

Стор. 8

#StandWithUkraine
Час будувати!

Стор. 10

Тема номера:
тверді лікарські форми

№ 2 (91)

ТРАВЕНЬ

2022

www.promoboz.com

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

LB BOHLE

Досконалість у виробництві ТЛФ.

Розробки за межами ваших очікувань!

www.lbbohle.com

ТЕХНОЛОГІЯ. ОБЛАДНАННЯ. ПРОЄКТУВАННЯ.



ЦІЛІСНИЙ ПОГЛЯД НА ВЕСЬ ЛАНЦЮЖОК ПРОЦЕСУ!

Ключова технологія виробництва твердих лікарських форм

- » Вологі гранулятори
- » Сита
- » Обладнання із псевдозрідженим шаром
- » Обладнання із псевдозрідженим шаром та флюїдизацією
- » Екструдер & пеллетайзер/сферонізатор
- » Барабанні установки для нанесення покриття на таблетки
- » Допоміжне обладнання
- » Лабораторне обладнання



COMPACT 24

COUNTING, FILLING AND CAPPING MONOBLOC MACHINE FOR TABLETS



HIGHER EFFICIENCY



RAPID CHANGEOVER



COMPACT FOOTPRINT



MAGNETIC TRANSPORT

Compact 24 — моноблок, що об'єднує в собі критичні процеси підрахунку таблеток або капсул. Моноблочна конструкція включає в себе:



Магнітна транспортна система, яка оптимізує та спрощує процеси та підвищує ефективність виробництва;



Легке очищення, швидкий час налаштування;



Системи 2D, 3D та NIR (близько інфрачервона спектроскопія) для перевірки продукту;



Можливість відбракування однієї визначеної таблетки/капсули;



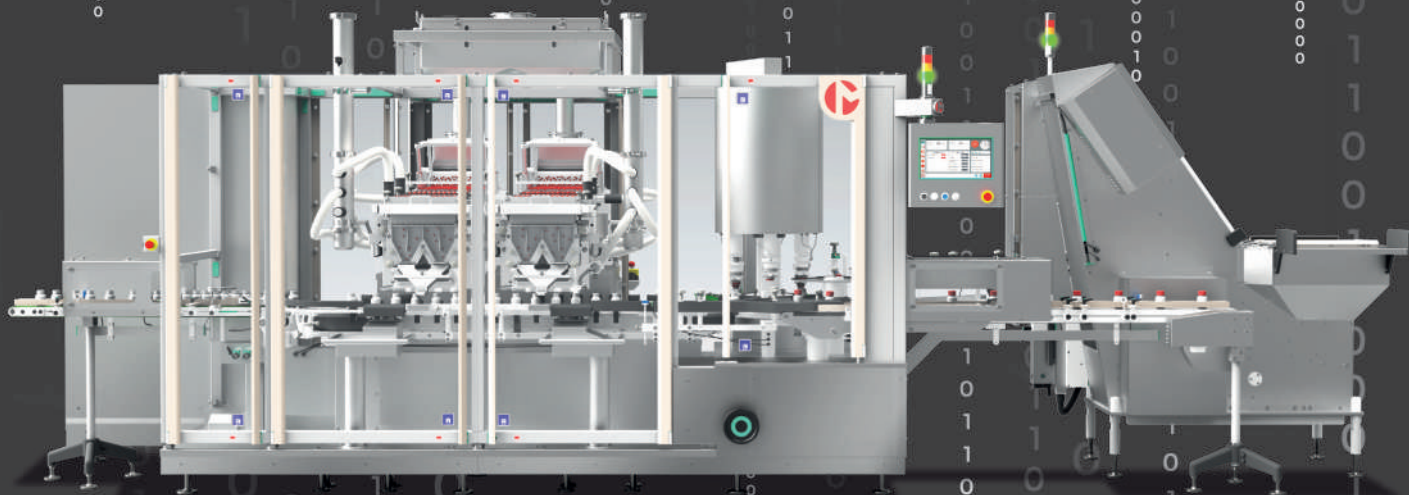
Перевірка ваги продукту за допомогою вбудованої системи зважування;



Поворотний роторний блок закупорювання з сервоприводами і регулюванням обертаючого моменту.



MARCHESINI
— GROUP —



marchesini.com



8



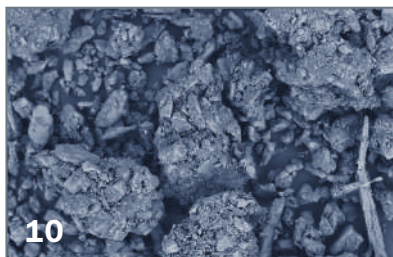
14



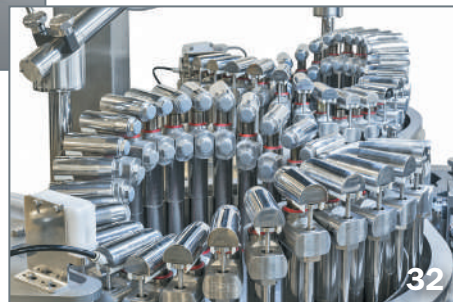
22



26



10



32



18

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

№ 2 (91) 2022

6 Key Sections and Articles of # 2 (91) 2022

#StandWithUkraine

8 Час будувати!

Тема номера: тверді лікарські форми

10 Вплив концентрації Precirol ATO 5 та температури грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера на вивільнення з таблеток аскорбінової кислоти.

Валентин Могилюк

14 Інтегровані системи грануляції гарантують точність та безпеку.

L.B. Bohle

18 Пошарова розробка рецептур таблеток. IMA Group

22 Герметизація процесів виробництва твердих речовин: «Мінімальний наскільки можливо, великий наскільки потрібно». Glatt Armin Scheuermann

26 Новітні технології Marchesini Group під час Open Door у травні 2022 р.

28 Практичний погляд на запобігання пилоутворенню в процесі виробництва твердих лікарських форм. ІНЖЕНІУМ ГРУП Анна Сергієнко

32 Гнучкість, масштабованість та точність на ринку пристроїв для інгаляцій. Технологія MG2 підкоряє групу компаній Aenova Group – проєкт на заводі в Мюнстері (Münster)

35 Коефіцієнт варіації розміру і щільності пелет і коефіцієнт кореляції об'єму і щільності пелет як дескриптори варіабельності товщини оболонки й мікроструктури. Валентин Могилюк

Тенденції у фармгалузі

38 Як підтримувати розробку та виробництво лікарських засобів у нових реаліях. Holder Pharm

Обладнання

40 Ізолятор для контролю стерильності – невід'ємний компонент у фармацевтичному виробництві. METALL+PLASTIC, OPTIMA Group



Holder Pharm

Надійний партнер з фармацевтичної розробки лікарських засобів повного циклу

Зменшуючи ризики - підвищуємо якість продукту, відповідно європейським стандартам.

Контрактна розробка активних фармацевтичних субстанцій та готових лікарських форм за стандартами ЄС

Пошук фармацевтичних інгредієнтів та упаковки

**РОЗВИВАЄМО
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ БІЗНЕС
УКРАЇНИ РАЗОМ!**

Трансфер технологій у будь-яку країну світу

Контрактне виробництво

Аудити фармацевтичних заводів в Китаї



www.holder-pharm.com



46



50



53

Інгредієнти для фармації

- 42** Порівняння фізичних властивостей гранул на основі Kollidon® SR, що отримані за технологією грануляції з високим зусиллям зсуву та технологією «увесь процес в одному котлі». **BASF** Торстен Агнезе, Торстен Цех, Фьоренцо Чембали, Катерина Фунаро, Верена Гайзелхарт, Джузі Монделлі

Аналітичний контроль

- 46** Тестери для дослідження розчинності. Прості рішення складних питань від компанії Agilent. **«АЛСІ-ХРОМ»**

Спеціальний репортаж

- 50** 4 дні інновацій та стійкості у виробничих процесах. Міжнародна виставка PHARMINTECH by IPACK-IMA відкрила свої двері для спеціалістів з пакування для фармацевтичної, нутрицевтичної, косметичної та біотехнологічної галузей

- 53** World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceuticals and Pharmaceutical Technology. Валентин Могиліук

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

Травень № 2 (91) 2022

Журнал

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 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

Журналіст
Яна Лінчук

Дизайн і верстка
Надія Василенко

Редакція може бути не згодна з думкою окремих авторів.

Значком  позначено закінчення статті.

Передрук матеріалів не дозволяється.

Усі матеріали, відмічені значком , 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 902.
Тел.: +380 93 426-15-89
www.promoboz.com
office@promoboz.com

ПЕК РЕС

Project Engineering + Consulting

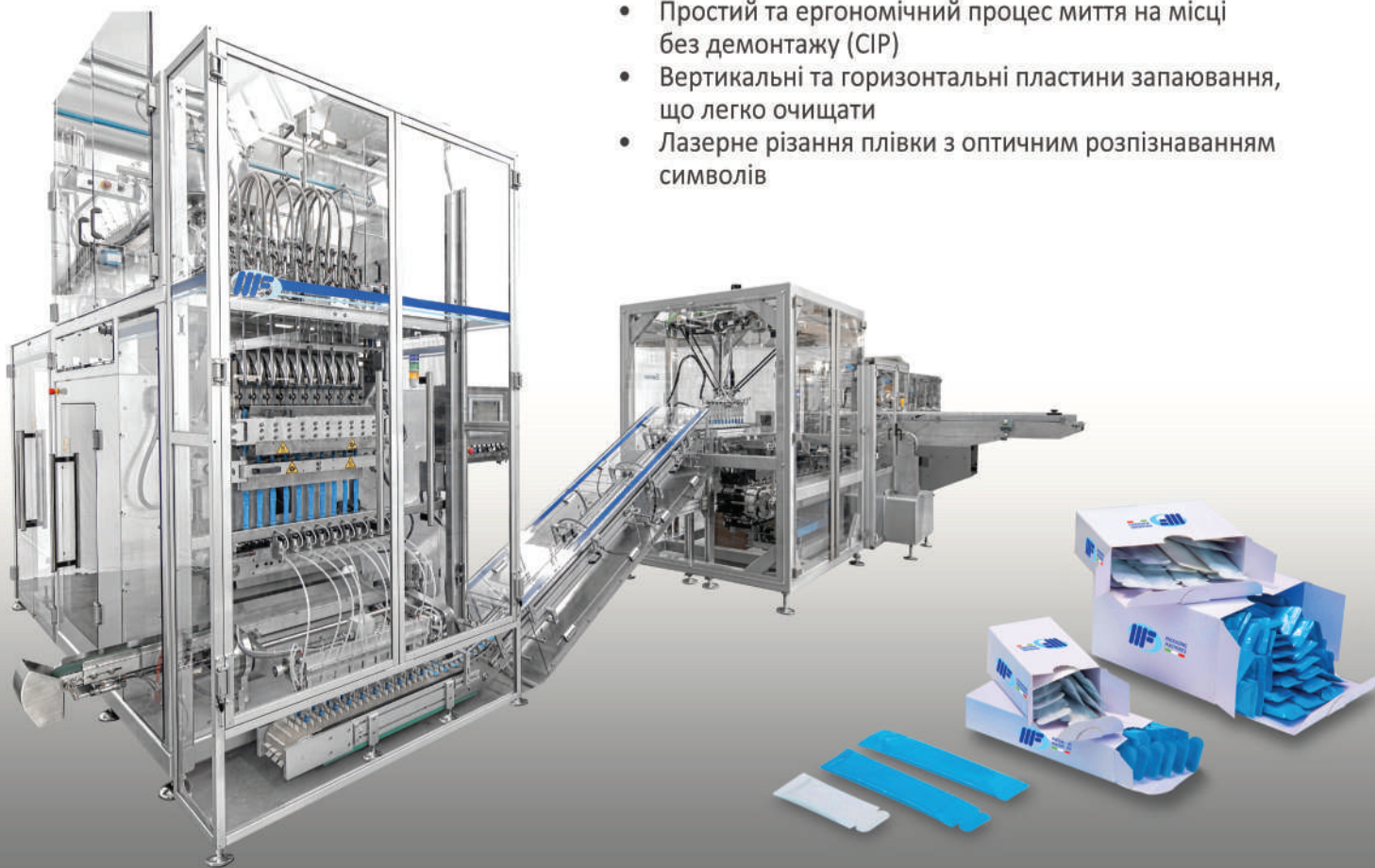


**PACKAGING
MACHINES**



Надзвичайно гнучка фармацевтична лінія
наповнення та упаковки стік-пакетиків:

- Повна зміна формату за 30 хвилин
- Підрахунок стік-пакетиків
- Простий та ергономічний процес миття на місці без демонтажу (CIP)
- Вертикальні та горизонтальні пластини запаювання, що легко очищати
- Лазерне різання плівки з оптичним розпізнаванням символів



PEC Project Engineering + Consulting AG
Dorfstrasse 26B
CH-9413 Oberegg
Switzerland

+41 71 898 82 10
+41 71 898 82 18
info@pec-switzerland.com
www.pec-switzerland.com

Key Sections and Articles of # 2 (91) 2022



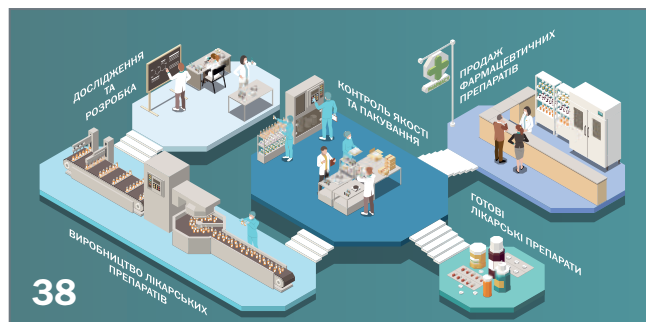
26

WITH A FOCUS ON
INNOVATIONS IN OSD MANUFACTURING

- 10** Effect of Precirol ATO 5 concentration and twin-screw melt granulation temperature on the ascorbic acid release. *By Valentyn Mohylyuk*
- 14** Integrated granulation systems guarantee precision and safety. **L.B. Bohle**
- 18** Formulating tablets layer by layer. Bilayer tablets are an under-utilized option that can be employed to help reduce treatment burden, but their formulation is more complex than for conventional monolayer products. **IMA Group**
- 22** Implementing containment requirements in solids manufacturing. "As little as possible, as much as necessary". **Glatt**
- 26** The latest technologies by **Marchesini Group** during the Open Door in May 2022
- 28** Practical look at the prevention of dust formation in the production of solid dosage forms. **ENGENIUM GROUP**
- 32** Flexibility, scalability and accuracy in the inhalation device market. **MG2** technology conquers the Aenova Group, a project at the Münster plant
- 35** Variation coefficient for pellet size and density and the correlation coefficient of volume and density of pellets as descriptors of coating thickness variability and microstructures. *By Valentyn Mohylyuk*



28



38

TRENDS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

- 38** How to support the development and production of medicines means in new realities. **Holder Pharm**



50

REGULARS

EQUIPMENT

- 40** Insulator for sterility control an integral component of pharmaceutical manufacturing. **METALL+PLASTIC, OPTIMA Group**

- 42** **PHARMA INGREDIENTS**
Contribution from **BASF**

- 46** **ANALYTICAL CONTROL**
Contribution from **ALSI-Chrom, ShimUkraine**

SPECIAL REPORT

- 50** Special reports from PHARMINTECH by IPACK-IMA 2022;
World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2022



Charity organization

**Industrial Community
of Ukraine**


Save hundreds of lives of Ukrainians
by joining the fundraiser:

Bank details of the organization:

In hryvnia: UA873510050000026005879139991

In dollars (USD): UA083510050000026004879139992

In euros (EUR): UA263510050000026003879139993



**Завжди забезпечуємо
необхідну точність**



ТОВ ТК «Аврора»,
Україна, м.Київ, 04112,
вул. Дегтярівська, 62,
тел: +380 44 594 8777;
e-mail: sales@tc-aurora.com
www.aurora-pharma.com

 **BASF**
We create chemistry



**STAND
WITH
UKRAINE**

Час будувати!

Після 24 лютого 2022 р., коли російська федерація напала на Україну, весь світ об'єднався проти вторгнення і насильства на підтримку народу нашої країни. Адже зрозуміло, що це не просто напад на український народ. Це війна проти демократичних цінностей, прав людини та миру в цілому.

Відтоді ми почули багато слів підтримки від компаній загалом та в особистих листах від наших партнерів. Провідні фармацевтичні, медичні, машинобудівні компанії, партнери та друзі редакції з усього світу демонструють високу соціальну відповідальність, висловлюючи свою позицію та надаючи гуманітарну допомогу населенню України.

Мільйони гривень, мільйони упаковок лікарських засобів і медичних виробів були відправлені українськими фармацевтичними компаніями як гуманітарна допомога на потреби ЗСУ та народу безпосередньо або на адреси благодійних організацій.

Корпорація «Артеріум» надала гуманітарну допомогу лікарськими засобами власного виробництва на суму понад UAH 17,7 млн.

Фармацевтична компанія «Дарниця» ще до початку квітня безкоштовно передала медичним установам та волонтерським організаціям, які допомагають українським військовим і цивільним громадянам, майже 600 тис. упаковок лікарських засобів загальною вартістю більш як UAH 26,6 млн.

Генеральний директор ТОВ «ІнтерХім» Анатолій Редер особисто спільно з працівниками Головного управління Національної поліції доставив необхідні препарати на суму понад UAH 270 тис. для тяжкохворих в Одеський військовий шпиталь. І це тільки один із фактів, висвітлених у пресі, – «ІнтерХім» безперервно постачає необхідні ліки та підтримує наших захисників.

Група фармацевтичних компаній «Кусум Фарм» із перших днів

війни невпинно допомагає, безкоштовно забезпечуючи лікарськими засобами як лікувальні установи та волонтерські організації, так і безпосередньо пацієнтів. Компанія ініціювала збір і відправку з Індії гуманітарної допомоги у вигляді гостро необхідних наразі лікарських засобів, загальна маса якої становить понад 20 т. Загалом «Кусум Фарм» перерахувала понад UAH 10 млн до Фонду підтримки української армії, а свій корпоративний автотранспорт надала для потреб захисників України.

Акціонерне товариство «Фармак» та Благодійний фонд родини Жебрівських підтримували Збройні сили України ще до початку повномасштабного воєнного вторгнення російських окупантів на територію України і після нього, закуповуючи і передаючи медичне обладнання, захисні засоби, бронезилети, аптечки, лікарські засоби на загальну суму близько UAH 5,8 млн.

Фармацевтична корпорація «ЮРІЯ-ФАРМ» також узяла для себе головним завданням забезпечення безперервності своєї ді-

яльності, оскільки продукція, яку випускає компанія, життєво необхідна в умовах війни. Адже це препарати для інфузійної терапії та терапії болю, антибіотики, шприци, системи, ватно-марлева продукція тощо. Діяльність «ЮРІА-ФАРМ» сфокусована на двох напрямках – виробництво й дистрибуція, щоб забезпечити достатню кількість препаратів на складах та в аптечних мережах.

Із другої половини березня 2022 р. компанія Asino відновила роботу свого українського фармацевтичного заводу, який на короткий час зупинився через активні бойові дії. В ці важкі для країни часи компанія тісно співпрацює з Міністерством охорони здоров'я, лікувально-профілактичними закладами, благодійними фондами і громадськими організаціями, надаючи великі обсяги своїх товарів. Наразі фармацевтична компанія Asino безкоштовно передала майже 55 тис. упаковок продукції більш ніж 50 медичним установам та благодійним організаціям. Це лікарські засоби з продуктового портфеля Asino загальною ринковою вартістю понад UAH 13 млн для використання, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, терапії та ендокринології.

З початку війни Biopharma Plasma відвантажила розчини альбуміну на суму UAH 3 024 390 восьми різним контрагентам – як маленьким компаніям, так і благодійним фондам. З 15 берез-

ня компанія відновила роботу заводу та налагодила безперебійне виробництво лікарських засобів із наявних запасів плазми. Це дозволяє і надалі реалізовувати продукцію та повністю забезпечувати лікувальні заклади України життєво необхідними препаратами.

Всесвітні виробники обладнання для підприємств фармацевтичної та косметичної галузей також роблять свій внесок. Серед них Alexander Werk, Butler & Partner з партнерами, Glatt, Holder Pharm, Hyve, IMA Group, IMCD Ukraine, Informa Markets, IPACK-IMA, IWK Verpackungstechnik GmbH, L.B. Bohle, Marchesini Group, MediBalt з партнерами, METALL+PLASTIC, Mettler Toledo, MG2, PEC Project Engineering + Consulting AG із партнерами, rommelag, Röchling, SEA Vision, Truking Limited, «АЛСІ-ХРОМ», «Михаил Курако» з партнерами, «Ретенмайер Україна», «ШимЮкрейн» і багато інших, які долучилися до цього номера та висловили наміри приєднатися і в наступних номерах журналу. Всі вони сказали своє слово і визначили власну позицію. Наразі ці компанії допомагають фінансово, надають гуманітарну допомогу благодійним фондам або працюють як волонтери там, де потрібні найбільше.

Наша редакція теж не могла лишитись осторонь. Тому разом з компанією «ІНЖЕНІУМ ГРУП» ми створили благодійну організацію «Благодійний фонд «Промислова

спільнота України», метою якої є допомога та збір коштів на потреби медичних закладів, а також гуманітарної допомоги для мирних людей. Наразі ми запускаємо збір коштів для придбання дизельних генераторів для потреб лікарень Київської області (м. Макарів, м. Буча, м. Гостомель, м. Ірпін) та іншого медичного обладнання згідно із запитами від інших лікарень.

Частина коштів від розміщення рекламних матеріалів у цьому номері була передана на рахунок фонду. Щиро вдячні партнерам, хто приєднався до такої благородної справи.

Більшість компаній поки що залишилися поза межами даного огляду, оскільки роблять свій внесок тихо, але він є не менш значущим для перемоги України. Ніхто не розраховує, що «буде як було», але саме за підтримки всього світу ми точно знаємо, що буде краще!

Ми щиро дякуємо кожній компанії і кожній людині, які продовжують працювати в умовах війни, волонтерити, надавати допомогу нашій країні! З такою підтримкою день перемоги вже дуже і дуже близько! ■

ТОВ «Агенція професійної інформації»,
видає журнал
«Фармацевтична галузь»

За матеріалами <https://eba.com.ua/>,
сторінками в соціальних мережах
наших партнерів та читачів



Благодійна організація

**Промислова Спільнота
України**

**Дізнатися про те, як долучитись
і допомогти реальними діями,
можна на сайті, звернувшись
до редакції.**

Урятувати сотні життів українців можна, долучившись до збору коштів:

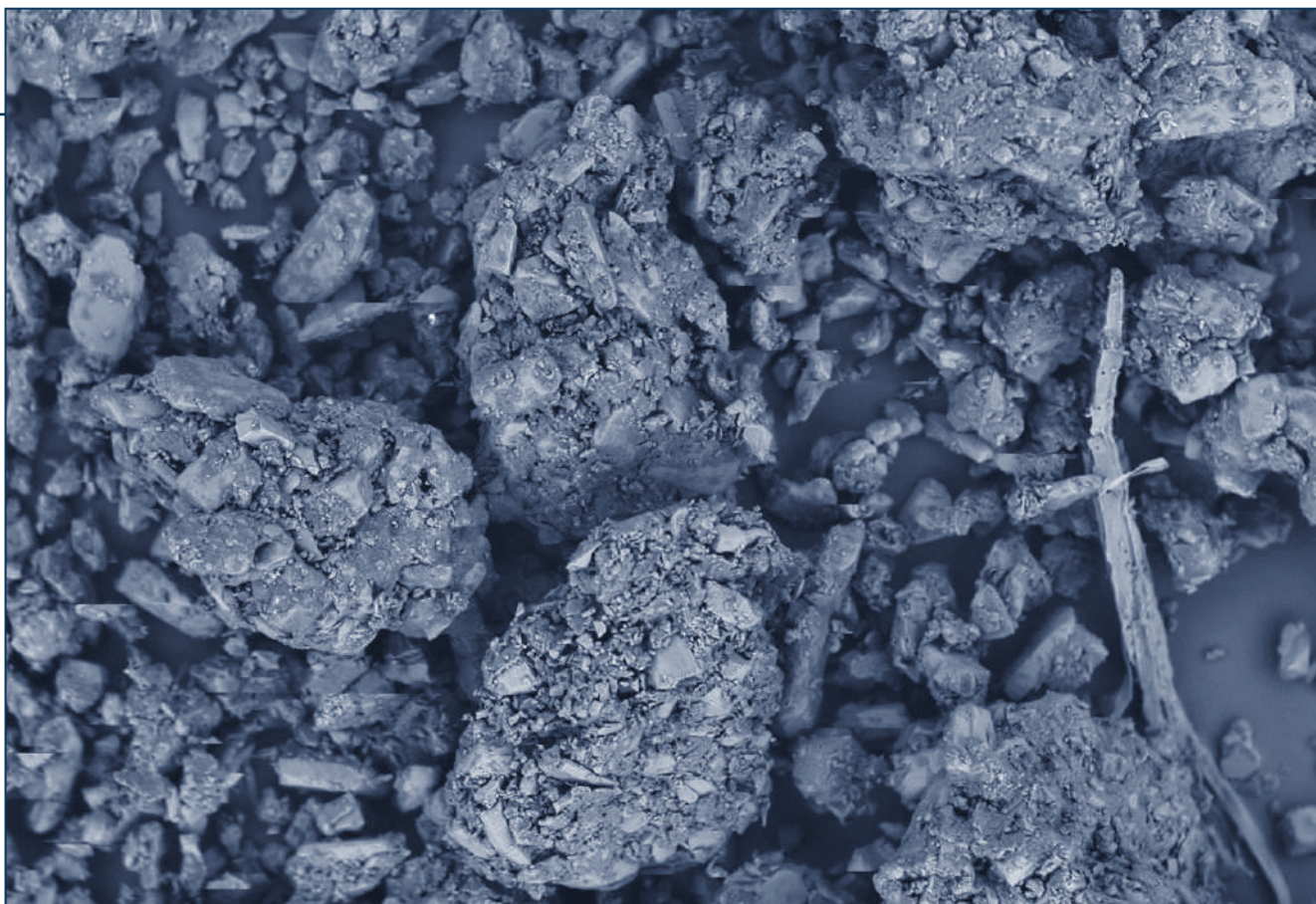
«Благодійний фонд «Промислова спільнота України»:

IBAN Code:

В гривні (UAH): UA873510050000026005879139991

В доларах (USD): UA083510050000026004879139992

В євро (EUR): UA263510050000026003879139993



Вплив концентрації Precirol ATO 5 та температури грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера на вивільнення з таблеток аскорбінової кислоти

Матеріали та методи дослідження

Як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) використовували L-аскорбінову кислоту (Sigma-Aldrich, Великобританія), тоді як легкоплавкий Precirol ATO 5 (Gattefossé, Франція) застосовували як зв'язувальну речовину та одночасно як нерозчинний матриксуотворювач. Для порівняння кінетики вивільнення діючої речовини використовували «Вітамін С, 500 мг, таблетки з уповільненим вивільненням», дистриб'ютором яких під брендом Boots є Boots Company PLC (Великобританія).

Термогравіметричний аналіз (ТГА; модель Q50 виробництва TA Instruments, США). Зразки масою 5 – 10 мг нагрівали від

На сьогодні на ринку наявні таблетки аскорбінової кислоти (вітамін С) як з негайним, так і з пролонгованим вивільненням.

Пролонговане вивільнення високої дози аскорбінової кислоти має на меті підвищення її ефективності та безпеки.

Мета даного дослідження – приготувати таблетки аскорбінової кислоти з пролонгованим вивільненням з використанням методу безперервної грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера та оцінити вплив концентрації ліпиду Precirol ATO 5 і температури грануляції на властивості гранул і таблеток.

кімнатної до температури 250 °C зі швидкістю нагріву 10 °C/хв у потоці інертного газу – азоту (50 мл/хв) та реєстрували зміну маси зразків як функцію температури.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК; модель Q20 виробництва TA Instruments, США). У відкритих алюмінієвих ємностях, призначених для ДСК,

зразки масою 5 – 10 мг нагрівали від кімнатної до температури 200 або 250 °C зі швидкістю нагріву 10 °C/хв у потоці інертного газу – азоту (40 мл/хв) та реєстрували зміни у тепловому потоці як функцію температури. Отримані дані аналізували за допомогою інтегрованого програмного забезпечення (версія 4.5A; розробник – TA Instruments, США).

Порошкова рентгенівська дифракція (pXRD; модель Mini-Flex II виробництва Rigaku Corp., Японія). Зразки аналізували за допомогою рентгенівського дифрактометра із $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванням при 30 кВ та 15 мА в діапазоні кутів (2θ ; 2 тета-градус) від 3 до 60 зі швидкістю 2 с/крок.

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ). Зразки досліджували за допомогою скануючого електронного мікроскопа (модель TM3030 виробництва Hitachi High Technologies Corp., Японія) у вакуумі при 15 кВ.

Грануляція розплавом за допомогою двошнекового екструдера. Інгредієнти спочатку зважували та змішували (таблиця). Потім фізичну суміш компонентів (30 г) обробляли за допомогою горизонтального настільного двошнекового екструдера з довжиною шнеків 10 мм (пропорція довжини до діаметра шнека – $L/D=20:1$), що обертаються в одному напрямку (модель Microlab виробництва Rondol Tech. Ltd., Франція). Шнеки були оснащені тільки гвинтовими конвеєрними елементами. Після цього суміш компонентів подавали за допомогою інтегрованого дозатора зі швидкістю 1,5 г/хв при швидкості шнеків 120 об/хв за різних температур обробки (див. таблицю).

Аналіз властивостей гранул. Розподіл частинок за розміром визначали за допомогою методу просіювання. Плинність отриманих гранул оцінювали за допомогою гравітаційної воронки. Окрім цього, визначали кут відкосу, насипну та утрешню щільність, а також коефіцієнт Хауснера.

Приготування та тестування таблеток. Таблетки (з плоскою поверхнею; діаметр 13 мм) виготовляли безпосередньо з отриманих гранул без застосування додаткових інгредієнтів (Precirol ATO 5 також виконує функції лубриканта) під навантаженням 58,8 кН протягом 5 с за допомогою гідравлічного преса та визна-

Таблиця. Список рецептур із зазначенням змінних складу (% м/м) та режимів обробки

		Рецептури				
Змінні складу						
Аскорбінова кислота		70	85	70	55	70
Precirol ATO 5		30	15	30	45	30
Змінні обробки						
Температура грануляції, °C		60	65	65	65	70

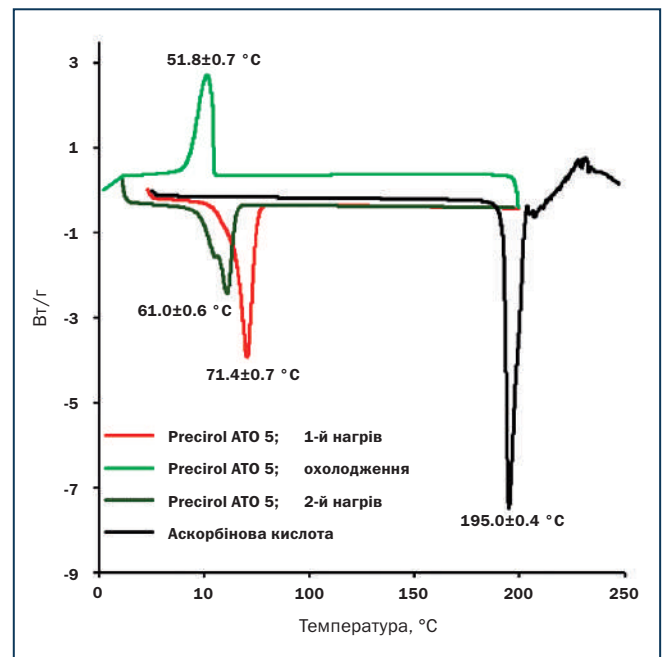


Рис. 1. ДСК профіль аскорбінової кислоти та Precirol ATO 5

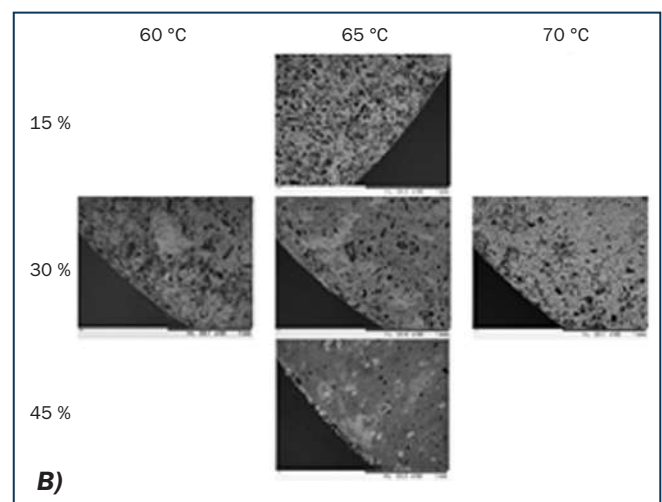
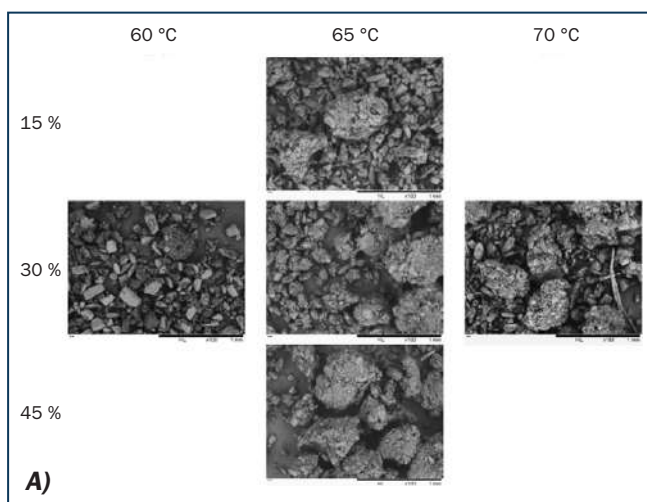


Рис. 2. Вплив концентрації Precirol ATO 5 та температури грануляції на морфологію: **А)** гранул та **В)** поверхні таблеток після 3-годинного тесту на розчинення

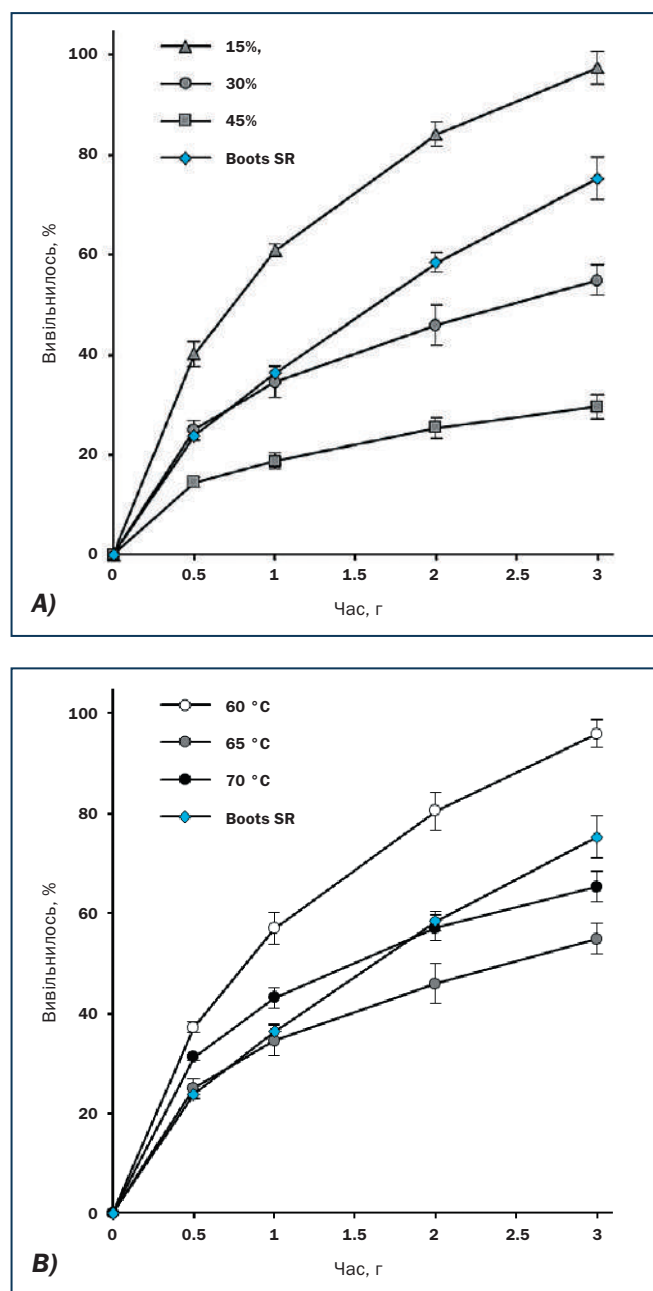


Рис. 3. Вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток як функція від: **А)** концентрації Precirol ATO 5 (за температури грануляції 65 °C) та **В)** температури грануляції (за 30% концентрації Precirol ATO 5)

чали твердість таблеток (модель ТВН 125 виробництва ERWEKA GmbH., Німеччина).

Тест на розчинення та кількісне визначення. Тест на розчинення проводили в апараті з лопаттю (USP II) у середовищі 0,1 Н HCl (рН 1,2) об'ємом 900 мл за температури $37 \pm 0,5$ °C та швидкості лопаті 50 об/хв (модель DIS 8000; Copley Scientific Ltd, Англія). Через 30 хв, 1, 2 та 3 год відбирали зразок фільтрованої аликвоти об'ємом 1 мл та розводили його за допомогою 0,1 Н HCl до

об'єму 10 мл. Для кількісного визначення використовували УФ-спектрометр (модель Cary 60 виробництва Agilent Technologies Inc., США) при λ_{max} 244 нм (калібрувальна крива: $y = 51,051x + 0,012$, $R^2 = 0,9998$).

Результати

Аскорбінова кислота та Precirol ATO 5 із середнім розміром часток (D_{50}) 85,9 та 51,8 мкм відповідно згідно з результатами ТГА виявилися термічно стабільними при нагріванні до температури 200 °C. Аскорбінова кислота та Precirol ATO 5 продемонстрували піки плавлення 195,0 та 71,4 °C відповідно після першого циклу нагріву (ДСК; рис. 1). Precirol ATO 5 продемонстрував кристалізацію з піком кристалізації 51,8 °C під час охолодження зразка та зниження температури піка плавлення до 61,0 °C упродовж другого циклу нагріву (ДСК; рис. 1).

Розподіл гранул за розмірами, плинність, кут відкосу, наспина та утрешна щільність, а також коефіцієнт Хауснера для досліджених серій гранул були різними та залежали від складу і температури грануляції (дані не представлені).

Кінетика вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток підвищувалась у міру зниження концентрації Precirol ATO 5 від 45 до 30 та 15% (рис. 3 А). За однакової концентрації Precirol ATO 5 на рівні 30%, але після грануляції при різних температурах кінетика вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток підвищувалась у такій послідовності застосованих температур: $65 < 70 < 60$ °C (рис. 3 В). Ця послідовність узгоджується з пористістю поверхні таблеток, яку спостерігали після 3-годинного тесту на розчинення (рис. 2 В).

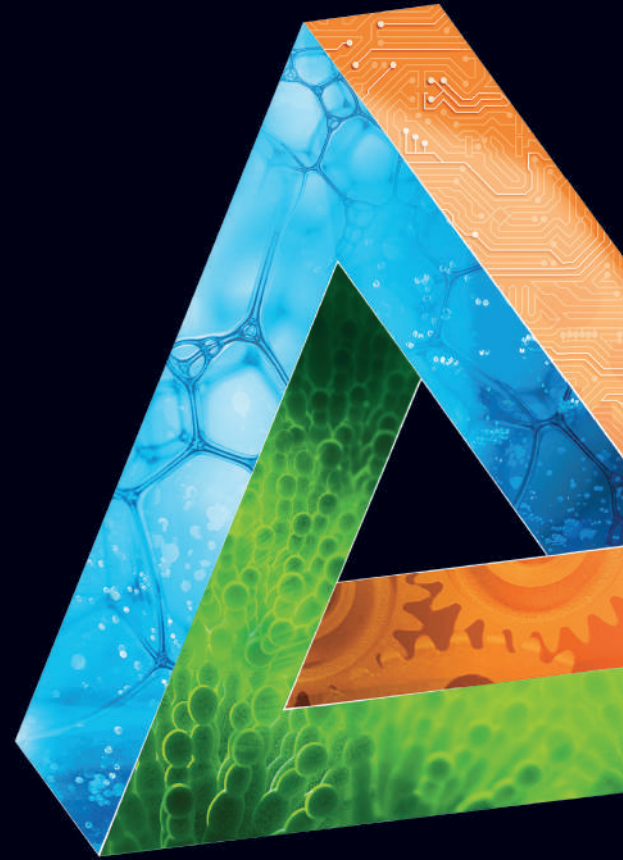
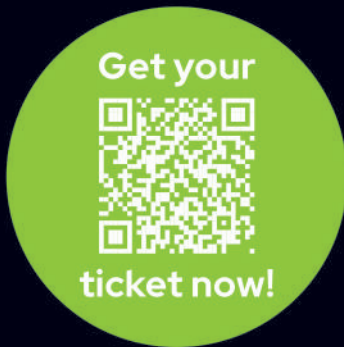
Висновки

Концентрація Precirol ATO 5 та температура грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера справляли суттєвий вплив на властивості гранул та таблеток. Розмір гранул збільшувався у міру підвищення температури грануляції та концентрації Precirol ATO 5. Кінетика вивільнення аскорбінової кислоти підвищувалась після зниження концентрації матриксутоворювача Precirol ATO 5. Цікаво, що при однаковій 30% концентрації Precirol ATO 5 кінетика вивільнення не знижувалася, як і температура грануляції (від 60 до 65 та 70 °C), а була найнижчою після грануляції за температури 65 °C. ■

Цитувати цей матеріал як:

Mohylyuk V., Ding Y., Andrews GP. Effect of Precirol ATO 5 concentration and twin-screw melt granulation temperature on the ascorbic acid release. 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (PBP). Rotterdam, The Netherlands. 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.11580.31368.

ACHEMA2022



INSPIRING SUSTAINABLE CONNECTIONS

#back2live:

22 – 26 August 2022

Frankfurt, Germany

www.achema.de

World Forum and Leading Show for the Process Industries

ACHEMA is the global hotspot for industry experts, decision-makers and solution providers. Experience unseen technology, collaborate cross-industry and connect yourself worldwide to make an impact.

Are you ready? Join now!



Інтегрована система грануляції L.B. Vohle встановлює нові стандарти: невелика площа під обладнання, гнучке застосування та однорідний процес виробництва

Інтегровані системи грануляції гарантують точність та безпеку

У фармацевтичному виробництві процес грануляції відіграє все більш важливу роль і стає його центральною частиною. Високоякісні гранули з точно визначеними властивостями формують основу таблеток, що мають визначні характеристики якості. Крім того, для кожної гранули можна більш індивідуально сформулювати час дезінтеграції та профіль вивільнення, що відкриває нові можливості для дозування. Постійний

розвиток технологій дозволив гарантувати більшу точність та вищу безпечність впродовж усього процесу виробництва лікарських засобів. Принципи вологої та сухої грануляції навряд чи зазнали змін. Однак вони набули додаткових переваг завдяки науковим досягненням у сфері сенсорних технологій, аналітичних методик та контролю. Фармацевтичне виробництво впевнено рухається в напрямку «Розумної Фарми».

Вологу грануляцію використовують у понад 85% виробничих процесів

Волога грануляція залишається одним із важливих та широко застосовуваних процесів, незважаючи на те, що вона складна, потребує багато часу, затрат праці та ресурсів, а також експлуатації декількох машин і включає ряд етапів. Але попри ці чинники, вологу грануляцію використовують у понад 85% процесів грануляції у фармацевтич-

ній галузі у світових масштабах. Причини такого широкого застосування:

- Кращий (контрольований) рівень розщеплення, завдяки якому можна вивільнити менш розчинні лікарські засоби.
- Висока однорідність вмісту таблеток.
- Більший середній розмір частинок в рецептурі.
- Поліпшені властивості плинності порошку.
- Поліпшена стисливість упродовж процесу таблетування.

Технологія вологої грануляції розвивалась паралельно з технологічними удосконаленнями, що дозволили запропонувати нові варіанти, наприклад, використовують нові типи зв'язуючих речовин та розширюють методи їхнього застосування. Наразі в сучасній фармацевтичній промисловості звичайні технології вологої грануляції перебувають у центрі уваги і набули широкої популярності. Проте перед власне фармацевтичною галуззю постають нові проблеми, пов'язані з більш суворими регуляторними вимогами. До цього слід додати питання конкурентоздатності в таких категоріях, як ціна та швидкість виводу продукту на ринок.

Компактні інтегровані системи грануляції – оптимальне рішення

Інновації та послідовна відповідність вимогам регуляторних органів суттєво та набагато швидше, ніж раніше, змінюють виробництво лікарських засобів. У той же час політики у всьому світі вимагають зробити велику кількість ліків доступними для населення. При цьому регуляторні органи і, зокрема, FDA наполягають на впровадженні більш суворих стандартів якості. Ці позитивні фундаментальні зміни примусили фармвиробників переглянути звичайний процес виробництва та удо-

сконалити його за допомогою нових підходів. Структура звичайного процесу грануляції є достатньо гнучкою, однак включає декілька незалежних багаторічних стадій виробництва. В результаті виникають різні проблеми щодо виробничого обладнання та при поводженні з матеріалами. Зокрема:

- Значний попит на виробничі та технічні приміщення (ширина і висота).
- Зазвичай відсутність герметичності (ізоляції).
- Висока інтенсивність праці та потреба в роботі багатьох операторів.
- Триваліший час обробки.
- Менший вихід готової продукції через втрати у точках передачі матеріалів.
- Підвищений ризик забруднення продукції.
- Загрози щодо безпеки для працюючого персоналу.
- Більше зусиль для відповідності вимогам GMP.
- Вищі затрати і триваліший час для очищення та валідації кожної машини.

З огляду на ці проблеми існує нагальна потреба у створенні інноваційної концепції виробництва, завдяки якій стане можливим випускати лікарські засоби виключно високої якості протягом більш короткого часу з меншими загальними витратами. Розробки компанії L.B. Bohle показали, що інтегрована або компактна система грануляції більшою мірою відповідає цим потребам і її можна гнучко адаптувати до різних вимог.

Волога грануляція партій продукції з використанням комбінованої лінії грануляції, яка складається з гранулятора з високим зусиллям зсуву GMA та сушки в псевдозрідженому шарі BFS, є оптимальною технологією виробництва твердих лікарських форм у фармацевтичній галузі. Інтегрована установка грануляції поєднує в одній системі грануляцію з високим зусиллям зсуву та сушку в псевдозрідженому шарі, а також просіювання, що дозволяє звести до мінімуму окремі етапи процесу та скоротити перерви між ними. Попри



Тангенціальний млин для вологого помолу гарантовано запобігає блокуванню продукту в процесі передачі на сушку BFS

те, що інтеграція процесного обладнання не змінює базові принципи процесу вологої грануляції, ефективність самого процесу в цілому зростає. При цьому кількість проблем, пов'язаних зі складністю даного процесу, зменшується.

Огляд переваг інтегрованої системи грануляції

1. Скорочення вимог, що висуваються до приміщення відповідно до норм GMP.
2. Більш швидкий виробничий цикл.
3. Переміщення продукції в закритому просторі, поліпшена виробнича гігієна.
4. Більш високі стандарти безпеки для обладнання, персона-

лу, приміщення та навколишнього середовища.

5. Спільна платформа контролю та інтегрованої системи.
6. Більш суворі відповідності вимогам GMP.

1. Скорочення вимог до приміщення та вартості будівництва

Звичайні системи грануляції складаються з декількох окремо розміщених компонентів, які займають значні виробничі площі, інколи на різних поверхах. На противагу їм інтегровані системи грануляції не тільки дозволяють зменшити загальну площу, на якій розташоване виробниче обладнання, але й скоротити час його тимчасової зупинки

для очистки та переналадки між виробництвом партій, а також перед випуском нової продукції. Суттєво зменшуються потреби в обігріві, вентиляції та кондиціонуванні повітря.

2. Переміщення продукції в закритому просторі, поліпшена виробнича гігієна

У неінтегрованих (звичайних) системах грануляції матеріали переміщуються між машинами декілька разів упродовж процесу. Він починається з подачі порошку в гранулятор з високим зусиллям зсуву, продовжується передачею вологих гранул у млин вологого помолу, потім – на сушку в сушці у псевдозрідженому шарі, надалі – в сушку для



Переваги інспектування: легке опускання фільтрів до ергономічної робочої висоти

сухих гранул і, нарешті, в контейнер або змішувач.

Під час процесу передачі матеріалів між окремими машинами існує ризик контакту продукту з навколишнім повітрям та операторами. Внаслідок цього під час завантаження сухих порошків у гранулятор або передачі сухих гранул у млин сухого помолу чи змішувач можуть вивільнитись потенційно токсичні речовини або шкідливий для здоров'я пил. З огляду на це однією з переваг інтегрованої системи грануляції є вивільнення пилу та парів в ізолюваному просторі під час їхньої передачі. Ці додаткові заходи безпеки особливо важливі при застосуванні в процесі органічних розчинників або чутливих до вологи продуктів. Крім того, закритий спосіб виробництва дозволяє запобігти потенційному забрудненню продукту та гарантує безпеку працюючого персоналу.

Завантаження та розвантаження матеріалів під час процесу грануляції зазвичай вимагає суттєвого обсягу ручної праці і становить значні ризики. Інтегрована система грануляції дозволяє спростити процес у декілька способів. Під час завантаження та розвантаження матеріалів гранулятор з високим зусиллям зсуву залишається закритим. Це означає, що оператор є захищеним від дії токсичного пилу та парів.

3. Більш високі стандарти безпеки для обладнання, персоналу та приміщення

Запровадження інтегрованої системи грануляції зазвичай потребує від фармацевтичної компанії значних інвестицій. Важливим чинником у питанні придбання нового обладнання та вибору постачальника є відповідність підвищеним стандартам безпеки. Саме тому компанія L.B. Böhle виробляє системи грануляції, що гарантують найвищий рівень безпеки, а також продуктивність та ефективність, займаючи невеликі виробничі площі.

4. Спільна платформа контролю та інтегрованої системи

Інтегрована система грануляції оснащена єдиним модулем контролю для обох машин. Даний центральний модуль встановлено замість звичайних систем контролю, в яких кожна складова має власний контроль. Раніше промислова лінія була оснащена переважно окремими машинами різних виробників, тому проблема з інтерфейсами часто призводила до хаосу в даних або вимагала набагато більшого їх опрацювання. Центральний модуль контролю забезпечує передачу продукту з однієї стадії процесу грануляції на іншу в закритій системі. Окрім того, дані про партію можна завантажити автоматично для більш швидкого перегляду та аналізу.

5. Суворіша відповідність вимогам GMP

Інтегрована система грануляції краще та легше відповідає вимогам GMP, аніж звичайна, з огляду на мінімальну кількість ручних втручань та скорочений час зовнішнього впливу.

Виробництво стає «розумним»

Грануляція є першою критично важливою стадією у виробництві твердих лікарських форм і створює фундамент для випуску високоякісних таблеток та капсул. Окрім того, цей процес також є визначальним для властивості вивільнення і подальшої терапевтичної ефективності. Загалом спостерігається зростання попиту на процес грануляції, незважаючи на те, що він потребує великих затрат праці. Для подолання цих труднощів оптимальним рішенням є інтегрована система грануляції, оскільки вона дозволяє поліпшити ефективність і підвищити безпеку та показники роботи.

Отже, інтегрована система грануляції забезпечує колосальні переваги та поєднує сучасну компакту виробничу систему з

інноваційною технологією. Вона забезпечує відповідність чинним регуляторним вимогам, оптимізує операційну діяльність, дозволяє скоротити витрати та знизити виробничі ризики. Зазначимо, що система надає певні конкурентні переваги фармвиробникам. За умови послідовного застосування та розвитку дана технологія відкриє подальші можливості на шляху до «Розумної Фарми».

Більш детальну інформацію можна одержати за посиланням:

<https://lbbohle.com/machines-processes/granulation-pharma/compact-granulation-system-bfs-and-gma/> на сайті www.lbbohle.com. ■



L.B. BOHLE

Компанія L.B. Böhle Maschinen + Verfahren GmbH

Тобіас Боргерс (Tobias Borchers), маркетинг

Тел.: +49 (0) 2524-9323-150

Факс: +49 (0) 2524-9323-399

www.lbbohle.de

t.borchers@lbbohle.de



Офіційний представник в Україні: ТОВ «Михаил Курако»

Україна, 01001, м. Київ,

вул. Лютеранська, 3, оф. 11

Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04)

Факс: +380 (44) 270-56-17

www.kurako.com

kurako@kurako.com





Пошарова розробка рецептур таблеток

Двошарові таблетки недостатньо використовуються для зниження надмірного терапевтичного навантаження на пацієнта. Слід зазначити, що їхня рецептура є більш складною порівняно з такою звичайних одношарових продуктів.

Протягом багатьох років пероральний прийом лікарських засобів залишається переважним способом їхньої доставки головним чином завдяки зручності для пацієнта та технологічності виробництва цієї форми. «Таблетки –

найбільш стабільна та широко застосовувана пероральна лікарська форма (OSD), що дозволяє знизити вартість лікування, а також гарантує хорошу дохідність і допомагає пацієнту дотримуватися схеми лікування», – стверджує Федеріка Джатті

(Federica Giatti), технолог із процесів пресування групи компаній IMA.

Проте звичайні таблетки з негайним вивільненням призначені для вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) відразу після перорального прийому, що зазвичай означає швидке всмоктування лікарського засобу без конкретної направленості його терапевтичної дії. Для можливості управляти процесом вивільнення АФІ після його потрапляння в організм вико-



ристовували різні методи, метою яких є контроль терапевтичної ефективності лікування, удосконалення дотримання пацієнтом схеми та режиму лікування, а також зниження частоти прийому лікарських засобів.

Двошарові таблетки почали застосовувати як засіб для досягнення контрольованої доставки лікарського засобу, що містить більше одного АФІ у складі однієї дози. Попри те, що ці лікарські форми можуть забезпечити значні переваги, існує низка специфічних складнощів і проблем, які необхідно подолати для досягнення успіху.

Переваги двошарових таблеток

Ф. Джатті стверджує, що в сучасному світі результати безперервних наукових досліджень в галузі лікування хвороб та багатоцільові підходи відкрили широкі перспективи в розробці й виробництві лікарських препаратів. «Можливість використання двошарових таблеток дає певні переваги, які необхідно враховувати,

розробляючи комбінації двох та більше АФІ в одній лікарській формі», – каже вона.

Ф. Джатті підкреслює, що однією з переваг двошарових таблеток є можливість точного регулювання доступності кожного АФІ і диференціювання часу їхнього вивільнення, що забезпечує розділення несумісних АФІ, дозволяє пролонгувати дію лікарського засобу після його прийому та знизити частоту застосування. «Наприклад, у пацієнтів похилого віку велика кількість таблеток та ліків, яких вони потребують щоденно, може впливати на якість життя або призвести до помилки при прийомі препаратів. Тому двошарові таблетки є особливо корисними для осіб цієї групи».

«Дво- або багатошарові форми забезпечують доставку декількох лікарських засобів в одній дозі, що сприяє зручності», – погоджується Ентоні Карпанзано (Anthony Carpanzano), R&D-директор компанії JRS Pharma. «Доставка в різних ша-

рах дозволяє уникнути несумісності між компонентами, чому не можна запобігти в одній монолітній структурі. Також наявність декількох шарів дозволяє здійснювати доставку компонентів з різною швидкістю, а візуально багатошарові таблетки забезпечують упізнавання бренду».

Рекомендації з розробки рецептур

Розробка рецептури двошарових таблеток є більш складною, ніж простих одношарових таблеток, оскільки потрібно розробити два (або більше) оптимальних варіанти грануляції. «Зазвичай для одержання підходящої для пресування суміші необхідно мати сипучий та однорідний, з точки зору розподілу частинок за розміром, порошок. Частинок, що входять до його складу, повинні характеризуватись достатньою здатністю до зчеплення, щоб з'єднуватись та утримуватись разом, але не занадто сильно, аби не прилипати до металевих поверхонь», – коментує Ф. Джатті.

«Для мінімізації перехресного забруднення між шарами важливими є такі характеристики суміші, як здатність до пресування, сипкість, однорідність та низький рівень пилоутворення, – відмічає Е. Карпанзано. – Сипкість – особливо важлива характеристика для виробництва дво- та багатошарових таблеток».

«Однорідність та відсутність дефектів готової таблетки можна гарантувати за рахунок характеристик суміші, – продовжує Ф. Джатті. – Сумісність є ще однією важливою характеристикою, яку необхідно враховувати. Якщо АФІ, що входять до складу рецептури, є несумісними, їх необхідно розділити по різних шарах і скласти рецептуру з урахуванням передбачуваного вивільнення. І останнє, проте, не менш важливе застереження: достатня адгезія між двома шарами має бути гарантована безпосередньо після таблетування, а також у процесі зберігання, пакування та транспортування».

Для забезпечення стабільності процесу виготовлення двошаро-



Таблетпрес Prexima 800 для виробництва двошарових таблеток

вих таблеток виробники ще на етапі їхньої розробки та випуску повинні підібрати правильне дозування при заповненні матриці, а також визначити силу попереднього і основного пресування. Розробники рецептур, своєю чергою, мають вибрати підходящу для прямого пресування допоміжну речовину з метою забезпечення хорошої сипкості, пресування та таблетування суміші, – пояснює Ф. Джатті. – У процесі таблетування має бути відсутня контамінація між шарами. Розробники рецептур сприятимуть зменшенню вірогідності забруднення, якщо зроблять вибір на користь порошку з більшим розміром частинок, що дозволить зменшити кількість пилу, який осідає на таблетпресі, а виробники – завдяки направленому відсмоктуванню пилу».

Е. Карпанзано підкреслює, що більшість проблем, які необхідно вирішити при розробці двошарових таблеток, пов'язані з технологічним процесом або обладнанням. Проте є інші важливі чинники, такі як міжшарова адгезія та товщина шарів, залежно від форми пресінструмента, зокрема радіус кривизни поверхні пуансона.

Ф. Джатті стверджує, що більше уваги слід приділити адгезії між двома шарами. «З точки зору виробника питання щодо адгезії можна вирішити, застосовуючи невелику силу в процесі пресування першого шару, тоді як розробники рецептур повинні перш за все враховувати внутрішні характеристики (кристалічну структуру, дійсну щільність, розподіл частинок за розмірами) всіх наявних допоміжних речовин та АФІ», – пояснює вона.

Ф. Джатті вважає, що несумісність інгредієнтів є найбільш серйозною проблемою, яку потрібно розв'язати. «Різні профілі вивільнення та фізичне розділення АФІ мають бути забезпечені за рахунок вибору відповідного типу і відсоткового вмісту допоміжної речовини (речовин) або шляхом використання певної технології виробництва», – додає вона.

Окрім цього, на думку Е. Карпанзано, розробка технологій, призначених для пресування багатшарових таблеток, досить добре відпрацьована, і наразі системи потребують лише «тонкого» налаштування. «Продовжується розробка покриття оболонкою шляхом пресування або «таблетки-в-таблетці», – зауважує він.

Ф. Джатті звертає увагу на програмне забезпечення, яке може допомогти розробникам у виборі найбільш оптимальної рецептури, наприклад, IMAGO (IMA Group). «Це



Пуансони Prexima 800

програмне забезпечення включає інструмент, що збирає дані зі встановлених на машині датчиків, як-от сила попереднього-основного пресування та сила виштовхування, а також визначає характеристики таблеток (маса, товщина, діаметр, міцність) з метою аналізу «поведінки» порошку», – пояснює вона.

«Існує також інше програмне забезпечення, яке допомагає вибрати співвідношення та тип зв'язуючого наповнювача, наприклад ZoomLab компанії BASF, – продовжує Ф. Джатті. – Комбінація цих допоміжних засобів та досвід поста-

чальника і виробника можуть поліпшити та зробити легшим вибір для розробників рецептур».

Вибір допоміжних речовин

«Вибір допоміжних речовин для двошарових таблеток є таким само важливим, як і для однокомпонентних таблеток; у деяких випадках він є визначальним фактором, – наголошує Гернот Варнке (Gernot Warnke), керівник відділу глобальних досліджень та розробок компанії JRS Pharma. – Наприклад, при роботі високошвидкісного таблетпреса заповнення матриці сумішшю, що пресується, здійснюється в момент, коли матриця проходить нижче пристрою подачі, а нижній пуансон опускається вниз. Цей рух вниз відбувається швидко і створює такий ступінь всмоктування, який сприяє наповненню матриці. Всмоктування допомагає компенсувати недостатню оптимальну сипкість деяких матеріалів, забезпечуючи рівномірне заповнення матриці та, в остаточному підсумку, допомагає завжди одержувати таблетки з однаковою масою».

Проте Г. Варнке застерігає, що для багатшарових таблеток переваг, які створює рух пуансона вниз, можна досягти лише для першого або нижнього шару таблетки. «В процесі заповнення порожнини матриці будь-якими наступними шарами слід враховувати виключно сипкість суміші, що таблетується. Відповідно, для забезпечення параметрів сипкості наступних шарів необхідно підбирати допоміжні речовини, які в результаті забезпечать найкращі характеристики сипкості», – стверджує Г. Варнке.

Вибір оптимальної допоміжної речовини для першого шару також важливий, тому що поверхня після ущільнення повинна мати достатньо грубу пористість, аби забезпечити потрібну адгезію другого шару, – продовжує він. – Доведено: якщо перший шар має занадто гладку поверхню (з огляду на склад суміші або надмірну силу пресування), то між ним і другим (або

наступним) шаром не буде достатньо міцної адгезії. Відповідно, існує вірогідність розділення шарів у разі мінімального струшування (наприклад, під час виштовхування, вивантаження, пакування або зберігання протягом терміну придатності продукту)».

«Беручи до уваги той факт, що до першого шару (в багатошаровій таблетці) зазвичай застосовується невелике зусилля пресування, суміш повинна витримувати наступне пресування на другому етапі таблетування, не спричиняючи її крихкості, – додає Ф. Джатті. – До того ж вибір допоміжної речовини з хорошими властивостями пресування може поліпшити загальні результати таблетування та допомогти вирішити потенційну проблему подальшої сепарації, розшарування та утворення сколів».

«На завершення, – продовжує Ф. Джатті, – зазначу, що сипкість суміші для першого та другого шарів повинна бути достатньо хорошою для того, щоб під час завантаження таблетпреса не виникло жодних проблем, які могли б спричинити зниження продуктивності або загальної працездатності виробничого обладнання».

Регуляторні фактори

«У випадку з двошаровими таблетками необхідно враховувати широкий спектр нормативно-регуляторних факторів: дотримання правильного підходу на засадах Належної виробничої практики для забезпечення виробництва високоякісних таблеток відповідно до стандартних специфікацій замовників та з урахуванням фармакопейних вимог, – уточнює Ф. Джатті. – У той же час таблетки повинні бути без дефектів, сколів та розділення двох окремих шарів, а твердість готових таблеток має бути достатньою, щоб витримати наступні процеси обробки та подальший обіг».

«Глибокий аналіз будь-якої несумісності між АФІ та допоміжною речовиною має вирішальне значення. Слід уникати перехресного забруднення між шарами, – ствер-



Лопатеві мішалки Prexima 800

джує Ф. Джатті. – І насамкінець, має бути дотримане чітке розділення між шарами для забезпечення правильного вивільнення АФІ, недопущення небажаного забруднення, а також з естетичних міркувань».

«Двошарові (та багатошарові) продукти належать до категорії комбінованих, отже, повинна бути терапевтична «причина їхнього існування», – зазначає Е. Карпанзано. – Тому потрібно організувати проведення та отримати схвалення клінічних досліджень на підтримку комбінованого складу».

Він зазначає, що аналіз, розробка методики, валідація та контроль якості двошарових таблеток є більш складними порівняно з такими при виробництві одношарових продуктів, і внаслідок цього можуть займати більше часу.

Недостатньо використана можливість

Ф. Джатті стверджує, що поточні дослідження в галузі лікування різноманітних хвороб, які потребують багатоцільового підходу, розширюють потенційну корисність двошарових таблеток для розробників. «Двошарові таблетки дають розробникам реальну можливість скоротити кількість препаратів, які

приймає пацієнт, та, з одного боку, поліпшити дотримання ним схеми лікування, а з іншого – дозволяє знизити вірогідність помилки при прийомі ліків, що, своєю чергою, також підвищує терапевтичний ефект призначених препаратів», – упевнена вона.

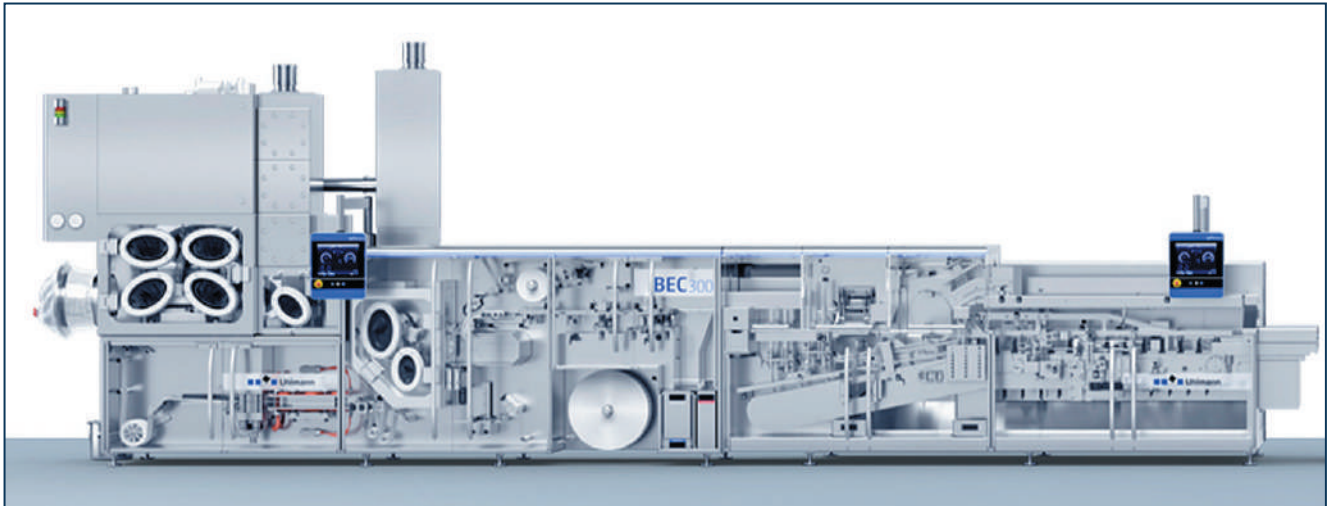
«На мою думку, багатошарові таблетки все ще недостатньо використовуються, тоді як вони можуть запропонувати економічно ефективні альтернативи порівняно з набагато більш складними варіантами доставки лікарських засобів як у формах з негайним вивільненням, так і модифікованим, – підсумовує Г. Варнке. – Навіть з появою 3D-друку таблеток багатошарове таблетування залишається набагато дешевшим варіантом, особливо у випадку великих обсягів виробництва». ■



Зоран Бубало
Zoran@bubalo.rs

Тел.: +380 (63) 442-56-48





Пакувальні машини із впровадженими технологіями герметизації повинні керуватися так само просто, як і без них.
Фото: Uhlmann

Герметизація процесів виробництва твердих речовин: «Мінімальний наскільки можливо, великий наскільки потрібно»

Armin Scheuermann,
головний редактор *Pharma+Food*

У разі використання високоактивних інгредієнтів у виробництві таблеток або капсул постає питання щодо вибору найкращої стратегії з метою запобігання перехресному забрудненню і мінімізації ризиків для персоналу. На підставі кастомізованих рішень та завдяки узгодженості виробничих процесів члени групи компаній Excellence United поставили собі за мету забезпечити герметичність економічним шляхом.

Потреба фармацевтичної галузі в економічних рішеннях щодо герметичності технологічних та пакувальних процесів стає все більш актуальною. З одного боку, це зумовлено тим, що

частка високоактивних інгредієнтів постійно зростає – більш ніж 50% усіх нових активних інгредієнтів мають показник OEL нижче 10 мг/м³. З іншого боку, активні інгредієнти стають більш чутливими до впливу таких умов навколишнього середовища, як вологість, тепло та УФ-опромінення. Окрім цього, спостерігається тенденція до виробництва малих партій продукції, у той час як виробники все ще використовують гнучкі виробничі лінії для випуску декількох продуктів. Враховуючи, що під час переходу на виробництво іншого продукту зростає ризик перехрес-

ного забруднення, за можливості доцільно очищати обладнання і машини автоматично.

Christian Link, директор прикладного проєктного відділу пакувальних систем компанії Uhlmann, чітко бачить таку тенденцію: «Ще 20 років тому виробники фармацевтичних продуктів переважно використовували монолінії – на одній машині пакувався тільки один інгредієнт. Сьогодні замовники прагнуть пакувати абсолютно різні типи продуктів на одній лінії. І такий «коктейль» стане справжнім викликом для регуляторів у майбутньому». Тому С. Link впевнений, що ця тен-

Важливі для ухвалення рішення факти:

- Потреба в економічних рішеннях для герметизації технологічних та пакувальних процесів зростає.
- Планувати впровадження технологій герметизації потрібно із самого початку реалізації проєкту.

денція буде стосуватися і блістерних машин: «Технологія герметизації процесів – це найбільш оптимальний варіант, оскільки альтернативні рішення будуть набагато дорожчими для операторів».

Без застосування технологій герметизації весь виробничий процес аж до пакування повинен бути розташований, наприклад, у «чистому приміщенні», а керувати машинами має персонал у захисному одязі. Це, своєю чергою, призводить до постійних витрат для персоналу і матеріалів, що потрапляють та виходять із приміщення, а також до збільшення додаткового часу на одягання та знімання захисних костюмів. Окрім цього, під час виробництва пил від таблеток може забруднювати обладнання і навколишнє середовище, що зумовить потребу в дороговартісному очищенні. «Такий процес, а також підготовка кваліфікованих операторів займуть значно більше часу порівняно з виробництвом із використанням технологій герметизації», – зазначає С. Link. Окрім цього, ризик



Christian Link, компанія Uhlmann:

«Аналізуючи всі аспекти загалом, очевидним і безсумнівним «переможцем» є герметизація обладнання»

перехресного забруднення значно зростає у разі «відкритого» виробництва в «чистих приміщеннях». Більше того, створення самих «чистих приміщень» є доволі дорогим, що спричинено, зокрема, витратами на встановлення спеціальних шлюзів та будівництва в цілому. Також весь процес супроводжується високими експлуатаційними витратами на електроенергію, час на прибирання, а також зміну одягу. «Аналізуючи всі аспекти загалом, очевидним і безсумнівним «переможцем» є герметизація обладнання», – підсумував С. Link.

У цьому полягає ще одна причина, чому вбудована в машину

герметизація стає все більш важливою. Розглянемо конкретний приклад, коли закритий контейнер із твердим продуктом потрапляє в машину (наприклад, до установки псевдозрідженого шару, таблетпреса або блістерної машини) і відкривається тільки в герметичних умовах. Умови контейменту підтримуються доти, доки таблетки не будуть запаковані в блістер. При цьому оператори можуть працювати без спеціальних захисних костюмів. У разі зміни продукту або формату герметизована лінія очищується відповідно до визначеного або кваліфікованого процесу і досить швидко знов доступна для роботи.

10 років Excellence United

Заснована в 2011 р., компанія Excellence United об'єднала експертність та досвід чотирьох міжнародних компаній-лідерів, що спеціалізуються на машинобудуванні та проєктуванні підприємств. Пропозиція Excellence United включає в себе планування та впровадження виробничих і пакувальних ліній для випуску всіх лікарських форм. Членами групи є Glatt – спеціаліст з виробництва твердих лікарських форм, Fette Compacting – постачальник таблетпресів та машин для наповнення капсул, а також Harro Höfliger та Uhlmann Pac-Systeme – виробники пакувальних машин.



Герметичне виробництво дозволяє операторам працювати без захисних костюмів. Фото: Glatt



Використання клапана виробництва Glatt у блістерній машині компанії Uhlmann: коли йдеться про рішення для герметизації, сьогодні це звучить так: «мінімальний наскільки можливо, великий наскільки потрібно». Фото: Uhlmann

Враховуйте технології герметизації із самого початку проєкту

На думку виробника пакувальних рішень, важливо і бажано враховувати герметизацію процесів у фармацевтичній галузі із самого початку реалізації проєкту. Щو раніше експерти з боку постачальника технологічного обладнання будуть залучені до проєктування нової виробничої ділянки, то кращою буде синхронізація інтерфейсів машин.

Виробник пакувальних машин поділився своїми поглядами з постачальником технологічних рішень компанії Glatt. Обидві компанії є членами групи Excellence United, що об'єднує постачальників обладнання для всього ланцюжка фармацевтичного виробництва – від виготовлення активних інгредієнтів до пакування. Michael Maintok, ке-

рівник розвитку ключових технологій компанії Glatt, роками спостерігає за розвитком галузі і бачить його чіткий напрямок: «Герметизація є трендом, оскільки, з одного боку, виготовляється все більше вискоєфективних продуктів, а з іншого – регуляторні вимоги стають усе жорсткішими». М. Maintok переконаний: «Чисті високоактивні інгредієнти повинні оброблятися в герметичному оточенні, що не може бути забезпечено за межами ізолято-

ра». З погляду експерта з герметизації процесів, це також повинно стосуватися захисту персоналу на виробництві. Однак ризик перехресного забруднення активних інгредієнтів теж необхідно виключити. Саме цим аспектом, на думку С. Link та М. Maintok, набагато краще керувати у визначеному закритому просторі машини, ніж у відкритому «чистому приміщенні».

Експерти з технології герметизації групи компаній Excellence



Michael Maintok, компанія Glatt:

«Герметизація є трендом, оскільки, з одного боку, виготовляється все більше вискоєфективних продуктів, а з іншого – регуляторні вимоги стають усе жорсткішими»

United, до якої також входять постачальники пакувальних рішень Harro Höfliger і виробник таблет-пресів Fette, рекомендують своїм замовникам обговорювати питання щодо впровадження герметизації зі своїми постачальниками якомога раніше, бажано ще на початковому етапі реалізації проєкту. Це дозволить персоналізувати саму концепцію проєкту, беручи до уваги як потребу як мінімізувати ризики, пов'язані з персоналом та продуктом, так і звести витрати на рішення з герметизації до можливого мінімуму. Це важливо, оскільки системи контейнменту досить дорогі, а свої переваги вони демонструють безпосередньо в роботі.

Експерти висловлюють сумніви щодо технічних можливостей на перших етапах появи технології герметизації, яка була на той час еталоном, а її впровадження призводило до збільшення витрат. Рішення для контейнменту все ще вважаються досить дорогими. Однак у міру збільшення досвіду постачальників ситуація змінилася – коли йдеться про рішення для герметизації, сьогодні це звучить так: «мінімальний наскільки можливо, великий наскільки потрібно». Прагнення, яке насамперед вимагає інтенсивного обміну досвідом між партнерами проєкту.

Беріть до уваги проблему захисту не тільки операторів, а й технічного персоналу

Під час проєктування рішень для герметизації оператори та постачальники технологій усе частіше звертають увагу на можливі «сценарії» збоїв. Набагато легше обмежити вплив збоїв у «закритій» машині, аніж у «чистому приміщенні». Члени групи Excellence United покладаються на власні розрахунки та досвід, набутий під час створення спільних проєктів. На думку М. Maintok, необхідно враховувати не тільки виробничу

зону – концепція герметизації має важливе значення для технічних приміщень та різних складових. «Технічні спеціалісти, які, наприклад, обслуговують фільтри, мають бути захищеними так само, як і оператори на виробництві». Постачальник технологічного обладнання компанія Glatt враховує ці аспекти, проєктуючи обладнання із псевдозрідженого шару, грануляторів та машинного інтерфейсу. Такі самі принципи впроваджені і в компанії Uhlmann: управління пакувальними машинами з герметизацією має бути таким самим простим, як і без неї. «Згідно з концепцією «розумного» дизайну ми закладаємо основу на ранніх стадіях реалізації проєкту. Що раніше ми обговоримо інтерфейс оператора/машини з клієнтом та зрозуміємо, яким чином він хоче використовувати цю машину, то краще зможемо її спроектувати», – впевнений С. Link.

На думку експертів з технологій герметизації, для налагодження взаємозв'язку між машинами важливим є такий аспект: «Ми використовуємо досвід, який група набула в минулому, – відмічає С. Link. – Від розпилювальної сушки до пакування – залучені всі компанії групи Excellence United. В результаті замовник отримує виробничий ланцюжок, що відповідає потребам та регуляторним вимогам. У спільно реалізованих проєктах між машинами немає розриву». Компанії також можуть скористатися накопиченими даними та вимірюваними величинами. Це дозволить компаніям-партнерам обмінюватися інформацією щодо виконаних вимірювань і практичним досвідом, а також використати його в нових проєктах. «На відміну від нас замовники не роблять цього кожного дня. Ми ж, передаючи свої знання, зростаємо від одного проєкту до іншого, таким чином створюючи реальну додану вартість», – переконані М. Maintok та С. Link. ■

OEL, OEB і ADE

Абревіатурами OEL, OEB та ADE позначають значення і їхні діапазони, які дають інформацію про потенційні ризики токсичних або активних продуктів для операторів. Межу впливу на оператора (occupational exposure limit – OEL) визначають за результатами фармакологічних і токсикологічних тестів. Вона вказує на максимальну концентрацію, якій оператор може піддаватися протягом робочої зміни. Значення OEL – це цільовий рівень, який має бути досягнутий за рахунок герметизації ділянки. У той же час діапазон впливу на оператора (occupational exposure band – OEB) визначає п'ять ділянок, для яких призначені OEL. OEB визначає токсичність чистої субстанції, а OEL – концентрацію, що виділяється протягом 8-годинної робочої зміни. Допустимий щоденний вплив (acceptable daily exposure – ADE) надає інформацію про токсичність субстанції та є контрольним значенням, встановленим компетентними органами щодо речовин.



Glatt Ingenieurtechnik GmbH
Nordstr. 12, 99427 Weimar, Germany
Phone: +49 (0) 3643 / 47-0
Fax: -1231
www.glatt.com
info.we@glatt.com





Ми вирішили взяти участь у даному спецвипуску, щоб висловити свою наближеність до українців і всіх фармацевтичних компаній, які, незважаючи на складні часи, продовжують свою діяльність для забезпечення здоров'я і благополуччя українського народу. Від імені всієї групи Marchesini висловлюємо вам нашу солідарність і підтримку.

Новітні технології Marchesini Group під час Open Door у травні 2022 року

Мarchesini Group відкрила двері своєї штаб-квартири, щоб показати клієнтам новітні технології, розроблені в сфері виробництва та пакування фармацевтичної продукції. Захід відбувся в Болоньї (Італія) спільно з виставкою Pharmintech / Ipack-Ima, яка проходила в Мілані з 3 по 6 травня.

Під час заходів Marchesini Group продемонструвала широкий спектр машин і послуг для фармацевтичної промисловості, а також свої останні інновації в сфері надійності і прогресу, досягнутого в робототехніці. У співпраці з партнером Eucesap, стартапом з Болонського університету, Marchesini Group нещодавно розробила рішення з використанням штучного інтелекту і продемонструвала, як він може бути залучений до процесів переміщення фармацевтичних продуктів за допомогою роботів, а також для полегшення ідентифікації та транспортування будь-яких продуктів у процесі пакування.

В галузі розробки нових машин і ліній Marchesini Group представила **COMPACT 24** – моноблок для напов-

нення і закупорювання банок для капсул або таблеток, який був додатково оновлений протягом останніх кількох місяців з огляду на великий інтерес ринку до цього рішення.

Машина, створена підрозділом Tonazzi-Vasquali, має особливу інноваційну магнітну систему транспортування, що забезпечує повністю незалежне керування кожним флаконом завдяки новим поворотним подвійним клапанам, які полегшують проходження продукту в банку. Також були представлені нові технології **VALIDA**, розроблені в тісній співпраці з нашим партнером Sea Vision. Ця система високоякісних камер збирає інформацію про кожний індивідуальний продукт, повністю перевіряє його параметри (масу, форму, розмір і колір) і відбраковує продукт по черзі завдяки надзвичайно тісній взаємодії з комп'ютерною системою машини.

Інші нововведення включають лінію для пакування продуктів у стіки, що складається з 12-рядної машини пакування Schmucker **MT1300**, системи укладання та під-

рахунку і картонажної машини MA80. Зокрема, ця лінія призначена для обробки пакувальних матеріалів на основі PP (з PE і без нього), таких як 100% вторинна сировина із пластикових мономатеріалів (наприклад, OPP або BOPP із металізованим проміжним шаром).

Окрім цього рішення, відвідувачі мали змогу ознайомитися ще з однією лінією, що складається з машини **CMP Phar.ma**, яка здатна перевіряти до 400 флаконів за 1 хв, надзвичайно високошвидкісної машини маркування **RL-F800** з поворотною системою подачі роторним колесом і поворотним роликовим конвеєром, розробленої підрозділом Neri, та машини **TM3** для укладання флаконів у лотки з функцією підрахунку і камерою SEA Vision для оптичного контролю вмісту лотка.

На Open Door були також продемонстровані машини для наповнення рідких лікарських форм, як от моноблок **ML636**, що включає станцію очищення флакона та машину для наповнення і закупорювання питних продуктів (полівітамі-



ни, молочнокислі бактерії тощо). Вони характеризуються надзвичайно високою швидкістю виробництва та мають електронну систему дозування з вимірюванням маси потоку. Відвідувачі також мали змогу побачити універсальну машину **ML642** для наповнення і закриття флаконів із різними видами продуктів, такими як сиропи, спреї, ін'єкційні засоби (наприклад, для використання у ветеринарії) або діагностичні продукти, а також моноблок **OPTO150** для пакування всіх наявних на ринку видів офтальмологічних продуктів, здатних поєднувати різні функції, в тому числі пристрій для очищення флаконів, дозування, 100% контролю маси, подачі азоту та закупорювання.

Нововведення також включали три рішення від **Dott. Bonapace**:

автоматичний капсульний наповнювач, здатний виготовляти до 3000 капсул на 1 год, призначений для дозування різних продуктів в одну капсулу, роторний таблетпрес для R&D-лабораторій і випуску невеликих виробничих партій і турбо-емульгатор для фармацевтичної продукції.

Крім того, відвідувачів зацікавили рішення для вторинного пакування та рішення для закінчення ліній. Marchesini Group продемонструвала дві високошвидкісні горизонтальні картонажні машини безперервної дії: перша – **MA 260** – з простою зміною форматних частин, а також із двома магазинами для більш легкої і точної подачі продукту та інструкції в середину пачки, а друга – **MA 200** – для пакування виробів у дуже великі коробки. Та-

кож були представлені в роботі дві машини автоматичного нанесення етикетки виробництва підрозділу Neri, одна з них – **BL-A525CW** – з інтегрованим блоком динамічного зважування і перевірки пачок. **BL-A415S** є більш компактною машиною для автоматичного нанесення етикетки, що дозволяє об'єднувати кілька функцій в одній машині (T&T і контроль першого відкриття). Обидва рішення призначені для функціоналу Track&Trace, автоматичного нанесення віньєтки та/або етикеток контролю першого відкриття на пачках за високої швидкості виробництва.

Ще одним нововведенням став моноблок, що об'єднує напівавтоматичну машину пакування в короба та палетизатор, оснащений найсучаснішим роботом (X-Fly) з паралельною архітектурою. Це засвідчує прихильність Marchesini Group до досліджень і розробки нетрадиційних роботизованих рішень. ■



www.marchesini.com





Практичний погляд на запобігання пилоутворенню в процесі виробництва твердих лікарських форм

Компанія «ІНЖЕНІУМ ГРУП» спеціалізується на розробці усіх видів проєктної документації для фармацевтичних, біотехнологічних, ветеринарних та медичних виробництв. Серед проєктів, які ми найчастіше розробляємо, – ділянки з виготовлення твердих лікарських форм (ТЛФ), зокрема таблеток, капсул, гранул, драже та ін. У нашому доробку є проєкти як багатоцільових, так і виділених виробництв, які успішно пройшли експертизу на відповідність вимогам GMP, уже побудовані та випускають продукцію.

Анна Сергієнко,
інженер-проєктувальник
«ІНЖЕНІУМ ГРУП»

Залежно від фізико-хімічних властивостей компонентів лікарського засобу змінюються підходи до технологічного процесу, організації виробництва, вибору обладнання, методів очищення тощо. Про-

блемою виробництва ТЛФ є пилоутворення на етапах зважування, подрібнення, просіювання, змішування, таблетування/капсулювання тощо. Окрім того, пилоутворення можливе під час проведення допоміжних опера-

цій (завантаження/вивантаження компонентів), навіть у процесі очищення обладнання та приміщень. Пил, що утворюється при цьому, легко переноситься повітрям, персоналом і осідає на поверхнях, що становить небезпеку для якості продукції та здоров'я працівників.

У даному матеріалі ми розберемось, як ще на етапі проектування враховувати небезпеку пилоутворення, і запропонуємо рішення з усунення шкідливого впливу пилу.

До чого може призвести неконтрольоване пилотвиділення під час виробництва ТЛФ?

По-перше, деякі субстанції є токсичними, а отже, їхній пил негативно впливає на здоров'я персоналу (алергічні реакції, шкірні та респіраторні захворювання тощо).

По-друге, пилоутворення безпосередньо спричиняє підвищення ризику перехресної контамінації, що впливає на якість лікарського засобу і становить небезпеку для пацієнтів.

По-третє, неконтрольоване накопичення пилу та аерозолів може утворювати вибухонебезпечну суміш.

Окрім того, неконтрольований викид в атмосферне повітря пилової суміші може призвести до забруднення довкілля.

Настанова МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» встановлює принципи і правила Належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів, у тому числі містить вимоги щодо запобігання перехресній контамінації та неконтрольованого поширення пилу під час виробництва лікарських препаратів. Такі вимоги є обов'язковими до виконання, у тому числі під час реконструкції/модернізації та будівництва нових фармацевтичних підприємств/дільниць, тому їх суворо

дотримуються наші спеціалісти на всіх етапах проектування.

Основні технічні та організаційні заходи щодо контролю ризиків перехресної контамінації та поширення фармацевтичного пилу

Спершу спеціалісти нашої компанії проводять аналіз діючих і допоміжних речовин щодо їхнього токсичного впливу на організм людини та оцінюють показники пожежо- і вибухонебезпечки речовин і сумішей на їхній основі.

Наступним кроком є розробка програми виробництва. Вона дозволяє проаналізувати, яким буде характер подальшого виробництва – моно-, виділенням або багатоцільовим.

Після детальної оцінки властивостей компонентів та висновків із програми наша команда обирає комплекс необхідних заходів, які стосуються:

Організації приміщень

- Організація виділеного виробництва для випуску певного продукту або виробництва методом окремих партій, що дозволяє **унеможливити ризики перехресної контамінації**. За необхідності одночасного виробництва препаратів, до складу яких входять різні АФІ, для приміщень, де виконуються технологічні операції з можливим виділенням пилу, ухвалюються відповідні технічні рішення.

Обладнання

- При проектуванні виробництва ТЛФ перевагу віддають вибору обладнання, яке забезпечує проведення процесу закритого типу. Для цього використовують комплексні системи обробки та передачі напівпродукту з однієї стадії технологічного процесу на іншу.
- У разі використання високо-токсичних АФІ ми застосовує-



Система для збору порошку від виробника PAT Group. Конструкція попереджає утворення пилу, втрату сировини та забруднення довкілля. Підходить для роботи із BIG-BAG контейнерами

мо ізолятори, пневматичні/вакуумні системи транспортування та системи типу «безкінечний рукав» (continuous liner system або Safeport Transfer Bag).

- Виробниче обладнання, використання якого пов'язане з ризиком викидів пилу, оснащені відповідними пристроями для локалізації та/або видалення цих викидів, що розташовуються поруч із джерелами небезпеки. Це досягається організацією зон з односпрямованим потоком підготовленого повітря та/або місцевих відсмоктувачів. У процесі проектування наші спеціалісти визначають місця пилотвиділення та проводять переговори із постачальниками обладнання щодо організації місцевих фіксованих витяжок, вбудованих у його конструктив.
- При проектуванні виробництв, на яких планують використовувати речовини з вибухо- і пожежонебезпечними властивостями, обов'язковим є розрахунок катего-

рій приміщень і зон за вибухопожежною небезпекою. Згідно з результатами отриманих розрахунків спеціалісти обирають обладнання у відповідному вибухозахищеному виконанні.

- Також поширеним рішенням є використання систем очищення на місці (CIP) або автоматичних мийних станцій із розділенням зони завантаження забруднених контейнерів/інструментів тощо та вивантаження очищених.



Мийка для бінів від виробника PAT Group. Ополіскування та мийка відбувається одразу зсередини і зовні контейнера. Має дві двері із системою блокування для розділення «брудної» і «чистої» зони

Системи HVAC

- Ризики небажаних перетоків фармацевтичного пилу з повітрям вирішуються завдяки каскадам перепадів тиску, що запобігає поширенню пилу в межах дільниці. Одним із варіантів виконання є організація тамбур-шлюзів на вході до приміщення, де відбуваються процеси з максимальним пиловиділенням. Такі тамбур-шлюзи забезпечують додаткове перевдягання персоналу (за необхідності), внаслідок чого знижу-

ється ризик перенесення часток пилу персоналом. Окрім того, вони виконують функцію захисту «чистого приміщення» і запобігають перехресному забрудненню між двома сусідніми зонами технологічних операцій при виборі певного принципу організації перепадів тиску – bubble/sink/cascade.

- Під час розробки концепції системи HVAC ми враховуємо рекомендації, викладені у керівництві ISPE Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC). У разі проведення відкритих або частково закритих технологічних процесів рециркуляція для приміщень із високим ризиком пилоутворення не передбачена. Що вищий рівень захисту технологічного обладнання обрано, то більша можливість знизити енергоспоживання у системі шляхом повторного використання повітря в системі HVAC. Тобто спеціалісти розраховують енергетичний баланс, щоб система працювала в максимально ефективному режимі та забезпечувала необхідну концентрацію часток в «чистому приміщенні».
- Безпосередньо на виході з приміщень із високим виділенням пилу встановлюють фільтри певного ступеня очищення з можливістю їхньої швидкої та легкої заміни. Це дозволяє унеможливити відкладення пилу на внутрішніх стінках повітропроводів.
- В окремих випадках при роботі з токсичними субстанціями в проєкті може бути передбачено використання системи Bag-in-Bag-out. Це безпечний і надійний метод видалення забруднених фільтрів, які використовують для очищення повітря у небезпечних середовищах. Завдяки цій системі персо-

нал захищений від прямого контакту з небезпечними забрудненнями під час заміни фільтра.

- Доцільно проводити моніторинг повітря, аби переконатися, що заходи з контролю поширення пилу є ефективними та безпечними.

Персонал

Окремо виділяють правила поводження персоналу, який може бути найбільшим джерелом контамінації. Оскільки людський фактор є вагомим під час оцінювання ризиків, необхідно проводити постійне навчання персоналу правил поведінки у виробничих зонах, давати інструкції щодо перевдягання, захисту вантажів, які переміщуються, та належного очищення. Дуже важливими є постійний контроль на знання таких інструкцій і правильність поводження на виробництві.

Отже, при виробництві ТЛФ важливо не тільки створити відповідні санітарні умови, що забезпечать мікробіологічну чистоту продукції, але й використати ефективні технічні рішення та вжити заходів для контролюваного виділення пилу з метою захисту продукції від перехресної контамінації. ▣



ТОВ «ІНЖЕНІУМ ГРУП»

07400, Україна, м. Бровари,
вул. Гагаріна, 16, оф. 47-48
Тел.: +38 (067) 576-05-07
info@engeniум.pro



@engeniум.pro



Ваша компанія є виробником фармацевтичної продукції?

І ви шукаєте економічне та компактне ручне рішення з можливістю серіалізації та/або агрегації вашої продукції? В такому випадку ми маємо для вас оптимальне рішення.

РІШЕННЯ TRACK & TRACE ВІД РІВНЯ 2 ДО РІВНЯ 4



ПЗ ТА РОБОЧІ СТАНЦІЇ ДЛЯ TRACK & TRACE



Компанія SEA Vision пропонує повний спектр рішень для Track & Trace: від ручних та напіваавтоматичних робочих станцій до програмних систем Track & Trace для автоматичних пакувальних ліній.

Roll To Roll, Feeder та Scanlite – це три можливі рішення з нашого портфоліо ручних та напіваавтоматичних робочих станцій для Track & Trace, які виконують:

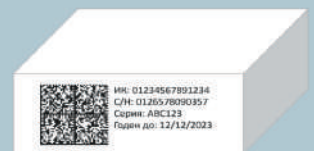
- серіалізацію рулонів етикеток ПОЗА лінією
- серіалізацію несформованих пачок ПОЗА лінією
- операції з нанесення кодів на пачки, їх агрегацію та введення в обіг.

Декілька локальних інсталяцій: ми працюємо на фармацевтичних майданчиках в Україні. Контактуйте з нашою командою, щоб дізнатися, як інші фармацевтичні компанії досягли швидкого впровадження систем маркування лікарських засобів у відповідності до вимог регулятора.

Контактуйте з нашим відділом продажів, щоб призначити зустріч:

Тел +39 366 646 1816 | +38 044 5905156

ВІДПОВІДНІСТЬ EMVO ТА CRPT



Чому варто обрати SEA Vision?



Понад 25 років досвіду

Повний комплект рішень T&T від Рівня 2 до Рівня 4, відповідність вимогам EMVO та CRPT



Вже декілька клієнтів в Україні встановили наші станції та системи на своїх виробничих майданчиках



Інженери, що задіяні у сервісній підтримці розмовляють італійською, англійською та російською





Гнучкість, масштабованість та точність на ринку пристроїв для інгаляцій. Технологія MG2 підкоряє групу компаній Aenova Group – проєкт на заводі в Мюнстері (Münster)

На одному з важливих ринків у Європі, (Німеччина) MG2 завоювала довіру однієї з найбільших європейських контрактних дослідно-виробничих компаній (CDMO), виробничі майданчики якої роташовані в Німеччині, Ірландії, Італії, Румунії, Швейцарії та США.

Aenova Group розширює свою міжнародну присутність, пропонуючи рішення від одного постачальника відповідно до потреб клієнта. Завод компанії в **Мюнстері** розширює портфоліо своїх новітніх продуктів за рахунок випуску сильнодіючих препаратів, що містять **активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) в низьких дозах, у формі поро-**

шку для інгаляцій, надаючи послуги від розробки продукта, випуску партій для клінічних досліджень та комерційних партій продукції для кінцевих ринків.

Партнерство з цією важливою компанією дало MG2 можливість довести своє **технологічне лідерство**. Насправді MG2 надала клієнту машину для промислового наповнення капсул, яка здатна ви-



Компанія

Aenova Group

Продукція

Тверді та м'які лікарські форми, стерильні препарати, м'які желатинові капсули

Кількість співробітників

> 4300

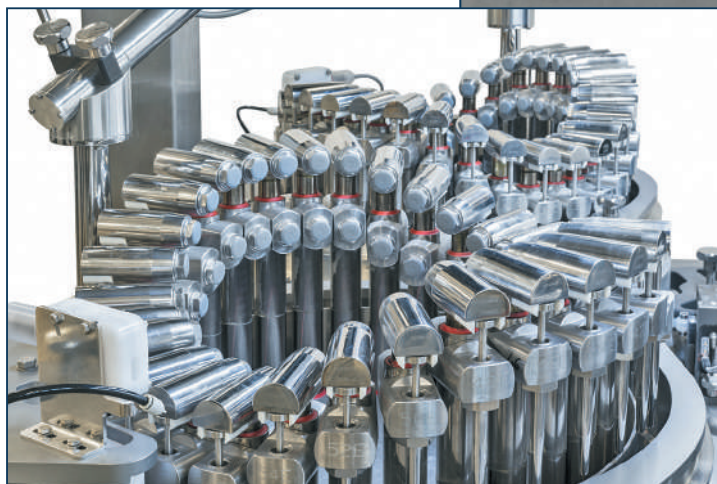
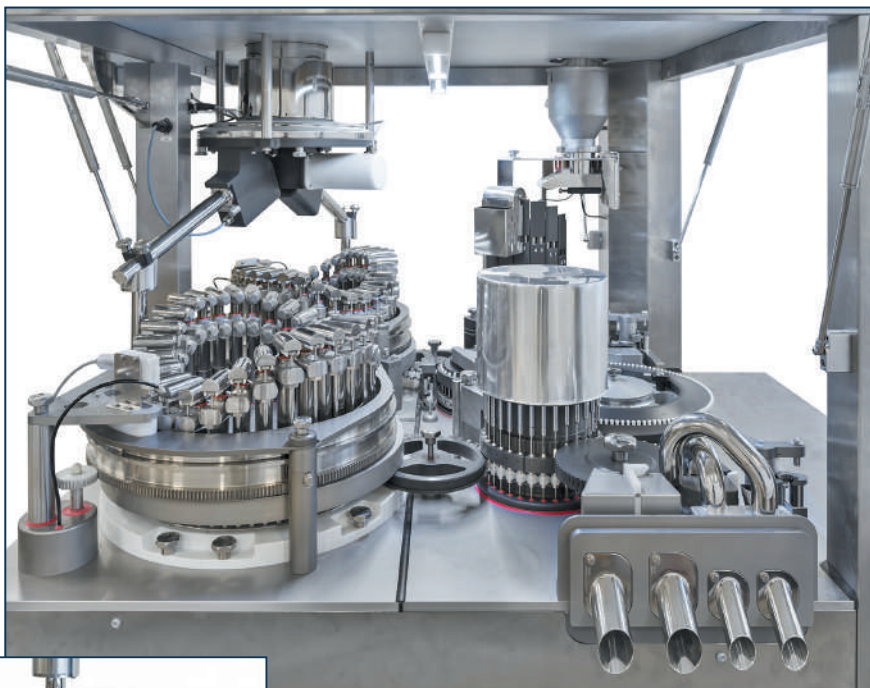
Головний офіс

Штарнберг, Німеччина

Вебсайт

www.aenova-group.com

робляти цей спеціальний лікарський засіб для інгаляцій без компресії та пошкодження під дією всмоктування вакуумом. Ключовими технологічними перевагами стали наявність як модуля дозування порошку, здатного дозувати продукт порціями **від 5 до 40 мг, так і сучасної на 100% інтегрованої в процес системи MultiNETT для контролю чистої маси кожної наповненої капсули.** Ця система, запроваджена більш ніж 10 років тому, забезпечила лідерство компанії MG2 на ринку завдяки стабільності та точності дозування, а також точності визначення маси.



На заводі компанії Aenova Group в Мюнстері встановлено машину для наповнення капсул моделі **PLANETA 200**, що має швидкість наповнення 100 000 капсул на 1 год з можливістю її подальшого збільшення до 200 000 капсул на 1 год. Завдяки **модульності** наповнювача капсул клієнт із часом зможе інтегрувати додаткові дозувальні пристрої, що дозволить





комбінувати різні лікарські форми, наприклад, пелети і порошки, таблетки і пелети та їхні різні поєднання.

Для німецької контрактної дослідно-виробничої компанії розробка та запуск промислового виробництва фармацевтичного продукту для інгаляцій були важливим клієнтським проєктом, і MG2 стала надійним партнером у запуску продукту в промислове виробництво.

Це стало можливим з огляду на досвід технічних співробітників у фармацевтичній галузі, а також завдяки **Pharma Zone**, флагману робочої моделі MG2, яка інтегрує технологічні можливості виробництва в масштабах **як лабораторних пробних, так і промислових партій** у приміщеннях, що відповідають **стандартам фармацевтичного виробництва**.

Pharma Zone дозволяє виконувати **пробне дозування** ще на етапі **ухвалення рішення**, до купівлі машини, а після придбання технології – під час стадії монтажу обладнання, яка необхідна для запуску реального виробництва.

У конкретному випадку компанії Aenova Group в Мюнстері техніч-

ні спеціалісти MG2 в галузі фарми надали цінну підтримку на етапі монтажу і в процесі розробки продукту шляхом проведення тестів із порівнювальними порошками, що дозволило клієнту зберегти багато часу.

Цей досвід дав можливість замовнику провести важливе порівняння, а також продемонструвати різносторонність пропозиції MG2 з підтримки клієнтів – починаючи з проєктування виробничої лінії до поставок унікальних технологічних рішень та надання послуг, які пропонує сервісний департамент технічної підтримки (Technical Support Service Department).

Обидва партнери планують продовжити успішне співробітництво, завдяки чому буде можливо поєднати знання, здобуті за рахунок досвіду проєктування та відповідності стандартам GMP, з метою поліпшення здоров'я пацієнтів у всьому світі. Наступним важливим кроком стане установка різнобічної та гнучкої машини моделі FlexaLAB для наповнення капсул для проведення науково-дослідних робіт (R&D). ■

Про компанію MG2

Машини для наповнення капсул та пакувальні технології
Заснована у 1966 р.
компанія MG2 наразі є світовим лідером в галузі проєктування та виробництва пакувального і технологічного обладнання для підприємств фармацевтичної, косметичної та харчової галузей промисловості. Компанія працює на міжнародних ринках, незмінно пропонує індивідуалізований підхід та рішення з урахуванням конкретних вимог інноваційних проєктів клієнтів – як підприємств «Великої Фарми», так і невеликих лабораторій. Більш детальна інформація представлена на сайті www.mg2.it та на сторінках MG2 в соціальних мережах [LinkedIn](#), [Facebook](#) та [YouTube](#).



MG2 
Keeping ahead for you

MG2 S.r.l.

Via del Savena, 18
40065 Pianoro (BO) – Italy
Phone: +39 051 4694111
sales@mg2.it



Офіційний представник в Україні: ТОВ «Михаил Курако»

Україна, 01001, м. Київ,
вул. Лютеранська, 3, оф. 11
Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04),
факс: +380 (44) 270-56-17
www.kurako.com
kurako@kurako.com





Коефіцієнт варіації розміру і щільності пелет і коефіцієнт кореляції об'єму та щільності пелет як дескриптори варіабельності товщини оболонки й мікроструктури

Вивільнення АФІ з окремо взятої пелети залежить від архітектури та мікроструктури пелети, і в тому числі від товщини оболонки, згідно з рецептурою та процесом виробництва пелет.

Основна мета даного дослідження – охарактеризувати варіабельність товщини оболонки та мікроструктури пелет шляхом оцінки фізичних властивостей одиничних пелет.

Матеріали та методи

Досліджено пелети омепразолу з кишковорозчинним покриттям виробництва компаній Union Quimico Pharmaceuticals SA (UQUIFA, Іспанія), Laboratorios Liconsa SA (Lab. Liconsa, Іспанія), Teva Pharma SLU (Teva, Іспанія) та Nosch Labs Private Ltd. (Nosch Labs, Індія).

Діаметр пелет визначено за допомогою мікроскопії. Масу пелет вираховано із застосуванням модифікованого рівняння закону Стокса на підставі часу седиментації окремо взятої пелети.

Розгорнуту інформацію щодо матеріалів та методів дослідження наведено за посиланням наприкінці публікації.

Результати

Вимірювання розміру та швидкості осідання 90 пелет із кишковорозчинним покриттям проведено для визначення середнього ді-

метра, площі поверхні, об'єму, щільності та маси кожної окремої пелети.

На основі вимірювань 90 пелет від кожного виробника визначено стандартне відхилення (S.D.), коефіцієнт варіації (C.V.) зазначених вище характеристик (таблиця), а також розподіл пелет за діаметром (рис. 1) і щільністю (рис. 2).

Графік зіставлення щільності та діаметра пелет проілюстрував, що окремо взяті пелети зі співставним розміром можуть мати доволі різну щільність (рис. 3).

Зв'язок між об'ємом і щільністю 90 пелет від кожного виробника було охарактеризовано за допомогою лінійної регресії та коефіцієнта детермінації (R^2) (рис. 4). Показано зниження R^2 у такій послідовності: Teva (0,73) > Lab. Liconsa (0,41) > UQUIFA $\approx$ Nosch Labs (0,27).

Обговорення

Когорта пелет, вкритих кишковорозчинною оболонкою, – це сукупність пелет, які були виготовлені одночасно та в однаковий спосіб.

Розподіл за діаметром та щільністю кінцевих пелет із кишковорозчинним покриттям обумовлений розподілом за діаметром і щільністю стартових ядер, складом шару покриття, типом обладнання та умовами нанесення оболонки, включаючи тривалість самого процесу.

Розмах розміру пелет, що були виготовлені шляхом нанесення оболонки у псевдозрідженому шарі, зростає у міру збільшення тривалості процесу нанесення покриття. Якщо щільність оболонки та ядра відрізняється, то C.V. щільності пелет також підвищується.

Отже, мінливість товщини покриття всередині когорти вкритих пелет можна опосередковано припустити на основі C.V. розміру і щільності. Це означає збільшення різниці в розмірах між середньою та найменшою або найбільшою товщиною оболонки, або підвищення C.V.

Співвідношення об'єму і щільності пелет в одній когорті можна використати для оцінки сталості або однорідності мікроструктури пелет із покриттям у цій когорті.

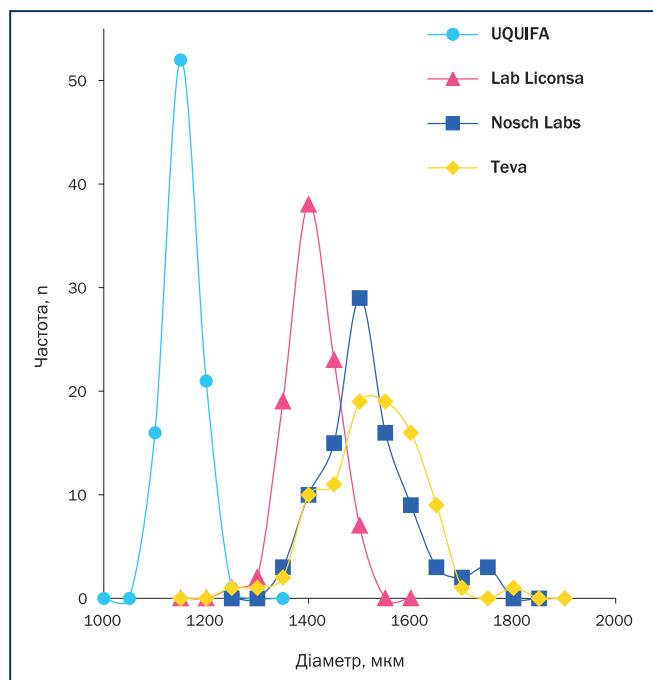


Рис. 1. Розподіл пелет різних виробників за діаметром

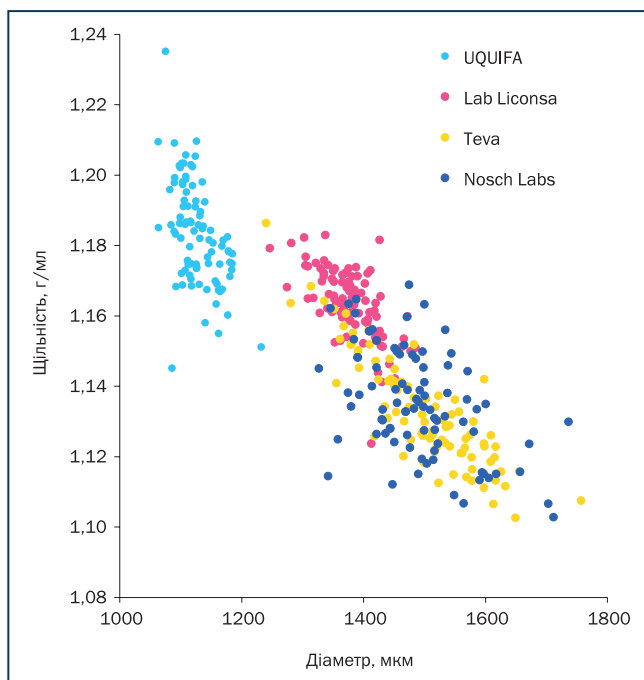


Рис. 3. Графік зіставлення щільності та діаметра пелет від різних виробників

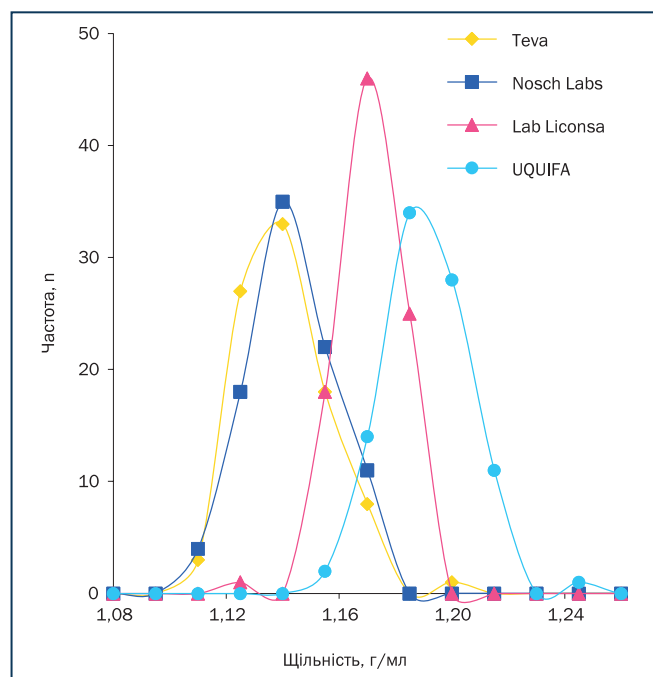


Рис. 2. Розподіл пелет різних виробників за щільністю

Для коефіцієнта детермінації нижчі значення вказують на більшу мінливість щільності пелет за того самого об'єму. Отже, нижчі значення коефіцієнта детермінації свідчать про непостійну або змінну мікроструктуру пелет.

Висновки

Низка фізичних характеристик пелет із кишковорозчинним покриттям, включаючи розмір, площу поверхні, об'єм, щільність і масу, а також їхня мінливість були відносно просто визначені за допомогою вимірювання розміру одиничних пелет та часу седиментації за модифікованим рівнянням закону Стокса.

Коефіцієнт варіації розміру та щільності пелет з оболонкою, а також коефіцієнт кореляції об'єму та щільності запропоновано використовувати як непрямі дескриптори товщини оболонки і мінливості мікроструктури. ■

Цитувати цей матеріал як:

Mohylyuk V., Yerkhova A., Katynska M., Sirko V., Patel K. Effect of Elevate pH on the Commercial Enteric-Coated Omeprazole Pellets Resistance: Patent Review and Multisource Generics Comparison. AAPS Pharm Sci Tech. 2021; 22 (5). doi: 10.1208/s12249-021-02038-2.



За повним текстом публікації можна звернутись до

Валентин Могилюк,

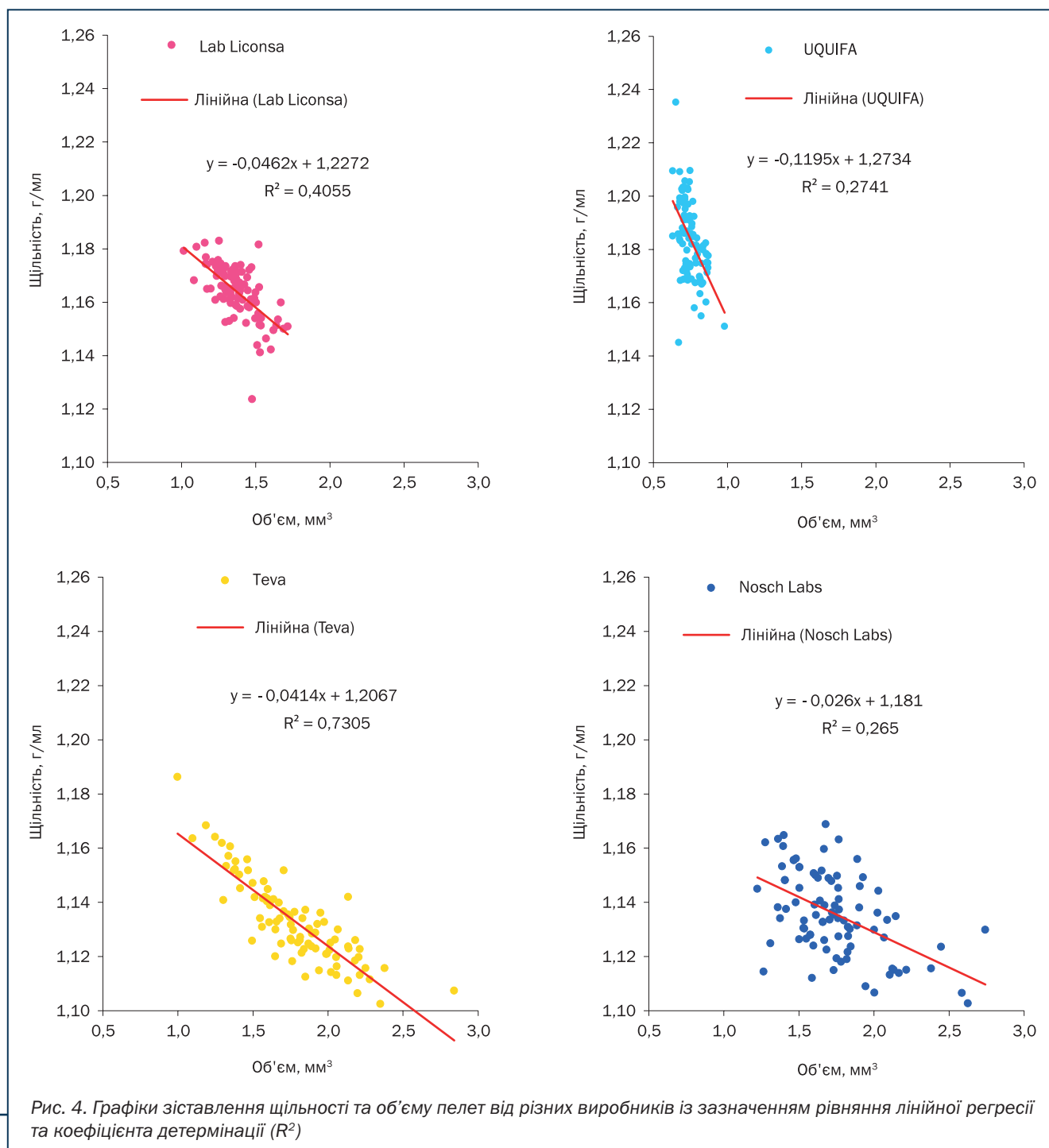
к. фарм. н.

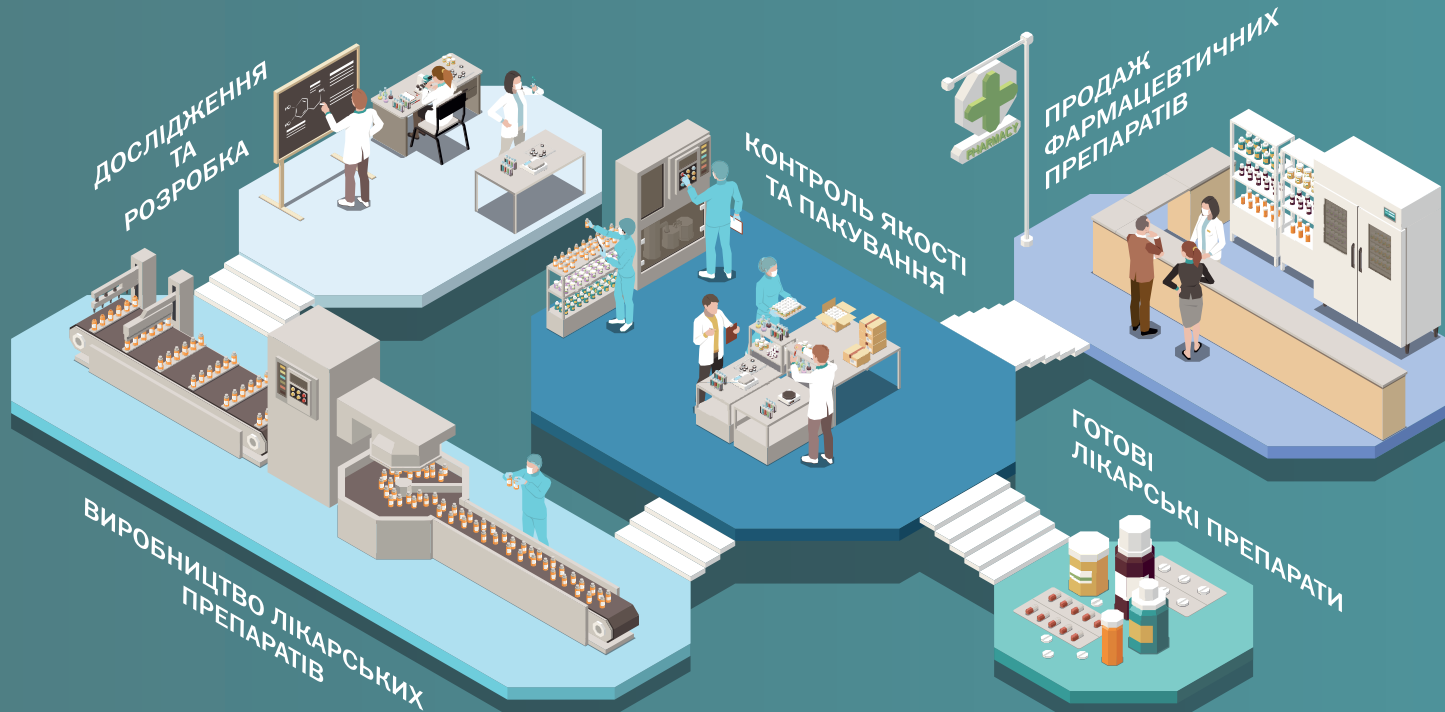
Valentyn.Mohylyuk@gmail.com



Таблиця. Характеристики пелет від різних виробників (n = 90)

Характеристика	Lab. Liconsa			Teva			UQUIFA			Nosch Labs		
	Av.	S.D.	C.V., %	Av.	S.D.	C.V., %	Av.	S.D.	C.V., %	Av.	S.D.	C.V., %
Діаметр, мкм	1379,3	46,6	3,4	1498,8	91,0	6,1	1127,5	31,8	2,8	1488,3	82,6	5,6
Поверхнева площа, мм ²	5,98	0,40	6,7	7,08	0,85	12,0	3,99	0,23	5,7	6,98	0,79	11,3
Об'єм, мм ³	1,38	0,14	10,1	1,78	0,32	17,9	0,75	0,06	8,6	1,74	0,30	17,2
Маса, мг	1,60	0,15	9,6	2,01	0,26	12,9	0,89	0,07	8,0	1,98	0,33	16,5
Щільність, г/мл	1,164	0,010	0,9	1,133	0,015	1,4	1,184	0,015	1,2	1,136	0,015	1,3





Як підтримувати розробку та виробництво лікарських засобів у нових реаліях

Фармацевтична галузь є однією з найважливіших для економіки кожної країни. Під час Першої та Другої світових воєн у фармацевтичній галузі були періоди розвитку і відбулось багато визначних подій. Варто пригадати лише відкриття сульфаніаміду та пеніциліну в період між двома світовими війнами, що стало початком виробництва й розповсюдження ліків.

Розглядаючи ситуацію, в якій зараз перебуває українська фармацевтична галузь, та з огляду на історію становлення і розвитку фармринку, треба зауважити, що за жодних обставин не можна повністю зупиняти роботу. Навпаки, важливо зосередитись на розвитку інвестицій та інновацій, оскільки це значною мірою впливатиме на відновлення і розвиток країни в майбутньому.

Українські виробники мають забезпечувати населення якісними та доступними ліками за будь-яких обставин. Проаналізувавши список препаратів, яких наразі гостро потребують українці, можна зробити висновок, що вітчизняній

фармі потрібно більше ефективних та доступних аналогів лікарських засобів-блокбастерів.

Сьогодні більше поговоримо про тверді форми ліків, оскільки вони найбільш зручні у використанні й мають стабільний попит у споживачів.

Будь-який продукт повинен пройти певний шлях від розробки до реалізації, кожен процес важливий для кінцевого результату та напряму, впливає на вартість і якість продукту.

Все починається з вибору та оцінки продукту, далі йде важливий етап пошуку та оцінки необхідних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і матеріалів. На цьому етапі дуже цінним ресурсом є час, від якого залежить старт R&D-процесів. Сам R&D-процес є основою проекту, потім відбуваються масштабування технології in-house або її трансфер на виробництво, дослідження стабільності лікарського засобу, його біоеквівалентності, підготовка до реєстрації та отримання реєстраційного посвідчення на продукт.

Фактори, які визначають життєвий цикл продукту, – це ініціація, якість і вартість проекту.

Ініціація проекту

Більшість виробників мають свої способи пошуку та оцінки тих продуктів, які зможуть гідно доповнити продуктовий портфель компанії. На підставі даних або результатів звітів відповідних установ можна розділити продукти на сегменти великого, середнього і малого обсягів продажу. До сегмента великого об'єму зазвичай відносять препарати для лікування серцево-судинних, цереброваскулярних, ортопедичних захворювань, цукрового діабету, антибактеріальні засоби тощо. Представниками цього сегмента найчастіше є препарати-блокбастери, які, попри високу вартість, затребувані серед споживачів. Аналоги ліків-блокбастерів необхідно випускати швидко, і є досить багато охочих це робити, тому що завдяки популярності продукту та обсягів його продажу компанія отримуватиме не тільки економічну перевагу, а й набуватиме популярності. Зазвичай для досягнення такого результату фармацевтичному виробнику треба мати

досвідчену R&D-команду, ресурси для швидкої підготовки проєкту та час, який є найважливішим ресурсом. Саме ліків цього сегмента нині бракує найбільше, і це великий поштовх для українських виробників – створювати аналоги для їхнього безперебійного постачання в аптечні заклади України.

Сегмент середнього і малого обсягів продажу представляють препарати для лікування психічних, гінекологічних захворювань, сечогінні засоби тощо. Обсяги продажу цих препаратів порівняно з таким великим сегментом відрізняються, але невеликим фармацевтичним компаніям варто зосередитись на одному-двох напрямках і працювати над розробкою та виробництвом нових лікарських препаратів в обраних категоріях.

Якість продукту

Якість препаратів залежить від дизайну проєкту. Візьмемо за приклад лікарські засоби у твердій формі – таблетки. Основні фактори, що впливають на вибір АФІ та плану розробки рецептур, серед яких оцінка ризику АФІ, є ключовою ланкою перед лабораторним дослідженням, контролем домішок АФІ, форми кристалів, розміру частинок тощо. Це впливатиме на стабільність таблетованих продуктів, їхнє розчинення *in vitro*, вивільнення, а також на результати дослідження біоеквівалентності.

Наразі все більше країн і фармацевтичних виробників приєднуються та підтримують міжнародну організацію з гармонізації технічних вимог ICH. Вимоги країн до якості ліків будуть ставати тільки жорсткішими, а напрямком управління і вимоги Європи та США є прикладом і тенденцією, які дають можливість випускати якісні продукти не тільки всередині країни, а й виходити на міжнародний ринок.

Вартість

Фактори, що впливають на загальну вартість: вартість R&D-процесу, вартість АФІ, вартість виробництва.

Як розв'язати проблему собівартості та створити дійсно конкуренто-

спроможний продукт? Одними з найважливіших складових вартості R&D-етапу є ефективність розробки й час. Для вирішення питання щодо вартості АФІ необхідно швидко налагодити стабільне постачання та винайти економічно ефективну фармацевтичну субстанцію. Зазначимо, що в даних умовах це дійсно не просто, але реально. Вартість виробництва залежить від обсягу партії.

Отже, підвищення ефективності досліджень і розробок та можливість знаходити економічно ефективні АФІ є ключовими моментами у загальному контролі витрат.

На кожному з етапів є труднощі, які можуть сповільнювати процеси реалізації проєкту. Сьогодні для максимально швидкого розвитку доцільно віддавати деякі процеси на аутсорсинг.

Розглянемо декілька питань та варіанти їхнього вирішення.

- 1. Пошук і вибір АФІ.** Часозатратний етап у проєкті, який потребує чимало ресурсів та напряму впливає на вартість і якість продукту. Вирішенням даного питання може стати аутсорсинг. Доцільно делегувати пошук потрібної речовини з опцією ретельної перевірки його якості за необхідними параметрами відповідно до вимог, що висувуються до проєкту, а також із подальшою можливістю проведення аудиту виробництва та перевірки реєстраційного досьє для майбутньої реєстрації. Завдяки цьому досягається економія часу на пошук, переговори, відправку зразка субстанції для перевірки якості, затребування документів та організацію відправки товару. Також перевагами є фінансова економія, гарантована якість і швидкість початку науково-дослідницьких робіт.
- 2. Неможливість розробки лікарських засобів.** У багатьох фармацевтичних компаніях проєкти перебувають «на паузі» та чекають кращих часів. Це дуже прикро, але, як ми зазначали вище, зупинка розвитку української фармацевтичної галузі є неприпустимою.

Вирішити це питання можна і завдяки партнерству з контрактно-дослідницькими організаціями. Доцільно розглянути як варіанти готових технологій, так і розробку на замовлення.

Плюси: швидкість реалізації проєкту, вирішення питань щодо пошуку та придбання АФІ, трансфер технології у будь-яку країну світу. Також компанії можуть розглянути варіант розробки і виробництва, якщо наразі у неї немає можливості виробляти продукт на своєму підприємстві, а згодом зробити трансфер уже на свій виробничий майданчик. Завдяки цьому робота компанії не зупиняється, є можливість продовжувати забезпечувати країну якісними та доступними ліками і, звісно, підтримувати економіку України.

Сьогодні як ніколи важливими є співпраця та партнерство для досягнення найкращого результату. Наша команда протягом двох років активно співпрацює з українськими фармацевтичними виробниками і ми продовжимо допомагати їм, і надалі. Швидко знаходимо варіанти допомоги та пропонуємо лояльні умови співпраці задля спільного майбутнього. ■



Tianjin Holder Pharmaceutical Technology Co., Ltd.

KHP, Тяньцзінь, Hengze Industrial Park, будівля 6

Тел.: +86 222 821 9283

<http://holder-pharm.com/>

Генеральний директор:

Domy Wang

domywang@holder-pharm.com

Комерційний директор:

Діана Сальнікова

Тел.: +86 134 2625 5153

diana@holder-pharm.com



Ізолятор для контролю стерильності – невід'ємний компонент у фармацевтичному виробництві

У процесі пакування фармацевтичних продуктів особливу увагу приділяють стерильності. Ізолятор контролю стерильності призначений для перевірки чистоти та стерильності упакованих партій і підвищення безпеки виготовлених препаратів. Компанія Metall+Plastic пропонує STISO – рішення для контролю стерильності. Ізолятор STISO спроектований згідно з принципом Plug & Test («підключай та тестуй») для асептичних (STISO) та асептично-токсичних (STISotox) застосувань.

Універсальна модульна система

Завдяки модульній конструкції ізолятори для контролю стерильності виробництва компанії Metall+Plastic дуже просто адаптувати до вимог замовника. Ізоляторний бокс у стандартному виконанні оснащений чотирма портами портфеля. Також доступні бокси з двома та трьома рукавичними портами. Передавальний шлюз для матеріалу (МТС) може бути як з лівого, так і з правого боку боксу або з обох боків. Є можливість доукомплектувати бокс МТС згодом. Стандартне виконання шлюзу має два типорозміри. Працювати зі STISO можна тільки з одного боку, що робить його оптимальним рішенням для встановлення біля стіни з метою економії місця. Крім того, за допомогою STISO можна виготовляти і малі партії продукції.

Оптимальна ергономіка

Ергономічне виконання STISO виключає ризик шкідливого впливу на персонал, а також забезпечує комфортні робочі умови. Дослідження ергономіки було проведено спільно зі Scala Design (www.scala-design.de), результати якого імplementовані в дизайн ізолятора. Завдяки цьому панель оператора розташована на оптимальній висоті, повертається і має регульований кут нахилу. Також у машині достатньо місця для ніг оператора. При використанні ергономічного крісла, що повертається, можна працювати і в положенні сидючи. Оператор належним чином оцінить переваги завантажувального кошика та візка. Як додаткові опції пропонуються: моніторинг частинок, пробовідбірник повітря, насос для випробувань на стерильність і ваги.

НРТ-фільтр для асептично-токсичних застосувань

Використання таких високоактивних продуктів, як цитотоксичні речовини, стає все більш актуальним для «живих» вакцин, вірусів і бактерій. При роботі з токсичними субстанціями надзвичайно важливо захистити оператора та обумовити безпеку продукту. Це досягається завдяки використанню НРТ-фільтрів виробництва компанії



Відсутність залишкового H_2O_2 у випарнику

Система STISO створює так зване миттєве випаровування. За допомогою патентованого процесу DECOjet від компанії Metall+Plastic рідкий H_2O_2 набуває газоподібного стану. Перевагою цього є те, що роботи з обслуговування в зоні випаровування навряд чи знадобляться. Наявність залишкових продуктів можна визначити протягом пів року під час проведення запланованого технічного обслуговування.

Скорочення тривалості аерації та зменшення часу циклів

Крім ергономічного дизайну, ще однією перевагою STISO для оператора є короткий час циклів завдяки каталітичній вентиляції, яка гарантує дуже швидке видалення використаного для деконтамінації H_2O_2 . Система випаровування RGX збагачує попередньо кондиціоноване повітря-носії з H_2O_2 і вносить його до STISO. Завдяки каталітичній вентиляції системи виробництва компанії Metall+Plastic дозволяють досягти економії часу до декількох годин залежно від прогнозованої залишкової концентрації H_2O_2 , а також безперервної циркуляції повітря каталітичним конвертером, який поглинає H_2O_2 і постійно видаляє його в процесі роботи.

Вбудований пристрій GTS-WL для тестування рукавичок

Пристрої для тестування рукавичок системи STISO зручні для оператора. Вони вбудовані в корпус таким чином, щоб їх можна було легко використовувати. Інспекційні девайси розміщені в боковому відсіку ізолятора, їх можна оперативно налаштувати для роботи і швидко прибрати. Програмне забезпечення пристрою для тестування також інтегроване в HMI.

OPTIMA
GROUP

METALL+PLASTIC
Cleanroom Technology

Metall+Plastic (опціонально). Фільтри дозволяють відокремлювати частинки, що переносяться повітрям, від продукту. НРТ-фільтри класу H13 та H14 можуть бути використані за робочого обсягу близько 1300 м³/год. Фільтри мають невелику масу, що дозволяє персоналу їх легко змінювати, а пластиковий корпус може бути утилізований без залишку.

**Офіційний представник в Україні:
ТОВ «Михаил Курако»**

Україна, 01001, м. Київ,
вул. Лютеранська, 3, оф. 11
Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04),
факс: +380 (44) 270-56-17
www.kurako.com
kurako@kurako.com



METALL+PLASTIC GmbH
78315 Radolfzell-Stahringen,
Germany
info@metall-plastic.de
www.metall-plastic.com

Валерій Буб
Технічний спеціаліст відділу
продажів
Тел.: +49 7738 9280-66
Моб. тел.: +49 152 09205999
valerij.bub@metall-plastic.de

Порівняння фізичних властивостей гранул на основі Kollidon® SR, що отримані за технологією грануляції з високим зусиллям зсуву та технологією «увесь процес в одному котлі»



Торстен Агнеше¹, Торстен Цех¹, Фьоренцо Чембалі², Катерина Фунаро²,
Верена Гайзелхарт³, Джузі Монделлі²

¹ Європейська фармацевтична прикладна лабораторія, Pharma Solutions, BASF SE (Німеччина).

² Лабораторія з розробки виробничих процесів, IMA S.p.A. (Італія).

³ Відділ технічної підтримки країн Європи, Pharma Solutions, BASF SE (Німеччина).

Відповідальний автор: thorsten.cech@basf.com

Kollidon® SR

Матрицеутворювач, що забезпечує неперевершене сповільнене вивільнення

- Чудовий матрицеутворювач для використання в процесах прямого пресування
- Забезпечує постійне і надійне вивільнення лікарського засобу в усіх кишкових середовищах
- Надійний у застосуванні завдяки відмінним властивостям сипкості та пресованості

Наша сервісна пропозиція

Ми проводимо глибоку експертизу на усіх етапах виробництва твердих і рідких пероральних лікарських форм. Поєднання нашого широкого портфеля функціональних допоміжних речовин та експертного ноу-хау дозволяє виробникам створювати унікальні рецептури з доданою вартістю.

Більше інформації представлено на сайті:
www.pharma.basf.com

Для отримання зразків звертайтеся до нас на електронну адресу:
sales@tc-aurora.com

Вступ

Матричні рецептури на основі полівінілацетата (ПВА) добре відомі своєю властивістю забезпечувати надійне пролонговане сповільнення [1]. ПВА є основним компонентом допоміжної речовини, що використовують у процесі прямого пресування Kollidon® SR. Наявність таких негативних технологічних характеристик, як слабка пресованість, незадовільна сипкість або

низький вміст активної речовини, може призвести до необхідності використання таких процесів агломерування, як, наприклад, волога грануляція.

Для вирішення цієї задачі у фармацевтичній галузі зазвичай застосовують гранулятори з високим зусиллям зсуву (ГВЗЗ). Традиційні ГВЗЗ потребують наявності сушки псевдозрідженого шару для здійснення фінальної сушки грану-

Таблиця 1. Рецептури, які досліджували

Номер	Теофілін, %	Kollidon® SR, %	Ludipress® LCE, %	Магнію стеарат, %
1	40,00	59,50	–	0,50
2	40,00	34,75	24,75	0,50
3	40,00	24,75	34,75	0,50

Таблиця 2. Схема процесу грануляції з використанням системи ГВЗЗ

Об'єм ємності	3 л
Завантаження	500 г
Швидкість лопатевої мішалки	150 об/хв
Швидкість чопера	2200 об/хв
Тривалість процесу	15 хв
Просіювання	1,6 мм (вологе) 0,8 мм (сухе)
Тривалість сушки (на піддоні)	48 год

ляту. Технологія «увесь процес в одному котлі» (УПОК) дозволяє проводити грануляцію та сушку в одній ємності. Крім того, завдяки системам УПОК вдається мінімізувати запиленість і зменшити зусилля для очищення, що особливо важливо для процесів з використанням сильнодіючих активних речовин.

Мета роботи – вивчити вплив технологій ГВЗЗ та УПОК на властивості гранул на основі ПВА.

Матеріали та методи

Матеріали

Дослідження проводили з використанням таких матеріалів: порошок теофіліну 200 (Siegfried); Kollidon® SR і Ludipress® LCE (усі – виробництва компанії BASF).

Магнію стеарат (Baerlocher) застосовували як лубрикант.

Рецептура

Грануляцію проводили для трьох порошкових сумішей на основі Kollidon® SR, дві з яких у своєму складі також містили пороутворювач Ludipress® LCE (табл. 1).

Метод

Грануляцію здійснювали згідно зі схемами, наведеними в табл. 2 (ГВЗЗ) та в табл. 3 (УПОК).

Незалежно від застосованої технології кількість води, що додавали, становила близько 20% від маси кінцевого розміру партії. Воду додавали безперервно протягом 45 – 60 с.

Досліджували гранулометричний склад (ГС) усіх гранул, а потім спресованих у таблетки із зусиллям пресування 20 кН.

Грануляція

Гранулятор Р16 (Diosna) використовували як систему ГВЗЗ, а Roto Cube 60 (IMA S.p.A.) – для процесів грануляції УПОК.

Гранулометричний склад

Аналіз ГС проводили за допомогою набору сит AS 200 (Retsch) із розмірами перфорації у межах 90 – 1000 мкм (згідно з вимогами Європейської Фармакопеї). Дисперсійні властивості частинок описані функцією розподілу Розіна – Раммлера – Шперлінга – Беннета (RRSB).

Пресування

Пресування проводили із застосуванням однопуансонного таблетпреса ХР 1 (Korsch) із плоскоциліндричними пуансонами із фаскою діаметром 10 мм.

Міцність щодо розтягнення

Міцність таблеток щодо роздавлювання визначали за допомогою автоматичного тестера НТТМВІ12 FS (Kraemer). Отримані результати використовували для розрахунку міцності щодо розтягнення за рівнянням, наведеним на рис. 1.

Результати та обговорення

Візуальне порівняння агломератів свідчить про те, що незалежно від

$$\sigma = \frac{2 \cdot F_c}{\pi \cdot h \cdot d}$$

Рис. 1. σ : міцність щодо розтягнення (Н/мм²); F_c : міцність щодо роздавлювання (Н); h : висота таблетки (мм); d : діаметр (мм)

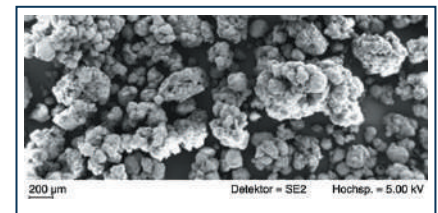


Рис. 2. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 1

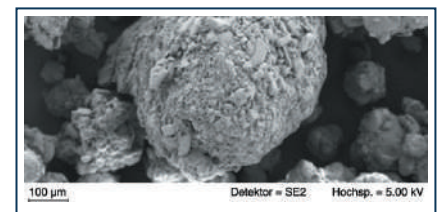


Рис. 3. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 2

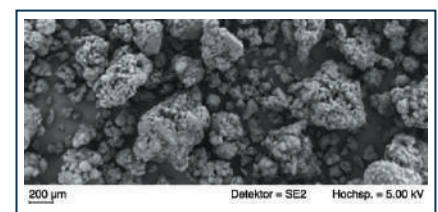


Рис. 4. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 3

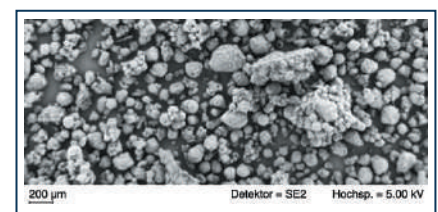


Рис. 5. РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 1

Таблиця 3. Схема процесу грануляції з використанням системи УПОК

Об'єм ємності	60 л
Завантаження	15 000 г
Швидкість лопатевої мішалки	125 об/хв
Швидкість чопера	1000 об/хв
Тривалість процесу	15 хв
Просіювання	0,8 мм (сухе)
Температура нагрівального кожуха	60 °C
Рівень вакууму	15 – 30 мБар
Тривалість сушки	90 – 180 хв

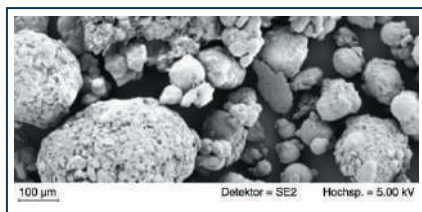


Рис. 6. РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 2

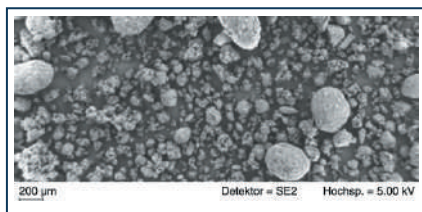


Рис. 7 РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 3

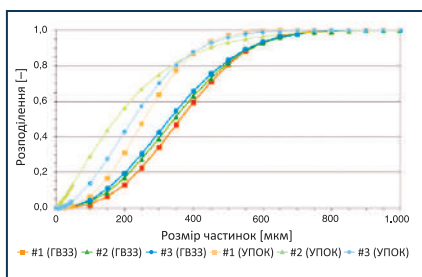


Рис. 8. ГС гранул, виготовлених за різними технологіями

складу рецептур частинки з більшими розмірами отримані із застосуванням ГВЗЗ (рис. 2 – 4) порівняно з гранулами УПОК (рис. 5 – 7).

Результати візуального порівняння підтверджені даними аналізу ГС (рис. 8). Механічне напруження, що виникає в процесі сушки УПОК внаслідок обертання лопатевої мішалки, призводить до підвищення вмісту дрібних частинок у кінцевому продук-

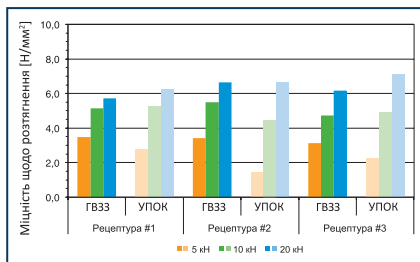


Рис. 9. Міцність щодо розтягнення таблеток, виготовлених з різними зусиллями пресування

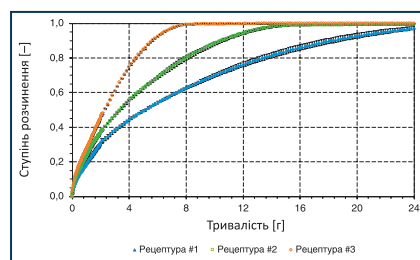


Рис. 10. Профілі розчинення таблеток, виготовлених шляхом пресування гранул ГВЗЗ при зусиллі пресування 20 кН

ті. Натомість сушка на піддоні дозволяє уникнути подрібнення гранул.

Важливо відмітити, що гранули всіх рецептур мали відмінну сипкість незалежно від ГС. Окрім цього, всім отриманим таблеткам була властива однакова міцність щодо розтягнення (рис. 9).

Характеристики розчинення таблеток також були доволі схожими. Незалежно від технології виготовлення профілі розчинення гранул ГВЗЗ (рис. 10) були подібні до таких гранул УПОК (рис. 11).

Незначне сповільнення швидкості розчинення спостерігали лише для таблеток на основі гранул рецептури № 1 УПОК, що не

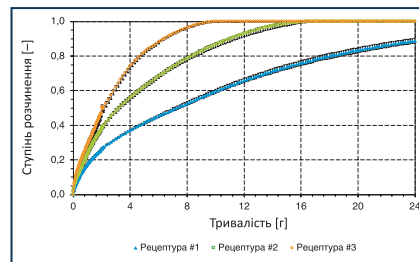


Рис. 11. Профілі розчинення таблеток, виготовлених шляхом пресування гранул УПОК при зусиллі пресування 20 кН

містила пороутворювач. Імовірно, це стало результатом більш низької пористості таблеток, що зазвичай відбувається під час пресування дрібніших частинок.

Висновок

Використання різних технологій грануляції сприяло утворенню агломератів, які були різними за міцністю і розмірами. У той же час усі отримані грануляти характеризувалися відмінними властивостями сипкості та пресованості. Отримані таблетки мали подібні характеристики розчинення і міцності щодо розтягнення.

Отже, Kollidon® SR показав себе надійним компонентом як для рецептур прямого пресування, так і для процесів вологої грануляції. ■



Література

Bühler V. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; 9th edition; 2008; BASF SE, Ludwigshafen, Germany.

ТОВ ТК «Аврора»

Україна, м. Київ, 04112,
вул. Дегтярівська, 62
Тел.: +380 44 594 8777
sales@tc-aurora.com
www.aurora-pharma.com



Аналітичне обладнання

- УФ-ВИД спектрофотометри
- ІЧ-Фур'є спектрометри
- спектрофлуориметри
- атомно-абсорбційні спектрометри
- іскрові атомно-емісійні спектрометри
- ІЗП-атомно-емісійні спектрометри
- ІЗП-мас-спектрометри
- газові хроматографи
- газові хромато-мас-спектрометри, в т.ч. тандемні (3Q)
- рідинні (в т.ч. іонні) хроматографи
- рідинні хромато-мас-спектрометри, в т.ч. тандемні (3Q, Q-TOF, IT-TOF)
- часопротіні мас-спектрометри з блоками MALDI
- атомно-силові мікроскопи
- системи аналітичного електрофорезу
- аналізатори загального вуглецю та азоту
- рентгенівські дифрактометри
- енергодисперсійні рентгенівські флуоресцентні спектрометри
- хвиледисперсійні рентгенівські флуоресцентні спектрометри
- диференціальні скануючі калориметри та DTG-аналізатори
- гранулометричні аналізатори
- аналітичні ваги, гравіметричні вологоміри
- твердоміри та обладнання для механічних випробувань матеріалів

**Генеральний дистриб'ютор
аналітичного обладнання SHIMADZU
в Україні та Республіці Молдова:**

ТОВ «ШимЮкрейн»

м. Київ, 01042, вул. Чигоріна 18,
офіс 428/429

Телефони/факси:

(044) 284-54-97;

(044) 284-24-85;

(044) 390-00-23.

E-mail: shimukraine@gmail.com

Website: www.shimadzu.com.ua

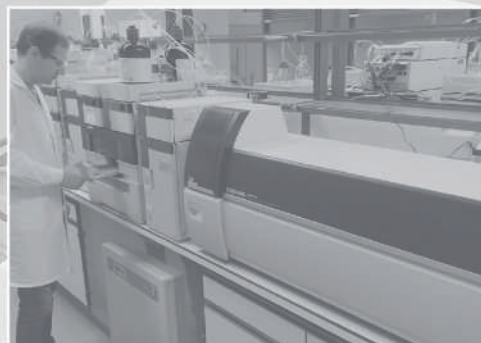




Рис. 1. Система Agilent для дослідження розчинності лікарських форм у складі: тестер розчинності Agilent 708-DS, станція пробовідбору Agilent 850-DS та спектрофотометр Agilent Cary 60 UV-Vis

Тестери для дослідження розчинності. Прості рішення складних питань від компанії Agilent

Тест «Розчинення» є одним із ключових методів визначення характеристик твердих лікарських форм. Дані про розчинність *in vitro* є дуже важливими в процесі розробки фармацевтичних засобів (R&D) для забезпечення відповідності генерика препарату порівняння, а також для контролю виробництва і визначення якості кожної партії.

Компанії, що здатні скоротити терміни розробки та якнайшвидше отримати схвалення експертних органів, мають найбільші шанси на успіх. Щоб залишатися лідером у галузі, необхідно досягти високої продуктивності, знизити витрати та відповідати нормативним вимогам. Ось чому при вирішенні аналітичних задач так важливо мати надійного партнера. Партнера з величезним світовим досвідом, який гарантуватиме найвищу якість продукції та її відповідність галузевим стандартам.

Комплексні рішення від компанії Agilent ґрунтуються на використанні передових технологій і дозволяють фармацевтичним компаніям першими вийти на ринок зі своїм новим препаратом. Прилади для дослідження розчинності лікарських форм повністю відповідають вимогам провідних світових фармакопей. На їхній основі легко створюються автоматизовані системи, що значно підвищують ефективність фармрозробки і зменшують вплив людського фактора.

Тестер Agilent 708-DS (рис. 1) відповідає специфікаціям USP Apparatus 1 (з кошиками) та USP Apparatus 2 (з лопатевими мішалками) і призначений для випробування таблеток, капсул та багатьох інших лікарських форм. Також він відповідає вимогам стандартів для USP Apparatus 5 (з лопатевою мішалкою над диском), USP Apparatus 6 (із циліндром, що обертається) і конфігу-

рацій для вивчення кінетики розчинення. Універсальна конструкція Agilent 708-DS дозволяє застосовувати посудини об'ємом від 100 мл до 2 л, а автоматична станція пробовідбору забезпечує швидке одержання зразків високої якості в ідентичних умовах.

Максимальна ефективність роботи

Конфігурацію системи створюють відповідно до потреб лабораторії замовника. Зазначимо, що багато операцій можна виконувати як вручну, так і в автоматичному режимі. Наприклад, вимірювання та підтримка температури у водяній бані завжди здійснюються за допомогою самого тестера розчинності, а температуру в кожній посудині можна визначати вручну за допомогою портативного зонда або автоматично (функція AutoTemp). Крім того, такі опе-

рації, як внесення лікарської форми, відбір проб, їхня фільтрація та проведення аналізу, а також документування всіх параметрів процесу можна проводити без участі оператора. Промивання системи здійснюється повністю автоматично, що звільняє час аналітика для виконання інших важливих завдань. Контроль часу є ключовим фактором від моменту введення лікарської форми до відбору та фільтрування проби адже:

- При відборі проб вручну оператор повинен контролювати час, швидко відбираючи пробу з кожної посудини в певний момент і в чітко визначеній позиції всередині посудини.
- Етап фільтрування також входить у вказаний вище інтервал часу $\pm 2\%$, оскільки по суті зупиняє процес розчинення. Відбір проб вручну, за яким іде процес фільтрування, також виконується вручну, вводиться додатковий важковідтворюваний фактор тривалості процесу розчинення.
- Особливо важко працювати вручну з методиками, для яких потрібні короткі інтервали між точками відбору проб.

Усі ці проблеми вирішуються завдяки застосуванню станції пробовідбору Agilent 850-DS, що підключається до тестера розчинності. Якщо метод передбачає заміну середовища, то цю операцію також легко здійснити за допомогою станції пробовідбору.

Лікарські форми пролонгованого вивільнення потребують відповідних методів проведення тестів та їхньої збільшеної тривалості. Автоматична система може функціонувати самостійно навіть в неробочий час, вносячи відфільтровані проби безпосередньо у віали для ВЕРХ із кришками. Це захищає проби від випаровування до прове-

дення аналізу і значно підвищує продуктивність роботи лабораторії.

Станцію пробовідбору Agilent 850-DS можна підключати до всіх типів приладів Agilent, а також до подібних тестерів багатьох інших виробників. Вона працює з різними середовищами, до складу яких можуть входити поверхнево-активні речовини. Проби можна збирати у стандартні пробірки в штативи або у віали для ВЕРХ, розміщені одразу в стандартних штативах рідинного хроматографа, а також у 96-лункові планшети. Є можливість проведення додаткової тонкої фільтрації крізь фільтрувальні мембрани Whatman™ із порами розміром 0,2; 0,45 чи 0,7 мкм. Штатив із відібраними у віали пробами можна одразу переставити в автосамплер рідинного хроматографа та почати аналіз послідовності.

Автоматизований аналіз у режимі онлайн

Тестер розчинності Agilent може бути поєднаний зі станцією пробовідбору й УФ-спектрофотометром Agilent Cary 60, що дозволяє створити повністю автоматичну онлайн-систему. Є мож-

ливість обладнати спектрофотометр 18-куветним тримачем або оптоволоконною системою.

За допомогою 18-куветного тримача до одного спектрофотометра в системі може бути включено два тестери розчинності, що вдвічі підвищує її продуктивність. Також у тримачі залишається дві вільні позиції для роботи зі спектрофотометром, що не пов'язана з тестом «Розчинення». Отже, це багатofункціональна система для автоматизованого дослідження розчинності або рутинної роботи зі спектрофотометром.

Оптоволоконний мультиплексор спектрофотометра Agilent Cary 60 дозволяє швидко переходити з однієї позиції на іншу та зчитувати дані кожні 45 с. Зонди розміщені в посудинах нерухомо. Немає перекачування рідини, практично відсутні рухомі частини, що значно подовжує термін життя системи та знижує витрати на її експлуатацію. Процедура очищення зондів простіша, ніж в інших випадках – їх потрібно тільки промити і протерти.

У систему з тестером розчинності Agilent можуть входити кошики та мішалки з тефлоновим покриттям, посуд із затемнено-



Рис. 2. Agilent BIO-DIS (USP Apparatus 3) зі станцією пробовідбору Agilent 850-DS



Рис. 3. Agilent 400-DS Dissolution Apparatus із вбудованою станцією пробовідбору та штативом для віал ВЕРХ

го скла, кришки для повного контролю випаровування, захисний екран DissoSHIELD для чутливих до світла препаратів і система відеоспостереження за процесом розчинення. Відеоспостереження DissoGUARD ідеально підходить для контролю правильності положення лікарських форм (у центрі посудини або зі зміщенням) та стану частинок, спостереження за розчиненням чутливих до світла препаратів, документування нетипової поведінки лікарських форм, що значно полегшує роботу з препаратом. Також система реєструє число обертів за 1 хв, центрування посудини щодо валу мішалки та інші важливі параметри.

Широкі можливості тестування з USP Apparatus 3 та Apparatus 7

Прилад Agilent BIO-DIS (рис. 2) із циліндром, що коливається (USP Apparatus 3), зазвичай використовують для кишковорозчинних лікарських форм з пролонгованим вивільненням, а також для капсул або гранул. Він складається із шести рядів посудин, у яких моделюють вивільнення субстанції в різних відділах травного тракту. Лікар-

ську форму поміщають у скляний циліндр, який із заданою циклічністю піднімається і опускається в посудину із середовищем. Згодом весь ряд циліндрів переміщується далі, до посудин з іншим значенням рН, імітуючи проходження лікарської форми травним трактом.

Для USP Apparatus 7 компанія Agilent пропонує два варіанти – традиційний Apparatus 7 з об'ємом середовища від 20 до 300 мл, а також тестер для особливо малих об'ємів середовища (від 3 до 12 мл) Agilent 400-DS (рис. 3). Ці тестери також складаються з рядів посудин із середовищем (від 6 до 12 рядів), в яких послідовно переміщуються тримачі з лікарською формою.

Створені вони спеціально для дослідження найновіших лікарських форм, таких як контактні лінзи, стенти, що містять лікарські препарати, а також осмотичні насоси, кардіостимулятори або підшкірні імпланти. Для таких лікарських форм важливий невеликий об'єм середовища розчинення, оскільки активний компонент у низькій концентрації вивільняється дуже повільно.

Apparatus 7 здійснює прямий контроль за рухом тримачів у посудинах, ступенем перемішування, може зберігати в пам'яті до 15 програм. Він зовні схожий на Agilent BIO-DIS, і його також можна підключати до автоматичної станції пробовідбору 850-DS. У приладі 400-DS для роботи з особливо малими об'ємами міститься вбудована станція пробовідбору зі штативом для віал ВЕРХ, що дозволяє зберігати зразки з мінімальним обсягом випаровування (менше ніж 0,2% за 24 год).

Окремо слід згадати інноваційну розробку останніх років Agilent NanoDis – систему, яка дозволяє тестувати розчинення препаратів, що містять наночастинки.

Програмне забезпечення (ПЗ) Agilent Dissolution Workstation дає можливість здійснювати комплексне управління декількома системами будь-якої конфігурації з одного ПК.

За допомогою зручного інтерфейсу ПЗ дозволяє створювати, змінювати, вилучати з пам'яті й архівувати будь-які методики розчинення та звіти випробувань. ПЗ відповідає вимогам 21 CFR Part 11, дозволяючи постійно записувати виконані операції і вести журнал аудиту змін методик чи зміни приладу. Для комп'ютерів з таким ПЗ передбачені підключення до спільної мережі, централізована обробка та зберігання результатів.

Компанія Agilent постійно працює над забезпеченням ідеальної точності, високої ефективності функціонування своїх систем та їхньої відповідності всім регуляторним вимогам. Автоматизація процесів є основою майбутнього. І це майбутнє вже настало.

Компанія Agilent – ваш надійний партнер у вирішенні аналітичних задач. ■



Agilent

Authorized
Distributor



Офіційний дистриб'ютор Agilent в Україні – ТОВ «АЛСІ-ХРОМ»

Україна, 01042, м. Київ,
вул. Джона Маккейна, 22/1, оф. 70
Тел.: +38 (044) 521 95 40,
гаряча лінія сервісної підтримки
0 800 40 11 22 (безкоштовно)
lab@alsichrom.com
www.alsichrom.com



ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

15 років

90+

випусків журналу

70+

спеціальних репортажів з міжнародних виставок

50+

інтерв'ю з лідерами думок галузі

20+

конференцій про світові тенденції технологій та виробництва

10K+

підписників – галузевих спеціалістів

ДЯКУЄМО, ЩО З НАМИ!

TO BE CONTINUED...



WWW.PROMOBOZ.COM



WWW.CP-CHEM.COM



cpchem.com




#promoboz #cpchem



4 дні інновацій та стійкості у виробничих процесах

Міжнародна виставка PHARMINTECH by IPACK-IMA відкрила свої двері для спеціалістів з пакування для фармацевтичної, нутрицевтичної, косметичної та біотехнологічної галузей

Інновації та стійкість на промисловому і виробничому рівнях – це вже не просто тренд останніх років, а унікальна бізнес-екосистема

Ступінь очікування заходу IPACK-IMA, в рамках якого з 3 по 6 травня 2022 р. в Мілані (Італія) проводилася виставка PHARMINTECH by IPACK-IMA, підтверджують цифри: більш ніж 1160 експонентів, а також понад

25 спеціалізованих конференцій та мітапів протягом 4 днів. Перевагою цього заходу є демонстрація повного технологічного ланцюжка з урахуванням сучасних тенденцій не тільки від італійських, але й від компаній зі світовим ім'ям. Довгоочікуване та

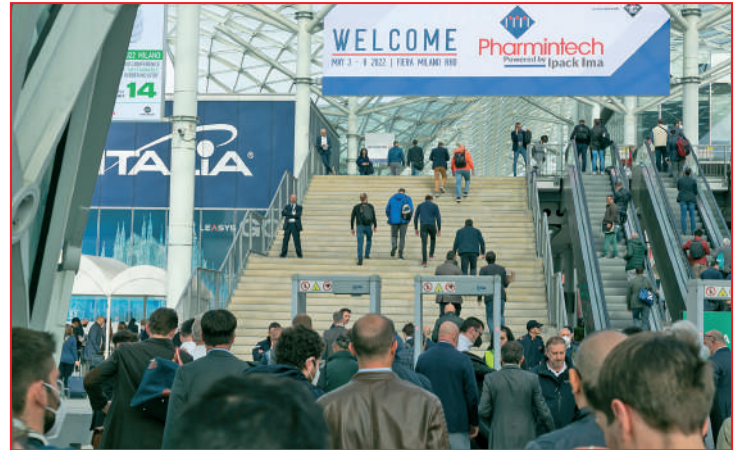
дуже потрібне повернення виставки для всіх, хто хоче більше знати про інновації у пакувальній сфері.

Для відвідувачів IPACK-IMA організатори підготували інтенсивну й насичену програму, що допоможе їм розвинути навіть щойно народжену бізнес-ідею завдяки представленим виробничим технологіям та сучасним інноваціям. Як і завжди, фокус PHARMINTECH by IPACK-IMA був зосереджений на технологіях пакуван-



Valerio Soli, президент IPACK-IMA:

«Методи пакування останнього покоління та передові системи переробки і пакування фармацевтичної продукції, споживчих, промислових товарів та товарів тривалого користування – все це представлено на PHARMINTECH by IPACK-IMA».



PHARMINTECH by IPACK-IMA – це:

- Технології – охоплює всі етапи ланцюжка поставок, від виробництва до технологій, пакувальних матеріалів і послуг з високою доданою вартістю.
- Інновації – досвід і ноу-хау в сфері обробки, переробки, розробки продуктів, управління даними, регулювання та упаковки.
- Спільнота – місце зустрічі спеціалістів усього ланцюжка поставок, що зустрічаються та співпрацюють з представниками міжнародних компаній.

ня, «чистих приміщеннях», первинному пакуванні та матеріалах, цифрових і автоматизованих рішеннях для хімічної та фармацевтичної галузей промисловості.

Цьогорічними експонентами виставки стали такі відомі компанії-лідери, як AGIERRE, Antares Vision Group, Axomatic, B&D Italia, Bausch+Stroebel, Belimed Life Science, Cavanna, CEIA, Comecer, Cosmec, CMPPharma, DELFIN, DIOSNA, DOTT. BONAPACE, DUMEK, Glatt, ELLAB, F.P.S. FOOD AND PHARMA SYSTEMS, Freund Vector, FRYMAKORUMA, GEA Group, I HOLLAND, IMA Group, KÖRBER PHARMA, LAST Technology, Marchesini Group, MG2, Omas Tecnosistemi, OPTIMA Pharma, PQE Group, SEA Vision, STERILINE,

STILMAS, TECNINOX, Uhlmann, Universal Pack і багато інших, що спеціалізуються на рішеннях для фармацевтичної та косметичної галузей промисловості. Кожна з них представила ексклюзивну техніку, обладнання і новітні рішення. Оскільки від минулого івенту вже пройшло три роки, то всі готувалися досить відповідально, виявляючи неймовірну творчу насагу, креативність та натхнення. Компанія Marchesini Group продемонструвала широкий спектр машин і послуг для фармацевтичної промисловості, а також свої останні інновації в сфері надійності і прогресу, досягнутого в робототехніці. У співпраці з партнером Eucap, стартапом з Болонського університету, Marchesini Group нещодавно розробила рішення з використанням



Maria Grazia Preda з колегами, компанія SEA Vision

штучного інтелекту і показала, як він може бути залучений до процесів переміщення фармацевтичних продуктів за допомогою роботів, а також для полегшення ідентифікації та транспортування будь-яких продуктів під час пакування.

SEA Vision представила нові рішення для процесів серіалізації й агрегації, що дозволяють керувати всіма рівнями згідно зі стандартами ANSI/ISA 95: від 0-го до 4-го, а також до 5-го – рівня взаємодії з місцевим регуляторним органом. Крім того, відвідувачі виставки

мали можливість дізнатися більше про системи візуального контролю, призначені для перевірки продуктів та їхньої упаковки, починаючи від контролю кодів і символів і закінчуючи формою, кольорами та багатьма іншими параметрами.

Також привернув увагу відвідувачів виставки стенд IMA Group, що об'єднав підрозділи IMA Active, IMA Life, IMA BFB, COMADIS і PERFECT PACK, які презентували свої новітні технології та розробки. На виставці були представлені: машина для наповнення капсул ADAPTA 50 від IMA Active, ротаційна система для нане-

сення етикеток Sensitive AV від IMA Life, пакувальна машина STICK 360 від Perfect Pack, а також машина для наповнення туб C1290 від Comadis. Також увагу відвідувачів привернули корпоративні проекти IMA Zero та IMA Digital.

Виставка PHARMINTECH by IPACK-IMA вчоргове стала простором для демонстрації рішень, пов'язаних із технологічними і пакувальними лініями та оптимізацією внутрішніх логістичних і виробничих процесів. Саме завдяки синергії світу штучного інтелекту, цифрових технологій та звичних пакувальних рішень Pharmintech є одним з найочікуваніших заходів і важливим центром, де спеціалісти фармацевтичної промисловості пізнають світ досліджень, а також зустрічаються з постачальниками передових технологій і рішень.

Більше фото та відгуків учасників заходу можна знайти за посиланням:



Цікаво? Слідкуйте за анонсами наступної виставки PHARMINTECH by IPACK-IMA. 



Валерій Буб (праворуч) з колегою, компанія METALL+PLASTIC, входить до складу OPTIMA Group



Massimo Volta, компанія IMA Group



World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceuticals and Pharmaceutical Technology

У Роттердамі (Нідерланди) у виставковому центрі АНОУ, відомому широкому загалу завдяки Євробаченню, 28–31 березня 2022 р. пройшов 13-й Всесвітній з'їзд з фармації, біофармації та фармацевтичних технологій (World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceuticals and Pharmaceutical Technology¹, який скорочено прийнято називати PBP). Попередні з'їзди були проведені у Будапешті (1995), Парижі (1998), Берліні (2000), Флоренції (2002), Женеві (2006), Барселоні (2008), Валлетті (Мальта, 2010), Стамбулі (2012), Лісабоні (2014), Глазго (2016) і Гренаді (2018). Через пандемію COVID-19 захід не відбувся у Відні у 2020 р. та пройшов віртуально у 2021-му.

Для наукової фармацевтичної та споріднених фармацевтичних

спільнот цей з'їзд є найважливішою щорічною подією загальноєвропейського масштабу, який підтримують багато національних фармацевтичних спілок/товариств Європи. Зокрема, цього року до складу організаторів увійшли Italian Association of Pharmaceutical Technology and Law, International Society of Drug Delivery Science and Technology (Франція) та International Association for Pharmaceutical Technology (Німеччина), а сам з'їзд відбувся за підтримки фармацевтичних товариств Великобританії, Естонії, Фінляндії, Угорщини, Італії, Польщі, Іспанії, Словенії та Австрії. До заходу також виявили інтерес фармацевтичні компанії, виробники фармацевтичного обладнання та допоміжних речовин, контрактні виробники-розробники (CDMO), представники фахових наукових

видань тощо. За значущістю у світовому масштабі PBP поступається хіба що AAPS PHARMSCI 360² – щорічному заходу, проходить у США під егідою Американської асоціації фармацевтичних науковців (AAPS).

Відкриваючи з'їзд, організатори повідомили, що участь у ньому беруть делегати з різних закладів із 37 країн світу, та наголосили, що цього року, на жаль, через війну жодного представника від України не буде. Виказавши свою підтримку народу нашої країни, організатори висловили сподівання, що наступного року українські делегати зможуть долучитись до роботи даного заходу.

¹<https://www.worldmeeting.org/home/>

²<https://www.aaps.org/pharmsci/annual-meeting>



Традиційно в передостанній день з'їзду була організована фуршет-вечеря, що передбачала неформальне спілкування та нові знайомства. Цьогоріч вона відбулась у World Trade Center Rotterdam³

Завдяки з'їзду можна швидко відслідкувати прогрес у найбільш актуальних наукових сферах, порівняти та відкоригувати напрямки наукової діяльності, провести дискусії на певні теми, налагодити наукові та ділові зв'язки та загалом, так би мовити, «звірити годинники». Цьогоріч доповіді авторитетних науковців на пленарних сесіях були присвячені таким питанням: рецептури вакцин, біоподібних лікарських засобів та їхня клінічна і неклінічна розробка, погано розчинні активні фармацевтичні інгредієнти та підвищення їхньої біодоступності, методи доставки нуклеотидів та білкових структур, наночастки, назальні, дермальні, трансдермальні, пероральні та інноваційні системи доставки АФІ, роль мікробіоти у пероральній біодоступності, вушний, очний та легеневий шляхи доставки АФІ, фармацевтичне виробництво та інжині-



Зруйнований бомбардуванням Роттердам у 1940 р.⁴



Білий дім у Роттердамі (Witte Huis), збудований у 1898 р., був найвищою офісною будівлею в Європі і однією з небагатьох споруд у центрі міста, що вціліли після бомбардування 14 травня 1940 р. під час Другої світової війни⁵

³https://en.wikipedia.org/wiki/Beurs-World_Trade_Center

⁴<https://en.wikipedia.org/wiki/Rotterdam>

⁵[https://nl.wikipedia.org/wiki/Witte_Huis_\(Rotterdam\)](https://nl.wikipedia.org/wiki/Witte_Huis_(Rotterdam))



Інсталяція на підтримку України на фоні Witte Huis

ринг, безперервне виробництво та процесні аналітичні технології (PAT), 3D-друк тощо.

Окрім декількох паралельних пленарних сесій, важливою складовою цього заходу є «ярмарок ідей», який було реалізовано через постерні/стендові доповіді. Це дає змогу доповідачам публічно протестувати ідею та отримати результати експериментальних досліджень на здатність витримувати критику, тому багато постерів презентували аспіранти, які становили більшість серед загальної кількості делегатів. Іншу частину постерів з науковими, експериментальними та прикладними рішеннями представили компанії – виробники фармацевтичних допоміжних речовин або фармацевтичного обладнання для ознайомлення зі своєю продукцією членів наукового та фахового фармацевтичного середовища. З метою просування послуг у сфері розробки, налагодження контактів із представниками фармацевтичної індустрії та компліментарними науковими устано-

вами свої постери презентували CDMO та університетські наукові групи (чим, власне, займався і я).

Перекоаний, що наступного разу в роботі з'їзду візьмуть участь делегати з різних закладів та організацій України. Зазначу, що вартість участі в даному заході для студентів, науковців і галузевих фахівців-делегатів становила EUR 520, 840 та 2090 відповідно і була приблизно на 20% нижчою для членів усіх товариств-учасників та додатково ще близько на 10% нижчою за умови бронювання за 2 міс.

Через пандемію COVID-19 свій приїзд на попередній з'їзд у Відні мені довелося скасувати, а участь у цьому заході я планував, як завжди, майже за пів року. Але через військову агресію росії проти України й активність у перші тижні війни нашої маленької української діаспори у Північній Ірландії на підтримку України я збирався відмінити поїздку. Так сталося, що через низку заздалегідь спланованих ділових зустрічей я мав поїхати у це службове

відрадження, а ви тепер можете читати цей короткий постерліз.

До цього мені ніколи не доводилось бути у Роттердамі. Перше, що кинулося в очі ще на залізничному вокзалі, – це вражаюча модерна архітектура та дуже комфортна і з розумом інтегрована система муніципального транспорту, мостів, велосипедних та автомобільних доріг.

На свій сором, тільки тут я дізнався, що під час Другої світової війни Роттердам було майже вщент зруйновано внаслідок авіаційних бомбардувань фашистського Люфтваффе.

Сьогодні я мрію, що після нашої перемоги Харків, Маріуполь, Чернігів та інші міста України постануть із попелу наче фенікс, як це зробив свого часу Роттердам. І щиро вдячний всім, хто наближає цей час. Слава Україні! ■

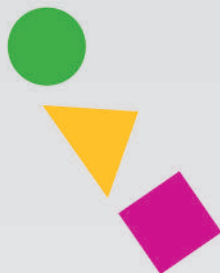
Валентин Могилюк,
к. фарм. н.



Valentyn.Mohilyuk@gmail.com



Виходячи за межі звичайного бачення



Починаючи з 1995 року компанія SEA Vision була провідним інноватором в сфері розробки та впровадження інспекційних систем для підприємств фармацевтичної галузі. За задумом, з метою забезпечення оригінальних рішень проблемних питань, наші безпечні та динамічні системи, в основі яких лежать надійні та потужні базові елементи, розроблялися на довгострокову перспективу з урахуванням їх еволюції.

Сьогодні ми розширюємо наші традиційні рішення в сфері машинного бачення, включаючи в них серіалізацію та елементи "Фарма 4.0" - шляхом інтеграції сучасних технологій, таких як інфрачервона спектроскопія, лазерна абсорбція, та алгоритмів для можливостей поєднання штучного інтелекту з особливою увагою на нейромережі, граничні обчислення та глибоку аналітику.

Можливість надання послуг в усьому світі, таких як віддалена допомога або допомога на місці, консультування, інжиніринг та SLA, забезпечуються обширним портфоліо сучасних програмних рішень, які виходять за межі звичайного бачення.

Візуальна
інспекція
та інструменти PAT

Пакет програмного
забезпечення
"Фарма 4.0"

Серіалізація
та
агрегація



SEAVISION

SEA Vision Headquarters | Pavia (PV) Italy
tel +39 0382 529576 | www.seavision-group.com

Долучайся

Іди за мною

Туди, де відбуваються події

DOMINA
MASTER OF TABLETING



Ласкаво прошу на мою землю. Місце, де ідеї втілюються в реальність, де складне стає простим, а бажання перетворюються на результат. Відкрийте для себе дійсне значення таблетування. Дізнайтесь, як стати Майстром.

IMA  **ACTIVE**
Solid Dose Solutions

domina.ima.it

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