяненко, ООО «Михаил Курако», Валерий Буб, METALL+PLASTIC GmbH

www.promoboz.com I www.cphem.com



Раджив Каббур, Brevetti Angela, Андрей Довженко, ООО «Бютлер энд Партнер»



Виктор Зайченко, «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»



Валерий Сербов, ООО «Сартокарат», Элеонора Hacaнова, Sartorius, Денис Лепилин, ООО «Сартокарат»

Отметим, что все спикеры конференции очень ответственно подошли к подготовке докладов, чтобы максимально осветить прикладные аспекты своих решений начиная от разработки инновационных препаратов и процессного оборудования и заканчивая упаковочными линиями. Благодарим компании Brevetti Angela Srl, «ИНЖЕНИУМ ГРУПП», IMA Group, METALL+PLASTIC, POLO Klenzaids, «ХИМЛАБОРРЕАКТИВ», «Сартокарат», каждая из которых дополнила программу конференции и сделала ее интересной. Публикации по материалам презентаций Вы можете найти в этом номере, начиная со стр. 24. Презентации спикеров доступны в редакции по запросу – обращайтесь по электронной почте office@promoboz.com.





Марьяна Кузнецова, ООО «ХИМЛАБОРРЕАКТИВ»





Флориан Блобель, POLO AG/ Klenzaids

Юлия Сорокина, Зоран Бубало, IMA Group

Помимо спикеров в конференции участвовали и другие компании, которые презентовали свои новинки и решения в формате table-top в зоне нетворкинга или, как ее называли в кулуарах, в «зоне инноваций». Среди них была компания «Синофармтех», которая на протяжении многих лет специализируется на поставках, производстве, торговле фармацевтическим оборудованием, расходными материалами и субстанциями, а также осуществляет проектирование, производство, поставку, монтаж и пусконаладку «чистых помещений» «под ключ».

Не меньший интерес вызвали представленные на table-top компании «Технопролаб» комплексные решения для online-мониторинга параметров микроклимата

в «чистых помещениях», RABS-системах, ламинарных зонах и изоляторах; беспроводные и проводные измерительные системы для термовалидации процессов при производстве и фармацевтической разработке; перистальтические системы для точного дозирования, перистальтические насосы для перекачивания и подачи растворов; а также оборудование и приборы для квалификации «чистых помещений» и технологических процессов.

В работе зоны инноваций приняла участие компания «Новафильтр Технолоджи», на стендах которой были представлены системы фильтрационного оборудования от Cobetter с их casestudy по применению в производстве инактивированной вакцины против

COVID-19. В качестве решения сотрудники компании предложили технологическую схему, которую они используют в производстве вакцин с применением микро- и ультрафильтрации, а также емкостного оборудования. Для наглядности директор компании Юрий Радченко продемонстрировал образцы фильтров и контейнеров.

Благодаря активному участию многочисленных спикеров и лидеров отрасли во время мероприятия удалось создать единое пространство, в котором все участники могли свободно высказать свои мысли и мнения, провести профессиональные и основательные дискуссии по построению процессов, созданию подходов и развитию отрасли в целом.

До новых встреч!



Елена Волынец, Тамара Ващук, «Синофармтех»



Алексей Кузнецов, Алексей Полищук, ООО «Технопролаб»

www.promoboz.com I www.cphem.com



сследователи и инноваторы в области лекарственных средств используют такие процессы, как асептическое производство, чтобы достичь безопасности и высокого качества своих парентеральных продуктов и биопрепаратов для пациентов с разными заболеваниями. Асептическое производство — сложный процесс, требующий для его успешной реализации опыта и тщательного планирования.

Цель данного материала – представить прикладные сведения и рекомендации по асептическому производству, процессу наполнения и укупорки в стерильных условиях, а также сопутствующим операциям.

Процесс наполнения и укупорки в асептических условиях

Лекарственные средства можно вводить в организм перорально, топически, ингаляционно или парентерально. Парентеральный способ – это введение препаратов в

организм путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. При парентеральной доставке лекарство обходит естественные барьеры, с помощью которых организм защищается от бактерий и вирусов, что повышает риск инфицирования пациентов. Поэтому для уничтожения потенциальных контаминантов и обеспечения безопасности пациента лекарственные средства для парентерального введения и биопрепараты подвергают стерилизации.

Существуют два способа стерилизации лекарственных средств.

Финишная стерилизация

Ее проводят после получения препарата с применением методов нагревания, облучения и/или фильтрации. Однако этот процесс не всегда осуществим и может негативно сказаться на качестве продукта и целостности контейнера, в который он помещен. По мере усложнения рецептур увеличивается количество препаратов, эффективность которых в результате воздействия на них тепла или облучения снижается, следовательно, в этом случае метод терминальной стерилизации не подходит.

Процесс наполнения и укупорки в асептических условиях

Это процесс, при котором лекарственное средство, контейнер и крышку контейнера сначала стерилизуют по отдельности, а затем приступают к наполнению и укупорке. Данный этап проводят в «чистом помещении» зачастую с использованием специального оборудования, функционирующего автономно в стерильной среде. Процесс асептического наполнения и укупорки труден и сложен. К нему, как правило, прибегают, когда метод финишной стерилизации неприменим. Термины «процесс наполнения и укупорки в асептических условиях» и «процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях» часто взаимозаменяемы.

Процесс стерильного производства

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях предполагает согласованное и сложное взаимодействие между специализированным персоналом, стерилизуемым лекарственным средством, оборудованием для наполнения и укупорки, контейнерами, «чистым помещением», а также вспомогательными и стерилизуемыми компонентами, которые используются непосредственно в процессе наполнения.

1

Стерилизация нерасфасованных лекарственных средств

Традиционные лекарственные средства или биопрепараты необходимо стерилизовать до начала процесса наполнения. Обычно для этого используют метод фильтрации.



Стерилизация компонентов

Все оборудование, компоненты и контейнеры стерилизуют в паровых автоклавах, сухожаровых печах, с помощью облучения и в изолированных условиях «чистых помещений».

3

Наполнение в асептических условиях

Стерильные контейнеры передаются на машины для наполнения, наполняются стерильными лекарственными средствами и затем герметично закрываются с помощью системы укупорки.



Финишная стерилизация

Финишная стерилизация – процесс стерилизации лекарственных средств влажным теплом по завершении разработки рецептуры и процесса наполнения. При проведении терминальной стерилизации финальный первичный контейнер помещают в автоклав.



Лиофилизация

Нестабильные лекарственные средства перед финальной укупоркой лиофилизируют для придания им стабильности. С этой целью наполненные и частично закрытые флаконы и стеклянные контейнеры передаются с машин для наполнения в лиофилизатор.

Системы контейнеров для парентеральных препаратов

Выбор правильного контейнера имеет решающее значение для обеспечения стабильности лекарственного средства и безопасности пациентов. К типам систем контейнеров относятся контейнеры, готовые к стерилизации (англ. ready to sterilize – RTS), и контейнеры, готовые для использования (англ. ready to use – RTU, которые также называют престерилизованными). Ниже представлены некоторые из типов флаконов, предварительно заполненных шприцев и картриджей, ис-

пользуемых в процессе асептического производства.

Стеклянные контейнеры

Контейнеры произведены из боросиликатного стекла, которое используют благодаря его превосходным барьерным свойствам, химической устойчивости и многообразию областей применения. Стеклянные контейнеры соответствуют требованиям регуляторных органов.

Полимерные контейнеры

Контейнеры из полимерного материала, например, циклоолефиново-

го сополимера (англ. cyclic olefin copolymer – COC). Для улучшения свойств формования, прочности, легкости, прозрачности, для повышения барьерных свойств и химической совместимости СОС используются в комбинации со стеклом. Такие системы идеальны для розлива дорогостоящих сложных молекул.

Гибридные контейнеры

Контейнеры из гибридного материала, состоящего из сформованного полимера с определенной структурой и инертной системы стеклообразного барьерного покрытия.

www.promoboz.com | www.cphem.com

Инертное стеклообразное барьерное покрытие химически устойчиво, не содержит контаминантов и имеет ровную поверхность независимо от геометрии контейнера и материалов конструкции.

Сложности, которые могут возникнуть в процессе наполнения и укупорки в асептических условиях

Процесс асептического производства препаратов для парентерального введения сопряжен со множеством проблем, часть из которых становится еще более трудной по мере увеличения многообразия ре-

цептур лекарственных средств. Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях от его начала до конца требует продуманного планирования, участия квалифицированного технического персонала и менеджеров проектов, использования современного специализированного оборудования и подходящих помещений. Ниже представлены некоторые из проблем, с которыми обычно сталкиваются специалисты при разработке процессов стерильного наполнения и укупорки.

Поддержание стабильности продукта

Многие биопрепараты нестабильны или чувствительны к внешним

воздействиям. Их структура, активность и стабильность в ходе технологического процесса и операций наполнения могут изменяться. Особое внимание следует уделять поддержанию стабильности препарата, особенно на стадиях со значительными перепадами температур.

Поддержание стерильности персонала

Ключевую роль в осуществлении процесса наполнения и укупорки в стерильных условиях играет специализированный персонал, но в то же время его участие в данном процессе является источником наиболее серьезного риска контаминации лекарственного средства. Использование роботов для автоматизации асептического процесса может помочь со-



Платформа iQ™ от компании SCHOTT – единый формат поддона с готовыми к использованию шприцами, флаконами или картриджами для обеспечения возможности розлива на одной линии. Стандартизация этого этапа позволяет сократить количество форматных деталей, которые необходимо заменять при переходе от одного типа первичной упаковки к другому, так как флаконы, шприцы и картриджи поступают на одном типе поддона. Следовательно, производители лекарственных средств могут наполнять контейнеры различной конфигурации на одной и той же линии розлива с минимальными затратами времени на смену форматных частей.

Разработка платформы iQTM основана на доказавшем свою эффективность поддоне с установленными в гнездах шприцами (nest-andtub), который уже десятилетиями использу-

ется в фармацевтической отрасли. Таким образом, преимущества концепции наполнения RTU увеличиваются.





Благодаря своим превосходным качествам стекло часто выбирается как основной вариант упаковки в фармацевтической промышленности. Стеклянные 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.

Узнать больше о компании Stoelzle и ее инновационных стеклянных флаконах 2-го типа можно по ссылке:





Компания Röchling Medical предлагает различные системы упаковки из разных материалов. Возможностью замены стекла на пластик являются многослойные флаконы, которые благодаря предусмотренному защитному слою обладают аналогичными свойствами. Кроме того, в нашем ассортименте - однослойные флаконы из прозрачного ПЭТ или многослойных высокобарьерных материалов (со-экструзия, 20 - 500 мл). Новейшая серия стандартной продукции, представленная в настоящий момент объемами 5, 10 и 100 мл, изготавливается из материала

Zeonex, который отличается кристальной прозрачностью и имеет отличные барьерные свойства.



Тема номера: асептическое производство

«Фармацевтическая отрасль», февраль № 1 (90) 2022



Машина наполнения и укупорки Z-810 производства компании Zellwag Pharmtech AG

Многоформатная машина производства компании Zellwag Pharmtech AG позволяет перерабатывать на одной линии разного вида контейнеры, такие как флаконы, шприцы и карпулы, размещенные в штативы. Компактное,

модульное исполнение линии с хорошим доступом к защитным ограждениям и боковые двери на машине обеспечивают короткие и безопасные пути для вмешательства оператора при переходе с одного формата на другой, а также во время чистки оборудования. Смена форматов происходит за минимальное время, что дает возможность переходить с одного формата на другой несколько раз в день. Немаловажно и то, что для смены форматов не нужен какойлибо инструмент.

кратить численность персонала, который должен находиться в «чистом помещении» (и, таким образом, снизить риск контаминации). Однако это не может полностью устранить необходимость участия в производственном процессе персонала.

Проведение эффективного контроля

Традиционные лекарственные средства и биопрепараты отличаются по внешнему виду и вязкости, а упаковкой для них служат контейнеры, которые также различаются по прозрачности, цвету и толщине стенок. Все это может затруднять визуальное инспектирование. Более того, отсутствие единообразия при ручном контроле, который часто является выбранным методом, влияет на эффективность и скорость выполнения операций инспектирования.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ R&D-ПОДДЕРЖКА

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях считается одной из критических стадий процесса производства лекарственных средств для парентерального введения, поскольку на этой стадии обеспечиваются безопасность пациента, фармакологическая эффективность и качество продукта. Раз-

работка и последующее производство таких лекарственных средств зависят от нескольких интегрированных в процесс элементов, функционирующих в систематических и скоординированных условиях.

Аналитическая поддержка, несомненно, является одним из ключевых элементов технологического процесса, поскольку она необходима на всех стадиях жизненного цикла продукта — от начальных этапов разработки до коммерциализации.

Любая успешная программа наполнения и укупорки в стерильных условиях начинается с работы аналитиков, в частности с аналитических исследований и разработок (R&D). Аналитические R&D-группы отвечают за разработку и валидацию точных, прецизионных, надежных и отвечающих целевому назначению аналитических методик.

Цели аналитических исследований и разработок (R&D)

Аналитические методики разрабатывают с целью контроля идентичности, чистоты, физических характеристик и активности препаратов. Таким образом, эти методики в основном служат подспорьем для ученых, разрабатывающих рецептуры, в целях получения точных знаний о технологическом процессе. Это позволяет оптимизировать процесс и перейти от малых масштабов производства к

Peшeния Marchesini Group для упаковки вакцин во флаконы

Marchesini Group предлагает множество решений для розлива, первичной и вторичной упаковки вакцин во флаконы. Ротационные машины непрерывного действия серии WR осуществляют внутреннюю промывку и сушку флаконов, которые после проходят через туннель депирогенизации. Машины розлива и укупорки серии STERY-LA / LC для жидких или лиофилизированных продуктов обеспечивают асептический розлив с полным или частичным закрытием резиновыми пробками. Завершающими являются этапами укупорка (CAPSY-LC), внешняя мойка, сушка ампул и флаконов (WRE), а также нанесение кода на флаконы или крышку с последующей его проверкой с помощью камеры на машине (CODY).

Помимо этого, инспекционные машины CMP Phar.ma можно комбинировать с устройством проверки на герметичность. Линии также могут включать в себя линейные (SL-F425 и BL-F425) или ротационные (серия RL-F) этикетировочные машины. В качестве решения для вторичной упаковки компания предлагает термоформовочную машину серии FB для ампул, флаконов и шприцев, а также линии, оснащенные широким ассортиментом средне- и высокоскоростных картонажных машин, которые идеально подходят для упаковки флаконов, ампул, блистеров.



www.promoboz.com | www.cphem.com

выпуску крупных коммерческих партий. Работа в области разработки рецептур невозможна без свободного доступа к точной аналитической информации. Для того чтобы аналитические методики позволяли решать конкретные задачи каждого проекта в области разработок, необходимо взаимодействие ученых-аналитиков и разработчиков рецептур в разных областях.

Еще одна цель работы аналитических R&D-групп – разработка методов, обладающих достаточными устойчивостью и воспроизводимостью, чтобы их можно было передать лабораториям контроля качества. Аналитические R&D-команды, возглавив эту деятельность, должны направить работу отделов контроля качества в этом процессе.

Принимая во внимание многообразие и сложность современных методов медикаментозной терапии и систем для доставки лекарств, научно-аналитические R&D-команды должны разрабатывать методики для широкого ряда проектов в области стерильных наполнения и укупорки, например, для производства суспензий, растворов и лиофилизированных продуктов во флаконах, картриджах и предварительно заполненных шприцах.

Роботизированные машины для наполнения и укупорки в стерильных условиях

Производство лекарственного средства с применением асептического процесса должно соответствовать стандартам сGMP. По мере

развития фармацевтической отрасли снижается риск перекрестной контаминации и достигается улучшение стерильности. Современные автоматизированные системы для наполнения и укупорки позволяют снизить риски, с которыми сопряжено участие в процессе оператора. Кроме того, автоматизированные линии позволяют добиться таких преимуществ:

- эффективность;
- точность;
- гибкость:
- более простое соблюдение требований сGMP.

В частности, при работе с чувствительными к кислороду продуктами использование роботизированной машины для наполнения и укупорки при производстве лекар-

Сьюзан Дж. Шнипп (Susan J. Schniepp), почетный член компании Regulatory Compliance Associates, отвечает на некоторые часто задаваемые вопросы об асептическом процессе.

• Что такое асептический процесс?

Асептический процесс — это метод производства, позволяющий получать продукт, не содержащий бактерий, не подвергая продукт финишной стерилизации. Многие препараты, если их подвергают воздействию жестких условий, в которых протекает финишная стерилизация, разлагаются и становятся неэффективными. Асептический процесс производства позволяет изготовлять эти препараты в стерильной среде, благодаря чему они сохраняют свою эффективность без ущерба для безопасности их введения пациентам путем инъекции.

В чем различие между асептическим процессом и финишной стерилизацией?

Главное различие между асептическим процессом и финишной стерилизацией заключается в месте стадии стерилизации в процессе. Финишная стерилизация проводится после соединения АФИ, вспомогательных веществ,

контейнеров и крышек. Затем продукт, полученный в результате их соединения, подвергается воздействию сильного тепла и/или облучения, вследствие чего готовый продукт становится стерильным. Процессы финишной стерилизации протекают в жестких условиях и могут отрицательно повлиять на эффективность продукта. При производстве препаратов, не выдерживающих финишной стерилизации, производители применяют метод асептического производства. Для проведения процесса асептического производства необходимо, чтобы лекарственное средство и любые вспомогательные вещества, контейнеры и крышки, прежде чем передавать их в «чистое помещение» или в зону стерильного производства. где в точно контролируемой среде с постоянным мониторингом качества воздуха и потенциального проникновения микроорганизмов получают готовый продукт, были по отдельности простерилизованы.

Почему производители должны осуществлять контроль среды при проведении асептических процессов?

Давайте уточним. При производстве всех лекарственных форм, включая твердые пероральные лекарственные фор-

мы, а также при производстве с проведением финишной стерилизации необходимо осуществлять контроль среды. Это требование представлено в действующих международных рекомендациях по Надлежащей производственной практике (сGMP). Цель такого контроля - предотвратить контаминацию продукта вследствие создания неадекватных санитарных условий. Контроль среды включает мониторинг качества воздуха, в том числе частиц, вентиляции, температуры, влажности, давления воздуха и микробной контаминации, но необязательно ограничивается этим. Ожидается, что контролируемые допустимые значения параметров среды для производителей, применяющих асептический процесс, в силу характера их бизнеса будут находиться в более узком диапазоне.

• Как расшифровывается сокращение PUPSIT?

PUPSIT – термин, используемый при описании операций асептического процесса. Он расшифровывается как «испытание целостности фильтра перед использованием после стерилизации» (англ. pre-use post-sterilization integrity testing). Это испытание проводится на стерилизующем фильтре после его установки перед началом и по завершении процесса производства

ственных средств для парентерального введения может значительно снизить и даже исключить риск воздействия кислорода.

Следует отметить, что машины для наполнения и укупорки должны быть размещены в стерильных помещениях, позволяющих передавать продукт с лиофилизатора непосредственно в зоны наполнения флаконов и использовать барьерную систему ограничения доступа (RABS).

Интеграция лиофилизации

Лиофилизация, также известная как сублимационная сушка или сушка замораживанием, представляет собой процесс дегидратации, который используется с целью стабилизации чувствительных

продукта. Цель испытания фильтра перед использованием – исключить риск его повреждения в процессе стерилизации и установки перед фильтрацией продукта. Цель испытания фильтра после стерилизации – убедиться в том, что он остался целым и не поврежденным после фильтрации продукта.

Специалисты активно обсуждают концепцию PUPSIT. Лучший способ решить, проводить это испытание в вашей организации или нет, — убедиться в наличии у вас соответствующей системы для оценки риска. Если она у вас есть, то в таком испытании нет необходимости.

В чем заключается трудность асептического производства лекарственных средств?

Для осуществления операций асептического производства необходимы хорошо подготовленный, опытный персонал, специальное оборудование, использование процедур очистки, а также постоянный мониторинг среды, который не должен прерываться, даже когда производственная зона не используется. Неадекватный асептический процесс — источник значительных рисков для продукта и пациентов.

или летучих лекарственных средств для парентерального введения. Не все препараты нуждаются в лиофилизации. Поддержание асептических условий в процессе лиофилизации может оказаться трудной задачей. Поэтому оборудование лиофилизационной сушки должно находиться достаточно близко к оборудованию для наполнения, чтобы минимизировать риск контаминации при передаче продукта.

При идеальных условиях лиофилизация должна быть интегрирована в процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях с использованием оборудования лиофилизационной сушки, установленного непосредственно после линии для стерильного наполнения флаконов. В этом случае флаконы автоматически наполняются и загружаются в лиофилизатор.

Масштабирование производства, включающего процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях

«Гибкие» организации более стабильны и надежны независимо от их размера и продолжительности существования на рынке. Внедрение результатов фармацевтической разработки требует стабильности и надежности, поскольку любое нарушение процесса приведет к большим затратам и может подвергнуть риску лекарственный препарат и пациентов. Если прибавить к этому сложность асептических процессов и риски, с которыми они сопряжены, то станет очевидным, что неудача или успех зависит от применения операционных практик, обеспечивающих гибкость, стабильность и надежность.

Масштабирование асептических операций требует производства партий качественных лекарственных средств все большего и

большего размера. Однако на этапе доклинических исследований и разработки фазы I возникает очень много вопросов: будет ли для стабилизации лекарственного средства использоваться лиофилизация? Каков механизм доставки лекарства? Будет ли процесс разработки лекарственного средства непрерывным при умелом и гибком управлении?

Ниже описаны условия, необходимые для масштабирования операций асептического производства.

 Ученые должны иметь опыт разработки циклов лиофилизации.

Необходимо наличие лиофилизаторов, поскольку асептическое производство часто требует стабилизации посредством лиофилизационной сушки.

- Системы для наполнения и укупорки, способные наполнять разные системы доставки лекарства: флаконы, предварительно наполненные шприцы, автоинжекторы.
- Системы для наполнения и укупорки, позволяющие с достаточной скоростью и в условиях высокой стерильности изготовлять партии разных размеров. В идеале эти системы должны быть автоматизированными, что ограничит участие оператора в процессе наполнения. Операции асептического производства, наполнения и укупорки сложны, при их выполнении возможно возникновение проблем, которые, однако, не должны мешать достижению результата доставки необходимых лекарственных средств пациентам. Для быстрого и легкого реагирования на изменения необходима гибкость. 🗖

https://www.pharmtech.com/

В статье использованы фото из публикаций и открытых источников компаний: Marchesini Group, Röchling, Stoelzle, Schott, Zellwag AG (PEC Project Engineering + Consulting AG).

www.promoboz.com I www.cphem.com





Предварительно наполненные шприцы O-FLOW — инновационное медицинское устройство, которое изменит мир предварительно наполненных и наполняемых шприцев

редставленный на последней выставке CPhI Worldwide в Милане шприц O-FLOW это совершенно новый вид преднаполненных шприцев, разработанный и изготовленный компанией ЗСК, итальянским стартапом, основателями которого являются учредители компании Brevetti Angela, известного производителя фармацевтического оборудования. Предварительно наполненные шприцы признаны одним из самых быстрых и безопасных способов введения лекарственного средства, так как нет необходимости набирать его из флакона или ампулы. Они позволяют как медицинским работникам, так и обычным пользователям немедленно ввести препарат: шприц уже наполнен им в правильной дозе и готов к использованию без дополнительных подготовительных шагов, поэтому риск передозировки или контаминации исключен.

Тем не менее обычные предварительно наполненные шприцы, представленные сегодня на рын-

ке, имеют некоторые недостатки: преднаполненные шприцы нового поколения O-Flow были созданы из-за необходимости преодолеть эти недостатки благодаря своей инновационной конструкции.

Проект:

O-FLOW состоит из трех простых компонентов: прозрачной оболочки в виде купола (обычно из полипропилена), мембраны (бромбутиловой или полиизопреновой) и полусферы с поршнем (материал на выбор). Жидкость заливается в сферу, образованную куполом и мембраной, и никогда не соприкасается с полусферой поршня шприца. Движение штока плунжера выталкивает мембрану, выдавливает лекарственное средство за счет уменьшения объема между оболочкой и мембраной, освобождая весь продукт.

Чем O-FLOW отличается от обычных шприцев?

Самая инновационная особенность O-FLOW заключается в том, что это устройство не требует разрывного усилия нажатия: даже

если шприц остается на полке в течение многих лет, во время использования шток поршня начнет двигаться с минимальным усилием, что приведет к постепенному и равномерному введению лекарственного средства пациенту. В сравнении с другими устройствами классическим предварительно наполненным шприцам из полипропилена для начала движения поршня требуется усилие от 10 до 20 Н. Поскольку усилие для перемещения поршня намного меньше по сравнению с разрывным усилием нажатия, классический предварительно наполненный шприц вводит большое количество продукта за короткое время, что может вызвать значительный дискомфорт у пациента. Снижая разрывное усилие нажатия, O-Flow обеспечивает плавную подачу жидкости.

Поскольку продукт высвобождается за счет уменьшения объема или в результате выдавливающего действия, нет необходимости добавлять в корпус шприца смазку





(наиболее распространенной смазкой является силиконовое масло). Широко признано, что силиконизации цилиндра и поршня следует избегать из-за сопутствующего риска и увеличения производственных затрат: O-FLOW удается решить эту проблему с помощью простой, но хорошо продуманной конструкции.

Еще одной примечательной особенностью O-Flow является то, что полусфера плунжера шприца может быть изготовлена из различных видов пластика: PP, PE, COC, COP, прозрачный, белый или цветной — выбор широк. Благодаря гибкой конструкции компоненты могут быть отлиты под давлением, термоформова-

ны или даже изготовлены по технологии BFS (blow – fill – seal или «выдув – наполнение – запайка»). Поскольку полусфера плунжера шприца не соприкасается с наполненным продуктом, вся его поверхность представляет собой широкую область для печати информации о продукте, партии, логотипе и QR-кодах. С помощью

3CK

В 2021 г. компания ЗСК объединилась с Brevetti Angela, чтобы обновить мир медицинских устройств благодаря многолетнему опыту в области технологий наполнения и знанию характеристик пластиковых емкостей. Первым инновационным продуктом, разработанным и представленным компанией ЗСК, являются шприцы O-Flow – совершенно новая концепция предварительно наполненного и наполняемого шприца: медицинское устройство, которое является особенно точным, безопасным, простым в использовании и экономичным в производстве.

www.3ckmed.com info@3ckmed.com





Основатели компании ЗСК, которые являются также партнерами компании Brevetti Angela

Слева направо: Luciano Consolaro, Angelo Consolaro, Rajeev Kabbur, Roberto Consolaro

www.promoboz.com I www.cphem.com





лазера либо тиснения на корпус можно нанести высококонтрастную печать или маркировку, а также этикетку без риска закрыть или уменьшить прозрачную часть, необходимую для осмотра. Еще одним преимуществом меньшего контакта с продуктом является то, что проблемы, связанные с вымываемыми и экстрагируемыми веществами, сводятся к минимуму.

Уникальная сферическая форма обеспечивает минимально возможный контакт жидкости с устройством, а запатентованный процесс наполнения гарантирует практически полное отсутствие воздуха в куполе. О-Flow можно стерилизовать при температуре 121°C, что

никак не влияет на устройство и не вызывает проблем, которые чаще всего возникают при использовании обычных шприцев с вкладышами.

Чтобы убедиться, что шприц является одноразовым во всех отношениях, O-Flow оснащен автоматическим предохранительным механизмом, который предотвращает любой риск контаминации или неправильного использования. О-Flow объемом от 0,5 до 20 мл предназначен для использования в медицине и ветеринарии, а также в косметической индустрии, где инъекции требуют плавного введения и точной дозировки. O-Flow удобен и интуитивно понятен в использовании, не требует специального угла ввода инъекции и оснащен легкой, безопасной и герметичной посадкой иглы благодаря стандартному соединению «луер» («луер-лок» или «луер-слип», в зависимости от необходимости).

О-Flow особенно интересен и с производственной точки зрения: его стоимость за единицу составляет менее одной трети стоимости классического предварительно наполненного шприца. Кроме того, производство таких шприцев идеально масштабируется, если вы хотите начать их выпуск с небольшого количества и только потом производить большие объемы продукции. □

Brevetti Angela

Имея более чем 40-летний опыт работы в сфере упаковочных линий, компания Brevetti Angela является итальянским лидером в производстве оборудования для упаковки по технологии BFS. Ее запатентованная система SYFPAC® позволяет за несколько секунд трансформировать полимерные гранулы в сформованные, наполненные и запаянные емкости в абсолютно асептиче-

ской среде. Линии SYFPAC® идеально подходят для массового производства бутылок, флаконов или шприцев и на сегодня признаны наиболее эффективным и удобным решением для асептической упаковки жидкостей и растворов, применяемых в фармацевтической отрасли.

www.brevettiangela.com info@brevettiangela.com



Komnahuя Klenzaids — компетентный производитель в сфере асептических технологий и герметизации



омпания Klenzaids является производителем асептического, стерильного и герметичного оборудования, которое используется на предприятиях фармацевтической, биологической, медико-биологической, медицинской, электротехнической, космической и оборонной отраслей промышленности. Компания также проектирует и изготавливает лаборатории и оборудование «под ключ» для данных отраслей промышленности, университетов и учреждений здравоохранения. Klenzaids является совместным предприятием компании Syntegon Technologies GmbH.

Кlenzaids, центральный офис которой расположен в г. Мумбаи (Индия), была основана в 1969 г. для производства лабораторного оборудования. Сегодня вместе со своим партнером Syntegon Technologies GmbH компания представляет комплексные решения в области асептических, стерильных помещений и герметизации. Конструкторская и строительная группы компании специализируются на возведении полностью эффективно интегрированных, на-

дежных и устойчивых в критически важных условиях особо опасных объектов и зданий для фармацевтики, здравоохранения и медико-биологической отрасли, а также специальных объектов для секторов биотехнологии, таких как единственный в Индии объект BSL 4 в Национальном институте вирусологии.

Благодаря более чем двухлетнему опыту работы в данной отрасли компания Klenzaids разрабатывает и поставляет линейку изоляционных решений IsoKlenz®, изготовленных по индивидуальному проекту для каждого этапа асептических и герметичных производств. От автономной системы дозирования до интегрированных систем, таких как использование стерильного типа наполнения, наши изоляторы обеспечивают высочайший уровень защиты продукта, соответствующий всем мировым нормативным требованиям и стандартам безопасности.

Обеспечение качества препаратов для парентерального введения имеет первостепенное значение при производстве качественной партии, а также для компании и ее репута-

ции. Простые, надежные и повторяемые этапы технологического процесса составляют основу конструкции изолятора Klenzaids для испытания на стерильность. Команда Klenzaids, ответственная за процессы формирования защитной оболочки и барьерные технологии, разработала изолятор со встроенной системой KlenzVap VHP biodecon, которая создает идеальные условия для проведения испытаний на стерильность.

Преимущества изолятора Klenzaids IsoKlenz® для тестирования стерильности:

- 1. Гарантированная рабочая среда класса А.
- 2. Дизайн помещения для упрощенной установки и технического контроля.
- Каталитический нейтрализатор для максимальной личной безопасности и сокращения длительности рабочего цикла.
- 4. Полный пакет документов в соответствии с требованиями сGMP и контрольными нормативами.
- 5. 21 CFR часть 11 готовый HMI.
- 6. Дополнительная маркировка CE&UL согласно спецификации. ■





Представительство POLO Handels AG в Украине:

Украина, 04071, г. Киев, ул. Щекавицкая, 30/39, офис 137 Тел.: + 380 (44) 224-74-45 a.kunova@polo-ag.com

POLO Handels AG

Hainburgerstrasse 34, 1030 Vienna, Austria www.polo-ag.com

(D)

www.promoboz.com | www.cphem.com

Атомизация водорода пероксида в изоляторах существенно снижает его расход в процессе биодеконтаминации.

Система DECOpulse®: эффективность и безопасность

Компания METALL+PLASTIC в очередной раз доказала важность исследования даже таких изученных технологий, как процесс биодеконтаминации. METALL+PLASTIC представляет новую инновационную систему DECOpulse® для распыления водорода пероксида (H_2O_2) внутри изолятора, преимуществом которой является сокращение времени цикла деконтаминации на 50%. Благодаря меньшему объему использованного Н₂О₂ негативное воздействие на материал, субстанцию и продукт значительно уменьшается

омпания METALL+PLASTIC в очередной раз сократила допустимое время производственного цикла. Ранее это было достигнуто за счет более эффективного распределения H_2O_2 в изоляторе благодаря использованию системы DECOjet® и последующему каталитическо-

му удалению ${\rm H_2O_2}$. Новое решение компании объединяет недавно разработанный принцип испарения и применение проверенных технологий.

 ${
m H_2O_2}$ распыляют специальные инжекторные форсунки DECOpulse®, которые создают мелкодисперсный туман. Форсунки имеют два внутренних канала для атомизации ${
m H_2O_2}$ сжатым воздухом непосредственно внутри изолятора. Согласно уравнению Юнга — Лапласа чем меньше поперечное сечение (или радиус) капли, тем выше ее внутреннее давление. Следовательно, относительно высокое внутреннее давление очень мелких капель способству-

ет их быстрому испарению. Приблизительно 90% капель в системе DECOpulse®, которые имеют поперечное сечение от 1,5 мкм и меньше, испаряются на расстоянии нескольких сантиметров от форсунки без использования дополнительного тепла.

Также система имеет индивидуальное управление клапанами для каждой распылительной форсунки. Открытие и закрытие клапана для жидкого ${\rm H_2O_2}$ происходит через быстрые и четкие интервалы (например, 100 мс) и создает при этом пульсирующий эффект, что позволяет осуществлять точное дозирование ${\rm H_2O_2}$. Непрерывная подача сжатого



но никогда одновременно. Это гарантирует, что на каждую форсунку H_2O_2 подается под определенным и постоянным давлением. Объем введенного в изолятор Н₂О₂ измеряется датчиком и регулируется открытием и закрытием клапанов, поэтому является определенным и контролируемым показателем. Данная система деконтаминации может быть укомплектована такими дополнительными функциями контроля, как проверка на герметичность и расход протекающего вещества (Н₂О₂).

Значительное сокращение на этапе инжектирования

Помимо высокоточного дозирования дополнительным преимуществом системы DECOpulse® является отсутствие разложения Н₂О₂, так как испарение капель Н₂О₂ достигается без дополнительного нагрева. Данная система обеспечивает более высокую скорость инжектирования на каждой форсунке, чем в стандартных системах испарения. Таким образом, необходимая концентрация Н₂О₂ достигается быстрее, а значит и быстрее будут уничтожены микроорганизмы. Следовательно, для полной биодеконтаминации необходимо использовать меньший объем Н₂О₂, что способствует значительному сокращению времени, затрачиваемого на проведение данного цикла.

Благодаря системе DECOpulse® длительность этапа инжектирования можно уменьшить приблизительно до одной трети от стандартной величины. Следовательно, весь процесс деконтаминации сокращается примерно на 50%. Используемое количество H_2O_2 также уменьшается примерно на треть по сравнению с показателем в общепринятой испарительной системе. Помимо экономии времени и материалов

DECOpulse® обеспечивает еще и некоторые дополнительные преимущества. Материал изолятора и его деталей подвергается меньшенегативному воздействию вследствие более короткого времени контакта с меньшим объемом Н₂О₂. Контактируемые поверхности поглощают меньше Н₂О₂, что минимизирует остатки газа после деконтаминации. В результате быстрее достигается более низкая концентрация Н₂О₂ в изоляторе, а также обеспечивается более высокий уровень безопасности для чувствительных к Н₂О₂ лекарственным препаратам. 🗖

OPTIMA

METALL+PLASTIC

Cleanroom Technology



METALL+PLASTIC GmbH

78315 Radolfzell-Stahringen, Germany

<u>info@metall-plastic.de</u> <u>www.metall-plastic.com</u>



(P)





OOO «Михаил Курако» – представитель OPTIMA GROUP в CHГ

Россия, 107076, г. Москва ул. Краснобогатырская 89, стр. 1, оф. 447

Тел.: +7 (495) 280-04-00 www.kurako.com

www.kurako.com kurako@kurako.ru

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

воздуха внутри изолятора создает эффект турбулентности, что обеспечивает превосходное и равномерное распределение газообразного H_2O_2 в системе DECOpulse®. При этом используется очень маленькое количество распылительных форсунок. Это является преимуществом для изоляторов, которые имеют сложный дизайн.

Технология

в своем лучшем исполнении

Двухкомпонентные форсунки изолятора подключены к единой системе подачи H_2O_2 . Клапаны каждой форсунки открываются интервально и индивидуально,

www.promoboz.com | www.cphem.com

Pewehus Sartorius для исследований, производства и контроля качества биопрепаратов

00 «Сартокарат» является официальным дистрибьютором фирмы Sartorius (Германия) – ведущего мирового производителя лабораторного и биофармацевтического оборудования.

Наша компания на протяжении 30 лет осуществляет поставки и обслуживание всего спектра продукции Sartorius на территории Украины.

Сегодня инновационные решения Sartorius помогают ускорить исследовательскую работу, упростить производственные процессы и улучшить их результаты.

Мы создаем критически важные приложения для предприятий биофармацевтической промышленности и для научно-исследовательских разработок на всех этапах производственно-сбытовой цепочки — от ранних открытий до разработки молекул и клеточных линий, от разработки процессов до коммерческого производства.

У компании есть два основных бизнес-подразделения — «Решения для биопроцессов» и «Лабораторные продукты и услуги».

Наши решения для биопроцессов представляют основные продукты, технологии и знания для надежного и эффективного производства биофармацевтических препаратов.

В данном направлении компания Sartorius предлагает широкий ассортимент решений на всех этапах производственного цикла с использованием одноразовых систем, которые получают все большее распространение в мире.

Оборудование одноразового применения повсеместно и широко используется на предприятиях биофармацевтической промышленности. Наша компания облада-



Фото Sartorius AG

ет обширным портфолио одноразовых решений, которые имеют ряд преимуществ перед многоразовыми решениями из нержавеющей стали:

- упрощение установки, уменьшение объема инвестиций на протяжении всего жизненного цикла;
- снижение уровня потребления воды и электроэнергии;
- снижение риска перекрестной контаминации;
- уменьшение количества операций по очистке и стерилизации;
- сокращение усилий на валидацию очистки;
- повышение гибкости производства благодаря улучшенной адаптации к многотоварному производству;
- уменьшение времени на обустройство и перенаправление инвестиций в производство;

- сокращение времени вывода продукта на рынок.
- К таким решениям Sartorius относятся:
 - каркасы Palletank®, которые представляют собой универсальный кубический контейнер из нержавеющей стали объемом от 50 до 3000 л для 3D-мешков со встроенными импеллерами с возможностью подключения миксера для перемешивания;
- миксер Flexsafe® ProMixer для процесса перемешивания, который можно использовать как для перемешивания с низким усилием сдвига, так и для высокоскоростного смешивания;
- одноразовые мешки Flexsafe® для приготовления, хранения и транспортировки растворов, которые произведены из пленки S80 на основе полиэтилена и соответствуют самым стро-

- гим требованиям, предъявляемым к современным биотехнологическим производствам в отношении безопасности и качества. Это делает их идеальными для применения во всех областях биотехнологии;
- стерилизующие картриджи и капсулы Sartopore® 2 и Sartopore® Рlatinum с уни-кальной гидрофильной гетерогенной двойной мембраной из полиэфирсульфона, имеющие широкий диапазон применения и большую площадь фильтрации:
- системы асептической передачи RAFT®, SART® и порты BIOSAFE®, с помощью которых осуществляется процесс передачи продукта или вспомогательных материалов из помещений более низких классов чистоты в помещения высокого класса чистоты;
- стерильные соединения Opta® SFT обеспечивают быстрое и надежное соединение и стерильную передачу жидкости между двумя раздельными, предварительно простерилизованными емкостями в процессе биофармацевтического производства:
- транспортные системы и линии для решения любых задач по передаче жидкости от одного модуля к другому при проведении процесса в биофармацевтическом производстве;
- асептический рассоединитель Clipster® для асептического механического рассоединения трубок с помощью механического устройства в неклассифицированных и классифицированных помещениях при сохранении стерильности продукта;
- полностью автоматическое устройство для сварки заполненных термопластичных трубок в стерильной операции соединения BioWelder® TC;
- BioSealer® TC полностью автоматизированный прибор для постоянного, стойкого, без

- протечек запаивания термопластичных трубок;
- каркасы из нержавеющей стали и пластика Palletank® для безопасного и надежного хранения и транспортировки стерильных биофармацевтических растворов в 3D-мешках объемом от 50 до 500 л;
- система для финального розлива OctoPlus FF® предварительно стерилизованный, готовый к использованию одноразовый набор формата «буферная емкость» для розлива готовых лекарственных форм, который может быть сконфигурирован с применением различных компонентов и разъемов.

Для аналитической обработки данных, которая имеет огромный потенциал для биофармацевтической промышленности, компания Sartorius предлагает своим клиентам техническое решение в рамках цифровизации и автоматизации их производственных процессов в виде собственного программного обеспечения (ПО) для проведения анализа данных.

Наши лабораторные инструменты помогают исследователям понять природу заболеваний, проводить эксперименты и оценивать их результаты, определять правильные молекулы, разрабатывать новые лекарства и осуществлять контроль качества.

Мы предлагаем инструменты и технологии для повышения скорости разработки лекарственных препаратов на этапах исследования и разработки молекул и клеточных линий. К ним относятся:

система прижизненного клеточного анализа — автоматизированный микроскоп IncuCyte® \$3, который способен работать внутри CO₂-инкубатора. Заказчик сможет фиксировать все происходящее с клетками, а также в реальном времени круглосуточно получать информацию об их росте на протяжении длительного времени;

- платформа iQue® Screener для анализа суспензий клеток и сорбентов – это инструменты, ПО и реагенты, предназначенные для комплексного скрининга различных факторов в процессе культивирования клеток в суспензии;
- аналитические системы Octet®, которые обеспечивают надежный анализ взаимодействия биомолекул. Данные системы позволяют исследовать молекулярные взаимодействия и кинетику связывания в реальных образцах, что невозможно выполнить с использованием методов, основанных на явлении поверхностного плазменного резонанса;
- наборы Sartoclear Dynamics® Lab новый способ удаления клеток из культур животных клеток с высокой плотностью. Сопоставимые результаты, простота использования и исключительно высокая скорость являются ключевыми характеристиками этих наборов. В их основе лежит принцип фильтрации с добавлением фильтрующего порошка;
- MyCap® это готовые к использованию цельные системы емкостей с крышками объемом от 30 до 1000 мл для переноса асептической жидкости и роста клеток.

В качестве вспомогательного оборудования для исследования и разработки молекул и клеточных линий компания Sartorius предлагает дозаторы, весовые лабораторные системы, системы для вакуумной фильтрации и центрифуги.

Очень важным этапом в процессе производства является контроль качества. Для проведения данной процедуры Sartorius предлагает следующие решения.

Для микробиологического контроля качества:

 тесты для выявления микоплазм, бактерий, дрожжей и плесени методом RT-PCR за 3 ч вместо 28 дней;

www.promoboz.com I www.cphem.com



Фото Sartorius AG

- системы Microsart® для определения общего микробиологического числа методом бескасательного переноса мембраны на агар;
- системы Sterisart® полностью закрытая система для тестирования на стерильность лекарственных препаратов и емкостей. В основе системы лежит метод мембранной фильтрации;
- приборы MD8 Airport® (портативный) и MD8 Airscan® (стационарный) для микробиологического мониторинга воздуха. Предназначены для отбора проб воздуха в целях выявления микроорганизмов и вирусов, находящихся в воздушной среде, или для проведения фонового мониторинга воздуха.

Пробоподготовка для аналитического контроля качества:

- лабораторные весы серий Cubis® II и Secura® для точного процесса взвешивания;
- центрифуги Centrisart® для разделения в любых объемах;

- устройства Vivaspin®, Vivaflow® и мембранные фильтры для процесса ультрафильтрации;
- ионообменные колонки для очистки белка и наборы для очистки и концентрирования вирусов Vivapure®;
- шприцевые фильтры Minisart® для стерилизующей фильтрации, пробоподготовки фильтрацией, очистки добавок, буферов, реагентов, газов.

Оборудование для пробоподготовки в ВЖЭХ (HPLC):

- системы водоподготовки arium® для получения воды 1-го типа по стандарту ASTM с высокой очисткой от общего органического углерода, эндотоксинов ДНКаз, РНКаз;
- система полуавтоматической подготовки стандартов для ВЖЭХ Cubis® MSA Dosing System;
- дозирование с помощью механических дозаторов Tacta® и электронных дозаторов Picus®;
- фильтрация с помощью 8-позиционной системы Claristep®

или шприцевых фильтров **Minisart**®.

Наша продукция широко используется при разработке и производстве биологических препаратов для лечения COVID-19. Разработкой вакцины от коронавируса занимаются более 180 компаний, и большинство из них используют в своей работе продукцию производста компании Sartorius. ■





000 «Сартокарат»

Официальный дистрибьютор / Сервисный центр компании Sartorius на территории Украины

г. Киев, ул. Волынская, 66а Тел./факс: +380 (44) 537-33-19 (многоканальный) sarto@karat.com.ua www.sartorius.com.ua





ECOSECUR

РАЗРАБОТКА ФЛАКОНОВ ИЗ СТЕКЛА 2-ГО ГИДРОЛИТИЧЕСКОГО КЛАССА



O

интернет-каталог фармацевтического оборудования www.cphem.com

ДЛЯ ТЕХ, КТО ПРИНИМАЕТ РЕШЕНИЯ



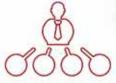








НАЙДИТЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОСТАВЩИКОВ



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 **Страны EA3C** + 7985 -766-83-55 http://promoboz.com promoboz@facecreative.pro Интернет-каталог фармацевтического оборудования +38 (063) 350-58-05 http://www.cphem.com

catalogue@cphem.com

IMA — поставщик комплексных решений для производства вакцин

сознавая последствия пандемии COVID-19, мы стали гораздо лучше понимать, с какой скоростью вирус может проникать через океаны и распространять болезнь по всему земному шару. Более того, мы пришли к выводу, что даже при чрезвычайно быстрых темпах разработки вакцины ограниченные мощности для их производства могут иметь последствия для нашей повседневной жизни. Производители фармацевтического оборудования должны были быстро отреагировать на данные обстоятельства, сохраняя при этом должный уровень профессионализма и социальной ответственности.

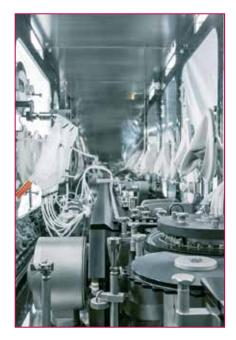
Для удовлетворения повышенного спроса на решения, направленные на повышение гибкости производства и увеличение его скорости, высокоспециализированные подразделения Группы компаний ІМА сосредоточили свое внимание на определенных технологиях производства и упаковки. Данный подход обеспечивает наших клиентов преимуществами, так как они получают поддержку по двум ключевым направлениям: во-первых, дизайн и современные технологии, что позволяет использовать разносторонность и универсальность решений компании для работы с новыми продуктами, во-вторых, наши глубокие знания производственного процесса и применения оборудования. Эти компетенции позволяют нам работать совместно с клиентами над оптимизацией производственного процесса и разрабатывать новые решения.

Благодаря гибкому подходу совместно с тщательно продуманной кастомизацией наша компания разрабатывает инновационные автоматизированные высокоскоростные линии для производства

инъекционных лекарственных средств (вакцин, препаратов для лечения онкологических заболеваний и т.д.) при строжайшем соблюдении всех требований в отношении безопасности. Широкий спектр решений для первичной и вторичной упаковки, разрабатываемых компанией IMA на протяжении десятилетий, позволяет нам оказывать всестороннюю поддержку данной отрасли.

Первичная упаковка вакцин

IMA Life — одно из трех фармацевтических подразделений Группы — международный лидер в области дизайна и разработки комплексных линий для асептического производства препаратов для парентерального введения с дополнительной опцией лиофилизации (или без нее). Они включают начальную стадию мойки флаконов, депирогенизацию, наполнение, укупоривание, деконтаминацию



Деталь решения по обеспечению герметичности

вплоть до вторичной упаковки. Мы также обладаем обширным опытом в области изоляторных технологий и других решений по обеспечению герметичности.

Поскольку предприятиям фармацевтической отрасли необходимо соблюдать строгие требования GMP, все наши высокотехнологичные линии асептического наполнения разрабатываются в соответствии с этими стандартами. С учетом того, что вакцины производятся и распространяются как в жидкой форме, так и в форме лиофилизированного порошка, IMA Life предлагает широкую номенклатуру оборудования для выпуска обеих лекарственных форм.

Еще одна особенность, отличающая IMA Life от многих других машиностроительных компаний, совместный подход к дизайну и разработке, при котором тесное взаимодействие с клиентами из фармацевтического и биофармацевического секторов позволяют нам предлагать решения, созданные с учетом требований конкретного заказчика. Прогрессивные роботизированные технологии и полностью интегрированные изоляторные системы способствуют высокой производительности, достигающей от 400 до 600 единиц продукции в 1 мин. Безопасное и быстрое производство вакцин достигается в результате соединения модульности, гибкости, обеспечения отличной производительности и высокого качества продукции.

IMA Life производит номенклатуру оборудования на шести специализированных площадках, каждая из которых отвечает за разработку определенной технологии. Данные центры передового опыта сосредоточены в Италии, Китае, США, и каждый из них вносит свою лепту в наш ассортимент прогрессивных технологических

www.promoboz.com I www.cphem.com



решений, разрабатываемых в течение последних 60 – 70 лет. Помимо этого, наше долгосрочное сотрудничество с передовыми фармацевтическими компаниями дало ноу-хау, необходимое для осуществления даже крупномасштабных проектов.

С учетом того, что фармацевтические компании не привыкли разглашать информацию по поводу того, какой продукт они будут производить, насколько нам известно, начиная с 2000 по 2021 год, мы поставили более 30 комплексных интегрированных линий для выпуска вакцин.

Вторичная упаковка вакцин

IMA Safe – подразделение IMA Group, специализирующееся на вторичной упаковке, занимается производством блистерных машин глубокой формовки, машин для упаковки на бумажные лотки, картонажных машин с горизонтальной и вертикальной загрузкой, включая комплексные решения для конеч-

ной упаковки, создаваемые подразделением BFB.

Серия машин глубокой формовки гарантирует высокие стандарты производства для упаковки парентеральных продуктов в термоформу-

емые треи; в качестве дополнительных преимуществ — максимальная аккуратность при обращении с продуктом, а также максимальная гибкость как в подаче продукта, так и в самой конфигурации машины.



Сбор и подача флаконов



и многими другими, благодаря использованию роботизированных систем, применяемых на самых критически важных участках, таких как подача продукта и переход от вышестоящей машины в линии к картонажной.

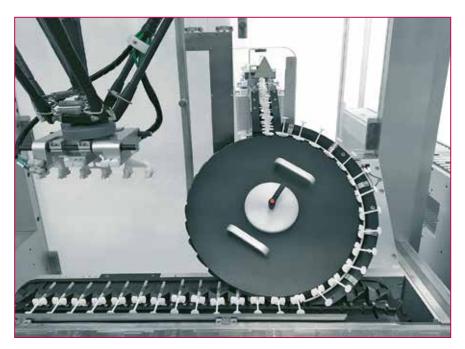
ІМА Safe предлагает передовые решения для производства вакцин, которые обеспечивают не только единичную, но и множественную подачу флаконов на лоток, а также подачу разных продуктов на один лоток. Постоянные исследования и инновации позволили компании разработать дополнительные устрой-

IMA Safe разработала универсальную линию для упаковки широкого ассортимента парентеральных препаратов и медицинских изделий на бумажные лотки внутри картонной пачки, создав тем самым упаковку на 100% на основе бумаги, сократив негативное воздействие на окружающую среду и при этом обеспечив высокий уровень защиты продукта.

Разработанная полностью собственными силами, данная линия основана на хорошо зарекомендовавших себя ноу-хау, гарантирующих высочайшую производительность.

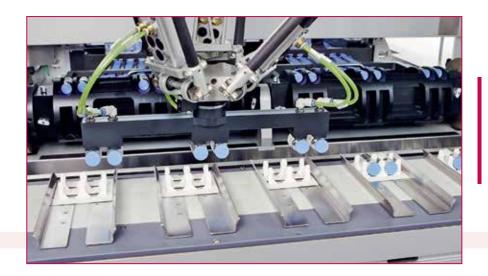
Картонажные машины производства IMA Safe созданы для обеспечения эффективной и надежной работы, быстрой смены форматных частей, легкой синхронизации работы технологических и упаковочных машин, что позволяет установить связь между первичной и вторичной упаковкой.

Картонажные машины как с горизонтальной, так и с вертикальной загрузкой, а также подающие устройства характеризуются высокой гибкостью, позволяя обрабатывать различные виды продуктов и упаковок. Они подходят для работы с очень деликатными и хрупкими продуктами, такими как ампулы, флаконы, шприцы



Устройство для подачи шприцев





Многие устройства для подачи и автоматизированные решения компании IMA Safe защищены патентами и обеспечивают эффективность процесса подачи, которой не могут достичь другие участники рынка

ства и вспомогательное оборудование для работы с преднаполненными шприцами, тампонами, устройствами для подачи игл и канюль и многими другими продуктами, а также предлагать кастомизированные упаковочные решения.

Функционально пачка предназначена не только для защиты, поддержания требуемых условий хранения и транспортировки продукта, ее также часто используют в информационных целях — на нее наносят данные, невидимые для конечного потребителя. Эти данные играют существенную роль в защите от подделки и облегчают прослеживаемость продукта в точках поставок и дистрибуции.

Обширное портфолио IMA BFB включает упаковочные машины для вторичной и конечной упаковки, которая служит для защиты и транспортировки продукта, а также для нанесения данных, невидимых конечному потребителю. Эти данные используются для борьбы с контрафактной продукцией и для отслеживания продукта вплоть до точек его дистрибуции.

Широкая универсальность, кастомизированные решения и инженерные возможности, а также высокопрофессиональная сервисная сеть являются

значительными преимуществами для наших клиентов.

В основе всех машин заложена прочная балконная конструкция, машины проектируют с учетом потребностей оператора. Простые в использовании и имеющие легкий доступ, они обеспечивают максимальную защиту как оператора, так и продукта на каждом этапе производства.

Оберточные машины оснащены специальными системами разматывания, обрезания и запечатывания пленки, чтобы обеспечить обрезание пленки по геометрически точной складке, запечатывание без морщин, пузырьков воздуха или других дефектов. Более того, на этих машинах можно обрабатывать любые типы пачек из ориентированной пропиленовой пленки (ОРР), бумаги, перерабатываемой или компостируемой пленки.

Оберточные машины с использованием растягивающейся стретч-пленки предназначены для обертывания пачек, бутылок, аэрозолей или туб в термоусадочную пленку; они работают в разном диапазоне скоростей, а специализированные решения обеспечивают высокую эффек-



Оберточная машина с использованием растягивающейся пленки модели MS260



Интегрированный упаковщик коробов – укладчик на паллеты модели CP18-MINIFLEX



Система разгрузки продукта TLS, интегрированная с разгрузчиком паллет RD

тивность даже при работе с нестабильными продуктами (или поставляемыми на лотках либо в пакетах). Эти машины могут работать в сочетании с термоусадочными туннелями, которые потребляют меньше электроэнергии, с легким доступом ко всем узлам машины и позволяют избежать повреждения продукта.

Кроме того, BFB предлагает оберточные машины для коробов с боковой или верхней загрузкой, а также компактные интегрированные решения для упаковки в короб и укладки на паллеты с очень простым управлением благодаря новейшим усовершенство-

ваниям в технологии роботизации. Любое из наших решений дает полный контроль на всех этапах процесса сериализации обеспечивает безопасное хранение.

IMA BFB производит паллетоукладчики в разных модификациях: от базовых машин с ручной загрузкой до таких сложных решений, как автоматическая подача пустых паллет и разгрузка полных. В этих машинах с надежной конструкцией используются высокоточные, быстрые, многоосевые роботизированные системы для точного позиционирования продуктов на паллетах.

В наличии имеются роботизированные системы разгрузки паллет для разных продуктов, таких как банки, флаконы, бутылки и пауч-упаковки, расположенные на термоформованных лотках, которые необходимо поместить в линию или извлечь из нее для хранения.

Совсем недавно IMA BFB разработала инновационные решения для перемещения продуктов в начале и в конце линии: загрузки или выгрузки BFSконтейнеров, ингаляторов, шприцручек, автоинжекторов и других высокочувствительных фармацевтических компонентов, а также представила систему загрузки, преобразованную в буферную зону для аккумулирования продукта во время остановок линии.

Решения IMA BFB соответствуют высоким требованиям, предъявляемым к производительности и результативности, в тех случаях, когда заказчику необходима высокодинамичная автоматизация всех операций производственного процесса.

Наша основная задача заключается в правильном выборе сочетания высокой скорости производства и разработки продуманных оптимальных решений «под ключ» для применения в различных целях.

Более детальную информацию о подразделении IMA Pharma можно получить по ссылке:

https://ima.it/pharma/





37

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

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

www.promoboz.com | www.cphem.com

KOMПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ TRUKING ДЛЯ ЛИОФИЛИЗАЦИИ Препаратов во флаконах под orabs



OVID-19 продолжает распространяться по земному шару. Количество новых подтвержденных случаев за последний год свидетельствует о взрывном росте инфекции. Из-за постоянного появления новых мутантных штаммов ситуация остается очень тяжелой. Наиболее эффективным средством сдерживания пандемии COVID-19 признана вакцинация, которую активно пропагандируют во всем мире. Чтобы повысить эффективность закупок оборудования производителями вакцины против COVID-19 и помочь им как можно раньше начать их серийный выпуск, компания TRUKING Technology направила все свои ресурсы на то, чтобы обеспечить поставку комплексных производственных линий в кратчайшие сроки, не превышающие 30 дней.

В Китае оборудование TRUKING Technology задействовано на производстве семи наименований вакцин, среди которых инактивированные вакцины, вакцины на основе аденовирусного вектора и вакцины с рекомбинантным белком. Китайские производители вакцин против COVID-19 должны обеспечить их надежную поставку не только на китайский рынок, но и удовлетворить растущий спрос со стороны зарубежных партнеров, что сопряжено с повышенной нагрузкой на производство. Новая линия для розлива вакцин

COVID-19, предложенная компанией TRUKING Тесhnology китайским производителям, обеспечивает гарантированную стабильную скорость работы (более 500 флаконов в 1 мин). Использование высокоскоростных линий значительно снижает нагрузку на производственные мощности. В сегменте высокоскоростного розлива более 80% китайских предприятий используют оборудование компании TRUKING.

Особенности высокоскоростной автоматической линии розлива TRUKING для лиофилизатов

- Соответствие требованиям GMP, EU-GMP и FDA.
- Продуманная эргономичная компоновка и удобный интерфейс взаимодействия.
- Асептический дизайн с соблюдением принципов GMP, про-

- стые очистка, эксплуатация и обслуживание.
- Гибкая схема размещения в цехе.
- Быстрая замена форматной оснастки без использования инструментов.
- Система управления GAMP 5 с поддержкой 21 CFR Part 11.
- Функция регистрации партий и генерации производственных отчетов с соблюдением требований, установленных для компьютеризированных систем.

Полное обновление внешнего вида оборудования

- Существенно переработан и унифицирован внешний вид всех машин линии.
- Оборудование выглядит эстетично, на нем приятно работать.



 Добавлены акриловые панели с надписями и светодиодная подсветка по периметру.

Улучшение технических показателей

- Фреймворк ISA-88
- Функция предупредительного обслуживания основных комплектующих
- Комплексный анализ эффективности ОЕЕ
- На машинах для ультразвуковой мойки впервые внедрена технология автоматического дренажа системы одним нажатием кнопки
- Контроль времени промывки и сушки, контроль температуры циркуляционной воды
- Технология высокоскоростной загрузки флаконов больших форматов

На машинах для мойки флаконов внедрена новейшая технология однорядной загрузки флаконов с параллельным впрыскиванием воды во время движения. Использование данной технологии способствовало повышению производительности линии на больших форматах от 60 до 100 единиц в 1 мин и общей эффективности на 67%.

 Контроль давления в трубопроводе промывки/сушки с обратной связью

Эта технология помогла решить проблему отслеживания возможной закупорки промывочных игл машины для мойки благодаря размещению внутри трубопровода датчика давления, который осуществляет мониторинг отклонений скорости потока в трубопроводе с обратной связью на систему управления. Та же технология не позволяет машине производить промывку флаконов, если по каким-либо причинам не был открыт впускной клапан. Благодаря этому снижается риск неполной или некачественной промывки, вызванной техническими причинами.

 Технология защиты флаконов от трения

- В стерилизационном туннеле организован вывод трубопроводов, используемых для очистки ленты и охлаждения поверхностей, через нижний отсек камеры предварительного нагрева для подключения к клиентским линиям.
- Технология принудительной балансировки давления воздуха в камере стерилизации

На стерилизационных туннелях KSZ1200 установлен дополнительный вентилятор с фильтром для принудительной балансировки давления в камере стерилизации. Принудительная подача воздуха повышает эффективность воздухообмена в камере и скорость разогрева флаконов, проходящих через камеру; за счет принудительной подачи воздуха охлаждение камеры также происходит быстрее по сравнению с естественным воздухообменом.

- Внешняя облицовка туннеля полностью закрывает несущий каркас и при необходимости может быть загерметизирована с полом после монтажа
- Технология предварительной инспекции флаконов до поступления в машину для розлива

Система визуальной инспекции флаконов перед розливом призвана эффективно выявлять возможные дефекты, такие как осколки, волокна, загрязнения и другие дефекты стекла на флаконах, и автоматически выводить некондиционные флаконы из производственной линии до их поступления на розлив и укупорку, чтобы избежать потери продукта.

- 1. Основные выявляемые дефекты и точность инспекции:
 - осколки стекла размером до 0,5 мм х 0,5 мм;
 - волокна менее 50 мкм (точность зависит от цвета);
 - точность выявления трещин на дне флакона (зависит от расположения, глубины и размера трещины);

- другие посторонние включения.
- 2. Производительность: соответствует общей производительности линии для мойки, стерилизации и розлива (до 600 флаконов в 1 мин).
- 3. Функция отбраковки.
- 4. Ведение статистики обработанных флаконов с сохранением отчетов, трехуровневый доступ к системе управления и другой программный функционал.





 Статистический анализ показателей розлива по индексам СРК и 3"σ"

Учет статистики данных розлива, анализ соответствия нормальному распределению по правилу трех сигм Зо, презентация заключения в форме индекса СРК (краткосрочный показатель качества процесса), анализ трендов и пр.

39



Интеллектуальная технология автоматической разгрузки с дозированием остатка

Технология дозирования всегда была важнейшим и даже ключевым элементом линий для стерильного розлива. Процесс розлива инъекционных препаратов с высокой добавленной стоимостью должен соответствовать строгим стандартам и удовлетворять требованиям по обеспечению стабильного поддержания точности дозы.

Последние разработки компании TRUKING позволяют решить следующие проблемы высокоскоростного розлива: каким образом реализовать автоматическую калибровку дозы на стадии подготовки производства с минимальной или нулевой потерей продукта; как гарантировать отсутствие отклонений по объему дозы и обеспечить 100% контроль точности в процессе дозирования; каким образом свести объем остатка продукта после дозирования к

минимуму и тем самым сократить количество пустых флаконов в режиме разгрузки при завершении производства. В процессе розлива с использованием традиционных технологий в брак уходят десятки и даже сотни флаконов с неправильной дозой. При крупномасштабном производстве препаратов с высокой добавленной стоимостью убытки фармацевтических компаний в связи с высокой потерей продукта вследствие неточного дозирования могут составлять до нескольких миллионов юаней ежегодно.

На стадии подготовки производства применяется гидродинамическая модель в сочетании с искусственным интеллектом для реализации процесса автоматического дозирования в соответствии с текущим состоянием каждого насоса и расчетом объема корректировки дозы по показаниям интеллектуальной высокоточной системы взвешивания, которая может быть дополнена

технологией добавочного наполнения для обеспечения заданного объема в каждом наполненном флаконе в пределах допустимого отклонения. На этапе завершения производства, когда уровень продукта в буферном резервуаре падает ниже аварийного предела, система активирует режим дозирования остатка. Результаты тщательных исследований этого процесса показали, что в ситуациях, когда уровень жидкости в буферном резервуаре не восполняется и постепенно снижается, фактические дозы, поступающие во флакон, подвержены нелинейному изменению. Уникальная технология дозирования остатка компенсирует это изменение, одновременно выводя жидкий продукт из буферной емкости, насосов, силиконовых подводок и дозирующих головок, тем самым обеспечивая практически нулевой остаток продукта после окончания производства.

Технология TRUKING Technology для автоматической разгрузки и дозирования остатка Smart Filling преодолела технические «узкие места» и стала ключевой технологией, которая может конкурировать с передовыми решениями других китайских и мировых производителей в области дозирования высококачественных биофармацевтических препаратов и других лекарственных средств, значительно улучшила автоматизацию и интеллектуальный уровень оборудования, а также повысила экономическую выгоду от каждой произведенной партии биофармацевтических препаратов верхнего ценового сегмента.



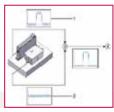
Решение проблемы вибрации



Решение проблемы влияния ламинарного потока воздуха



Решение проблемы накопления статики



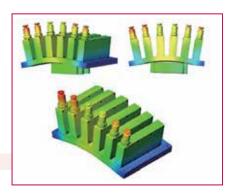
Уникальный алгоритм поточного взвешивания

Технология высокоскоростного взвешивания с автоматической калибровкой системы дозирования

В связи с ужесточением требований, предъявляемых к фармацевтическому производству, производители лекарственных препаратов также начали повышать свои требования к оборудованию с точки зрения эксплуатационной выгоды, эффективности и обеспечения стерильности. Сегодня автоматизированные системы для загрузки и выгрузки лиофильных сушилок столкнулись со следующими серьезными вызовами:

- Как организовать автоматическую загрузку и выгрузку сушилки в условиях ограниченного пространства цеха?
- 2. Как избежать риска контаминации при пересечении загрузочным толкателем зон разной классификации (А/В)? Каким образом реализовать валидацию стерильности сильфона загрузочного толкателя? Как обеспечить стерильность продукта, если схема ламинарного потока в зоне работы загрузочного толкателя не соответствует стандарту?
- 3. Как повысить производительность в условиях крупномасштабного производства?

Масштабные инвестиции в научные исследования привели к появлению многих уникальных продуктов для реализации транзитных процессов при производстве лио-



Защита от воздействия помех в экстремальных рабочих условиях



филизата. В их числе автоматизированные системы для загрузки и выгрузки биологически активных лиофилизатов, встраиваемые самоходные рельсовые платформы для загрузки и выгрузки лиофильных сушилок, решения по автоматической загрузке и выгрузке лиофилизатов АФИ в поддонах, нестерильные решения по загрузке/выгрузке сублимационных сушилок в пищевой промышленности и, конечно, новейшая автоматическая система загрузки и выгрузки нового поколения α-ALUS.

Характеристики системы α-ALUS:

1. Гибкая настраиваемая конфигурация:

- площадь зоны класса В уменьшена на 70%, что снижает эксплуатационные расходы;
- широкие транзитные каналы для персонала и материалов;
- возможность обслуживания одной или нескольких лиофильных сушилок одной системой;
- возможность интеграции с лиофильными сушилками модельного ряда LYOTK промышленного и исследовательского классов;
- возможность размещения под oRABS, cRABS, изоляторами.



Система cRABS-A-ALUS



Система oRABS-A-ALUS



Стандартная система загрузки/ разгрузки с использованием толкателя

41

www.promoboz.com | www.cphem.com

2. Обеспечение заданной стерильности:

- встроенный загрузочный модуль;
- конструкция без сильфона толкателя;
- надежная изоляционная и герметизирующая структура;
- идеальная схема прохождения воздушных потоков через критические зоны;
- контроль чистоты в критических зонах.

3. Эффективная стабильная подача:

- скорость подачи: 600 флаконов в 1 мин;
- непрерывный режим загрузки;
- две схемы загрузки: порядная загрузка или полная сборка полки с последующей загрузкой;
- отсутствие S-образной буферной зоны для сокращения траектории движения флаконов;
- большая встроенная раздаточная звездочка для эффективного отсчета флаконов.

Автоматическая система загрузки и выгрузки лиофильных сушилок a-ALUS – это решение, ориентированное на будущее. Система имеет не только потрясающие характеристики, среди которых компактное размещение, обеспечение заданного уровня стерильности, интеллектуальное управление и эффективность, но и возможность интеграции в состав комплексной линии с промышленными и исследовательскими лиофильными сушилками TRUKING модельного ряда LYOTK и размещения под барьерными ограждениями RABS. Наличие автоматической системы загрузки/выгрузки лиофильной сушилки позволяет производителям эффективно снизить затраты на оборудование и максимизировать выгоду от всей производственной линии.

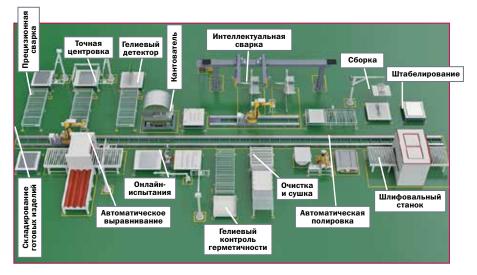
 Контроль зон критических рисков в процессе производства – передовые технологии изготовления лиофильных сушилок



Система-а-ALUS не требует наличия загрузочного толкателя



Традиционные сильфоны толкателя имеют зоны, в которых затруднена очистка



Автоматизированная линия изготовления полок для лиофильных сушилок TRUKING

В ноябре 2019 г. на интеллектуальной сборочной линии TRUKING была внедрена цифровая система отслеживания, охватывающая весь технологический процесс изготовления полки. Изделию присваивается уникальный цифровой код, обеспечивающий его отслеживание на каждом технологическом этапе, которые включают автоматическую подачу заготовки на сборочную линию, нанесение лазерной маркировки, транзит, сварку, автоматическое шлифование, очистку, отделку, испытания на плоскостность и шероховатость поверхности, контроль качества, складирование готовых изделий. Некоторые из этих этапов рассмотрим ниже.

1. Автогенная сварка каркаса полки с облицовочной плитой

Непосредственное влияние на качество изготовления полки оказывает процесс соединения облицовочной плиты с каркасом. В традици-

онном процессе применяется ручная сварка, характеризующаяся низкой точностью, разным качеством исполнения, высокими трудозатратами, громким шумом и сильным загрязнением рабочей зоны и окружающей среды. Чтобы исключить эти и другие недостатки, присущие ручной сварке, в компании TRUKING было принято решение автоматизировать данный процесс с применением роботизированных технологий.

Для прецизионной автоматической сварки используются лазерное сопровождение и триангуляция: три параллельных лазерных луча проецируются на свариваемые поверхности под углом 20° поперек планируемой линии соединения. Одновременно с этим цифровая камера сканирует рабочую зону, собирает и обрабатывает данные о положении лучей на линии соединения для точного определения места сварки.

Применение описанного метода сварки с автоматическим лазерным сопровождением и стабильным выходным током решает вопрос качества и сопутствующие проблемы, связанные с обозначенными ранее недостатками ручной сварки.

2. Изготовление каркаса камеры

Камеры для всех лиофильных сушилок TRUKING изготавливаются из цельного листа стали методом формовки со скруглением краев. В этом случае в камере имеется лишь один сварной шов, что практически исключает риск утечки.

- Сварное соединение изолятора, лиофильной сушилки и стерилизационного туннеля по всей длине: исключается риск утечек и нет необходимости в регулярном проведении технического обслуживания
- 4. Вакуумная пайка внутренней структуры полок

Для сварки внутренней структуры полок в компании TRUKING применя-

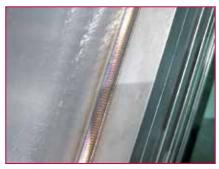




Автогенная сварка каркаса полки с облицовочной плитой



Автогенная сварка (ручная)



Автогенная сварка (автоматическая)



Изготовление каркаса камеры



ют технологию вакуумной пайки. По сравнению с ручной вольфрамовой дуговой сваркой и электродной сваркой метод вакуумной пайки имеет меньшую деформацию шва и большую скорость соединения, одновременно обеспечивая более высокую теплопроводность поверхностей плит за счет большей площади контакта.

5. Интегрированный процесс промывки и просушки полок после сварки

На сборочной линии TRUKING предусмотрена интегрированная станция очистки и просушки полок с мойкой высокого давления и нагре-

вательными элементами, обеспечивающими качественную автоматическую промывку и просушку полки. Скорость обработки составляет 25 см/мин, а длительность всего процесса не превышает 35 мин.

6. Шлифовальный станок двойного действия

Традиционный шлифовальный станок имеет только одну шлифовочную станцию, то есть за один проход выполняется одна шлифовка. На автоматической сборочной линии TRUKING применяются двухдвигательные станки с возвратно-поступательным движением, то есть за один проход станка





Станция промывки и просушки полок после сварки

43

выполняются две шлифовки (на ход вперед и на ход назад). Благодаря этому эффективность и скорость обработки повышаются вдвое.

7. Интеллектуальное цифровое онлайн-тестирование качества изготовления полок

По завершении шлифования проводят испытания полок на плоскостность и шероховатость поверхности. После этого готовые изделия штабелируются и выгружаются из сборочной линии.

8. Технология автоматической сварки нержавеющей стали

Применение технологии автоматической сварки нержавеющей стали позволило решить многие проблемы, которые типичны для процесса ручной сварки, такие как нестабильное качество шва, высокие трудо- и энергозатраты, большая продолжительность процесса.

Изготовление полок для лиофильных сушилок биопрепаратов на автоматизированной сборочной линии имеет следующие преимущества:

- Сокращение количества персонала на станциях сварки каркасов полок с 4 до 3 человек с соответствующим снижением стоимости труда на 25%.
- Повышение производительности сборочной линии на 50% при применении автоматизированных методов сварки, очистки и полировки.
- Увеличение процента кондиционной продукции по результатам испытаний на утечки с 90 до 100%.

Пройдя серьезный двадцатилетний путь развития, постоянно инвестируя в научные исследования не менее 30% от общего объема инвестиций, внедряя инновационные технологии и совершенствуя свою продукцию, компания TRUKING сегодня занимает лидирующие позиции в мире как производитель технически сложного промышленного оборудования, которое имеет достойное качество. TRUKING гарантирует своим клиентам быстрые сроки поставки и всестороннюю техническую под-

Станок	Первый	Второй	Третий	Четвертый
	прогон –	прогон –	прогон –	прогон –
	грубая	грубая	грубая	тонкая
	шлифовка	шлифовка	шлифовка	шлифовка
Ручной	Один проход	Один проход	Один проход	Один проход слева направо
шлифовальный	слева направо	справа налево	справа налево	
Автоматический шлифовальный	Один проход вперед-назад	Нет	Один проход вперед-назад	Нет



Автоматический шлифовальный станок



Станция онлайн-проверки плоскостности полок



держку. Глобальная сеть сервисных центров TRUKING обеспечивает клиентов оперативной технической помощью в любой точке мира, а команды профильных специалистов оказывают услуги по комплексной инженерной разработке и реализации проектов «под ключ». В дополнение к описанным здесь решениям по лиофилизации инъекционных препаратов TRUKING предлагает широкую линейку оборудования для биоинжиниринга, производства препаратов на натуральной основе, стерильных растворов, твердых лекарственных форм, проведения инспекций, вторичной и транспортной упаковки, фармацевтической водоподготовки и интеллектуального производства, а также услуги проектировазакупки, строительства, управления и сертификации.





TRUKING Technology Limited

www.truking.com marketing@truking.cn



(P)





Официальное представительство в России, Украине и странах СНГ ECI Packaging Limited

Тел.: +7 (495) 657-86-51 Тел.: +38 (044) 490-58-03 truking@eciltdusa.com

www.ecipack.com

P



Смесители Silverson для смешивания жидкостей с порошком

От лабораторных моделей до миксеров промышленного масштаба

Смесители серии FMX представляют собой простое, эффективное и гигиеническое средство смешивания жидкости с порошком в лабораторных масштабах, а также точный и простой способ прогнозирования производительности миксера Flashmix в лаборатории.



Для более подробной информации свяжитесь с нами: www.silverson.co.uk или www.butlerpartner.com

E-mail: office@butlerpartner.com • Тел: + 380 67 230 8976



Как обеспечивать стерилизацию в лиофилизаторе

Введение

Лиофильная сушка – это процесс, при котором жидкие продукты сначала замораживают до твердых форм, а затем подвергают воздействию низкого вакуума, что превращает твердые вещества непосредственно в газы путем сублимации без жидкой фазы. Этот процесс, называемый лиофилизацией, наряду с минимально необходимым тепловыделением является наиболее оптимальным для достижения длительной сохранности и одновременно обеспечивает целостность биологической и химической структуры образца. Лиофилизацию широко используют на предприятиях биофармацевтической промышленности. Лиофилизация АФИ является предпочтительным методом для сохранения широкого спектра фармацевтических составов в тех случаях, когда недостаточно стабильности в жидком состоянии, предъявляются слишком жесткие требования к хранению или необходима твердая форма продукта.

Большинство лиофилизированных продуктов не подвергают окон-

чательной стерилизации, весь процесс лиофилизации необходимо проводить в стерильных условиях, поэтому очень важно создавать и поддерживать эффективную стерильную производственную среду.

В Приложении 1 GMP EC отмечено: «Лиофилизация является критическим этапом процесса, и все действия, которые могут повлиять на стерильность продукта или материала, необходимо рассматривать как продолжение асептической обработки стерилизованного продукта. Оборудование для лиофилизации и его процессы должны быть спроектированы таким образом, чтобы гарантировать сохранение стерильности продукта или материала во время лиофилизации путем предотвращения загрязнения микробами и частицами между этапами заполнения продуктов для лиофилизации и завершения процесса лиофилизации. Все меры контроля на месте должны определяться CCS объекта. Это требует, чтобы мы не только обеспечивали стерильность жидкости, контейнеров, аэрационного воздуха и других материалов,

находящихся выше по потоку, но также учитывали эффективность очистки и стерилизации/дезинфекции».

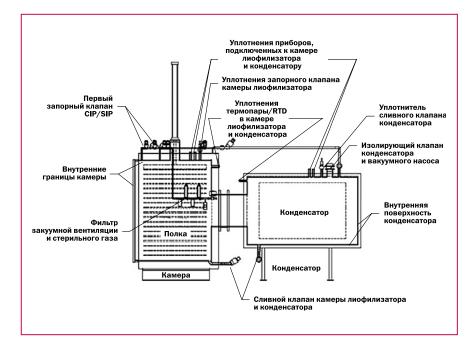
При разработке стерилизационного дизайна лиофилизатора следует определить границу стерильности до этапа проектирования, чтобы обеспечить необходимый диапазон дизайна.

Граница стерильности

Основные компоненты лиофилизатора включают: камеру, конденсатор, систему охлаждения, вакуумную систему, систему циркуляции, гидравлическую систему, пневматическую систему, системы SIP/CIP, систему аэрации, систему управления и другие соответствующие клапаны и приборы. Части, которые находятся в пределах границы стерильности, указаны в SD-5.6.3 ASMEBPE (издание 2019 г.).

Граница стерильности включает:

- изоляцию и герметизацию с внутренней поверхности двери лиофилизатора;
- изоляцию и герметизацию с внутренней поверхности двери конденсатора;
- слив из камеры и конденсатора осуществляется в первый изолирующий сливной клапан;
- вход вакуумного насоса в конденсатор соединен с первым вакуумным запорным клапаном, который находится ближе всего к конденсатору;
- входные трубопроводы для вакуумного разрыва/подачи газа подсоединены к стерильному воздушному фильтру. При использовании последовательного резервного фильтра граница стерильности заканчивается на том фильтре, который находится дальше всего от камеры;
- впускные трубопроводы CIP/ SIP подсоединены к первому запорному клапану CIP/SIP, который закрывается во время лиофилизации;



- поверхность уплотнений всех приборов, подключенных к камере лиофилизатора и конденсатору;
- уплотнения термопары/RTD (датчик температуры сопротивления) непосредственно подключаются к камере лиофилизатора и конденсатору;
- открытая поверхность предохранительного клапана или разрывного диска;
- в пределах границы стерильности необходимо обеспечить возможность очистки, стерилизации или дезинфекции во избежание попадания микроорганизмов и частиц. За пределами границы стерильности такие требования отсутствуют. Меры стерилизации также разрабатываются только в пределах границы стерильности.

Таблица 1.

Часть	Металлический материал		
Камера лиофилизатора	SS316LRa ≤0,4µm		
Внутренняя стенка камеры	SS316LRa ≤0,4 μm		
Компоненты полки	SS316LRa ≤0,4 μm		
Запорный клапан	SS316LRa ≤0,4 μm		
Внутренняя стенка конденсатора	SS316LRa ≤0,4 µm		
Компоненты змеевика	SS316LRa ≤0,75 μm		
Очистные линии и клапаны, приборы	SS316L		

Таблица 2.

Часть	Неметаллический материал		
Уплотнение главной или маленькой двери	Силикон		
Внутренняя часть камеры, включая компоненты полки	PTFE или PEEK		
Прокладка для соединения стерильной линии	EPDM		
Диафрагма мембранного клапана	EPDM		

Меры по стерилизации

Требования к выбору материала

Лиофилизатор является ключевым технологическим оборудованием для производства стерильных лекарственных средств, поэтому требования, предъявляемые к стерилизации лиофилизаторах являются особенно строгими. В Статье 74 GMP (издание 2010 г.) указано: «Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для качества лекарств. Поверхность производственного оборудования, непосредственно контактирующего с препаратом, должна быть гладкой, безупречной, легко моющейся, дезинфицируемой, стерилизуемой и антикоррозионной. Она не должна быть реактивной, аддитивной или абсорбирующей, чтобы повлиять на качество продукции». В Разделе SD-2.4 ASMEBPE (2019 г.) также говорится: «Материалы, контактирующие с процессом, должны соответствовать требованиям SD-2.4.1.1-SD-2.4.1.4 и разделов ММ и РМ. Как доказано, приемлемыми являются нержавеющая сталь (например, марок 316 и 316L), дуплексная нержавеющая сталь и сплавы более высокого

качества». При использовании неметаллических материалов, таких как полимерные материалы или клеи, необходимо указать свойства этих материалов и предоставить сертификат соответствия.

Лиофилизаторы производства компании Tofflon соответствуют следующим нормативным требованиям, предъявляемым к металлическим материалам, которые используются в пределах границы стерильности.

Неметаллические материалы отвечают таким требованиям, как совместимость с технологическими процессами, стабильность материала, термостойкость, коррозионная стойкость, нетоксичность и отсутствие реакции с продуктом, а также нормативным требованиям.

Очистка

Очистка предназначена для удаления видимых и невидимых загрязнений с очищаемой поверхности путем физического или химического воздействия. В процессе фармацевтического производства очистка является одной из наиболее важных технологических операций, поэтому любое оборудование после

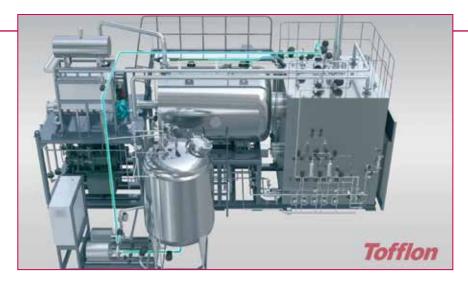
окончания производственного процесса должно быть своевременно очищено. В правилах также предусмотрены строгие требования, предъявляемые к уборке. С одной стороны, очистка, которая эффективно удаляет загрязнения и твердые частицы с очищаемой поверхности, является эффективным способом предотвращения загрязнения и перекрестного загрязнения. С другой стороны, очистка не может заменить операции по дезинфекции или стерилизации. Очищенная поверхность эффективно препятствует размножению микроорганизмов после очистки и облегчает тщательную стерилизацию.

Лиофилизатор производства компании Tofflon автоматически выполняет онлайн-очистку после запуска соответствующей команды.

Для различных продуктов Tofflon также предлагает индивидуальные процессы очистки с дополнительным внешним модулем СІР для разных процессов очистки. Внешний модуль СІР делится на такие типы:

- один резервуар и один насос;
- один резервуар и двойной насос;
- двойной резервуар и двойной насос;

www.promoboz.com I www.cphem.com



- функция очистки моющим средством;
- функция переменной частоты бустерного насоса;
- функция контроля температуры инъекционной воды, которая может удовлетворить все потребности заказчиков.

Для проверки качества очистки Tofflon обеспечивает тестирование покрытия для тщательной очистки камеры лиофилизатора, компонентов полки и конденсатора, что гарантирует 100%-ное покрытие полок и тщательную очистку. Заказчики могут устанавливать собственные параметры очистки для эффективной онлайн-очистки.

Дезинфекция и стерилизация

В Статье 71 GMP (издание 2010 г.) указано: «Проектирование, выбор, установка, адаптация и техническое обслуживание оборудования должны соответствовать его назначению, сводить к минимуму риск загрязнения, перекрестного загрязнения, путаницы или ошибок и облегчать эксплуатацию, очистку, техническое обслуживание, а также дезинфекцию или стерилизацию, если это необходимо».

В настоящее время основным методом стерилизации лиофилизатора является стерилизация на месте (SIP), а стерилизация влажным теплом – наиболее распространенный метод стерилизации при производстве лиофилизатора. Вещества

уничтожают бактерии в стерилизаторе с помощью пара высокого давления и других термодинамических методов стерилизации. Большая удельная теплоемкость пара высокого давления и глубокое проникновение могут привести к денатурации белка при мощной стерилизации, поэтому он подходит для веществ без риска изменений или повреждений в случае использования высокой температуры и влажного тепла.

Характеристики стерилизации паром:

 Это способ стерилизации, рекомендованный Китайской Фармакопеей, спецификациями GMP и стерилизации и одобренный FDA.

- Операция может быть воспроизводимой и выполняться без загрязнения. Ее качество определяют биологические показатели.
- Строгие требования, предъявляемые к контейнерам, большие затраты и длительные циклы стерилизации.

В последние годы лиофилизатор со стерилизацией с использованием водорода пероксида (VHP) привлекает внимание специалистов благодаря высочайшему качеству уничтожения спор бактерий. Компания Tofflon также разработала собственную мобильную систему стерилизации парами водорода пероксида (HPVS) для эффективной стерилизации изоляторов/«чистых помещений»/лиофилизатора/передаточного окна.

Характеристики стерилизации VHP:

- Конечным остатком стерилизации HPVS являются вода и кислород, которые не наносят вреда ни окружающей среде, ни оператору.
- Не требуется сосуд под давлением.
- Низкие инвестиционные и эксплуатационные расходы.
- Значительное сокращение времени стерилизации.



Таблица 3.

Тип	Особенность	Способ стерилизации	Способ проверки целостности
Система с одним фильтром	Стерилизация SIP (для машины с функцией Автономная стерилиза (для машины с функцией		Резервный интерфейс проверки целостности. Для онлайн-ручного тестирования целостности
Система двойного фильтра	Двойной фильтр	Стерилизация SIP (для машины с функцией SIP). Автономная стерилизация (для машины с функцией CIP)	Резервный интерфейс проверки целостности. Для онлайн-ручного тестирования целостности
Система WIT	Двойной фильтр для онлайн-автоматизированного тестирования целостности	Стерилизация SIP (для машины с функцией SIP)	Для онлайн-автоматизированного тестирования целостности

Контроль стерильности газа, непосредственно контактирующего с лекарственными средствами.

После проведения лиофилизации в условиях вакуума требуется операция аэрации. Перед открытием дверцы для выгрузки должно быть восстановлено нормальное давление, а поскольку газы непосредственно контактируют с лекарственными препаратами, то для стерилизации необходимо эффективно их контролировать. В Статье 42 «Стерильные лекарства» в Приложении I к GMP (издание 2010 г.) предусмотрено: «Газы для производства (например, сжатый воздух, азот, но исключая легковоспламеняющиеся газы), поступающие в стерильные производственные помещения, должны стерилизоваться через фильтры, а целостность стерилизационных и дыхательных фильтров должна регулярно проверяться». В ASMEBPE (издание 2019 г.) также указано: «Последний фильтр (терминальный фильтр), расположенный на входе в лиофилизатор, должен быть частью стерилизации и методом снижения биологической нагрузки (например, SIP или VHP). Фильтр должен быть стерильным. Если используются резервные стерильные фильтры, то оба фильтра следует считать стерильными».

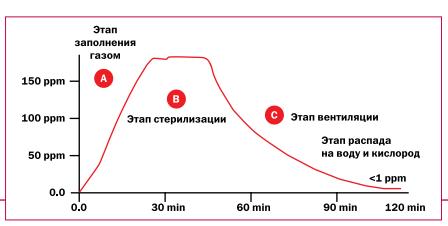
Компания Tofflon предлагает лиофилизаторы с фильтрами размером 0,22 мкм для стерилизационных газов, а также различные решения для систем аэрации, включая системы с одним фильтром, системы с двумя фильтрами и системы WIT.

Заключение

Процесс лиофилизации широко используется в фармацевтической и биофармацевтической отраслях промышленности. Стерильность является самым важным параметром, который необходимо учитывать при производстве лекар-

ственных средств. Выбор металлических и неметаллических материалов, методов очистки и стерилизации, а также применение стерилизационных фильтров напрямую влияют на стерильные свойства продуктов. В то же время проектирование стерилизации лиофилизатора не должно быть ограничено, следует учитывать все аспекты. Оптимизация лиофилизации и оборудования со стерильной защитой — важный процесс, влияющий на качество лекарственных препаратов.

Компания Tofflon будет и дальше исследовать и практиковать процесс лиофилизации для предприятий фармацевтической отраслей промышленности. ■





Оптимізація процесів біотехнологічного і стерильного виробництва: світові новинки





Провідний постачальник обладнання та реактивів для фармацевтичних лабораторій компанія «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» (ХЛР) у рамках конференції «Асептичне наповнення, закупорювання та стерильне виробництво» представила свої пропозиції — передові технології для розробки та контролю якості лікарських препаратів від всесвітньо відомих виробників.

Metisafe: безпека персоналу та навколишнього середовища – у надійних руках!

Компанія Metisafe — експерт зі світовим іменем у галузі обладнання для захисту персоналу, продуктів та навколишнього середовища. Окрім відомих на ринку фармацевтичного виробництва із 2006 р. боксів біобезпеки та ламінарних шаф, ключовою компетенцією Metisafe є унікальні модульні «чисті кімнати», ізолятори та повітряні шлюзи.

Виробничі процеси та технології компанії Metisafe в повному обсязі відповідають світовим стандартам та кваліфікаційним вимогам дослідних лабораторій, медичних установ і виробничих приміщень. На базі ХЛР діє авторизована сервісна служба, яка оператив-



Модульна «чиста кімната» Metisafe

но здійснює сервісну підтримку та встановлює обладнання Metisafe на українських фармацевтичних виробництвах.

«Чисті кімнати» та обладнання для «чистих приміщень» Metisafe представлене власне модульними «чистими кімнатами», пасс-боксами, повітряними шлюзами та широким асортиментом аксесуарів для налаштування якості повітря відповідно до потреб користувача.

«Чисті кімнати» Metisafe – це типові рішення, які дозволяють відносно просто організувати при-

міщення класу чистоти ISO-7 на виробництві. «Чисті кімнати» Меtisafe складаються з необхідних секцій: вхідне приміщення та власне «чиста кімната», розділені між собою пасс-боксами із системою УФ- та НЕРА-фільтрації повітря, а також контрольована секція — інтегрований кабінет із ламінарним потоком.

Характеризуються гарантованим правильним розподіленням температури, повітря всередині системи та низьким шумом завдяки продуманій мето-

«Фармацевтическая отрасль», лютий № 1 (90) 2022

- дології обчислювальної аеродинаміки (CFD).
- Необхідні параметри «чистих кімнат» ізольована вентиляція, система фільтрації повітря НЕРА-модулями, антистатичне та антибактеріальне покриття підлоги та інших поверхонь, панелі з контрольованим доступом оператора характеризують «чисті кімнати» як такі, що відповідають вимогам GMP та ISO 14644.

Повітряні шлюзи Metisafe використовують для входу персоналу в контрольовані «чисті середовища» та мають вирішальне значення для дотримання стерильних умов на виробничих підприємствах, які відповідають вимогам GMP. Повітряні шлюзи Metisafe — це НЕРА-фільтрація повітря, Уфобробка, панелі з надлишковим чи зниженим тиском, ефективність повітряного потоку.

Ізолятори для фармацевтичного виробництва відповідають вимогам GMP і забезпечують середовище для асептичного виробництва стерильних лікарських засобів необхідної якості. Залежно від задач доступні ізолятори з позитивним або негативним тиском. Продуманий дизайн конструкції з можливістю інтегрування контрольованої системи деконтамінації парами Н₂О₂ та захист додатковим повітряним бар'єром гарантують надійність системи. Можливість точного контролю температури та вологості, моніторингу кількості частинок у режимі віддаленого доступу та відповідність вимогам CFR 11 виділяють ізолятори Metisafe на ринку фармацевтичного обладнання.

Стабільна якість та надійність Millipore

Millipore — визнаний у всьому світі експерт у тестуванні на стерильність лікарських препаратів завдяки золотому стандарту — системам Steritest^{тм}, які виробляються з 1974 р. Якість аналізу забезпечується лінійкою Steritest^{тм}, представленою насосами та витратни-

ми матеріалами – середовищами та каністрами.

- Середовища та розчини для промивання, виготовлені в контрольованому середовищі ISO 9001, де кожна партія сертифікована на рівень рН, стерильність і стимулювання росту з використанням штамів АТСС®, визначених USP/EP/JP.
- Каністри Steritest™ це найбільший вибір витратних матеріалів на ринку продуктів для тестування на стерильність препаратів залежно від типу упаковки та застосування лікарського препарату. Каністри Steritest™ єдині на ринку із впаяною мембраною, що особливо важливо для препаратів, що виявляють антимікробну дію.
- Асортимент насосів Steritest^{тм}
 Symbio представлено у виконанні для встановлення в ламінарних шафах, ізоляторах, а також у вигляді універсальних

систем. Унікальна автоматична система фіксації кришки насоса унеможливлює неточне наповнення каністри, що може бути причиною хибного результату. Насоси SteritestTM Symbio добре інтегруються в ізолятори Metisafe.

Надійність технологічних процесів з Millipore. Проєктно-технічна група Millipore може розробити дизайн та виготовити за індивідуальним замовленням системи, що задовольняють вимоги технологічного процесу на фармацевтичному виробництві: від збирання до очищення та розливу продукту. Обладнання NovAseptic® (міксери, клапани, конектори та фільтротримачі) відповідає всім вимогам фармацевтичної промисловості та забезпечує якість, чистоту та безпеку фінального продукту. А система NovaSeptum® гарантує безпечний, надійний стерильний відбір проб у процесі виробництва.



www.promoboz.com | www.cphem.com

«Фармацевтическая отрасль», лютий № 1 (90) 2022

Компанія Millipore продовжує утримувати першість в галузі одноразових технологій для вакцинного виробництва, таких як міксери, одноразові збірні системи, стерилізаційні фільтри, транспортувальні контейнери Mobius® для одноразового використання та системи Mobius® FlexReady, що підвищують ефективність і швидкість отримання цільового продукту. Компанія пропонує своїм замовникам доступні проєктні рішення, розробку дизайну технології та методичну підтримку.

Системи Don Whitley Scientific – належні умови для культивування мікроорганізмів

Створення та контроль належних умов для культивування мікроорганізмів є визначальним фактором у виробництві біологічних продуктів у фарміндустрії, а також у проведенні досліджень. Компанія Don Whitley Scientific (DWS) має більш ніж 40-річний досвід проєктування і виробництва станцій для культивування і добре відома в багатьох країнах світу. «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» офіційний дилер компанії Don Whitley Scientific – вперше в Україні презентує подібне рішення для фармацевтичних та лабораторних використань.

Робочі станції DWS застосовують для анаеробного, мікроаерофільного та гіпокисневого культивування чутливих до атмосфери мікроорганізмів, культур клітин та тканин. Унікальність систем DWS полягає в їхній здатності підтримувати та контролювати температуру, вологість і певний газовий склад внутрішньої атмосфери на всіх стадіях досліджень.

- Дизайн станцій DWS забезпечує надзвичайно економну витрату газової суміші.
- Реалізовано можливість використання різноманітного лабораторного обладнання всередині камери з достатнім простором для роботи зі зразками та їхньої інкубації.
- Запатентовані овальні порти з рукавами забезпечують більшу



Станція для культивування мікроорганізмів Don Whitley Scientific

- свободу рухів та комфорт операторів.
- Віддалений доступ до сенсорної панелі за допомогою Ethernet, контроль доступу оператора, можливість відстежувати і передавати дані забезпечують легке та ефективне використання систем інкубування DWS.
- Різноманіття розмірів функцій DWS дозволяє підібрати систему під задачу користувача.

Анаеробні станції є ізольованими від навколишнього середовища боксами для створення стабільних умов анаеробіозу. На відміну від анаеростатів ці станції дозволяють також проводити різні маніпуляції з мікроорганізмами. Доступні моделі з НЕРА-фільтрацією, щоб зменшити кількість частинок у камері до рівнів, що навіть перевищують вимоги ISO 14644 Class 3. В асортименті DWS також представлені мікроаерофільні станції для дослідження та ізоляції вибагливих до культивування мікроорганізмів, наприклад Campylobacter spp, Helicobacter pylori та ін.

Гіпокисневі (клітинні) станції дозволяють інкубувати, а також проводити необхідні маніпуляції з культурами клітин і тканин в умовах із контрольованим газовим складом, вологістю та температурою, забезпечуючи відтворюваність та стандартизацію умов. Гіпокисневі станції Whitley GMP поєднують сте-

рильний ламінарний потік повітря, фільтр Н14 НЕРА, позитивний робочий тиск і фізичну ізоляцію. Саме ці властивості систем забезпечують контроль кількості частинок в робочій станції класу А ЕU GMP та ISO 14644-3, яку можна розмістити в «чистій кімнаті» класу D. Деконтамінація гіпокисневих станцій Whitley GMP забезпечується низкою протоколів, включаючи використання парів H_2O_2 . Доступні опція фільтра ULPA та можливість приєднання до зовнішніх систем вентиляції.

Більше дізнатися про продукцію, яку ХЛР пропонує для фармацевтичних лабораторій, можна за контактами:





Кузнєцова Мар'яна, к. б. н., провідний спеціаліст відділу загальнолабораторного обладнання

Тел.: +38 (067) 217-70-45 kuznietsova@hlr.ua

ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ»

07400, Україна, м. Бровари, вул. Січових Стрільців, 8 Тел.: +380 (44) 494-42-42 (call-центр) www.hlr.ua



Аналитическое оборудование

- УФ-ВИД спектрофотометры
- ИК-Фурье спектрометры
- спектрофлуориметры
- атомно-абсорбционные спектрометры
- атомно-эмиссионные спектрометры с искровым возбуждением
- атомно-эмиссионные спектрометры с индуктивно-связанной плазмой
- масс-спектрометры с индуктивно-связанной плазмой
- газовые хроматографы
- газовые хромато-масс-спектрометры, в том числе тандемные (3Q)
- жидкостные (включая ионные) хроматографы
- жидкостные хромато-масс-спектрометры, в том числе тандемные (3Q, Q-TOF, IT-TOF)
- времяпролетные масс-спектрометры с блоками MALDI
- атомно-силовые микроскопы
- системы аналитического электрофореза
- анализаторы общего углерода и азота
- рентгеновские дифрактометры
- энергодисперсионные рентгеновские флуоресцентные спектрометры
- волнодисперсионные рентгеновские флуоресцентные спектрометры
- дифференциальные сканирующие калориметры и DTG-анализаторы
- гранулометрические анализаторы
- аналитические и платформенные весы, гравиметрические влагомеры
- твердомеры и оборудование для механических испытаний материалов



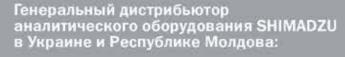












000 «ШимЮкрейн»

г. Киев, 01042, ул. Чигорина 18, офис 428/429 Телефоны/факсы: (044) 284-54-97; (044) 284-24-85; (044) 390-00-23. E-mail: shimukraine@gmail.com

E-mail: shimukraine@gmail.com Website: www.shimadzu.com.ua

От моделирования до ввода в эксплуатацию. Реакторы для инъекционных лекарственных форм. Передовой опыт и надежность

связи с возросшим спросом на оборудование по выпуску вакцин в последние два года в фармацевтической отрасли и в ветеринарии увеличился спрос на реакторы по производству инъекционных препаратов.

Промфарм (ТМ «Промвит») уже 27 лет разрабатывает и изготавливает реакторы с рабочим объемом от 5 до 3000 л для производства различных лекарственных форм. Передовой опыт и новейшие разработки рынка емкостного оборудования, а также накопленный опыт и постоянное обучение специалистов позволяют нам изготавливать реакторы с оптимальной комплектацией для решения сложных технологических задач, стоящих перед заказчиками.

При заказе оборудования наши партнеры очень тщательно подходят к выбору реакторов, поскольку инвестиции требуют от оборудования, с одной стороны, многопрофильности, а с другой – соответствия всем действующим требованиям в отношении технологии производства. Кроме того, важны быстрый ввод реакторов в эксплуатацию, их удобное и безопасное обслуживание, а также совместимость с уже имеющимся на производственных площадях оборудованием.

В ходе конструирования и комплектации реакторов для производства вакцин наши специалисты используют только проверенные годами классические решения реакторов по производству жидких лекарственных форм с учетом новых требований и инноваций в области комплектации и конструи-

рования, принятых в сфере производства современного емкостного оборудования. Примером такого реактора может служить реактор РФ-60 ТМ «Промвит».

В качестве перемешивающего элемента установлена донная магнитная мешалка. Клапаны для подачи компонентов в корпус и выгрузки готового продукта – мембранного типа.

На крышке реактора расположены следующие элементы: смотровое окно, моечная головка динамического типа, мановакуумметр с датчиком давления, предохранительный клапан и необходимые порты для монтажа клапанов. Клапаны подачи сжатых газов в корпус реактора и выхода газа после барботирования, кроме впускных клапанов, могут быть оснащены фильтродержателями с фильтрами из материала РТFE с рейтингом 0,2 мкм.

На боковой поверхности корпуса установлены пробоотборник асептического типа, барботер и порты для монтажа датчиков рН и О2. Днище, кроме донного клапана, оснащено датчиком температуры продукта.

В зависимости от технологических задач в реакторы могут быть вмонтированы датчики рН, О2, уровня загрузки, тензометрии и др. Кроме того, установлена автоматическая система поддержания заданного уровня рН, состоящая из двух дозаторов перистальтического типа и двух автоматических клапанов, через которые по командам контроллера подаются растворы кислоты и щелочи для поддержания заданного уровня рН.

Реакторы могут монтироваться на мобильной тележке. Системы тензометрии устанавливают как на стационарные, так и на мобильные реакторы.

Для теплообменных процессов реактор оснащен теплообменной и теплоизолирующей рубашками. Теплообменная рубашка имеет комплект автоматических пропорциональных клапанов для дозированной подачи теплоносителя (поочередно пара или хладагента), а также клапаны для продувки рубашки при смене теплоносителя, датчика наличия жидкости в рубашке, для контроля окончания слива и команды на разрешение подачи другого вида теплоносителя. Такая комплектация позволяет реализовать переменную скорость проведения теплообменных процессов в реакторе как в режиме нагрева, так и в режиме охлаждения.

Ввиду того, что реактор оснащен системой тензометрии, клапаны регулировки теплообменных процессов размещены на стационарной стойке, которая соединена гибкими шлангами с портами теплообменной рубашки.

Материал, контактирующий с продуктом, — сталь марки AISI 316L. Материал, не контактирующий с продуктом, — сталь марки AISI 304. Чистота обработки поверхности металла, контактирующего с продуктом, — Ra < 0,4. Чистота обработки поверхности металла, не контактирующего с продуктом, — Ra < 0,8.

Пульт управления оснащен панелью PLC и контроллером. Это обеспечивает возможность применения клапанов с автоматическим приводом, создания индивидуальных программ для каждого вида производимого



Реактор-ферментер РФ-60

продукта и управления реактором в автоматическом режиме. Благодаря этому исключается вероятность ошибок оператора, которые возможны в ходе ручного управления процессом изготовления продукта. Все созданные программы хранятся в памяти контроллера.

Комплектация реактора и его функциональные возможности соответствуют требованиям GMP и обеспечивают возможность архивации, автоматизации и визуализации технологических процессов — Touch Screen/SCADA. Такая комплек-

тация пульта управления обеспечивает возможность удаленной корректировки программ работы реактора, их перенастройки, диагностики и оказания оперативной удаленной помощи специалистам заказчика, работающим на нашем оборудовании.

В быстро меняющихся условиях производства и запуска новых продуктов возможность принятия своевременных решений и оперативная помощь приобретают особую важность. Инженерная команда компании всегда рядом с нашими клиен-

тами – это необходимое условие работы партнеров. □





ТМ «ПРОМВИТ» (ООО «НПК «ПРОМФАРМ»)

Украина, г. Черкассы Тел.: +380 (472) 64-65-53, +380 (67) 473-69-27 www.promvit.com.ua

(D)

www.promoboz.com I www.cphem.com

Лекарственные препараты на основе моноклональных антител: применение, тренды и производство

Виктор Зайченко, генеральный директор «ИНЖЕНИУМ ГРУПП» **Валерия Некрасова,** биотехнолог «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

В статье рассмотрено понятие моноклональных антител, описано их применение, а также проанализированы состояние рынка и особенности организации производства препаратов на их основе.

оноклональные антитела (рус. – МкАТ, англ. – МАb) – это иммуноглобулины, которые вырабатываются В-лимфоцитами, принадлежащими к одному клеточному клону. Они обладают высокой специфичностью к одному антигену. МкАТ применяют для диагностики и лечения вирусных, раковых, аутоиммунных, орфанных (редких) и других заболеваний.

Ситуация на рынке

Клиническое использование МкАТ началось в 1986 г., когда FDA США утвердило муромонаб – первый препарат этой фармакотерапевтической группы. Он был направлен на предотвращение реакции отторжения трансплантатов почек. С того времени количество и продажи терапевтических МкАТ и их производ-

ных выросли, и этот сегмент занял доминирующее положение на рынке биофармацевтических препаратов.

За период с 2015 по 2020 гг. количество продаж препаратов на основе МкАТ возросло во всем мире. В сравнении с 2015-м в 2020 гг. сумма их продаж увеличилась почти в два раза, и ее оценили в USD 157,33 млрд. По данным www.ResearchAndMarkets.com, в 2030 г. рынок терапевтических МкАТ и их производных достигнет USD 329,6 млрд с ежегодным приростом 10,9%.

Препараты на основе МкАТ являются наиболее продаваемыми в мире. В 2020 г. 5 из 10 лекарственных средств с наибольшей суммой продаж относились к группе МкАТ. Общая сумма их продаж составила USD 57 млрд (рис. 1).

По состоянию на январь 2021 г., по сведениям всемирной базы данных клинических исследований (www.ClinicalTrials.gov), на разных стадиях клинических испытаний находилось более 600 препаратов на основе МкАТ для диагностики и лечения. По данным ЕМА (European Medicines Agency, Европейское

агентство лекарственных средств), за период с 1998 по 2021 гг. в Европейском Союзе разрешение на продажу получили 90 препаратов на основе МкАТ (рис. 2). С каждым годом это количество увеличивается. В течение 2021 г. разрешения получили 12 новых препаратов для лечения COVID-19, рака молочной железы, лимфомы, псориаза и ряда других заболеваний.

Благодаря высокой специфичности МкАТ их используют для проведения исследований, диагностики, иммунотерапии, таргетной доставки лекарств и выделения белков. Терапевтическое применение МкАТ и связанных с ними продуктов получило в терапии орфанных (редких) заболеваний, а также частых патологических состояний: рака, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы и др. (рис. 3).

Если же рассмотреть разработку МкАТ в Украине, то чаще это диагностические системы, которые, к сожалению, изредка выходят за стены научно-исследовательских институтов. Украина, многие страны Восточной Европы, Центральной Азии и Россия чаще всего импортируют препараты на основе МкАТ. Например, по данным Реестра лекарственных средств, в Украине по состоянию на январь 2022 г. зарегистрировано 53 препарата фармакотерапевтиче-

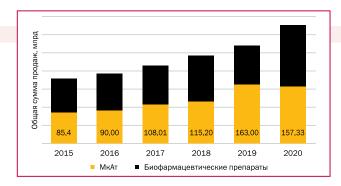


Рис. 1. Сумма продаж биофармацевтических препаратов и препаратов на основе МкАТ в мире

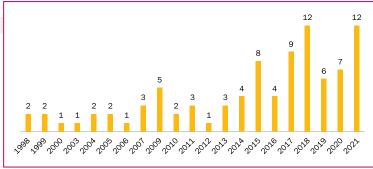


Рис. 2. Ежегодное количество препаратов, утвержденных EMA для продажи в Европе

ской группы «моноклональные антитела». Два препарата на основе МкАТ выпускают в Украине, но это только упаковка готовых форм.

Примеры лекарственных средств на основе **МкАТ**

Хумира (adalimumab)

Хумира — препарат с наибольшей суммой продаж в мире начиная с 2012 г. В 2020 г. объем его продаж достиг USD 20 млрд. Это первый препарат на основе полностью человеческих МкАТ, производство которого началось в 2002 г. Он относится к селективным иммунодепрессантам и предназначен для лечения ревматоидного и псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита.

Ронаприв (casirivimab/imdevimab) и Регкирона (regdanvimab)

12 ноября 2021 г. EMA (European Medical Agency) рекомендовало утвердить для лечения COVID-19 два новых препарата на основе МкАТ – Ронаприв (Ronapreve) и Регкирона (Regkirona). Результаты клинических исследований Ронаприва показали, что он снижает риск тяжелого течения болезни и смертельного исхода, а также предотвращает развитие заболевания после близкого контакта с инфицированными. По данным исследования Регкирона установлено, что он также снижает частоту госпитализации, зависимости от кислорода и риск смерти.

Трастузумаб (trastuzumab)

Препараты с действующим веществом трастузумаб используют для терапии первичного и метастатического рака молочной железы. По данным ВОЗ, рак молочной железы наиболее распространен в мире: в конце 2020 г. этот диагноз был поставлен 7,8 млн женщин за последние 5 лет, в этот же год вследствие этой болезни умерли 680 000 пациенток.

Особенности организации производства

«ИНЖЕНИУМ ГРУПП» занимается проектированием и инжинирингом в сфере фармацевтической и биотехнологической промышленности. За 3 года существования компания приняла участие в 9 проектах биотехнологических производств в странах Восточной Европы и Средней Азии, из которых несколько участков производства МкАТ (АФИ) или готовых лекарственных форм на их основе.

При выборе компании-исполнителя для проектирования важно учитывать ее опыт в данной сфере. Производство МкАТ относится к биотехнологическим и имеет ряд особенностей, если сравнивать с выпуском лекарственных форм на основе синтетических АФИ.

Процесс проходит два этапа: этап разгонки и масштабирования и этап промышленного культивирования и очистки продукта. Цель первого этапа – подготовка

суспензии из клеток-продуцентов для последующей наработки в биореакторе. Второй этап заключается в промышленной наработке антител в биореакторе с их последующей очисткой до достижения необходимого уровня чистоты. Важно, чтобы проектировщики понимали, как функционирует биофармацевтическое предприятие, и смогли дать советы по поводу его организации. Для заказчиков наши специалисты проводят консультации, во время которых дают рекомендации по поводу масштабирования клеточных культур, объемов биореакторов, расчета количества линий культивирования и очистки целевого продукта.

Производство МкАТ по стандартам GMP в Европе регулирует «Руководство по разработке, производству, описанию и спецификации моноклональных антител и родственных веществ» (Guideline on Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products). Специалисты нашей компании дополнительно руководствуются документами GMP, BO3. ISPE для соблюдения требований и рекомендаций по предотвращению перекрестной контаминации, выбору уровня биобезопасности и обеспечения условий для выпуска качественной продукции на будущем производстве. 🗖





Рис. З. Области применения терапевтических МкАТ среди 90 препаратов, утвержденных для продажи ЕМА, за категориями заболеваний

Вакцины против COVID-19 и адъюванты, улучшающие свойства вакцин: адъювант для профилактических вакцин компании SEPPIC



Лилия Харисовна Каримова, к. х. н., директор по развитию бизнеса 000 «Эр Ликид» (бизнес-направление фармацевтика и нутрицевтика SEPPIC)



вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию, назван COVID-19. Тем не менее основные проблемы пришлись не только на 2019, но и на 2020-й и последующие годы. Вот уже тре-

тий год пандемия не утихает, люди заражаются и болеют, а ученые всего мира продолжают поиски решений для лечения и эффективной защиты человечества от SARS-CoV-2.

и более стабильную версию, с которой человечество могло бы сосуществовать. Пассивно ждать, когда вирус адаптируется, стабилизируется и умерит свои «аппетиты», то есть рисковать здоровьем и жизнью людей, ученые не намерены. Исследователи вируса SARS-CoV-2 склоняются к тому, что основным и важнейшим условием борьбы с пандемией COVID-19 является массовая вакцинация и дальнейшая ревакцинация при необходимости.

Специалисты из разных стран мира на основании накопленных знаний и имеющихся результатов

Специалисты из разных стран мира на основании накопленных знаний и имеющихся результатов и методов исследований разрабатывают тот тип вакцины, который они считают наиболее действенным для создания эффективной защиты людей от вируса

Вирус COVID-19 коварен и из-

менчив. После его многочислен-

ных мутаций остается все меньше

надежды получить, так сказать, в

пользование менее агрессивную

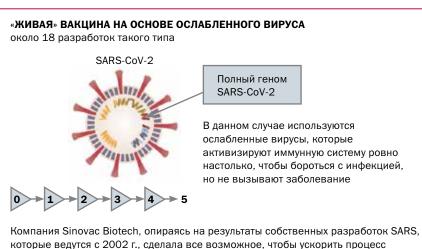


Рис. 1. «Живая» вакцина на основе ослабленного вируса

получения вакцины данного типа

SARS-CoV-2 (рис. 1). В настоящий момент среди вакцин-кандидатов против COVID-19, зарегистрированных в списке ВОЗ, можно найти практически все известные на сегодня типы.

Коротко напомним, что представляет собой каждый из названных типов и чем они отличаются друг от друга.

Различают три основных подхода к разработке вакцин в зависимости от того, что используют для иммунизации:

- цельные микроорганизмы (вирусы или бактерии);
- генетический материал, содержащий код для синтеза конкретных белков, а не цельный вирус;
- фрагменты микроорганизма, вызывающие иммунный ответ. Вакцины на основе цельных микроорганизмов (в нашем случае вирусов COVID-19), в свою очередь, делятся на «живые» аттенуированные, инактивированные и вирусные векторные вакцины.

В состав «живых» вакцин на основе цельного аттенуированного вируса (рис. 2) входит очень ослабленный, но живой полногеномный вирус SARS-CoV-2 (рис. 1).

Преимущество вакцины на основе ослабленного, но живого вируса состоит в том, что она вызывает наиболее сильный и стойкий иммунитет. Однако есть и негативные стороны: любой вирус, в том числе SARS-CoV-2, может мутировать или вновь окрепнуть до такой степени, что вызовет заболевание и при патологическом его течении обусловит неблагоприятные последствия для ослабленного провакцинированного организма. Поэтому все «живые» вакцины на основе ослабленных вирусов проходят самое тщательное и длительное исследование перед массовым использованием.

Широкое применение в борьбе с вирусом SARS-CoV-2 получили векторные вакцины. Это также вакцины на основе живых вирусов, однако здесь есть небольшой, но очень важный нюанс —

они созданы на основе хорошо изученных и безобидных для человека вирусов («векторов» или вспомогательных транспортных вирусов) со встроенными в них фрагментами генома «злого» вируса (рис. 2).

Например, в случае с векторной вакциной в состав оболочки достаточно «безобидного» аденовируса («вектора») путем генетических модификаций встраивается небольшой ген — участок генома SARS-CoV-2. При введении в организм такой векторной вакцины генетически модифицированные вспомогательные вирусы провоцируют такой же сильный иммунный ответ на белки-антигены SARS-CoV-2, как в случае «живой» полногеномной вирусной вакцины.

Преимущество векторных вакцин, по замыслу разработчиков, заключается в той же высокой эффективности, что и у вакцин на основе живых ослабленных вирусов. Однако, при этом результаты вакцинации векторными вакцинами более предсказуемы благодаря достаточной изученности «вектора»носителя.

Недостатком применения векторных вакцин является вероят-

ность развития побочных эффектов, связанная с относительно высокой иммуногенностью самого вектора. Векторные вакцины начали разрабатывать и изучать сравнительно недавно, поэтому к их массовому применению следует подходить с большой осторожностью и осмотрительностью.

Наконец, третьим типом вакцин на основе цельных вирусов являются инактивированные вакцины. В них так же, как и в вакцинах на основе ослабленного вируса, используется цельный геном SARS-Cov-2, но в инактивированных вакцинах вирус полностью инактивирован либо высокой температурой, либо применением дезинфицирующих составов, либо определенным видом излучения, которому его подвергли, чтобы полностью лишить жизнеспособности. Инактивированный вирус никогда не сможет инфицировать клетку, но по структуре остается полным аналогом живого вируса и поэтому вызывает в организме иммунный ответ. Недостатком вакцин на основе инактивированных вирусов является то, что в чистом виде они индуцируют существенно более низкий иммунный ответ, не-

59

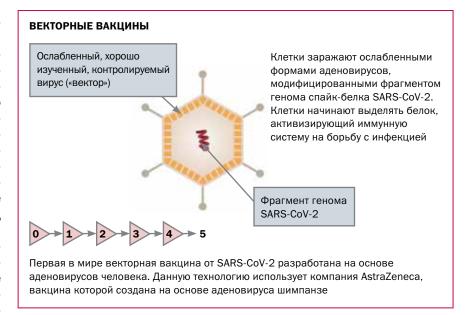


Рис. 2. Векторные вакцины

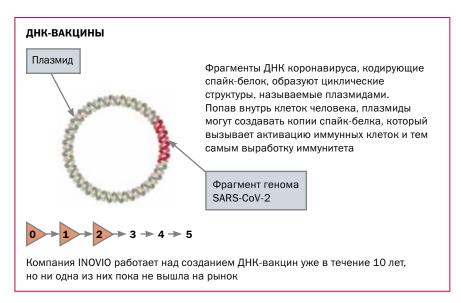


Рис. З. ДНК-вакцины

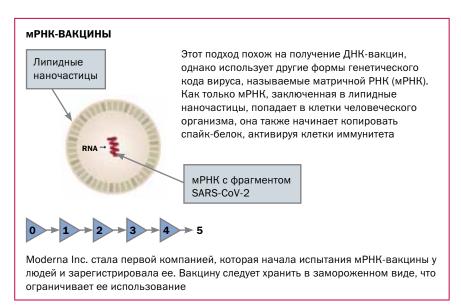


Рис. 4. мРНК-вакцины

жели живые, пусть даже и ослабленные вирусы. В связи с этим в составе инактивированных вакцин необходимо использовать адъюванты – вещества, которые значительно усиливают иммунный ответ, делая эти вакцины схожими по эффективности с «живыми» вакцинами.

К вакцинам на основе генетического материала относятся ДНКи РНК-вакцины.

Для получения ДНК-вакцины из генного материала вируса извлекаются части, кодирующие элементы оболочки. Затем с помощью обратной транскрипции восстанавливается последовательность нуклеотидов и встраивается в плазмиду — небольшую стабильную кольцевую молекулу ДНК, способную к автономной репликации. Эта плазмида вводится в бактерию, после чего их культи-

вируют для клонирования ДНК. Последней стадией производства вакцины является выделение и очищение нужных плазмидов и создание на их основе ДНК-вакцины (рис. 3).

По замыслу разработчиков, ДНК-вакцины не могут вызвать заражение SARS-CoV-2, однако иммунитет, который они обусловливают, должен быть таким же сильным, как в случае «живых» вакцин. Тем не менее влияние ДНК-вакцин на живые организмы изучено еще в меньшей степени, чем влияние векторных, поэтому вряд ли в ближайшее время ДНК-вакцины будут разрешены для массового применения у людей.

В настоящее время в мире широко используют вакцины против COVID-19, созданные на основе матричной РНК. Это вакцины, которые содержат вирусную молекулу - матричную РНК (сокращенно мРНК). Как и в ДНК-вакцинах, вирусная молекула является неким шаблоном, с которого организм напрямую «считывает» формулу вирусного белка. Однако, в отличие от ДНК-вакцин, в этом случае мРНК не встраивается в клеточный геном. Липидные наночастицы с мРНК вводятся во время вакцинации в организм, проникают через мембрану клетки-мишени внутрь нее и становятся шаблоном для синтеза вирусных белков-антигенов. Собственные клетки организма начинают синтезировать вирусные белки, но без встроенного в клетку генома (рис. 4).

После применения мРНК-вакцины создается двойной иммунный ответ: с одной стороны, иммунный ответ вызывают сами белки-антигены, а с другой – сами липидные частицы с мРНК могут стимулировать иммунный ответ, так как «похожи на вирус», поэтому и воспринимаются организмом соответственно. Разработчики предполагают, что при введении мРНК-вакцин в организме быстро возникнет сильный и стойкий им-

мунитет благодаря их «двойному действию». К тому же относительно небольшую молекулу мРНК можно довольно быстро воссоздать, а сама разработка необходимого антигена обходится относительно недорого, что делает указанную вакцину доступной для широких масс населения. Тем не менее иммунологи очень осторожно относятся к мРНК-вакцинам, так как из-за малого периода их изучения никто не знает наверняка, как мРНК будет вести себя в живом, особенно в репродуктивном, организме, и каким образом вакцинация отразится на следующих поколениях.

И наконец, мы подошли к третьему типу вакцин – на основе фрагментов вируса, не содержащих ни генома вируса, ни самого вируса, ни его генетического материала, однако также вызывающих иммунный ответ. В настоящее время они являются одним из самых безопасных типов «живых» вакцин, так как не содержат в своем составе ни ДНК, ни РНК вируса (рис. 5).

Такая вакцина абсолютно безопасна, в ней невозможны мутации вируса, вызвать у человека заболевание COVID-19 такая вакцина не может в принципе.

Недостатком белковых вакцин является довольно длительный и сложный процесс разработки, а также то, что в виде одной только антигенной составляющей субъединичные вакцины обычно не вызывают сильный иммунный ответ и являются недостаточно эффективными. В связи с этим при разработке данных вакцин очень важно: а) усилить иммунный ответ, вводя в состав вакцины соединения, повышающие ее эффективность (такие соединения называют адъювантами); б) увеличить количество разрабатываемой вакцины опять-таки за счет добавления к синтезированному вирусному белку или его фрагментам того же адъюванта, увеличивая таким образом количество вакцины в разы. На данный момент субъединичные вакцины, усиленные адъювантами, остаются одними из самых безопасных и действенных в мире.

Согласно вышесказанному наиболее безопасными для человека с учетом требуемой регулярной ревакцинации являются либо субъединичные белковые, либо инактивированные вакцины. Чтобы при этой относительной безопасности сделать их достаточно эффективными для выработки защитного иммунитета и создать степень защиты, сравнимую с эффективностью «живых» ослабленных, векторных или генетических вакцин, необходимо применение современных адъювантов. Что же

такое **адъюванты** и какова их роль в вакцинах?

Адъювант (от лат. adjuvans – «помогающий, поддерживающий») – это соединение или комплекс веществ, используемых для усиления иммунного ответа при введении одновременно с антигеном.

Адъюванты на протяжении десятилетий применяют для повышения иммунного ответа на вакцинные антигены. Включение адъювантов в состав вакцин направлено на усиление, ускорение и продление специфического иммунного ответа вакцинного антигена до желаемого уровня. Адъюванты играют ключевую роль в создании эффективного и длительного иммунитета.

Использование адъювантов позволяет:

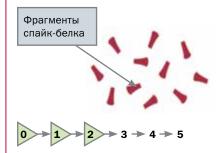
- Усилить краткосрочный иммунный ответ.
- Увеличить продолжительность иммунитета, то есть сократить частоту требуемых бустерных иммунизаций.
- Направить иммунный ответ (гуморальный или клеточный иммунитет).
- Уменьшить антигенную нагрузку при сохранении эффективности вакцины.
- Улучшить иммунный ответ у ослабленных или иммуннокомпрометированных вакцинируемых лиц.
- Снизить себестоимость вакцины.
- Повысить стабильность вакцины.

Некоторые адъюванты можно использовать с целью оптимизации желаемого иммунного ответа, например, в отношении классов иммуноглобулинов и индукции ответа цитотоксических или хелперных Т-лимфоцитов. Кроме того, определенные адъюванты можно использовать для стимуляции выработки антител слизистыми оболочками.

Интерес к адъювантам вакцин резко возрос в 2000-е годы. Ведущие производители вакцин – фар-

СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

на основе частиц спайк-белка, его фрагментов, вирусоподобных частиц



Эти вакцины содержат части вируса либо вирусоподобных частиц, которые могут стимулировать иммунную систему, но в них нет ни ДНК, ни РНК вируса. В случае SARS-CoV-2 в качестве указанных безвредных частиц выступают фрагменты белка шипа вируса (Spike protein)

Компании Sanofi и GlaxoSmithKline объединили свои исследования в этом направлении. Отличные результаты показала VLP-вакцина производства компании Medicago (Канада)

Рис. 5. Субъединичные вакцины

Таблица 1. Адъюванты, применяемые в составах профилактических вакцин для человека

Адъювант	Годы	Класс	Владелец	Общедоступность
Соединения алюминия	1900-е	Минералы	Производители эксципиентов	Да
Виросомы	1990-е	Липосомы	Фармкомпания Crucel	Нет
MF59	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания Novartis	Нет
AS03	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания GSK	Нет
AF03	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания Sanofi Pasteur	Нет

Таблица 2.

Адъювант типа «масло в воде»	Годы	Владелец	Название	Использование в вакцинах
MF59	2000-е	Фармкомпания Novartis	Fluad [®] Focetria [®]	Сезонный грипп, пандемический грипп
AS03	2000-е	Фармкомпания GSK	Pandemrix®	Пандемический грипп
AF03	2000-е	Фармкомпания Sanofi Pasteur	Humenza®	Пандемический грипп

мацевтические компании – путем применения адъювантов существенно улучшили действие собственных вакцин, а именно разработали более эффективные и безопасные вакцины против гриппа.

В последние годы появляется все больше новых вакцин-кандидатов как для профилактики инфекционных заболеваний, так и для терапии самых тяжелых заболеваний человечества. В связи с низкой иммуногенностью таких вакцин во многих случаях требуется введение в их состав адъювантов. Новые достижения в области аналитической биохимии, очистки макромолекул, технологии рекомбинантной ДНК, а также более глубокое понимание иммунологических механизмов и патогенеза заболевания позволили улучшить техническую основу разработки и применения адъювантов.

В настоящее время известно довольно много эффективных адъювантов, которые классифици-

руют по природе происхождения, механизму действия и физическим или химическим свойствам.

Так, в современных вакцинах широко применяют гели алюминия гидроксида, алюминия или кальция фосфаты, препараты на основе масляных эмульсий и ПАВ, дисперсные адъюванты, например, виросомы, структурные комплексы сапонинов и липидов и многие другие типы адъювантов.

Чаще всего адъюванты используют в таких типах вакцин:

- на основе белков (рекомбинантные субъединичные);
- инактивированные;
- векторные (для снижения вводимой дозы вакцины с сохранением ее защитных свойств).

Для каждой вакцины адъювант подбирают таким образом, чтобы достичь оптимального соотношения эффективности указанной вакцины (получение сильного и продолжительного иммунного ответа) и ее безопасности для человека

(полное отсутствие или минимальная реактогенность при инъекции).

К сожалению, немаловажным аспектом уже зарегистрированных в настоящее время адъювантов является их недоступность для широкого круга разработчиков. Практически все имеющиеся на данный момент современные адъюванты, применяемые в профилактических вакцинах, за исключением соединений алюминия, являются собственностью крупнейших фармацевтических компаний (табл. 1). К ним относятся прежде всего адъюванты для изготовления эмульсионных вакцин. На сегодня эти адъюванты считаются наиболее перспективными в профилактических вакцинах, но при этом остаются и наименее доступными, так как были специально разработаны крупными биофармацевтическими компаниями исключительно для вакцин собственного производства.

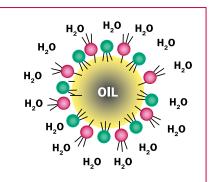
Эти недоступные для широкого круга разработчиков адъюванты ведущих фармацевтических компаний, тем не менее, отлично зарекомендовали себя в составах готовых вакцин данных производителей. К примеру, эмульсионные адъюванты типа «масло в воде» MF59, AS03 и AF03 продемонстрировали высокую эффективность в вакцинах против гриппа. Сегодня вакцины на их основе введены более 120 млн человек, их профиль безопасности и иммуногенности тщательно и глубоко изучен и подтвержден в значительном количестве клинических испытаний (табл. 2).

Отсутствие указанных эмульсионных адъювантов на свободном рынке и их недоступность для всех разработчиков также были устранены в 2020 г., когда французская компания SEPPIC (Франция) вывела на мировой рынок первый в мире коммерциализированный (готовый к прямой продаже без лицензии) эмульсионный адъювант GMP-качества для профилактических вакцин, используемых у людей.

Адъювант, разработанный в партнерстве с Институтом разработки вакцин (научная некоммерческая организация)

Что такое адъювант SWE?

- Эмульсия на основе сквалена
- Готов к использованию
- Легкое получение вакцин
- Очищен путем фильтрации через фильтр размером 0,22 мкм и проверен на отсутствие микробиологических загрязнений и эндотоксинов
- Стабильный, имеет отличную воспроизводимость



Компания SEPPIC вот уже более 25 лет занимается разработкой и производством адъювантов. Она является широко известным разработчиком и производителем терапевтических адъювантов MontanideTM ISA 51 VG и MontanideTM ISA 720 VG, успешно применяемых в вакцинах для лечения самых тяжелых болезней человечества, таких как рак, ВИЧ-инфекция, различные виды аллергии.

Свой первый адъювант для профилактических вакцин – SEPIVAC SWE SEPPIC разработала совместно с Французским институтом формуляции вакцин (VFI), некоммерческой организацией, улучшающей адъювантные технологии на благо глобального сообщества производителей вакцин.

Задачей разработчиков нового адъюванта SEPIVAC SWE являлось создание безопасного и эффективного адъюванта для широкого круга разработчиков вакцин. В соответствии с поставленными задачами разработчики получили высококачественный продукт, способный не только значительно повысить эффективность существующих и разрабатываемых профилактических вакцин против самого широкого спектра болезней, но и существенно улучшить профиль их безопасности. Следуя основной миссии VFI - улучшение здравоохранения во всем мире - создатели сделали указанный адъювант доступным для всех без исключения разработчиков вакцин в мире.

Разработанный адъювант SEPIVAC SWE представляет собой готовую эмульсию на основе наноэмульгированного сквалена животного происхождения в смеси с поверхностно-активными веществами в целях получения эмульсионных профилактических вакцин типа «масло в воде» для применения у человека. Наноэмульсию получают путем гомогенизации в условиях высокого давления и стерилизуют через фильтр размером 0,22 мкм. Продукт тестируют на наличие эндотоксинов и микробиологических загрязнений, перед употреблением необходима стерилизация продукта путем фильтрации. Средний размер частиц адъюванта составляет около 160 нм. При правильных условиях хранения эмульсионный адъювант SEPIVAC SWE сохраняет стабильность в течение нескольких лет.

Как и другие современные адъюванты типа «масло в воде», SEPIVAC SWE образует безопасные и эффективные вакцины, стимулирующие как клеточный (Th1), так и гуморальный (Th2) иммунный ответ.

Безусловно, профиль эффективности и безопасности каждой вакцины на основе SEPIVAC SWE должен быть предварительно тщательнейшим образом испытан командами разработчиков на лабораторных моделях животных.

В настоящее время лучшие исследовательские коллективы мира разрабатывают вакцины на основе адъюванта SEPIVAC SWE производства компании SEPPIC. Полученные результаты уже подтвердили, с одной стороны, высокий уровень безопасности вакцин на основе SEPIVAC SWE, а с другой – их отличную эффективность и иммуногенность. Компания SEPPIC готова начать работу со всеми без исключения разработчиками вакцин в мире и ждет от них предложения о сотрудничестве.

«Эта совместная разработка иллюстрирует наше общее стремление предоставить готовый эффективный адъювант мировому сообществу разработчиков вакцин. Мы твердо верим, что SEPIVAC SWE ускорит разработку новых профилактических вакцин для людей и будет способствовать более здоровому будущему человечества во всем мире», — утверждает руководство компании SEPPIC. □



www.airliquide.com

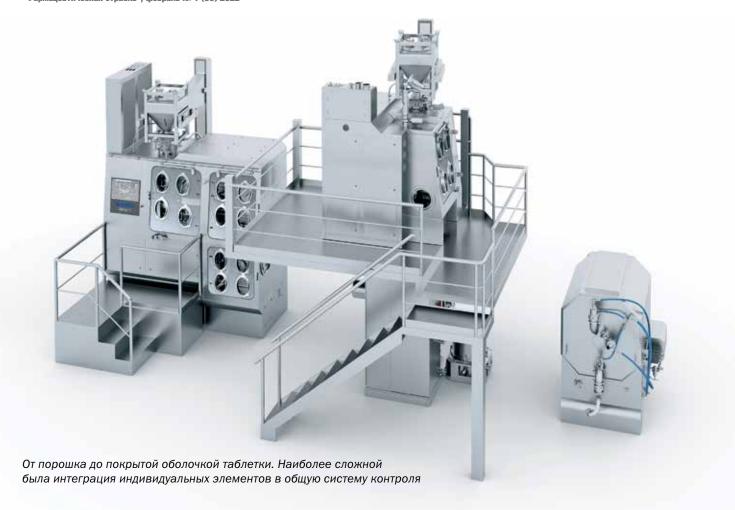


SEPPIC - Air Liquide Healthcare Specialty Ingredients

115035, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4 Тел.: +7 495 641 28 98, +7 916 472 59 18 liliya.karimova@airliquide.com www.seppic.com,

P

63



Компания L.B. Bohle поставила линию QbCon® для ведущего немецкого фармпроизводителя. Непрерывное производство — от порошка до покрытых оболочкой таблеток

В начале 2021 г. известный немецкий фармпроизводитель заказал линию серии QbCon® для непрерывного производства таблеток методом влажной грануляции.

«Располагая исчерпывающей базой процессов непрерывного производства, мы несомненно являемся лидерами рынка в области технологий, — говорит д-р Робин Мейер (Dr. Robin Meier), директор по науке компании L.B. Bohle. —

Когда к нам впервые еще в 2017 г. обратились с идеей создания данной линии, мы начали разрабатывать оптимальное универсальное решение». В ходе многочисленных обсуждений и нескольких серий испытаний, проведенных в Технологическом центре в Эннигерло, стало ясно, что линия компании L.B. Bohle позволяет реализовать идеи заказчика и, более того, соответствует всем требованиям, предъявляемым к качеству и без-

опасности. Еще одним преимуществом компании L.B. Bohle было наличие у заказчика установки QbCon® 1 в отделе исследований и разработки. С помощью данной установки был получен положительный опыт с отличными результатами.

Компоненты от нескольких поставщиков

«В компании проект получил рабочее название QbCon® WGT, так как

линия позволяет производить покрытые оболочкой таблетки с помощью метода непрерывной влажной грануляции и сушки», рассказывает Андреас Теске (Andreas Teske), менеджер проекта. Обычно он отвечает за разработку и оптимизацию продуктов как инженер-технолог Сервисного центра и Технологического центра, поэтому взял на себя ответственность за реализацию этого проекта. «Трудностью при работе с данной линией была необходимость интегрировать компоненты от разных поставщиков. Например, компания Franz Ziel GmbH была ответственной за изоляторные технологии, таблетпресс поставила компания KORSCH AG», продолжает г-н Теске.

Линия состоит из установки QbCon® 1 для непрерывной влажной грануляции и сушки, машины для смешивания и подачи в изоляторном исполнении, турбо сита серии BTS 100, таблетпресса XL 100 WipCon® и полунепрерывного коатера КОСО® 25. Основные компоненты линии от компании L.B. Bohle – установка QbCon® 1 и полунепрерывный коатер КОСО® 25. Подача продукта в линию осуществляется с помощью двух автоматических подъемных колонн HS 400.

QbCon® 1 для непрерывной влажной грануляции

Модель QbCon® 1 - самая передовая машина на рынке для процесса непрерывной влажной грануляции и действительно непрерывной сушки гранул. Она соответствует всем требованиям, предъявляемым к предприятиям фармацевтической промышленности, с учетом краткого периода нахождения гранул в сушилке в сочетании с узким разбросом значений этого времени. Данное свойство важно для обеспечения целенаправленного удаления бракованного продукта без необходимости выгружать слишком большие его порции.

Модель КОСО® разработана как полунепрерывный коатер и характеризуется высокой произво-

дительностью. В связи с этим в основе конструкции машины лежит проверенный и запатентованный дизайн всех коатеров производства компании L.B. Bohle.

«Наиболее сложной была интеграция индивидуальных элементов в общую систему контроля», - объясняет г-н Теске. Процесс производства контролируется и управляется с помощью центральной системы SCADA, доступ к которой осуществляется с нескольких точек в помещении. «Особое внимание мы уделили интерфейсам между различными системами контроля оборудования наших партнеров по проекту, системе MES заказчика и нашим самостоятельно разработанным интерфейсом для пользователя. Только благодаря тесному взаимодействию сотрудников компании L.B. Bohle, поставщиков и заказчика удалось достичь интуитивно понятного и гладкого функционирования сложной общей системы», - продолжает г-н Теске.

Пионер в области непрерывного производства

Для основателя компании Лоренца Боле (Lorenz Bohle), мозгового центра и движущей силы непрерывного производства в компании L.B. Bohle, этот проект стал еще одной вехой в деятельности компании. «Мы являемся пионерами в области непрерывного производства и несомненно занимаем лидирующие позиции в области технологий, которые защищены патентами. Рынок становится все более открытым для технологий непрерывного производства, поэтому, с нашей точки зрения, было правильно также начать определенную деятельность в области подготовки персонала и финансов», – с гордостью заявляет г-н Боле. В частности, в ближайшие годы в фармацевтической отрасли ожидается существенное увеличение количества линий и встраивания элементов непрерывного производства. «Для удовлетворения возрастающего спроса мы построили наш новый цех № 4, где будут

производиться только системы серии QbCon®. В конечном счете, мы хотим укрепить и расширить наши позиции на рынке», — продолжает г-н Боле, определяя дальнейшие направления развития компании.

Компании L.B. Bohle в целом потребуется два года для выполнения заказа. Приемо-сдаточные испытания у поставщика оборудования (Factory Acceptance Test - FAT) в цеху № 4 запланированы на начало мая 2022 г. Затем систему инсталлируют на предприятии заказчика, и приемосдаточные испытания у заказчика (Site Acceptance Test -SAT) могут быть проведены в декабре 2022 г. На этом оборудовании заказчик планирует работать с сильнодействующими активными ингредиентами. 🗖





Компания L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH

Тобиас Боргерс (Tobias Borgers), маркетинг

Тел.: +49 (0) 2524-9323-150 Факс: +49 (0) 2524-9323-399

www.lbbohle.de t.borgers@lbbohle.de







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

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

<u>www.kurako.com</u> kurako@kurako.ru

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

P

R5





Валентин Могилюк,

к. фарм. н.

Valentyn.Mohylyuk@gmail.com

статье представлен взгляд автора на развитие непрерывных технологий для выпуска ТЛФ в контексте технологических процессов, оборудования и объединения процессов в непрерывное производство фармацевтических продуктов. Данная публикация представляет собой пострелиз презентации на одноименную тему, проведенной 15 декабря

2021 г. в рамках Международной конференции «Индустрия 4.0: Инновационные решения в производстве ТЛФ: технологии и оборудование», состоявшейся под эгидой журнала «Фармацевтическая отрасль».

Выделяют непрерывное (continuous) производство, в ходе которого загрузка материала и выгрузка продукта происходят одновременно, и постадийное (batch), основанное на последовательных стадиях с интервалами между ними. Можно также дополнительно выделить полунепрерывное (semi-continuous) про-

изводство, примером которого служит асинхронная работа нескольких единиц оборудования, обеспечивающая поочередную подачу материала, и квазинепрерывное (quasicontinuous) с повторением базового процесса n-ное количество раз [1]. На практике и в публикациях приходится сталкиваться с тем, что последние два термина часто подменяют друг друга.

Постадийное производство по сравнению с **непрерывным** имеет ряд очевидных недостатков. Постадийное производство предполагает:



Рис. 1. Линейка оборудования для производства ТЛФ, требующего масштабирования процесса

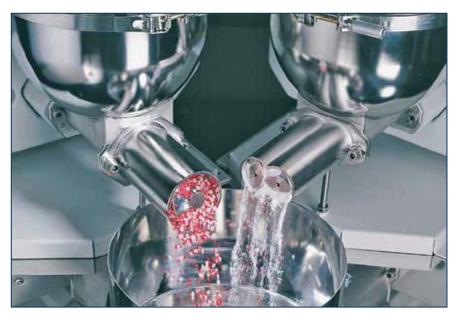


Рис. 2. Справа – двухшнековый питатель непрерывного действия, слева – одношнековый смеситель непрерывного действия (рисунок с сайта Coperion K-Tron America, США



Далее рассмотрим **непрерывные** стадии технологического процесса, которые специалисты наших предприятий либо хорошо знают, либо <u>недостаточно, либо незнают вовсе</u> (в тексте будут подчеркнуты).

Непрерывное дозирование и смешивание порошковых материалов. Для дозирования порошковых материалов. Для дозирования порошковых материалов используются питатели различной конструкции. Широкое применение нашли одно- и двухшнековые питатели с различной конструкцией шнеков и, в ряде случаев, с применением вибрации [2]. Непрерывное смешивание, как правило, осуществляется с помощью одно- или двухшнековых смесителей с различной конструкцией шнеков (рис. 2, 3).

сложное масштабирование технологического процесса; вариабельность результатов, на которую трудно повлиять в ходе технологического процесса; большие размеры промышленного технологического оборудования и, как следствие, технологических «чистых помещений» (рис. 1). В сравнении с постадийным непрерывное производство характеризуется: меньшим размером оборудования; возможностью выпуска лабораторных и промышленных серий на одном и том же оборудовании, что устраняет большинство проблем масштабирования; возможностью контроля качества (КК) и влияния на качество в ходе производственного процесса, что минимизирует риски некондиции/отклонения от спецификации, а также уменьшает время и затраты на проведение КК; меньшими рисками и затратами, связанными с очисткой оборудования благодаря его меньшим размерам; меньшими производственными площадями и затратами на их функционирование (по той же причине) и более эффективным использованием производственных площадей ввиду нивелирования/ сокращения интервалов между технологическими стадиями.



Рис. 3. Двухшнековый вибрационный питатель (Coperion K-Tron America, США; слева), который подает порошковый глидант на трехпозиционную форсунку (порошок, жидкость и газ) установки для нанесения оболочек VFC-LAB-3 в псевдоожиженном слое (Freund-Vector Corp., США; справа). Снимок сделан автором во время технологических испытаний в лаборатории Freund-Vector близ Милана в марте 2018 г.

www.promoboz.com | www.cphem.com



Рис. 4. Роликовый компактер TFC-220 (Freund Vector, США). Снимок сделан автором во время технологических испытаний в лаборатории Freund-Vector близ Милана в марте 2018 г.

Процесс роликового компактирования рассматривать подробно не будем, так как оборудование для него уже вошло в обиход ряда отечественных компаний и достаточно хорошо знакомо технологам и проектировщикам фармацевтических производств [3] (рис. 4).

Непрерывные грануляторы/ коатеры псевдоожиженного слоя. Несмотря на то что это оборудование достаточно давно используется в пищевой промышленности, до сих пор оно не обрело широкой популярности ни в больших иностранных компаниях, ни, тем более, в отечественных. Принципы действия этого оборудования можно коротко изложить следующим образом. В длинную камеру для грануляции/нанесения оболочки поступает материал, который подвергается опрыскиванию форсунок (расположенных по всей длине камеры). Претерпевая осушение в псевдоожиженном слое, обрабатываемый материал постепенно перемещается вдоль камеры к месту выгрузки, расположенному в ее конце (рис. 5). Дополнительно длинная камера может быть разделена заслонками на отсеки с отверстиями на определенной высоте для перемещения в следующий отсек определенной фракции (в соответствии с размером частиц) обрабатываемого материала (рис. 6). Помимо этого, процесс грануляции/нанесения оболочки может быть организован квазинепрерывным способом в модифицированных «классических» процессинговых колоннах, где периодически отделяются ча-



Рис. 5. Непрерывные гранулятор/ коатер псевдоожиженного слоя (Glatt GmbH, Германия)

стицы, достигшие при обработке определенного размера. Также процесс грануляции/нанесения оболочек может быть организован посредством передачи полупродукта из одной процессинговой колонны в другую [4].

Сушка в псевдоожиженном слое также может быть организована как непрерывным способом (по аналогии с процессом непрерывной грануляции/нанесения оболочек), так и квазинепрерывным. Уже получивший определенное распространение квазинепрерывный способ сушки в псевдоожиженном слое, в контексте конструкции оборудования, осуществлен посредством разделения на отсеки процессинговой колонны вдоль ее вертикальной оси. Эти отсеки совершают радиальное движение вокруг оси, наполняются порцией влажного материала, при совершении почти полного круга вокруг оси материал осушается горячим сухим газом, перемещается к месту выгрузки и выгружается из колонны (рис. 7).

Грануляция с использованием двухшнекового экструдера. Экструдеры и экструзию материала начали использовать в фармацевтической отрасли относительно недавно. Традиционно их применяли для производства и обработки по-





Рис. 6. Непрерывные гранулятор/коатер псевдоожиженного слоя (Glatt GmbH, Германия): слева — общий вид установки; справа — вид рабочей камеры сбоку. Фотоснимки были сделаны автором во время рабочего визита в группу инжиниринга процессов и систем в Otto-von-Guricke Universität в Магдебурге в апреле 2019 г.





Рис. 7. Слева – псевдоожиженная сушка квазинепрерывного действия GPCG2 MODCOS (Glatt, Германия). Снимок сделан автором во время технологических испытаний в лаборатории Glatt в Бинзене в феврале 2017 г. Справа – эта же сушка (по центру), вписанная в непрерывный технологический процесс влажной грануляции и сушки (слева на фотографии изображен двухшнековый экструдер)



лимерных материалов. На рынке представлены одно- и двухшнековые экструдеры, но для целей и технологических методов, упомянутых в этой публикации, получили широкую популярность и хорошо себя зарекомендовали двухшнековые экструдеры, с помощью которых можно проводить ряд технологических операций, среди которых — несколько методов грануляции.

Непрерывная влажная грануляция с использованием двухшнекового экструдера осуществляется путем смешивания в экструдере АФИ и наполнителей, в то время как раствор связующего вещества подается в специальное отверстие экструдера, где АФИ и наполнители уже смешаны до однородности. После этого увлажнитель и смесь ингредиентов эффективно перемешиваются с помощью наборных элементов шнеков [5] (рис. 8).

В качестве альтернативы может быть использована непрерывная грануляция расплавом с помощью двухшнекового экструдера. В отличие от постадийного производства с использованием двухшнековых экструдеров, этот метод демонстрирует надежность и робастность. Для этого АФИ, наполнитель и низкоплавкое связующее вещество однородно перемешиваются в экструдере, в котором за счет нагрева определенных зон оборудования и механического

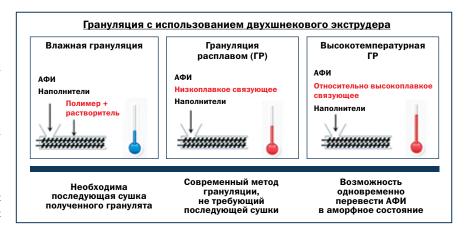


Рис. 8. Сравнение методов влажной грануляции, грануляции расплавом и высокотемпературной грануляции

воздействия шнеков происходит плавление связующего вещества, его распределение на поверхности ингредиентов, а при остывании формируются гранулы [6]. К очевидным преимуществам данного метода в сравнении с методом влажной грануляции относится отсутствие необходимости сушки, благодаря чему упрощается технологический процесс и сокращаются критические точки.

Непрерывная высокотемпературная грануляция расплавом с использованием двухшнекового экструдера — это достаточно новый эффективный метод, в котором в сравнении с предыдущим методом используются более высокоплавкие связующие/полиме-

ры. Как правило, данный метод преследует цель не только грануляции, но и солюбилизации АФИ для повышения его растворимости/биодоступности [7].

Хотелось бы сказать несколько слов о конструкции и принципе действия двухшнековых экструдеров, так как этому оборудованию еще только предстоит войти в арсенал предприятий на постсоветском пространстве. Двухшнековый экструдер имеет два шнека, которые снабжены наборными элементами и параллельно расположены в корпусе экструдера. В рабочем состоянии шнеки вращаются в одном направлении (в большинстве случаев), а наборные попарно одинаковые вдоль длины шнека элементы

www.promoboz.com I www.cphem.com



Рис. 9. Пример шнеков с наборными подающими-перемешивающимиподающими элементами для лабораторного экструдера



Рис. 10. Вертикальный двухшнековый экструдер (Rondol Industrie, Франция). Снимок сделан автором в лаборатории группы фармацевтического инжиниринга в Queen's University Belfast (Северная Ирландия, Великобритания)

экструдера взаимно проникают в полости друг друга. Наборные элементы вдоль длины шнека могут отличаться друг от друга конфигурацией (рис. 9). В зависимости от конфигурации наборные элементы шнеков могут выполнять функции подачи, смешивания, дробления и т. д., при этом отличаясь между собой свободным объемом (ограниченным элементом и корпусом) и сдвиговой силой в процессе обработки. Корпус экструдера, окружающего шнеки, снабжен рубашкой, которая позволяет по-разному нагревать разные зоны оборудования вдоль длины шнеков. Таким образом, вращающиеся шнеки с соответствующими наборными элементами перемещают обрабатываемую смесь вдоль длины шнеков и воздействуют на эту смесь механически и термически. Время нахождения/обработки материала и способ воздействия на каждую отдельно взятую порцию материала хорошо воспроизводимы, что является важной отличительной чертой от посерийного производства. Время обработки дискретной порции материала в зависимости от экструдера и режимов процесса грануляции составляет ориентировочно от полминуты до нескольких минут [8]. Этот показатель также существенно разнится от такого в процессах посерийного производства и является одной из важных причин различия подходов, используемых для разработки рецептур.

Относительно недавно в научной литературе появились сведения об осуществлении непрерывной сухой грануляции при использовании двухшнекового экструдера. Для реализации метода тепло для размягчения связующего вещества поступает не только от рубашки, но преимущественно генерируется вследствие трения и деформации частиц [9].

Помимо этого, непрерывная экструзия горячего расплава также может осуществляться при использовании двухшнековых экструдеров (рис. 10). Эту технологию уже достаточно широко применяют



Рис. 11. Барабанный коатер непрерывного действия

в развитых странах, так как она преимущественно направлена на разрушение кристаллической решетки плохо растворимых АФИ за счет термического и механического воздействия. Ожидаемым результатом процесса является получение твердой дисперсии (в том числе аморфной) с диспергированным АФИ в структуре застывшего полимера. За счет разрушения кристаллической решетки твердые АФИ способны повышать растворимость действующих веществ, а правильно подобранная рецептура препятствует кристаллизации АФИ после растворения в пищеварительном тракте, повышая таким образом биодоступность.

В течение последних нескольких лет около 60 – 70% моего рабочего времени связано с технологиями, сопряженными с экструдерами, и с сопутствующими аналитическими методами. Формат статьи не предполагает детализации, но хотел бы сказать, что с помощью двухшнековых экструдеров можно также осуществлять производство рецептур как с маскировкой вкуса, с немедленным высвобождением, так и с пролонгированным и отсроченным высвобождением; шипучих таблеток; кремов; имплантов и пр.

Не вижу необходимости останавливаться на непрерывных методах измельчения АФИ, калибровки гранулята, таблетирования, капсулирования и дозирования, так как они давно знакомы и используются на практике, в отличие от коатеров барабанного типа непрерывного действия. Эти коатеры представляют собой длинные барабаны, в которые загружаются таблетки или капсулы. Затем они перемещаются враща-

ющимся барабаном к противоположному концу барабана для последующей выгрузки. По мере продвижения вдоль барабана таблетки/капсулы подвергаются непрерывному напылению материала оболочки с помощью форсунок, равномерно расположенных внутри барабана вдоль его длины при непрерывном осушении нагретым сухим газом/воздухом (рис. 11).

Необходимо упомянуть, что непрерывные процессы тесно связаны с процессными аналитическими технологиями (РАТ), позволяющими измерять, контролировать, регулировать и, таким образом, воздействовать на качество продукта в процессе производства. Среди контролируемых параметров могут быть: количественное содержание/однородность материала, влажность, размер частиц, реология и пр. РАТ в производстве

www.promoboz.com I www.cphem.com

(в т. ч. непрерывном) ТЛФ – это обширная тема, заслуживающая отдельного рассмотрения.

Непрерывные стадии технологического процесса можно компоновать в линии для непрерывного производства фармацевтического продукта. И это уже не перспектива, а реальность для «большой фармы» и сегодняшнего/завтрашнего дня - для предприятий помельче. На рынке труда в Западной Европе все чаще появляются вакансии, в которых нужен опыт работы с непрерывными технологическими процессами производства ТЛФ. На эту тему появляется все больше публикаций и о нескольких из них хотелось бы рассказать. В статье от Novartis (Швейцария) описано непрерывное производство, включающее дозирование и смешивание АФИ и эксципиентов, влажную грануляцию смеси с помощью экструдера, сушку влажного гранулята квазинепрерывным методом, калибровку, таблетирование, обеспыливание и нанесение оболочки на таблетки [10]. Merck (США) и GEA Group (Великобритания и Бельгия) опубликовали статью под названием «Очень нудные 120 часов: 15 млн таблеток под постоянным контролем», в которой описано непрерывное производство таблеток парацетамола путем дозирования каждого из ингредиентов смеси для прямого прессования (кроме магния стеарата), их смешивание, дозирование, смешивание с магния стеаратом и последующее таблетирование. При этом с помощью датчиков ближнего инфракрасного спектра (NIR) определяли однородность смеси и определяли содержание АФИ в таблетках [11]. В качестве последнего примера приведу публикацию от FDA «Индустрия 4.0 для фармацевтических предприятий: подготовка к умным предприятиям будущего» с ее посылами относительно непрерывного производства, РАТ и обращения с данными, полученными в ходе технологического процесса [12].

В заключение хочу отметить, что переход на использование непре-

рывных технологий производства (частично или полностью) с присущими непрерывному производству преимуществами является уже очевидной тенденцией. Следование

этой тенденции в ближайшие десятилетия будет оказывать влияние на эффективность, рентабельность и конкурентоспособность фармацевтических предприятий.

Литература:

- Tezyk M. et al. Recent progress in continuous and semi-continuous processing of solid oral dosage forms: a review. Drug Dev Ind Pharm, 2016. 42(8): p. 1195-214, DOI: 10.3109/03639045.2015.1122607.
- Allenspach C. et al. Loss-in-weight feeding, powder flow and electrostatic evaluation for direct compression hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) to support continuous manufacturing. IntJPharm, 2021. 596: p. 120259, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120259.
- 3. Могилюк В.В. Роликовые компактеры в разработке и производстве твердых лекарственных форм: Влияние давления роликового компактирования на фармакотехнологические свойства таблеток пирацетама, іп Фармацевтическая отрасль. 2015. р. 88-94.
- Teunou E. and D. Poncelet, Batch and continuous fluid bed coating review and state of the art. Journal of Food Engineering, 2002. 53(4): p. 325-340, DOI: 10.1016/s0260-8774(01)00173-x.
- Li H., Thompson M.R., O'Donnell K.P. Understanding wet granulation in the kneading block of twin screw extruders. Chemical Engineering Science, 2014. 113: p. 11-21, DOI: 10.1016/j.ces.2014.03.007.
- Monteyne T. et al. Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties. Eur J Pharm Biopharm, 2016. 107: p. 249-262, DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.07.021.
- 7. Steffens K.E., Wagner K.G. Dissolution enhancement of carbamazepine using twin-screw melt granulation. Eur J Pharm Biopharm, 2020. 148: p. 77-87, DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.01.006.
- 8. Bauer H. et al. Determining local residence time distributions in twin-screw extruder elements via smoothed particle hydrodynamics. Chemical Engineering Science, 2022. 247, DOI: 10.1016/j.ces.2021.117029.
- Liu Y., Thompson M.R., O'Donnell K.P. Impact of non-binder ingredients and molecular weight of polymer binders on heat assisted twin screw dry granulation. Int J Pharm, 2018. 536(1): p. 336-344, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.061.
- 10. Roggo Y. et al. Deep learning for continuous manufacturing of pharmaceutical solid dosage form. Eur J Pharm Biopharm, 2020. 153: p. 95-105, DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.06.002.
- 11. Holman J. et al. A very boring 120 h: 15 million tablets under a continuous state of control. Powder Technology, 2021. 382: p. 208-231, DOI: 10.1016/j.powtec.2020.12.073.
- 12. Arden N.S. et al. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. Int J Pharm, 2021. 602: p. 120554, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120554.



От растительных экстрактов до вспомогательных веществ

Компания IMCD предлагает комплексный подход к разработке биологически активных добавок и представляет Вашему вниманию широкое портфолио как для инноваций, так и для воплощения готовых идей:

- Растительные экстракты от компании Network Nutrition, входящей в состав группы компаний IMCD. Широкий спектр продукции из стандартизованного растительного сырья.
- Vital Solutions готовые решения на основе растительного сырья порошок манго, эстракт вербены лимонной, экстракт мелиссы обыкновенной, экстракт периллы обыкновенной.
- Wacker инновационные продукты повышенной биодоступности на основе у-циклодекстрина: куркумин и коэнзим Q10.
- Вспомогательные вещества для капсул и таблеток: большой выбор наполнителей, связующих, дезинтгрантов и лубрикантов.

Полный перечень ингредиентов Вы можете получить обратившись к представителю IMCD по указанным контактам.

Контакты ИМСД Россия:

197198, РФ, г. Санкт-Петербург, проспект Добролюбова, д. 11, лит. Е, пом. 1-H, офис 98, тел. +7 (812) 383-03-00

Контакты ИМСД Украина:

01004, Украина, г. Киев, ул. Шелковичная, д. 42/44, тел. +38 (044) 490-12-24 e-mail: info@imcd.ru





Области применения лопастных вакуумных сушилок в фармацевтической отрасли

акуумная сушка обладает рядом преимуществ. В частности, она позволяет сохранить продукт благодаря работе при умеренно низких температурах и высокой скорости испарения, что способствует уменьшению длительности всего процесса.

Преимущества вакуумной сушки в горизонтальной лопастной сушилке дополнены технологическими возможностями смешивания. Помимо надлежащего и быстрого смешивания в соотношении 1:100 000 и выше, перемешивающие элементы обеспечивают каче-

ственную сушку благодаря равномерному взаимодействию продукта и поверхности для телообмена, вследствие чего достигается эффективная передача тепла.

По сравнению с системами вертикального типа горизонтальная вакуумная лопастная сушилка имеет более широкую поверхность для теплообмена, что также уменьшает время процесса сушки. Кроме того, система обеспечивает возможность добавления жидкости и ее распределения, что позволяет использовать ее в качестве гранулятора. Функционал вакуум-

ной полочной сушилки может быть дополнен установкой просеивающего измельчителя непосредственно на загрузочный порт системы для предварительной обработки материала, а также после выгрузочного порта с целью финальной калибровки гранулята.

В фармацевтической отрасли существует множество процессов, которые могут быть выполнены с использованием вакуумной полочной сушилки. Ниже приведены некоторые из них.

Сушка АФИ

В зависимости от предварительных этапов АФИ часто имеют достаточно высокий уровень влажности, которая должна максимально испариться перед последующим использованием продукта в качестве ингредиента для готовой лекарственной формы. Вакуумная лопастная сушилка является идеальным решением для такого применения, поскольку обеспечивает высокий уровень испарения/сушки, а также дает возможность провести сушку при низкой температуре, что особенно важно для термочувствительных АФИ (гормонов, растительных экстрактов, витаминов и т.д.). Достаточно часто АФИ содержат растворители, что создает взрывоопасную среду внутри сушилки. Наличие вакуума внутри барабана вакуумной сушилки позволяет работать со взрывоопасными критическими продуктами благодаря отсутствию кислорода.

Контейнмент/производство одной партии

Обеспечение защиты оператора и контейнмента имеет важное значение при производстве твердых лекарственных форм, содержащих в своем составе токсичные или сильнодействующие АФИ. Благодаря возможности объединить несколь-

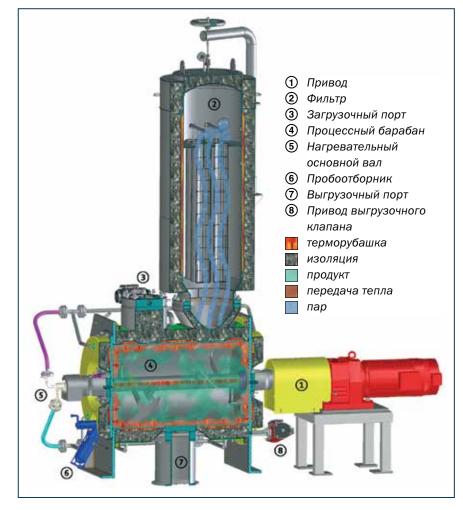


Схема вакуумной лопастной сушилки

Приоритетными направлениями в работе компании Lödige (Германия) являются технологии смешивания, гранулирования, нанесения покрытий, сушки и реакционных процессов, для которых в соответствии с технологической необходимостью компания разрабатывает и изготавливает высококачественные системы межотраслевого назначения. в первую очередь для промышленной обработки сыпучих материалов, порошков, гранулята, паст, пыли и шламов. Фармацевтическая линия Lödige идеальна для смешивания, гранулирования, сушки и процессов покрытия в соответствии со стандартами GMP.

ко производственных этапов (смешивание, грануляция, сушка) в одной закрытой системе вакуумная лопастная сушилка идеально подходит для этой задачи. Предварительно взвешенный продукт загружается в вакуумную лопастную сушилку, затем последовательно выполняются смешивание, грануляция, сушка и просеивание (с опцией встроенного просеивающего измельчителя после выгрузочного порта) без необходимости передачи продукта на другое оборудование. Защита оператора в процессе загрузки и выгрузки продукта достигается благодаря клапанам высокой герметичности или использованию одноразового оборудования.

Производство шипучих гранул и таблеток

Производственный процесс шипучих гранул и таблеток включает в себя смешивание с последующим добавлением жидкости, что приводит к грануляции. В процессе грануляции начинается химическая реакция, которую необходимо остановить через короткое время путем немедленного испарения всей вла-

ги из продукта. Вакуумная лопастная сушилка является идеальным оборудованием для подобного применения, поскольку производит смешивание, грануляцию, а также обеспечивает быстрое испарение путем образования высокого вакуума. Более того, конечный размер гранул можно регулировать с помощью встроенного просеивающего измельчителя, установленного на выходе из системы. ■





Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH

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

info@loedige.de

P

75

www.promoboz.com I www.cphem.com



Обеспечение качества упаковки продукции

Производители жидких фармацевтических препаратов подвергаются строгому контролю и должны соблюдать высокие стандарты качества продукции. Виктор Селичев, руководитель отдела оборудования промышленного контроля «МЕТТЛЕР ТОЛЕДО СНГ», рассказывает, как обеспечить безопасность жидких фармацевтических препаратов для потребителей и выполнить нормативные требования с помощью современных технологий взвешивания за три шага. Он также подробно анализирует значение процессов сериализации и агрегации и возможности применения систем контроля для повышения прозрачности цифровой цепочки поставок. Последняя тема, затронутая в статье, - важность программных подключений для обеспечения качества упаковки продукции.

Шаг 1.

Безопасность прежде всего: обеспечение правильных дозировок и комплектности упаковок

Контроль качества при производстве жидких фармацевтических препаратов без преувеличения является вопросом жизни и смерти: даже небольшое отклонение в дозировке может привести к летальному исходу у пациента.

Учитывая возможные последствия, фармацевтические компании всегда должны быть начеку. Они обязаны внедрять высокие стандарты качества продукции и обеспечивать их соблюдение при розливе и упаковке вплоть до доставки готового продукта в бутыли, колбе, ампуле либо в другом сосуде пациенту или в медицинское учреждение.

Технологическое решение

Решить эти задачи производители жидких фармацевтических препа-

ратов могут с помощью автоматизации процессов. Системы контроля продукции безошибочно выполняют необходимые технические операции проверки со скоростью, необходимой для поддержания рентабельности предприятия.

В данной сфере лучшим средством проверки правильности дозировок в первичной упаковке является современный чеквейер. Данная система должна обеспечивать максимально точные результаты взвешивания и осторожное обращение с продукцией. Проверяемые продукты обычно небольшие, легкие и хрупкие. Незакрепленные на конвейере бутыли могут опрокинуться во время обработки. Если емкость разобьется, то технологическую линию, скорее всего, придется остановить, чтобы убрать пролив и остатки стекла.

Точная настройка чувствительности

Чеквейеры, оснащенные высокоэффективными датчиками массы с

магнитоэлектрической компенсацией силы (EMFR), имеют уровень чувствительности, необходимый для проверки таких легких продуктов. Помимо проблем с недоливом и переливом препарата, неодинаковой может быть масса самих бутылей и колб. Даже небольшие отклонения массы тары значительно влияют на массу брутто после розлива. По этой причине вначале необходимо взвесить каждый сосуд, чтобы при условии правильной дозировки масса брутто готового продукта отвечала нормативному показателю.

При неосторожном обращении хрупкие стеклянные бутыли и колбы могут разбиться, поэтому устранение таких последствий сопряжено с простоями оборудования. Для снижения этого риска чеквейер должен быть оснащен усовершенствованными механизмами для обработки продуктов, в том числе для их сортировки и отбраковки.

Оптимизация производительности

Контроль уровня наполнения в производстве жидких фармацевтических препаратов имеет и другие преимущества. Благодаря сокращению простоев повышается производительность и ускоряется вывод продукции на рынок. Исключив перелив и перерасход препаратов, производитель может оптимизировать складские запасы для максимальной вместимости продуктов в бутылях, что будет способствовать повышению рентабельности. Отсутствие серьезных инцидентов, связанных с безопасностью, - залог хорошей репутации торговой марки на рынке. Все эти аспекты создают экономические выгоды для предприятия.

Помимо контроля уровня наполнения, обеспечение качества включает такую важную операцию, как проверка комплектности. Речь идет не только о самом жидком препарате, но и, например, о листкевкладыше с медицинской информацией и инструкциями по применению, который обязательно вклю-

чается в упаковку согласно нормативным требованиям. Масса этих компонентов очень мала, однако чувствительный чеквейер может определить наличие или отсутствие вкладыша в упаковке по очень незначительным отклонениям в массе. А с помощью дополнительной функции повторной проверки отбракованной продукции можно убедиться в том, что удаленные с линии продукты действительно имеют отклонения. Эти процессы обычно выполняются без ущерба для производственной скорости.

В целом, чеквейер проверяет уровень наполнения и сравнивает массу тары с массой брутто, чтобы убедиться в точности дозировки. Данное оборудование также используют для контроля комплектности - наличия всех обязательных компонентов внутри упаковки продукта. Помимо обеспечения безопасности пациентов и потребителей, с помощью систем контроля продукции производители могут выявлять проблемы до поставки жидких фармацевтических препаратов на рынок и тем самым избегать значительных финансовых и репутационных потерь из-за отзыва продукции.

С целью контроля уровня наполнения и комплектности важно использовать высокоэффектив-

ный чеквейер. Хотя главным приоритетом для фармацевтической компании является безопасность пациента, финансовые выгоды также очень важны.

Нормативное соответствие

Другой важный аспект – нормативное соответствие. Системы контроля продукции, в том числе чеквейеры, постоянно собирают и выводят данные с технологической линии. Это позволяет подтвердить, что деятельность производителя отвечает правительственным регламентам, в частности положениям 21 CFR Part 11 о ведении электронного журнала контроля для регистрации всех изменений процесса, а также требованиям, установленным розничными продавцами.

Следующие шаги

Поскольку в цепочках поставок все больше используются цифровые технологии, сбор данных постепенно «привязывается» к отдельным продуктам с уникальными серийными номерами, по которым их можно мгновенно идентифицировать. Для жидких фармацевтических препаратов эта возможность критически важна. Она составляет основу следующего шага: сериализации и агрегации.



www.promoboz.com I www.cphem.com



Шаг 2.Сериализация — обязательное условие для создания цифровой цепочки поставок

Создание цепочки поставок в фармацевтике опирается на цифровые технологии и электронный обмен данными. Она не может работать без сериализации – присвоения каждому продукту уникального проверяемого кода – и агрегации партий продукции, осуществляемой также с помощью подобного кода.

В данном случае очень важен аспект: одной из актуальных проблем фармацевтического рынка являются поддельные лекарства сомнительного качества и безопасности, распространяемые недобросовестными поставщиками.

Сериализация

Решением этой проблемы является цифровизация фармацевтической цепочки: благодаря сериализации можно отличить настоящие препараты от поддельных. Кроме того, при сериализации повышается прозрачность цепочки поставок и улучшается прослеживаемость в ней отдельных упаковок. Это дает целый ряд преимуществ производителям.

В фармацевтике нередко возникают проблемы с отдельными продуктами, например колбами, из-за чего их приходится отзывать. Благодаря сериализации производитель может использовать серийный код и журнал контроля, чтобы восстановить все этапы изготовления и упаковки продукта до его распространения. Это позволит сузить масштаб отзыва продукции до необходимого минимума — он затронет лишь те изделия, которые достоверно имеют дефекты, а не целые партии, содержащие качественные продукты.

Агрегация

Следующий этап после сериализации – агрегация, при которой крупные партии продукции помещаются в коробку, ящик или на палету для международного или регионального распространения. Агрегация также служит способом борьбы с подделками - при проверке таких вторичных упаковок в ключевых распределительных пунктах можно дополнительно убедиться в легитимности продукции. Во многих странах агрегация является обязательным процессом для обеспечения соответствия нормативным требованиям.

О каком бы уникальном серийном коде ни шла речь – для отдельного продукта или агрегированной партии, – само его наличие свидетельствует о качестве и подлинности препаратов. Это повышает репутацию фармацевтического производителя. Однако основным требованием, предъявляемым к такому коду, является его проверяемость. Он должен быть нанесен без смазывания и перекоса, чтобы его можно было легко прочитать.

При печати на этикетках либо непосредственно на боковой или верхней части упаковки могут возникать проблемы, поэтому в рамках данного процесса важно обеспечить четкость и хорошую разли-



чимость всех символов. Другие проблемы с проверяемостью кода выявляют с помощью контрольного оборудования.

Видеоконтроль

Системы видеоконтроля применяются для считывания и быстрого определения упаковок с неверными или некачественными кодами. Это серьезно экономит время, средства и ресурсы — при обнаружении проблемы линия останавливается до восстановления нужного качества кодирования.

В производстве жидких фармацевтических препаратов форма и размеры первичной упаковки бутылей, колб и ампул – затрудняют проведение процессов сериализации и агрегации. Одна из проблем заключается в том, что эти сосуды, имеющие круглую форму, поворачиваются на конвейере, в связи с чем ориентация видимых этикеток всегда произвольна. Поэтому для печати или нанесения серийных кодов непосредственно на фармацевтические емкости требуются эффективные механизмы обращения с продукцией. Для видеоконтроля серийных кодов лучше использовать технологию, предполагающую панорамный обзор поверхности продукта. Такая система «рассматривает» сосуд со всех сторон, независимо от его ориентации на конвейере, и проверяет коды сериализации на упаковке.

Для агрегированной продукции часто используются вспомогательные коды, которые печатаются сверху и могут быть прочитаны, даже когда продукт упакован в контейнер с другими препаратами. Этот процесс необходимо продумать и скоординировать заранее, поскольку функция считывания кодов с верхней части продуктов есть не у всех систем видеоконтроля.

Производителям жидких фармацевтических препаратов следует проанализировать свои задачи и учесть тип упаковки, который они хотят использовать в конечной точке продаж. Исходя из этого, можно настроить сериализацию и агрега-

цию, а также определить требования, предъявляемые к визуальному контролю. Например, оборудование для предприятий, выпускающих препараты в жидких лекарственных формах, должно поддерживать работу с различными круглыми емкостями, а также обеспечивать возможность считывания верхних или вспомогательных кодов и проверку штрихкодов с мелкими деталями и кодов разного размера.

Обмен данными

Анализ процессов не должен ограничиваться стенами завода. Данные о сериализации и агрегации используются в цепочке поставок, поэтому технология для чтения и проверки кодов должна передавать эти сведения на следующие этапы.

Обмен данными осуществляется по цифровым каналам с помощью совместимых программных систем. Роль подключений к ПО в контроле качества упакованных жидких фармацевтических препаратов — третий шаг, который мы рассмотрим ниже.

Шаг 3.Раскрытие реальной цифровой ценности данных о продукте благодаря возможностям подключения

Ранее мы рассмотрели, как производители жидких фармацевтических препаратов могут использовать контрольное оборудование (чеквейеры и системы видеоконтроля) для управления качеством продукции.

Третий шаг посвящен важности программных подключений для соединения всех процессов воедино. Интеграция ПО – сложная техническая задача. Фармацевтические компании и поставщики технологий должны добросовестно подойти к ее решению, поскольку преимущества такой интеграции затрагивают все аспекты деятельности производителя.

Возможности подключения

Оснащение систем контроля продукции подходящим ПО позволяет отслеживать работу производственных, обрабатывающих и упаковочных линий в режиме реального времени и вовремя обнаруживать потенциальные проблемы. Не исключено, что благодаря прозрачности таких проблем вообще удастся избежать, но даже если нет, это позволит уменьшить ущерб и затраты, связанные с их возникновением. Возможность быстро определить источник ошибки и принять корректирующие меры пригодится и партнерам по цепочке поставок.



www.promoboz.com I www.cphem.com

Важность программных подключений очевидна из самого термина - он указывает на наличие связей между отдельными программными системами. Современный фармацевтический рынок изобилует такими взаимосвязями, и цепочка поставок в этой отрасли постепенно становится полностью цифровой. Каждый участник делает свой вклад в развитие данной цепочки и пользуется ее ресурсами. Для полной прозрачности цепочки поставок необходим автоматический сбор данных у партнеров и эффективный цифровой обмен ими между машинами и пользователями.

Без программных подключений квитирование и обмен данными невозможны. Эти подключения особенно важны для процессов сериализации и агрегации, конечной целью которых является обеспечение быстрой прослеживаемости отдельных продуктов и их партий в цепочке поставок. Данные и коды не имеют никакого смысла, если они не используются. Создание журнала контроля действий с серийными кодами и предоставление доступа к нему преследует несколько целей.

Значение данных

Во-первых, при регистрации действий в ходе производства и последующей обработки появляется возможность в дальнейшем просмотреть эту информацию, найти источник проблемы с продуктом и защитить его от подделки. Во-вторых, собранные данные являются доказательством применения положений Надлежащей производственной практики и выполнения нормативных требований регламентов различного уровня. В-третьих, без доступа к цифровым данным мониторинг процессов в режиме реального времени и эффективное управление складскими запасами невозможны.

Роль контроля продукции

Фармацевтические компании обычно используют чеквейеры (для контроля уровня наполнения и комплектности — см. предыдущие статьи в этой серии) и системы видеоконтроля для дополнительных проверок качества по мере необходимости. Система Track & Trace обязательна для сериализации и может также применяться для агрегации по усмотрению производителя (в зависи-

мости от региона). Все три указанные технологии предназначены для обеспечения высочайшего качества производимой продукции и ее соответствия нормативным требованиям.

Современные чеквейеры и системы видеоконтроля должны иметь встроенное многофункциональное ПО с несколькими уровнями безопасности и возможностью мониторинга процессов. Эти программные функции должны отвечать положениям международных и местных регламентов по Надлежащей практике автоматизированного производства (GAMP 5). Благодаря интеграции систем Track & Trace с информационными системами MES или ERP (ПО уровня 5) обеспечивается связь внутри одного производственного объекта или между несколькими из них, а также достигается полная прозрачность данных, поступающих с технологических линий. Обмен данными управляется с помощью стандартных отраслевых протоколов и программных архитектур, таких как OPC UA, Pack ML и Fieldbus c поддержкой Интернета вещей и концепции Industry 4.0.

Нормативное соответствие

В соответствии с Директивой ЕС по борьбе с оборотом фальсифицированных лекарственных средств (FMD) европейские производители обязаны соблюдать и предоставлять данные о сериализации в Европейский директорат качеству лекарственных средств (EDOM). Решения для обеспечения прослеживаемости должны поддерживать подключение к ПО уровня 5, которое направляет эти сведения в EDQM. Для отправки отчетности партнерские организации должны сертификацию, тверждающую наличие у них соответствующей технической возможности.

Кроме того, необходимо соблюдать требования различных регламентов, в том числе 21 CFR





Part 11. Согласно этому положению, предприятие должно вести локальный электронный журнал контроля для регистраций таких действий, как вход пользователя в систему и изменение настроек оборудования.

Нормативное соответствие, прозрачность цифровой цепочки поставок, устранение проблем на производстве, оптимизация операций и более эффективное управление затратами – преимущества, которые производители жидких фармацевтических препаратов могут получить благодаря заблаговременному внедрению программных подключений.

Все это влияет на общее качество продукции, поэтому фармацевтические компании должны стремиться к комплексной интеграции процесса выпуска лекарств и других процессов, благодаря которым препараты перемещаются по цепочке поставок и поступают на рынок.

Заключение

Важнейший вывод о контроле качества упакованных жидких фармацевтических препаратов заключается в том, что его главным элементом является мощная система контроля продукции. С помощью контрольного оборудования можно обеспечить безопасность, комплектность, прослеживаемость продуктов и их нормативное соответствие регламентам любого уровня. Системы контроля продукции играют важнейшую роль в построении и обеспечении работы прозрачной и подключенной цифровой цепочки поставок.

При использовании таких систем технологические линии работают с нужной скоростью и минимальными простоями, благодаря чему производители могут достигать целей в отношении объемов выпуска и рентабельности. С помощью прочных и надежных решений для контроля продукции про-

изводители жидких фармацевтических препаратов решают множество проблем, с которыми они сталкиваются ежедневно. Данные системы должны быть на каждом современном предприятии. ■

Дополнительная информация:

Повышение эффективности контроля жидкой продукции в фармацевтической отрасли







«МЕТТЛЕР ТОЛЕДО СНГ»

101000, г. Москва, Сретенский бульвар, д. 6/1, с. 1, офис 6

Тел.: +7 (495) 777-70-77

P



приходом пандемии в жизнь человечества современные реалии устанавливают новые правила. Забота о собственном здоровье является приоритетом № 1 в жизни каждого из нас. Аксессуаром современного человека стала маска, а неотъемлемым атрибутом повседневной жизни — санитайзер. Наш рацион стали пополнять БАД, сформировалось

новое понимание гигиены и заботы о собственном организме.

Понимая важность современных условий, специалисты АО «Завод Протей» непрерывно работают в направлении развития упаковки для парафармацевтической отрасли. Компания представила свою новую разработку в сегменте укупорки – спреер.

Спреер – это дозирующее устройство, которое распыляет содержи-

мое тары в виде мелкодисперсного облака. Каждое нажатие спреера распределяет объем капель так, что они равномерно охватывают всю поверхность нанесения. Проходя сквозь сложные механизмы, мельчайшие капельки распыляются, образуя угол 60°. Разовая доза распыления составляет 0,16 мл. Это небольшой объем, который позволяет расходовать продукт экономно, что крайне важно для потребителя.





тайзеров. Результаты исследования рынка антисептиков показали, что гелевые санитайзеры теряют свою популярность, а спрееры, наоборот, пользуются большим спросом. Постоянная необходимость применения дезинфицирующих средств требует удобства, и спреер отвечает этому требованию: всего несколько нажатий позволяют извлечь необходимый объем содержимого. Более того, «облачный» способ распыления капель обеспечивает равномерное распределение по площади рук и других поверхностей, нуждающихся в дезинфекции.

Вся продукция АО «Завод Протей» имеет сертификаты, подтверждающие ее безопасность для применения в сфере парафармацевтики, а также соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза «О безопасности упаковки» (ТР ТС 005/2011).

Спрееры изготавливаются на высококлассном оборудовании с применением международных технологий, отвечающих тенденциям, которые диктует современная парафармацевтика.

Спрееры выпускаются в двух вариациях горловины: DIN 20/410 и DIN 24/410 и могут быть дополнены защитной крышкой. Также доступно окрашивание спрееров в любой цвет, что является отличным способом придать продукту эстетическую привлекательность и выделить его среди конкурентов.

Данный вид укупорки очень популярен для упаковки косметических средств по уходу: сывороток, эссенций, кислот, тоников, мицеллярной и термальной воды, мистов для тела и парфюмированной воды. Уход за волосами тоже включает в себя множество продуктов, в упаковке которых применяется дозирование: термозащитные средства, флюиды, ревиталайзеры, молочко, уходовые и текстурирующие стайлинги, оттеночные средства и даже кремы.

Помимо косметики, спреер также применим к упаковке препаратов для использования в ветеринарии (средства для полости рта кошек и собак, для ухода за шерстью и кожей питомцев, заживляющих и антибактериальных средств).

Безусловно, спреер является идеальной укупоркой и для сани-





АО «Завод Протей»

Тел.: +7 (495) 240-58-70 info@banka-pet.ru www.banka-pet.ru

P

Пример из практики компании CKD Korea — наполнение, подсчет и упаковка стик-пакетов



Андреа Коччиа (Andrea Coccia)

Интервью с Андреа Коччиа (Andrea Coccia), инженером по продажам компании MF Packaging S.r.I.

- Ваша компания разрабатывает линии для различных отраслей промышленности. Какую философию исповедует MF Packaging S.r.l. в работе над сложными и ответственными фармацевтическими проектами?
- Фармацевтическая упаковка должна отвечать строгим требованиям в отношении безопасности и санитарии, чтобы максимально соответствовать всем действующим нормам.

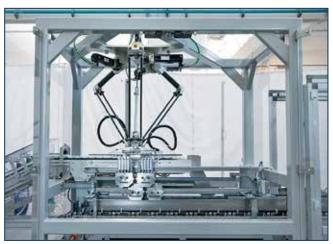
MF Packaging S.r.l. разрабатывает и производит комплексные и индивидуальные решения для упаковки пероральных таблеток, капсул, гелей, суспензий, сиропов и порошков.

Инновационные и высокотехнологичные машины MF Packaging S.r.l. изготовлены из сертифицированных материалов, соответствующих критериям сGMP и стандартам ЕС, что гарантирует их превосходную надежность и высокую производительность.

По желанию заказчика в машины могут быть интегрированы принтеры, весы и металлодетекторы. Кроме того, они могут быть объединены с картонажными машинами и машинами «флоу-пак».



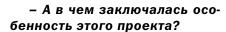
Упаковочная линия для таблеток и капсул



Система загрузки картонажной машины

- Во время пандемии бизнес испытывал определенные проблемы. Расскажите, пожалуйста, о проектах, которые Вы могли бы особо выделить в столь нетипичное время.

– Мы работали над очень интересным проектом в Корее для CKD. Для этой компании нам необходимо было внедрить полное и интегрированное упаковочное решение, способное обеспечить максимальную производительность и высокую гибкость в отношении количества стик-пакетов в картонных коробках в соответствии с потребностями фармрынка и с учетом требований, предъявляемых к продукции фармацевтической промышленности.



- Основой данного проекта являются постоянные инновации и передовые технологии, благодаря которым была создана полная линия для инновационной упаковки и упаковывания в картонную тару. Эта линия имеет высокий технологический уровень и идеально отвечает потребностям заказчиков.

Что конкретно это означает в отношении требований, предъявляемых к такой линии?

 СКD требовалась гибкость подсчета для каждого задания, при этом длительность общей смены формата должна была составлять всего 30 мин. Компании нужно было наладить систему для проведения подсчета стик-пакетов в коробке. Картонные коробки производятся в соответствии с количеством уложенных в них стик-пакетов с учетом как попеременного, так и непрерывного движения. Поскольку речь идет о лекарственных препаратах, требовалась простая и эргономичная мойка



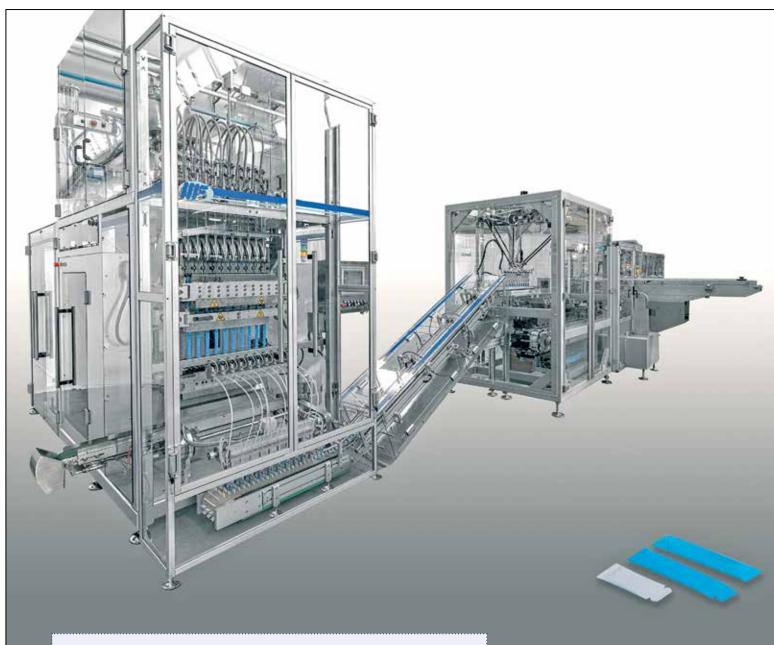
Система подсчета стик-пакетов



Дозаторы для стик-пакетов



Захватное устройство для стик-пакетов



CKD: «Лучшая жизнь благодаря лучшей медицине»

Основанная в 1941 г., СКD является ведущей биотехнологической и фармацевтической компанией в Южной Корее и передовым производителем фармацевтической продукции. Она стала первой южнокорейской фармацевтической компанией, которая экспортирует продукцию на рынок США, получив одобрение от Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA). За последнее десятилетие компания Chong Kun Dang сотрудничала с такими транснациональными корпорациями, как Bayer, Roche, Allergan, Pfizer, MSD и

Amgen, и в результате стала лидером на местном рынке. Качество продукции компании подтверждено ее надежным продуктовым портфелем, который на сегодня охватывает широкий спектр инновационных и уникальных препаратов разных фармакотерапевтических групп. Высокотехнологичное производство, завод Чхон-Ан, расположенный в г. Чхон-Ан, Чунг Чонг Нам До, имеет площадь 68 901 м² и общую площадь 146 296 м². Здесь процесс фасовки сырья, производства, упаковки и выпуска готовой продукции контролируется автоматизированной складской системой.

Переменное наполнение, подсчет и упаковка стик-пакетов под ламинарным потоком

СІР. Таким образом, система дозирования очищается с помощью циркуляционной или проточной системы без необходимости выполнения операций по разборке. Перед нами была поставлена задача упростить процесс очистки планок термосвар-

MF Packaging S.r.I.

Являясь международным лидером в области упаковочного оборудования, мы производим и продаем многопоточные упаковочные машины и линии для упаковки твердых, жидких, порошкообразных лекарственных препаратов, а также гранул и монодозных таблеток.

Наши упаковочные машины для монодозных упаковок созданы по последнему слову электронной и механической инженерии, спроектированы и изготовлены согласно концепции проектирования, гарантирующей высокую эффективность производства и минимизацию технического обслу-

живания. Предлагаем различные линейки и модели упаковочных машин и полностью автоматизированных линий для удовлетворения любых потребностей заказчиков. Имея 35-летний опыт работы и более 450 машин, установленных по всему миру, мы поможем каждому заказчику найти правильное решение для создания индивидуализированного, высокотехнологичного и высокоэффективного продукта.

Машины производства компании MF Packaging S.r.l. являются безопасными, надежными и гарантируют высокую производительность.

чая оптическое распознавание символов (OCR). Для нанесения перфорации с целью легкого вскрытия стик-пакета мы использовали лазер. Маркировку переменных данных необходимо проверять с помощью камер, в том числе для оптического распознавания символов. Эти два требования были «узким» местом в нашей работе.

 Каковы преимущества решения, предложенного специалистами Вашей компании, по сравнению с другими предложениями?

- Наша линия обеспечивает гибкость подсчета для каждого задания, где картонные коробки производятся с максимальной скоростью в соответствии с требуемыми подсчетами. По сравнению с другими решениями наша система мойки СІР более проста и эффективна. Отмечу также, что нам удалось очень упростить процесс очистки планок термосварки. Для данного

процесса ничего не нужно разбирать. Кроме того, мы установили систему лазерной надсечки на линии перфорации и совместили маркировку переменных данных с системой камер для оптического распознавания символов (ОСR) с целью отслеживаемости. Вся система работает в ламинарном потоке, валидирована и сертифицирована. ■

ламинарном пото вана и сертифицир

ΠΕΚ PEC



Наше представительство в странах СНГ: PEC Project Engineering + Consulting AG

CH-9413 Oberegg Швейцария T +41 71 898 82 10 www.pec-switzerland.com info@pec-switzerland.com

P

www.promoboz.com | www.cphem.com

ки и сделать это с помощью эр-

гономичной системы открыва-

ния. Но в нашем решении как

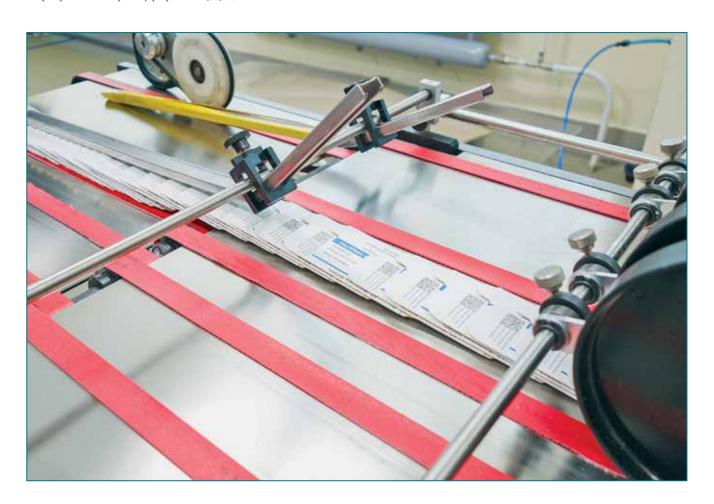
вертикальные, так и горизон-

тальные планки термосварки

легко очищаются. Мы должны

были установить систему лазер-

ной надсечки на пленку, вклю-



Передача процесса маркировки БАД на субподряд: развеиваем мифы

Внедрение маркировки биологически активных добавок (БАД) уже на этапе пилотного проекта выявило необходимость серьезных инвестиций в организацию процесса нанесения 2D-кода со стороны компанийпроизводителей. Между тем регулятор предоставляет несколько вариантов того, как начать процесс маркировки с минимальными вложениями.

Одним из таких решений является сервис «ПРОСАЛЕКС» Mark2D компании «ПРОМИС». Он подразумевает изготовление картонной упаковки для БАД и нанесение на нее кода идентификации прямо на полиграфическом производстве.

В данном материале мы подробно рассмотрим заблуждения, связанные с передачей процесса нанесения DataMatrix-кода на субподряд, и расскажем, почему многие фармкомпании доверяют АО «ПРОМИС».

Миф № 1.

«Передав маркировку на аутсорсинг, я как производитель не могу контролировать процесс нанесения кода. Поставщик что-то нанесет на пачку, а мне отвечать»

На самом деле:

Ответственность за качество процесса маркировки должна

быть распределена между заказчиком и поставщиком. Заказчик отвечает за правильность входных данных, которые включаются в DataMatrix-код (GTIN, номер серии, срок годности), а поставщик — за грейд кода не ниже класса С, сохранность кода в процессе передачи от заказчика и в процессе управления им у себя на производстве, за точное позиционирование кода и отсутствие пересортицы (исключение риска нанесения неверного кода).

Как разделить зоны ответственности? Для этого необходимо прописать в контракте и соглашении по качеству, что ответственность за качество нанесения кода является обоюдной.

Именно такой договор, учитывающий обоюдную ответственность за качество маркировки продукции, составляется между заказчиком и АО «ПРОМИС».

Миф № 2.

«Мне придется платить за коды, которые поставщик нанес на картонную упаковку, даже если упаковка оказалась бракованной»

На самом деле:

По опыту компании «ПРОМИС» можем заявить, что ошибка поставщика не является поводом для оплаты кодов. До момента отправки отчета о выпуске продукции заказчик не оплачивает полученные коды. Это значит, что забракованные упаковки можно не включать в отчет и не оплачивать стоимость кода, нанесенного на них.

Миф № 3.

«На нашем производстве фасовка лекарств и БАД автоматическая, значит агрегация у нас окажется слабым звеном»

На самом деле:

Не обязательно. При ежемесячном выпуске лекарств или БАД в объеме более 500 000 упаковок производитель может приобрести у АО «ПРОМИС» оборудование для поточной автоматической агрегации. Поточная агрегация - это конвейер, интегрированный с фасовочной линией и снабженный камерой для считывания кода идентификации, а также отбраковывателем. Скорость работы такой машины - от 60 упаковок в 1 мин. Таким образом, за месяц производство способно ввести в оборот более 1,5 млн единиц продукции с одной фасовочной линии при трехсменном графике работы.

По словам директора по развитию информационных технологий «ПРОМИС» Андрея Коробова, программно-аппаратный комплекс для автоматической сериализации и поточной агрегации может стать альтернативой любому оборудованию и системам.

«С помощью нашего нового решения при минимальных инвестициях можно открыть новые производственные линии и сэкономить бюджет. Также система поточной агрегации является наиболее оптимальным решением для тех компаний, которые запускают процесс дооснащения или технического перевооружения производства», — отметил г-н Коробов.

Миф № 4.

«Если передать процесс нанесения маркировки сторонней компании, то провести агрегацию на нашем производстве будет невозможно, так как камеры для считывания кода встроены в кейспакер»

На самом деле:

Агрегацию осуществить можно, даже если данный процесс проводится через кейспакер, а у заказчика есть собственное программное обеспечение (ПО) уровня L3 для взаимодействия с ФГИС МТ. В этом случае потребуется лишь подключить ПО заказчика к ПО поставщика для обеспечения закрытого контура передачи кодов. При этом производитель препаратов запрашивает коды идентификации и их обогащение криптозащитой через собственное ПО, а затем передает информацию поставщику на линию по маркировке. Когда на производстве происходит фасовка, оборудование по агрегации выполняет свою функцию, при этом принтер для нанесения кода можно отключить.

Таким образом, ЦРПТ не запрещает передавать процесс нанесения DataMatrix-кода на упаковку БАД по договору субподряда сторонней компании, например, поставщику вторичной или первичной упаковки для лекарственных средств и БАД. Этот вариант внедрения маркировки особенно интересен компаниям, которые еще не оснащены специальным оборудованием или у которых не получилось наладить процесс маркировки без потерь.

Удобство работы через IT-решение «ПРОСАЛЕКС» Mark2D уже оценили многие фармацевтические компании. С его помощью предприятиям удалось снизить риски несвоевременного выпуска лекарственных средств и уменьшить зависимость от оборудования. Чем еще может помочь передача маркировки БАД на аутсорсинг?

Идеальное решение для производств

с ручной фасовкой упаковок

Сервис АО «ПРОМИС» подойдет как небольшим, так и крупным фармпроизводителям, выпускающим лекарственные препараты сериями от 2 тыс. до 50 тыс. шт. Максимальную выгоду от него получат производства, на которых есть ручная фасовка.

«Даже производители, у которых есть скоростные фасовочные линии, периодически фасуют небольшие серии препаратов ручным способом. Наилучшим решением при этом станет заказ вторичной картонной упаковки с уже нанесенным 2D-кодом. В итоге, выполняя заказы компаний, мы также повышаем и эффективность работы наших заказчиков», — отметил генеральный директор АО «ПРОМИС» Евгений Слиняков.

Быстрый запуск процесса при минимальных вложениях

«ПРОСАЛЕКС» Mark2D помогает встроить процесс нанесения

89



маркировки на вторичную картонную упаковку для препаратов в бизнес-процесс производителя лекарственных средств и БАД. Так, АО «Фармцентр ВИЛАР» планировало запустить процесс нанесения 2D-кода с минимальными инвестициями в комплекс по маркировке, в том числе в оборудование. Выбор поставщика готового решения для фармпроизводителя сначала оказался неудачным. В результате компания остановилась на решении компании «ПРОМИС»: оно соответствовало всем требованиям, предъявляемым к внедрению системы маркировки.

«Мы заказываем печать пачки с нанесением кода у компании «ПРОМИС», затем готовая упаков-ка поступает к нам на производство. Осуществляем только фасовку, сериализацию и агрегацию. Благодаря ІТ-решению нашего партнера мы быстро наладили процесс маркировки продукции, которая своевременно выходит в оборот», — подчеркнул директор по производству АО «Фармцентр ВИЛАР» Павел Крутов.

Также эксперт отметил, что печать 2D-кода по договору аут-

сорсинга упрощает работу фармпредприятия, так как компании не нужно инвестировать в оборудование целого участка производства.

Сопровождение службы техподдержки АО «ПРОМИС»

Возможные сбои в работе сервиса регулятора или ошибки со стороны персонала приводят к задержке производства и выпуска препаратов. Специалисты техподдержки АО «ПРОМИС» в режиме 24/7 готовы помочь заказчикам в преодолении трудностей в работе сервиса.

«Работать С нанесенной на пачку маркировкой очень удобно, поскольку это значительно сокращает процент брака. Но при выгрузке отчетов в систему МДЛП не обошлось без проблем - мы не провели агрегацию коробов в паллеты, поэтому отгрузка заняла много времени. Однако на всех этапах нас сопровождала служба технической поддержки АО «ПРОМИС». Долго ожидали выгрузку из МДЛП в АИС «Выборочный контроль» Росздравнадзора. В конце концов все благополучно завершилось и наш препарат поступил в аптеки», — рассказала заместитель генерального директора ООО «Восток» Надежда Змеева.

IT-решение «ПРОСАЛЕКС» Mark2D — хорошая возможность для производителей лекарственных средств и БАД без дополнительных инвестиций и снижения производительности выпустить и ввести в оборот препараты для исключения их дефицита на рынке. С таким сервисом производитель на законных основаниях сможет внедрить процесс маркировки и своевременно получать продукцию высокого качества. ■





АО «ПРОМИС»

Россия, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 164 marketing@promis.ru https://mark2d.promis.ru/

P







Преимущества интеллектуального программного обеспечения для прослеживаемости

Защита фармацевтических продуктов и брендов во всей цепочке поставок предполагает инвестирование в решения по сериализации

ифровая трансформация обусловила множество новых вызовов для фармацевтических компаний, начиная от соответствия требованиям своего операционного рынка до поиска эффективного и экономичного решения для сериализации. При выборе вендора по решениям для прослеживания одним из главных параметров является то, насколько полноценно предоставленное качественное программное обеспечение (ПО) для сериализации отвечает требованиям предприятия. Многие страны уже имплементировали требования, предъявляемые к процессу сериализации фармацевтических продуктов, или примут соответствующие нормативы в скором времени. Производители фармацевтических продуктов обязаны удовлетворять всем нормативным документам своей страны (или региона), а также стран экспорта. По результатам недавно проведенных исследований, до конца 2022 г. ПО для сериализации будет использовано в 85% мировых поставок препаратов. Рынок фармацевтической сериализации постоянно расширяет свои масштабы. В некоторых регионах в 2022 г. пищевые добавки должны будут пройти процедуру обязательной сериализации. Соответствующее ПО невозможно просто купить в готовом виде. Каждое доступное решение должно быть адаптировано к внутренним процессам и требованиям, а также гармонизировано с партнерами во всей цепочке поставок и соответствовать положениям регуляторных органов.

В данной статье описаны наиболее важные параметры качественного ПО для сериализации.

Масштабируемость ПО предусматривает возможность развиваться вместе с бизнесом

Качественное ПО для сериализации должно помочь фармацевтическим компаниям быстро обеспечить прослеживаемость и соответствие документации как действующим, так и будущим регуляторным требованиям. Естественно, ПО для процесса сериализации должно отвечать требованиям конкретного целевого рынка, на котором компания распространяет свою продукцию (например, требования, предъявляемые к обязательной сериализации пищевых добавок на российском рынке).

Удобство для пользователя – не модный тренд, а обязательное условие

В последние годы данный критерий стал общепринятым. Тем не менее удобство использования ПО для процесса сериализации имеет особое значение. Согласно определению, «удобство использования» описывает программный интерфейс, с кото-





рым легко работать. Удобство для пользователя означает, что данный интерфейс несложно изучить или понять, а также его бесперебойную работу. ПО для процесса сериализации должно помочь пользователям создавать партии на машинном уровне и обеспечивать гибкость процессов. Некоторые поставщики решений не уделяют должного внимания этому фактору, что может сказаться на удобстве использования всего решения. Качественное ПО для процесса сериализации предназначено для генерирования и импортирования пакетов данных - это и является отличительной особенностью гибкого, удобного для пользователя ПО -«иметь все время весь процесс в руках». Помимо этого, ПО должно быть простым в применении. Устаревшие практики на основе меню и субменю нецелесообразно использовать, поскольку они слишком сложны для качественного оперирования. Удобное для пользователя ПО должно «ГОВОРИТЬ» В ОСНОВНОМ С ПОМОЩЬЮ кнопок, иметь меньше текста, быть двуязычным - на английском и местном языке. Таким образом, необходимо обеспечить возможность работать, легко проверять или исправлять данные путем простого нажатия кнопки вместо пролистывания всего меню с огромным массивом текста.

Преимуществом хорошего ПО для процесса сериализации является возможность обработки не только аппаратных настроек. Предварительно выбранные методики позволяют в процессе работы свести влияние человеческого фактора к нулю благодаря большей автоматизации.

Внимание к гибкости отчетов

Одной из важных функций ПО для сериализации является гибкость в подготовке отчетов. Это означает, что сгенерированные для каждой партии в процессе сериализации отчеты должны быть сохранены на сервере или загружены автоматически в файлы соответствующих форматов. Обязательным является обеспечение резервного хранилища данной информации. При управлении небольшим бизнесом их можно загрузить на свой локальный сервер или автоматически отправить на следующий уровень в виде файла соответствующего формата.

Преобразование формата файла – перевод на «другой язык» в режиме реального времени

Общеизвестно, что рынок поставщиков решений для сериализации весьма разнообразен. Во многих рабочих процессах задействовано более одного поставщика решений. С учетом этого обмен данными следует осуществлять на «одном языке», а преобразование форматов файлов должно стать неотъемлемой частью ПО для сериализации. На первый взгляд, это простое удобство. Будучи частью ПО для процесса сериализации, файл, созданный на основе производственных отчетов, взаимодействует со всеми отчетами участников цепочки поставок и является частью обмена данными. Поэтому пакетные данные должны легко преобразовываться в соответствующий формат для предоставления отчетов в контролирующие органы в формате XML, чтобы обеспечить легкое преобразование таких файлов между различными партнерами, производителями, директорами по маркетингу и внутренними системами.

Прозрачность работы

Поскольку производством управляют люди, существует вероятность человеческих ошибок, поэтому важно предпринять соответствующие меры безопасности. Для простого мониторинга процессов сериализации необходимо обеспечить надежное подключение без прерываний между основными узлами (камерой и принтером). В целях обеспечения прозрачности производственных процессов следует создать контрольный журнал, в котором должно быть отражено любое изменение. Контрольный журнал позволяет мониторить все действия, выполненные как оборудованием, так и пользователем. Другими словами, он гарантирует, что абсолютно все изменения задокументированы, особенно если происходит какое-то нарушение. Дополнительно рекомендовано, чтобы система могла работать в режиме «Настройки». Данная функция даст возможность специалистам производственной группы установить параметры наилучшим образом, не беспокоясь о проценте отказов. Качественное ПО для процесса сериализации позволяет идентифицировать каждое сериализованное лекарственное средство и контролировать его статус, а также передавать дан-

www.promoboz.com I www.cphem.com

ные в режиме реального времени из любой точки производства, включая объекты или внешние площадки, такие как производственные участки.

Прозрачность и прослеживаемость на высшем уровне

Если компания обладает более чем одной производственной линией, то ей необходима централизованная система управления процессом сериализации. Это позволит обеспечить полноценное и простое в реализации ПО для управления всеми процессами сериализации (агрегации) на предприятии, а также автоматически генерировать отчеты о сериализации и агрегации для регуляторных органов. Внедрение централизованной системы управления сериализацией приводит к возникновению многих дополнительных вопросов у производителей фармацевтической продукции, СМО компаний и других участников цепочки поставок. Одним из основных вызовов, с которым сталкиваются малые и средние предприятия в фармацевтической отрасли, является поиск решения, наиболее подходящего для их бизнес-модели.

Локально или в облаке – вот в чем вопрос

Облачное ПО (SaaS) для управления данными сериализации на

уровне предприятия является альтернативой ПО, установленному локально, или так называемой традиционной модели. В последнее время многие малые и средние фармацевтические компании рассматривают SaaS в качестве ПО для сериализации уровня 3. Существует несколько общих отличий в централизованной системе управления сериализацией - Site Controller, установленной локально, и альтернативной - облачным ПО для сериализации до уровня З. Профессиональный выбор ПО способствует значительному сокращению затрат.

Изначально главным был вопрос о роли собственной IT-команды компании. С одной стороны, традиционная модель с локально установленным ПО для процесса сериализации больше подходит для крупных фармацевтических компаний, поскольку у них имеются человеческий ресурс и соответствующее техническое оснащение. С другой стороны, наем дополнительного персонала для компаний с небольшим производством может значительно увеличить ежегодные затраты.

Далее необходимо оценить первичные затраты для приобретения данной системы. В случае традиционной модели с локальной установкой на предприятии необходимо организовать сервер, установить приложение и настроить его. Собственная IT-команда компании

должна учитывать все процессы – стоимость лицензии ПО, настройку исправлений, обновление ПО, мониторинг перегрузки базы данных и т.д. При локально установленном ПО годовая плата не взимается.

Отметим, что облачное ПО не требует стартовых инвестиций, поскольку обычно оно находится в среде, где стоимость лицензии на ПО ниже, чем традиционной модели. По сравнению с локальной установкой облачное ПО предусматривает затраты на обслуживание, включая плату за использование ПО и все обновления согласно требованиям соответствующих регуляторных органов.

Такие важные факторы, как масштабируемость и интеграция, по-прежнему остаются актуальными. Облачное ПО обеспечивает более простую координацию между контрагентами в бизнес-среде. Облачные решения SaaS являются масштабируемыми и интегрируется с другими приложениями SaaS. Пользователям не нужно покупать еще один сервер, как в случае локальной установки, а необходимо только включить дополнительные опции. По сравнению с облачным ПО, традиционная модель позволяет полностью адаптировать решения с учетом специфики бизнеса.







SoftGroup

Болгария, г. София 1404, бул. Болгарии, 49, 8-й этаж sales@softgroup.eu

Тел.: +359 2 879 9577

Андрей Атанасов,

руководитель по развитию бизнеса Andrey.Atanasov@softgroup.eu

Региональный представитель компании 000 «ЕВРОДЖЕТ»

Украина, г. Бровары, ул. Лесная, д. 2, офис 150, 3-й этаж

Тел.: +380 44 593-16-60 info@eurojet.com.ua

P

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

ОБЪЕКТИВНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ КАНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТРАСЛИ



ОБОРУДОВАНИЕ
 ТЕХНОЛОГИИ
 УПАКОВКА
 ИНГРЕДИЕНТЫ
 АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



ТИРАЖ: 6000 ЭКЗЕМПЛЯРОВ



6 НОМЕРОВ\ГОД



http://promoboz.com





ЭЛЕКТРОННАЯ ВЕРСИЯ ЖУРНАЛА: 20 000 ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ *

http://promoboz.com http://promoboz.moscow



*Данные за 2021 год без спецаыпусков. Источник: Google Analytics

C HAMN:



700 ФАРМЗАВОДОВ НА ТЕРРИТОРИИ БЫВШЕГО СНГ









ОКОЛО 60 000 посетителей*







ОСНОВНЫЕ ОТРАСЛЕВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ





Украина, г. Киев,

+380-93-426-15-89

+380-63-446-35-89 www.promoboz.com

office@promoboz.com

Страны ЕАЗС

+ 7985 -766-83-55 http://promoboz.com promoboz@facecreative.pro Интернет-каталог фармацевтического оборудования +38-063-350-58-05 http://www.cphem.com catalogue@cphem.com

Гидрофобные примеси как причина измеримых изменений физико-химических характеристик полоксамера 188



Фрэнк Романски¹, Сандра Крёлл¹, Йохан Филип Хебештрайт¹, Тоня Джексон²

- ¹ BASF SE, Людвигсхафен (Германия)
- ² BASF Corporation, Флорхам Парк, Нью-Джерси (США)

Введение

В последние годы полоксамеру 188 – неионогенному полимерному поверхностно-активному веществу (ПАВ) и широко применяемому фармацевтическому вспомогательному веществу, стали уделять повышенное внимание в связи с его важнейшей ролью в биотехнологическом производстве клеточных культур [1]. Данный ингредиент традиционно используют в фармацевтической отрасли в качестве солюбилизатора, увлажняющего агента, гелеобразующей матрицы, коллоидного стабилизатора и эмульгатора [1]. При традиционном применении в качестве фармацевтического вспомогательного вещества незначительные изменения от партии к партии и наличие следовых примесей, как правило, не оказывают существенного влияния на его свойства. Однако дело обстоит иначе в случае биотехнологического производства. Так, установлено, что коммерчески доступные формы полоксамера 188 очень отличаются друг от друга, что, в свою очередь, значительно сказывается на жизнеспособности клеток [2 -4]. Как следствие, для надежной оценки эффективности применения в биотехнологическом производстве одного лишь соответствия критериям официальных фармацевтических монографий недостаточно. Невзирая на изменчивость свойств и эффективности полоксамера 188, существует длинный список публикаций о его применении в производстве клеточных культур [5, 6].

Механизм, лежащий в основе защиты от сдвиговых напряжений

Положительный эффект полоксамера 188 в биологическом производстве клеток млекопитающих был впервые доказан в 90-х годах прошлого столетия в отношении клеток яичников китайского хомячка (СНО) [5, 6]. Несмотря на применение, как правило, в низких концентрациях (примерно 0,1 – 0,5% масса/масса), сегодня широко признана важ-

ность воздействия данного ПАВ на жизнеспособность клеток благодаря механизму защиты от сдвиговых напряжений. Один из потенциальных механизмов данного явления представлен на рис. 1.

На диаграмме отмечены некоторые из характерных участков типичного биореактора, особенно подверженные возникновению локальных усилий сдвига на контактирующих поверхностях (например, в случае с клеткой на поверхности пузырька, где жидкость граничит с воздухом). При всплывании пузырька к пенному слою на

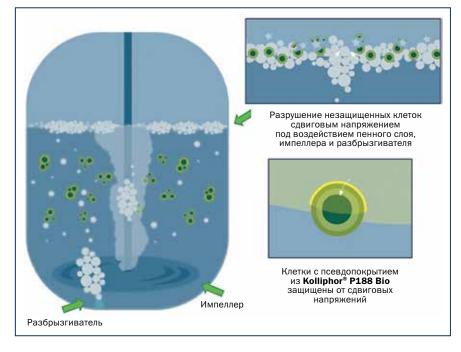


Рис. 1. Объяснение механизма защитных свойств Kolliphor® P188 Bio от сдвиговых напряжений

поверхности биореактора, где он лопается, возникающие локальные механические стрессы могут вызвать лизис клетки [4]. Предполагается, что добавление достаточного количества полоксамера 188 предотвращает указанное явление благодаря избирательной адсорбции, обусловленной высокой коллоидной схожестью, к поверхности контакта между клеткой и средой. Данное сильное взаимодействие приводит к образованию псевдопокрытия на поверхности между клеткой и средой с последующей минимизацией ущерба, вызванного локальными напряжениями сдвига, и поддержанием высокой жизнеспособности клеток в процессе биотехнологического производства [3, 4].

Понимание физико-химических характеристик ПАВ

Коллоидную систему определяют как многофазную систему, содержащую по крайней мере одно ПАВ, стабилизирующее дисперсную систему. Как правило, незначительные изменения в содержании следовых примесей не оказывают существенного воздействия, поскольку состав ПАВ обычно не ограничен одним видом молекул, а зачастую представлен смесью веществ с широким спектром молекулярных масс, димеров, тримеров и следовых продуктов синтеза (во многих случаях получаемых из продуктов природного происхождения с естественной изменчивостью) [7]. Полоксамер 188 представляет собой неионогенное ПАВ, получаемое путем анионной полимеризации пропилена оксида с этилена оксидом; это приводит к образованию молекул с единым центральным гидрофобным блоком (ППО), к которому примыкают два хвостовых гидрофильных блока (ПЭО). В результате данное вспомогательное вещество имеет номинальный уровень изменчивости. Полоксамер 188 производится в соответствии с требованиями фармацевтических монографий и обладает физико-химическими характеристиками, указанными в таблице 1 [4].

Следует отметить, что указанная в таблице молекулярная масса полимера ссылается на одиночное значение, полученное из гидроксильного числа. Полоксамер, однако, характеризуется широким спектром молекулярных масс, лучше представленных данными эксклюзионной хроматограммы (рис. 2).

Полоксамеры проявляют интересные физикохимические свойства в водных растворах. В частности, они быстро растворяются в холодной воде, обладают низкой вязкостью и ньютоновским реологическим поведением. Однако повышение температуры приводит к образованию мицелл, упорядоченных мицеллярных структур или даже термореверсивных гелей в зависимости от температуры и/или концентрации [8]. Данный механизм изображен на рис. 3.

Эти уникальные свойства дают возможность изучить сложное поведение полоксамеров в водной среде.

Таблица 1

Характеристика	Значение	
Средняя молекулярная масса	7680 — 9510	
Содержание этилена оксида	79,9 — 83,7% (по массе)	
Значение рН (10% масса/масса)	a) 5,0 — 7,5 4,8·10 ⁻⁴ моль/л	
Критическая концентрация мицеллообразования		

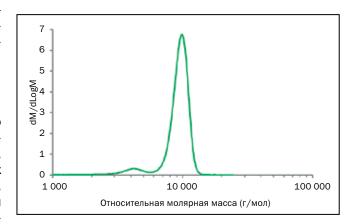


Рис. 2. Диаграмма молекулярно-массового распределения серии полоксамера 188 (Kolliphor® P188 Bio), полученная путем эксклюзионной хроматографии



Рис. 3. Схема образования мицелл полоксамера в зависимости от температуры и концентрации [8]

Гидрофобные примеси как причина изменчивости свойств и эффективности Р188 и необходимость в использовании специальных методов выявления

По данным недавно опубликованного научного сотрудничества установлено, что наличие следовых количеств гидрофобных примесей оказывает значительное влияние на жизнеспособность клеток [3, 4]. Это объясняется тем, что гидрофобные примеси приводят к нарушению механизма, лежащего в основе защиты от сдвиговых напряжений. Также доказано, что гидрофобные примеси могут быть обнаружены с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). На рис. 4 представлено сравнение стандартной изменчивости

www.promoboz.com | www.cphem.com

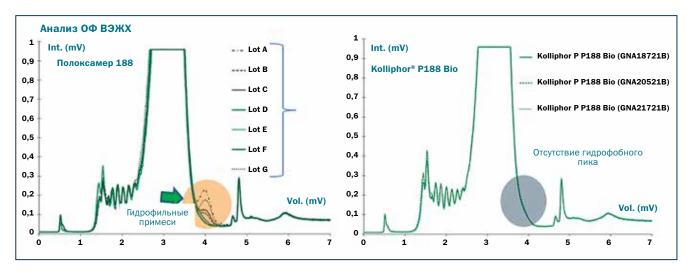


Рис. 4, 5. Сравнение полоксамеров 188, пригодных и непригодных для использования с клеточными культурами. Непригодный для культивирования клеток продукт (изображение слева) содержит гидрофобные примеси в следовых, но поддающихся обнаружению количествах

полоксамера 188 с продуктом Kolliphor® P188 Віо, специально разработанного для клеточных культур. В последнем случае очевидно отсутствие гидрофобных примесей [3, 4].

В то время как влияние гидрофобных примесей на культивирование клеток очевидно, нет достаточно полного представления о причине столь незначительного воздействия примесей на физикохимические свойства материала. В данном исследовании представлены результаты оценки влияния следовых и более значительных количеств гидрофобных примесей на коллоидные и физико-химические свойства материала.

Влияние примесей на физикохимические свойства Р188

Согласно недавним публикациям, применение статических методов определения поверхностного натяжения способно дать представление о незначительных изменениях в содержании гидрофобных примесей [9]. В частности, было доказано, что высокоочищенный полоксамер 188 обладает наиболее высоким статическим поверхностным натяжением, и добавление гидрофобных примесей приводит к общему снижению натяжения. По-

добный эксперимент был проведен с применением Kolliphor® P188 Віо и измерением статического поверхностного натяжения при добавлении возрастающего количества гидрофобных примесей (рис. 6). В данной серии экспериментов использовали исходный раствор полоксамера 188 в концентрации 0,1% масса/масса, к которому добавляли гидрофобные примеси в различных массовых

долях; каждый раствор затем разбавляли в 50 мл сверхчистой воды MilliQ, после чего статическое поверхностное натяжение измеряли в зависимости от концентрации.

В случае раствора полоксамера в концентрации 0,1% очевидно, что различия между поверхностным натяжением растворов с разным содержанием примесей не столь существенны. Кроме того, поверхностное натяжение раство-

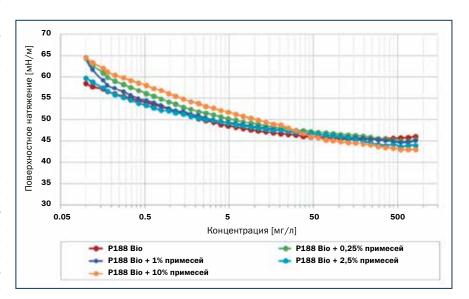


Рис. 6. Статическое определение поверхностного натяжения раствора полоксамера 188 в начальной концентрации 0,1%, содержащего гидрофобные примеси в концентрации 0,25, 1, 2,5 и 10% масса/масса

ра чистого полоксамера 188 не является самым высоким, но оно возрастает при повышении концентрации гидрофобных примесей при низких концентрациях полимера. При повышении концентрации полимера наблюдается инверсия тенденции с точкой пересечения при концентрации, равной приблизительно 50 мг/л. Измерения были повторно проведены с использованием исходного раствора в более высокой концентрации (1% масса/масса). Результаты представлены на рис. 7.

При начальной концентрации 1% масса/масса становится более очевидно, что чистый раствор полоксамера 188 не обладает наиболее высоким поверхностным натяжением. Следовые и более значительные количества гидрофобных примесей повышают поверхностное натяжение при низкой концентрации раствора, в то время как при более высоких концентрациях наблюдается обратная тенденция. Одним из возможных объяснений этого может быть то, что при низких концентрациях раствора при наличии гидрофобных веществ раствор менее насыщен на поверхности, контактирующей с воздухом, в результате чего наблюдается более высокое поверхностное натяжение. Парадоксальным представляется тот факт, что раствор чистого гидрофобного вещества проявляет явно более низкое поверхностное натяжение во всем диапазоне испытания.

В попытке разъяснить, имеет ли место коллоидное или физическое сцепление гидрофобных структур с полоксамером 188, был проведен ряд измерений мицелл с использованием одной из известных гидрофобных примесей. Результаты, представленные на рис. 8, отображают данные фотонной корреляционной спектроскопии неразбавленного образца с различными отношениями концентрации полоксамера 188 к концентрации гидрофобной примеси.

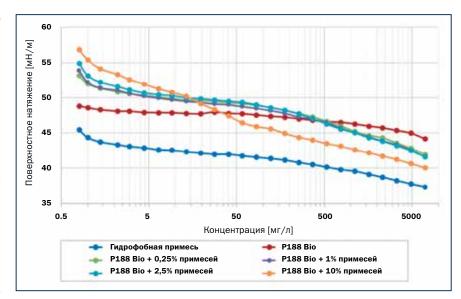


Рис. 7. Статическое определение поверхностного натяжения раствора полоксамера 188 с добавлением гидрофобных примесей в концентрации 0,25, 1, 2,5 и 10% масса/масса и чистого гидрофобного вещества при начальной концентрации 1%

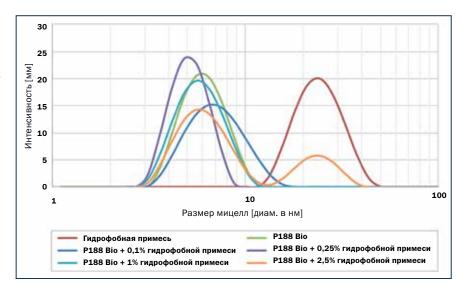


Рис. 8. Определение размеров мицелл полоксамера 188 с помощью метода фотонной корреляционной спектроскопии как при наличии гидрофобных примесей в различных низких концентрациях, так и при их полном отсутствии

Результаты данных измерений свидетельствуют о том, что гидрофобные вещества в низких концентрациях не приводят к образованию смешанных мицелл, а, скорее, обособленных, более крупных мицелл в пределах 20 – 30 нм, отличающихся от мицелл полоксамера 188, размеры которых в основном менее 10 нм. Полученные ре-

зультаты были дополнены измерениями при более высоких концентрациях гидрофобной примеси (рис. 9).

Вновь очевидно образование обособленных мицелл вместо смешанных; это различие имеет важное значение, поскольку одним из возможных объяснений причины нарушения защитного

www.promoboz.com I www.cphem.com

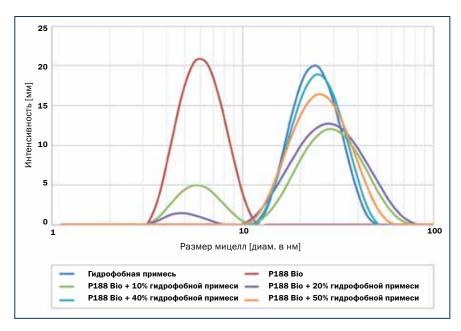


Рис. 9. Определение размеров мицелл полоксамера 188 с помощью фотонной корреляционной спектроскопии как при наличии различных высоких концентраций гидрофобных примесей, так и при их полном отсутствии

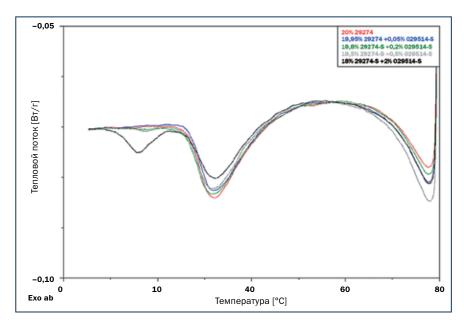


Рис. 10. ДСК-измерения полоксамера 188 (красная кривая), содержащего различные концентрации гидрофобной примеси: 0,05% (синяя), 0,2% (серая) и 2% (черная). Лишь высокие концентрации (2% масса/масса) вызывают поддающиеся обнаружению нарушения коллоидного поведения

механизма могло быть вмешательство гидрофобных структур в поведение и стабилизирующее действие полоксамера 188. Однако результаты тестирования подтверждают, что гидрофобные

структуры не оказывают прямого воздействия на коллоидное поведение полоксамера 188, а, скорее, образуют обособленный конкурирующий комплекс. Это также свидетельствует о том, что собствен-

но механизм взаимодействия с клетками состоит во вмешательстве посредством «модели замещения», заключающейся в предпочтительном взаимодействии гидрофобных структур с поверхностями раздела между жидкой средой и воздухом (рис. 6 и 7) и жидкой средой и клеткой (рис. 8 и 9). В результате псевдопокрытие из полоксамера 188 вокруг клеток млекопитающих замещается примесями, что приводит к снижению защиты от сдвиговых напряжений (рис. 1).

Для изучения эффектов полоксамеров в растворах был также проведен термический анализ с помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Например, при высоких концентрациях полоксамеров (10 -20% масса/масса) наблюдается реверсивное гелеобразование, что подтверждает наличие ряда фазовых переходов при ДСК-анализе. При повышении температуры чистого раствора наблюдается образование упорядоченной мицеллярной системы, сопровождающееся потреблением энергии; затем происходит гелеобразование, которому соответствует небольшой и часто малозаметный пик. Для углубления понимания указанного поведения результаты ДСК-измерений при скорости нагрева 5 К/мин [10] приведены на рис. 10.

При достижении температуры выше 35 °C потребление энергии вызвано образованием упорядоченной мицеллярной системы [10]. Вскоре после этого при температуре приблизительно 40 °C полоксамер 188 образует гель путем незначительного перехода с минимальной, практически незаметной затратой энергии. По данным диаграммы видно, что наличие гидрофобных примесей не нарушает гелеобразующее поведение и, кроме того, наблюдается появление второго пика в результате образования дополнительных мицеллярных структур (как показано на предыдущих диаграммах). На основа-

нии этого можно сделать вывод о том, что гидрофобные примеси действуют как самостоятельные структуры в среде клеточной культуры. Таким образом, нарушение механизма защиты от сдвиговых напряжений возникает в результате более высокого сходства гидрофобных примесей к поверхности раздела между жидкой средой и клетками, что делает клетки более уязвимыми к местным высоким сдвиговым напряжениям и последующему лизису.

Заключение

 Следовые количества гидрофобных примесей в составе полоксамера 188 могут оказывать значительное негативное

- влияние на его защитное воздействие от сдвиговых напряжений в биотехнологическом производстве применение Kolliphor® P188 Віо позволяет избежать указанного риска.
- Статическое поверхностное натяжение раствора полоксамера 188 зависит от наличия гидрофобных примесей. На данное явление влияет как концентрация полоксамера, так и отношение количества примесей к содержанию полоксамера 188.
- Гидрофобные примеси не приводят к образованию смешанных мицелл; наоборот, они действуют независимо, образуя собственные самоагрегирующиеся структуры, что доказано

- данными анализов ДСК и гелеобразования.
- Как свидетельствуют приведенные в данном исследовании результаты, причиной низкой эффективности типа полоксамера 188, неприемлемого для клеточных культур, является предпочтительная адсорбция гидрофобных примесей на границах раздела между жидкой средой и воздухом и между жидкой средой и клетками с последующим нарушением структуры псевдопокрытия и механизма защиты полоксамера 188 от сдвиговых напряжений.
- В качестве гидрофобных примесей могут выступать любые ПАВ, способные адсорбироваться на поверхности раздела фаз (клетки жидкой среды и/или жидкой среды-воздуха) более успешно, чем полоксамер 188. Гидрофобные примеси не взаимодействуют и не влияют на специфические физико-химические свойства полоксамера 188. □

Список литературы:

- 1. Rowe R., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition.
- 2. Chalmers J. J. et al. Current Opinion in Chemical Engineering, 2015, 10, 94 –102.
- 3. Guth F., Staal B., Jackson T. Kolliphor® P188 Bio: A new era in shear protection.
- 4. Guth F. et al. Development of an improved poloxamer 188 to minimize risk in biologic manufacturing, BPI Europe Conference 2017.
- 5. Murhammer D. W. et al. Sparged animal cell bioreactors: Mechanism of cell damage and Pluronic F-68 protection. Biotechnology Progress, 1990, 6, 391 –397.
- 6. Wu J. Mechanisms of animal cell damage associated with gas bubbles and cell protection by medium additives. Journal of Biotechnology, 1995, 43, 81 –94.
- 7. Сесh T. et al. Оценка условий хранения и процедуры обработки полиоксил касторового масла в качестве источника потенциальных критичных свойств материала, относящихся к аспектам качества через разработку (Quality by Design), APV Conference 2018.
- 8. Reintjes T. Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers Solubilizer Compendium, October 2011.
- 9. Chang D. et al. Investigation of interfacial properties of pure and mixed poloxamers for surfactant-mediated shear protection of mammalian cells, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 156 (2017) 358 –365.
- 10. Artzner et al. Interactions between poloxamers in aqueous solutions: micellization and gelation studied by differential scanning calorimetry, small angle x-ray scattering and rheology, Langmuir 23 (2007) 5085 –5092.





По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону:

+7 (495) 231–72–00, 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

www.promoboz.com | www.cphem.com

Адсорбция масла на пористые носители

Вступление

Коротко о компании Fuji Chemical Industries

Основанная в 1946 г., компания Fuji Chemical Industries является ведущим поставщиком контрактных услуг в сфере распылительной сушки, а также производителем высокофункциональных фармацевтических наполнителей.

Наши высокоэффективные вспомогательные вещества включают FujiSil $^{\text{TM}}$, Fujicalin $^{\text{®}}$, Neusilin $^{\text{®}}$ и F-melt $^{\text{®}}$.

Продукты



Адсорбция масла и пористые эксципиенты

Fuji Chemical Industries специализируется на производстве пористых наполнителей, полученных с помощью метода распылительной сушки, для фармацевтического и нутрицевтического рынка.

Мы высушиваем наши вспомогательные вещества путем распыления для получения сыпучих гранул и уникальных пористых структур, повышающих прессуемость и функциональность. Продукты компании идеально подходят для адсорбции жидкостей (включая масляные АФИ) с улучшенной сыпучестью и превосходной таблетируемостью.



Neusilin

Магния алюмометасиликат (нейтральный и щелочной)

Для применения в фармацевтической промышленности*

Neusilin® — это многофункциональный пористый наполнитель с исключительными таблетирующими свойствами и очень высокой способностью превращать маслянистые АФИ в сыпучий порошок.



Fujicalin

Двухосновный безводный кальция фосфат (ДБКФ)

Для применения в фармацевтической промышленности*

Fujicalin® представляет собой пористый эксципиент для прямого прессования с уникальными характеристиками сыпучести и прессуемости с сохранением способности к быстрой дезинтеграции.



FuiiSil

Кремния диоксид

Для применения в фармацевтической промышленности*

Следующее поколение пористого кремния диоксида. Обладает улучшенной таблетируемостью с очень высокой адсорбционной способностью и защитой от влаги



F-MELT

Ко-процессный эксципиент

Для применения в фармацевтической промышленности*

Эксципиент для орально-диспер гируемых таблеток (ОДТ). Подхо дит для работы на обычном таблеточном прессе. Возможно объединение F-melt® с любым наполнителем Fuji, нагруженным маслом для окончательного приготовления порошков, капсул и ОДТ.

Применение адсорбции масла

*Пожалуйста, проверьте нормативный статус каждого компонента в вашей стране.

Адсорбция масла



эксципиенты

Магния алюмометасиликат (нейтральный и щелочной)

- Высокая загрузка АФИ
- Подходят для прямого прессования
- Сферические частицы с отличной сыпучестью
- Таблетки с твердостью более 50 Н
- Для таблетирования не требуется специального оборудования



Рекомендуемая загрузка масла Fujicalin* FujiSil™ Neusilin® US2/UFL2 Neusilin® S1/S2



Вспомогательные вещества с различным химическим составом

Вспомогательные вещества Fuji имеют ряд различных химических компонентов, как показано в таблице справа. Вспомогательные вещества также различаются по пористости, что позволяет использовать различное количество масла. Выбор наилучшего вспомогательного вещества зависит от нормативных положений, области применения, химической совместимости и преимуществ стабилизации.

Вспомогательное вещество	Компонент	Фарм. примене- ние*	БАД*
Fujicalin [®]	ДБКФ	0	8
FujiSil™	Кремния диоксид	~	V
Neusilin® US2 / UFL2	Магния алюмометасиликат (нейтральный)	2	×
Neusilin® S1 / S2 Магния алюмометасиликат (щелочной)		0	×

^{*}Пожалуйста, проверьте нормативный статус каждого компонента в вашей стране.

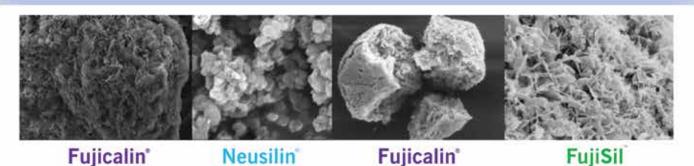


Порошки и таблетки

Как только масло адсорбируется пористыми носителями, оно сохраняется внутри мелких пор. В результате создается безмасляная поверхность, которая позволяет порошку оставаться сыпучим. Для сохранения безмасляной поверхности рекомендовано заполнять маслом не более 80 – 90% пористого объема.

Затем эти порошки можно легко спрессовать в таблетки (см. рекомендуемые параметры загрузки на диаграмме, представленной выше).

При прессовании пластическая деформация вспомогательных веществ приводит к уменьшению внутреннего объема пор, поэтому рекомендовано загружать порошки не более чем на 30% от максимальной загрузки.



Адсорбция масла и капиллярные силы

Подобно губкам и их способности впитывать воду, капиллярные силы втягивают жидкость в пористые структуры в результате поверхностного натяжения и смачивания поверхности. Когда масло смачивает поверхность наполнителя, капиллярные силы втягивают масло в поры наполнителя. Капиллярные силы увеличиваются по мере уменьшения размера пор, что облегчает загрузку масла за счет простого смешивания.

Смотреть видео

Сканируйте каждый QR-код, чтобы посмотреть наши демонстрационные видеоролики



Адсорбция силиконового масла на Fujicalin® (ДБФК)



Специальный эксципиент Fujicalin®



Специальный эксципиент Neusilin®





Устаткування. Інгредієнти. Технології та інновації.

















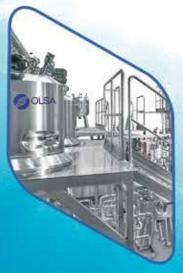
Організатори:



Тел.: +38 (044) 496 86 45 E-mail: pharmtech@pe.com.ua

www.pharmtech.com.ua







Оборудование и комплексные решения для профессионалов







Контакты:

Амитрий Гетманенко DmitryGetmanenko@stilmasru.com +7 926 936 24 89 Татьяна Щербань TatyanaScherban@stilmasru.com +38 067 328 74 08

Tofflon

Лиофилизатор

Мир лиофильной сушки

4500+ лиофилизаторов установлено с 1993 г.



A



Двухуровневые лиофилизаторы и лиофилизаторы проходного типа

Для крупномасштабного производства химических веществ и высокоэффективной лиофилизации

В



Системы автоматической загрузки АФИ

Для стерильной лиофилизации АФИ на регламентированные рынки

C



Лиофилизаторы на жидком азоте

Для лиофилизации препаратов с органическими растворителями

O



Системы производства лиофилизированных таблеток

Для производства лиофилизированных таблеток

B



Технологические лиофилизаторы

Для передачи и масштабирования технологических процессов лиофилизации

B



Распылительная лиофильная сушка

Для будущего непрерывного производства лиофилизированных препаратов

A



Система KUFill лиофилизаторы, интегрированные с изолятором

Для производства онкологических препаратов, новых препаратов для инъекций (микросферы, липосомы), антител и т.д.