

Стор. 8

Pharma 4.0.
Серіалізація,
агрегація,
Track&Trace

Стор. 16

Системи перевірки.
Штучний інтелект
Роботизоване обладнання

Стор. 30

Тверді
лікарські форми —
інновації та
найкращі кейси

№ 4 (103)

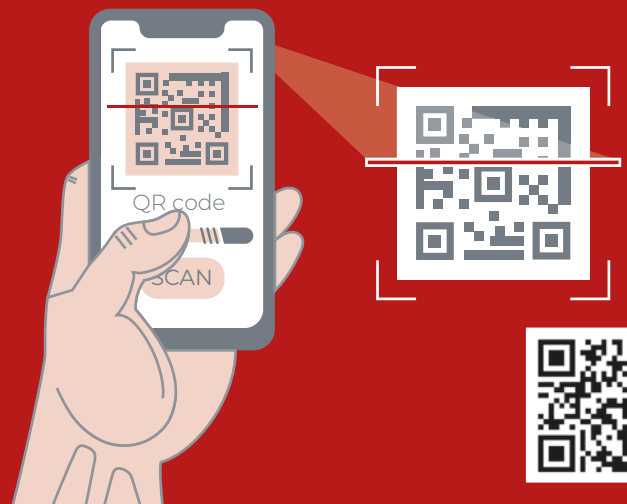
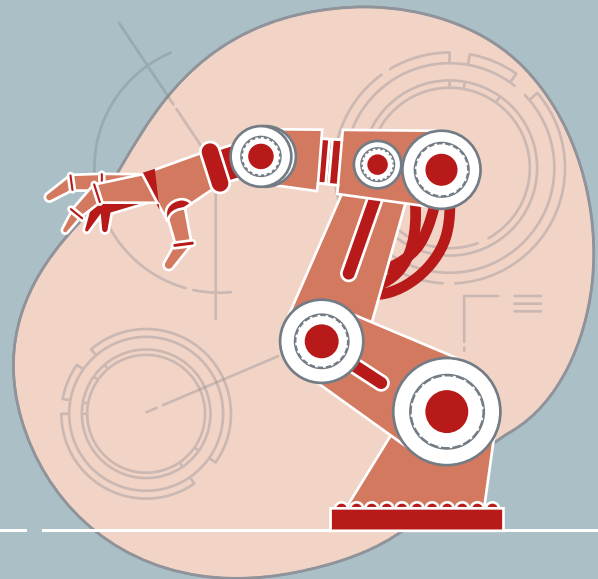
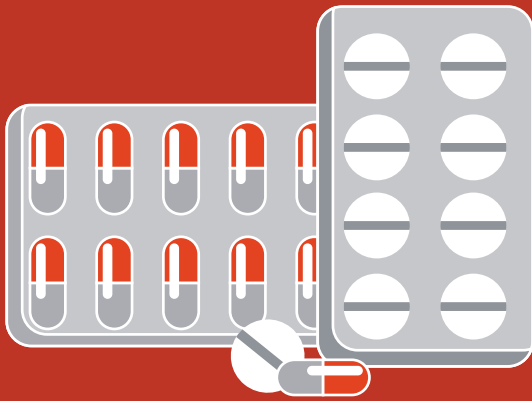
ГРУДЕНЬ

2024

www.promoboz.com

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review





MARCHESINI
GROUP



TO OUR EXTRAORDINARY
FUTURE

Наша незвичайна подорож у світ автоматичних машин і упаковки почалася 50 років тому.

Завдяки нашому ентузіазму, сміливості та практичному підходу ми пустили міцне коріння у Пакувальній Долині, поділяючи нашу пристрась по всьому світу.

Цього року ми відзначаємо важливу віху у швидкозмінному, взаємопов'язаному світі, який дедалі більше вимагає універсальності, інновацій та відповідальності.

Наше майбутнє складатиметься з нових викликів, нових світів, які потрібно досліджувати, та нових рішень, які маємо знайти.

Ми готові до нашого завтрашнього дня, керуючись нашими цінностями та готові надихатися.

Разом, як завжди.

Досконалість у виробництві ТЛФ.

Розробки за межами ваших очікувань!

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

№ 4 (103) 2024

4 Key Sections and Articles of # 4 (103) 2024

Від редактора

6 Ще один рік випробувань та надій для фармацевтичної галузі України.
Світлана Гавриленко

Pharma 4.0. Серіалізація, агрегація, Track&Trace

8 Головні пріоритети на 2025 рік для кожного спеціаліста фармацевтичної галузі. Трансформуйте свою фармацевтичну діяльність за допомогою SATT PLATFORM®.
SoftGroup

10 Застосування технології блокчейну у фармацевтичній промисловості

Виробниче та технологічне обладнання

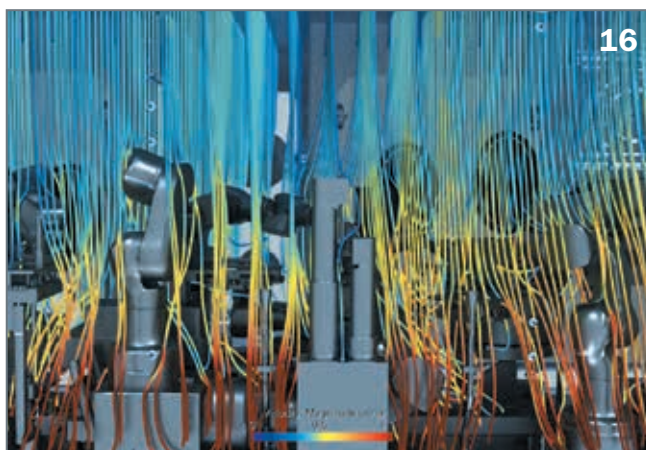
16 Застосування методів обчислювальної гідродинаміки (CFD) у бар'єрних технологіях.
*G. Guidi, компанія IMA LIFE,
S. Annoni, компанія HPE Group*

23 **Marchesini Group**
відзначила 50 років своєї діяльності

26 Рішення від компанії **Shinva Medical:**
поєднання професіоналізму, європейських стандартів та надійної сервісної підтримки



6



16



10



23



26



30

Тема номера: тверді лікарські форми

- 30** Таблетки з покриттям — як отримати найкращі результати від самого початку виробництва. **L.B. Bohle**
- 33** Порівняння підходів до організації виробництва твердих лікарських форм з групою токсичності субстанції ОЕВ 4 та 5 – 6. **ENGENIUM GROUP**
- 36** Вплив складу сумішей мікрокристалічної целюлози та безводного кальцію фосфату в різних пропорціях на компактування та структурно-механічні властивості таблеток. **Валентин Могиліук, Arturs Paulausks, Oskars Radzins, Līga Lauberte, Leading Research Group, Faculty of Pharmacy, Rīga Stradiņš University**



46

Аналітичний контроль

- 46** Вирішення проблем розділення піків у фармацевтичних лабораторіях: порівняння двох методів рециркуляційної хроматографії. **«Хімлаборреактив»**
- Тенденції у фармгалузі**
- 50** Щорічний звіт CPPI 2024 «Тенденції та інсайти у секторі доставки ліків з точки зору пристроїв»
- 54** Майбутнє виробництва: співпраця людей і машин

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ

Pharmaceutical Industry Review

Грудень № 4 (103) 2024

Журнал

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 17289-6059 ПР
від 17.12.2010 р.

Засновник

ТОВ «Агенція професійної
інформації»

Головна редакторка

Світлана Гавриленко

Директорка з маркетингу та реклами

Оксана Боровик

Радниця головної редакторки

Галина Зерова,
канд. біол. наук, МДА

Операційна директорка

Юлія Лотарєва

Дизайнерка і верстальниця

Надія Василенко

Підписано до друку 02.12.2024. Формат 60x90/8.
Ум. друк. арк. 7,00. Обл.-вид. арк. 6,05.
Зам. № 7490.

Віддруковано ВД «Академперіодика» НАН України,
01024, м. Київ, вул. Терещенківська, 4.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 544 від 27.07.2001.

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.

Тел.: +38 (063) 446-35-89
www.promoboz.com
office@promoboz.com



www.promoboz.com



Key Sections and Articles #4 (103) 2024

EDITORIAL

6 Another year of challenges and hopes for Ukraine's pharmaceutical industry. *Svitlana Havrylenko*

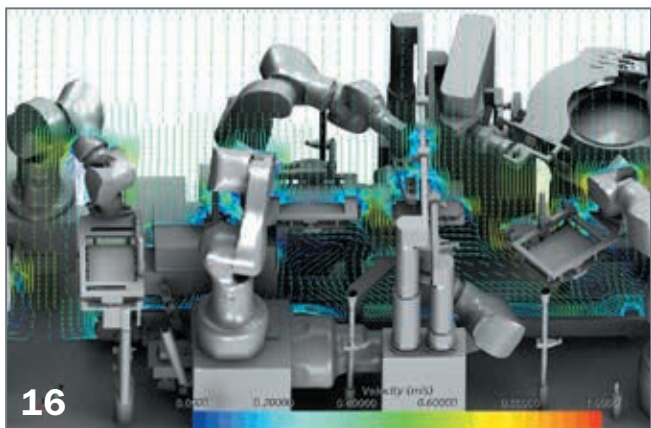


30

PHARMA 4.0, SERIALIZATION, AGGREGATION, TRACK & TRACE

8 Top priorities for 2025 for every pharma professional. Transform your pharmaceutical operations with SATT PLATFORM®. **SoftGroup**

10 Application of blockchain technology in the pharmaceutical industry



16

PRODUCTION AND TECHNOLOGICAL EQUIPMENT

16 Computational Fluid Dynamics (CFD) methods in barrier technology. *G. Guidi, IMA LIFE, S. Annoni, HPE Group*

23 **Marchesini Group** celebrates 50 years of excellence

26 Solutions from **Shinva Medical**: Combining professionalism, European standards, and reliable service support



23

COVER STORY: Solid Dosage Forms

30 Coating tablets — getting the best results from the start. New lab coater offers greater flexibility. **L.B. Bohle**

33 Comparing approaches to manufacturing solid dosage forms with toxicity levels OEB 4 and 5–6. **ENGENIUM GROUP**

36 The Effect of Microcrystalline Cellulose–CaHPO₄ Mixtures in Different Volume Ratios on the Compaction and Structural–Mechanical Properties of Tablets. *Valentyn Mohylyuk, Arturs Paulausks, Oskars Radzins, Liga Lauberte, Leading Research Group, Faculty of Pharmacy, Rīga Stradiņš University*



36

ANALYTICAL CONTROL

46 Solving peak separation issues in pharmaceutical laboratories: Comparing two methods of preparative chromatography. **Khimlaborreactyv LLC**



50

TRENDS IN THE PHARMA INDUSTRY

50 CPHI 2024 Annual Report: Trends and Insights in Drug Delivery Devices

54 The future of manufacturing: Collaboration between humans and machines

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)
- часопротітні мас-спектрометри з блоками MALDI
- атомно-силові мікроскопи
- системи аналітичного електрофорезу
- аналізатори загального вуглецю та азоту
- 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





<https://www.linkedin.com/in/svitlana-havrylenko-a3517345/>

Фармацевтична галузь України завжди була одним із ключових секторів, що забезпечує здоров'я нації, розвиваючи медичні рішення та задовольняючи внутрішні потреби. Однак протягом останніх років, із початком російського вторгнення в 2022 р., перед нею постали нові виклики та завдання. Те, що розпочиналося як черговий рік розвитку, перетворилося на боротьбу, адаптацію до нових умов і пошук можливостей для зростання на тлі тривалої загрози для державності.

Ще один рік випробувань та надій для фармацевтичної галузі України

Стан фармацевтичної галузі України з початком війни зазнав значних змін. Внаслідок військових дій на підприємствах виникли великі проблеми, зокрема перебої в постачанні сировини, руйнування виробничих потужностей та порушення логістичних ланцюжків, а також зниження інвестиційних можливостей. Окрім цього, залишаються невирішеними важливі питання щодо гармонізації вітчизняного законодавства та регуляторної співпраці з ЄС, адже євроінтеграція може забезпечити доступ до європейських ринків, відтак це сприятиме збільшенню експортного потенціалу та нових інвестицій у галузь, а також спонукатиме до приведення діяльності всіх українських виробництв до загальноєвропейських стандартів.

Відповідні органи вже виконали велику роботу для реалізації цих можливостей:

- Гармонізація вітчизняного законодавства з вимогами ЄС: адаптація нормативної бази до європейських стандартів.
- Створення єдиного органу державного контролю (ОДК): заплановано об'єднання функцій трьох існуючих регуляторних органів, що сприятиме спро-

щенню регулювання та підвищенню ефективності контролю.

- Розвиток локальних виробництв: передбачено створення індустріальних парків для виробництва фармацевтичної продукції, що відповідає європейським стандартам.
- Забезпечення стійкості та доступності ліків: запровадження системи верифікації препаратів (2D-кодування) до 2028 р.

Єдине, що стримує реалізацію всіх ініціатив держави, викладених в останній редакції Закону «Про лікарські засоби», це термін введення його в дію — 30 місяців після закінчення війни.

Разом з тим Україна активно співпрацює ЄС як член Альянсу критично важливих ліків (СМА), який координує зусилля, спрямовані на усунення дефіциту лікарських засобів у ЄС, підтримуючи локальні виробництва і забезпечуючи стратегічні резерви. Шість українських фармацевтичних компаній, серед яких Фармак, ФК «Дарниця», Корпорація «Артеріум», ТДВ «ІнтерХім», Biopharma Plasma, ТОВ «ФармХім», вже приєдналися





до СМА, що демонструє потенціал України як надійного партнера ЄС.

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 р. № 2469-IX офіційно подача всіх реєстраційних документів у форматі eCTD стане обов'язковою починаючи із серпня 2025 р. Це значно спростить взаємодію з європейськими регуляторами. Цього року ФК «Дарниця» вже стала першою в Україні компанією, що подала досє на державну реєстрацію лікарських засобів у eCTD-форматі. Впровадивши таке рішення, компанія проходить тестовий період для його апробації на практиці.

Нині Україна активно співпрацює з Францією, Швецією, Естонією, Польщею, Німеччиною, Румунією, Данією, Латвією, Чехією. Сферами такої взаємодії є співробітництво у системі громадського здоров'я та фармацевтики, зокрема обмін досвідом і розвиток можливостей постачання продукції на спільні ринки, посилення горизонтального медичного партнерства, реалізація програм реабілітації та інфраструктурних проєктів, упровадженні телемедицини, використання штучного інтелекту в галузі психічного здоров'я, оснащення закладів охорони здоров'я тощо.

Попри всі виклики, Україна зберігає високий євроінтеграційний потенціал та залишається потужним партнером для задоволення потреб у безпечних та високоякісних лікарських засобах не лише для України, але й для закордонних країн. А діалог і спільні зусилля держави,

громадськості, бізнесу та міжнародних організацій сприяють подальшій імплементації євроінтеграційних змін, європейських стандартів та практик для поліпшення функціонування системи охорони здоров'я в Україні, зокрема в частині забезпечення наших громадян ефективними та безпечними лікарськими засобами європейської якості, а також зміцнення позицій вітчизняних фармацевтичних виробників на міжнародній арені.

Виробники ліків України активно створюють робочі місця та ініціюють різні програми для реабілітації воїнів, надають фінансову підтримку у вигляді донатів цільового призначення, а також готової продукції. Окрім цього, вони розробляють програми, проводять форуми та хакатони для студентів і молодих науковців хімічних, фармацевтичних, біотехнологічних та інженерних спеціальностей. Це допомагає відкривати перед ними нові можливості та сучасні підходи до розвитку та навчання, розкриття актуальних трендів, а найголовніше — дає змогу здобути навички, які допоможуть створювати успішне майбутнє!

Усі ці ініціативи формують сприятливий ґрунт для подальшого розвитку галузі. Очікуємо наступного року з надією на нові можливості та досягнення.

Щиро дякуємо всім захисникам України, волонтерам та кожному, хто підтримує нашу країну.

Світлана Гавриленко,
головна редакторка
журналу «Фармацевтична галузь»



ЧЕКЛІСТ

Головні пріоритети на 2025 рік для кожного спеціаліста фармацевтичної галузі

- **Відповідність нормативним вимогам**
 - Переконайтеся, що упаковка ваших препаратів відповідає сучасним міжнародним нормативним стандартам
 - Стежте за змінами в нормативних актах, щоб мінімізувати юридичні та операційні ризики
- **Стійкість**
 - Переходьте на використання екологічно чистих пакувальних матеріалів, що підлягають переробці та є біорозкладаними
 - Мінімізуйте відходи в процесах пакування, щоб дотримуватись вимог корпоративної соціальної відповідальності (КСВ)
- **Максимально якісне співвідношення ціни та якості**
 - Оптимізуйте виробництво для зменшення витрат і збереження при цьому якості й відповідності вашої продукції
- **Інтеграція інновацій та технологій**
 - Використовуйте високозахищені та масштабовані програмні рішення для процесів серіалізації та відстеження
- **Управління ланцюжком постачань**
 - Оберіть надійного партнера для забезпечення безперервної взаємодії між постачальниками, виробниками та дистриб'юторами в режимі реального часу

Трансформуйте свою фармацевтичну діяльність за допомогою SATT PLATFORM®

У фармацевтичній галузі, де точність, відповідність і ефективність є особливо важливими, спеціалістам потрібен надійний технологічний партнер, який пропонує більше ніж просто рішення. Для цього необхідна платформа, яка трансформуватиме їхні операції. Представляємо SATT PLATFORM® — сучасний набір хмарних технологій, створений на базі Microsoft Azure, для модернізації вашого фармацевтичного підприємства.

Чітке дотримання правил і безпечно підключення

Неможливі будь-які компроміси, якщо йдеться про відповідність чинним нормам фармацевтичної промисловості. SATT PLATFORM® є надійним гарантом дотримання нормативних вимог та забезпечує відповідність вашої діяльності суворим галузевим стандартам. Наше рішення забезпечує комплексне охоплення — від власників дозволів на маркетинг (МАН) до дистриб'юторів продукції (PD), організацій з контрактного виробництва (СМО) і сторонніх логістиків (ЗPL), гарантуючи прозору видимість у всьому ланцюжку постачання. Завдяки безпечним підключенням і безперебійному надсиланню звітів до національних систем ваші вимоги до відповідності нормативним документам — у надійних руках.

Орієнтація на зростання та адаптація до вимог, що постійно змінюються

Фармацевтичний ландшафт є досить динамічним і потребує системи, яка швидко адаптується. SATT PLATFORM® забезпечує неперевершену масштабованість і гнучкість, враховуючи ваше бажання до зростання та потреби ринку, що постійно розвивається. Незалежно від того, відкриваєте ви нові ринки чи збільшуєте об-

сяги виробництва, наша платформа здатна масштабуватися разом із вашими виробничими процесами, що сприяє централізації управління та підвищенню ефективності використання ресурсів.

Максимальне співвідношення ціни та якості, а також комплексна інтеграція

Баланс між витратами та інноваціями має вирішальне значення. SATT PLATFORM® оптимізує управління ресурсами, забезпечуючи оптимізацію витрат і вражаючу продуктивність. Інтеграція з Microsoft Azure гарантує безперебійну адаптацію існуючої інфраструктури, максимально підвищуючи рентабельність інвестицій і зменшуючи витрати.

Неперевершена безпека та керування даними

Цілісність даних є дуже важливою. SATT PLATFORM® використовує найсучасніші засоби безпеки, захищаючи конфіденційну інформацію від кіберзагроз. Наша платформа не лише захищає, але й покращує керування даними за допомогою наскрізної серіалізації та агрегації, а також завдяки можливостям відстеження. Це гарантує, що всі ваші цінні дані залишаються доступними та безпечними.



Історія успіху клієнта

«SATT PLATFORM® надає найцінніші послуги для простежуваності Track&Trace на ринку. Чудова масштабованість рішення має багато переваг для нашого бізнесу, серед яких, наприклад, оптимізація керування серіалізацією та операційна ефективність на різних рівнях. Крім того, SATT PLATFORM® по-різному захищає дані, що дуже важливо для нашого бізнесу. Інвестиційна вартість є оптимальною, вона позбавляє зайвих витрат і окупила вже на перших етапах використання».

Antibiotic Razgrad,
провідна фармацевтична компанія

Будьте на крок попереду із SATT PLATFORM®

Відкрийте для себе майбутнє фармацевтичних інновацій із SATT PLATFORM® на базі Microsoft Azure, де точність поєднується з досконалістю. ■



www.satt.net
www.softgroup.eu
marketing@softgroup.eu
sales@softgroup.eu





Застосування технології блокчейну у фармацевтичній промисловості

Протягом останніх років технологія блокчейну досягла великих успіхів у різних галузях, окрім фармацевтичної. Автори цього матеріалу поставили за мету визначити потенційно найкращі методи впровадження технології блокчейну на підприємствах фармацевтичної промисловості за допомогою вивчення поточних тенденцій і можливостей його застосування та вдосконалень.

Автори:
Mark Gaynor,
Kathleen Gillespie,
Allison Roe,
Erica Crannage,
J.E. Tuttle-Newhall

Так склалося, що суспільство більше знайоме з технологією блокчейну завдяки здійсненню різноманітних транзакцій, управлінню записами, моніторингу та управлінню даними. Блокчейн усе активніше впроваджується в різноманітних галузях, у тому числі в системі охорони здоров'я.

З моменту винайдення криптовалюти Bitcoin технологію блокчейну почали застосовувати в багатьох галузях для вирішення численних проблем. Блокчейн-технологія з'єднує блоки, що зберігають операції у розподіленому реєстрі. Використання розподіленого реєстру в блокчейні є важливим з огляду на його унікальні характеристики безпеки. Розподілені реєстри — це тип бази даних, що спільно використовується, дублюється та синхронізується між учасниками мережі. Розподілений реєстр записує операції, такі як обмін активами чи даними, між усіма учасниками мережі. У приватному реєстрі доступ обмежений для авторизованих членів,



му блокчейні записи в реєстрі повинні бути схвалені організацією для підтвердження дозволу здійснення транзакції. У будь-якій мережі учасники взаємодіють, щоб переглядати, зберігати та обмінюватися інформацією. Реєстр будь-якого блокчейну записується як незмінна сукупність даних.

Блокчейн можна розглядати як розподілений реєстр, що є набором даних, які постійно записуються і які неможливо підробити. Учасники кожної мережі блокчейну взаємодіють для зберігання, обміну та перегляду інформації. Дані підтверджуються, а потім верифікуються у вигляді блоків операцій, які пов'язані між собою від початку ланцюга до останнього блоку. З кожною новою транзакцією змінювати блокчейн стає дедалі складніше, оскільки кожен блок має бути підтверджений усіма користувачами реєстру. Крім того, блокчейн-мережа виконує автоматичні самоперевірки, що зменшує можливість корупції та підвищує загальну прозорість серед учасників блокчейну. Ці дві концепції працюють разом, щоб забезпечити цілісність блокчейну.

Технологія блокчейну не залежить від централізованого органу, натомість кожен запис є доступним для всіх учасників мережі та може бути легко перевірений. Однак з огляду на потребу в безпе-

ці в системі охорони здоров'я ці блоки можуть працювати як напівпублічні, використовуючи права доступу для підтвердження даних перед їхнім постійним внесенням до блокчейну. Такий підхід дозволяє обмежений доступ. Одночасно кожна транзакцію супроводжує аудиторський слід для її верифікації та аутентифікації. Кожен із цих записів має відповідну позначку часу та криптографічний підпис. Якщо набір даних має приватний ключ, він діє як пароль, дозволяючи конкретним особам отримати доступ до даних у певній транзакції. У системі публічних ключів користувач відслідковується за своєю адресою у блокчейні для підтвердження первісної власності. Блокчейн використовує модель як публічного, так і приватного ключа, щоб забезпечити не лише незмінність збережених даних, але й їхню відстежуваність до джерела, зберігаючи при цьому анонімність.

Огляд проблем у фармацевтичній галузі

Фармацевтична галузь включає кілька ключових зацікавлених сторін: виробників фармацевтичної продукції, оптових продавців фармацевтичних товарів, представників системи охорони здоров'я, працівників аптек, а також окремих пацієнтів, які потребують рецептів. Більшість ліків, що відпускаються

тоді як у публічному — дані незалежно перевіряються, і учасники операцій можуть залишатися анонімними. Публічний реєстр не вимагає членства, тоді як у приватно-

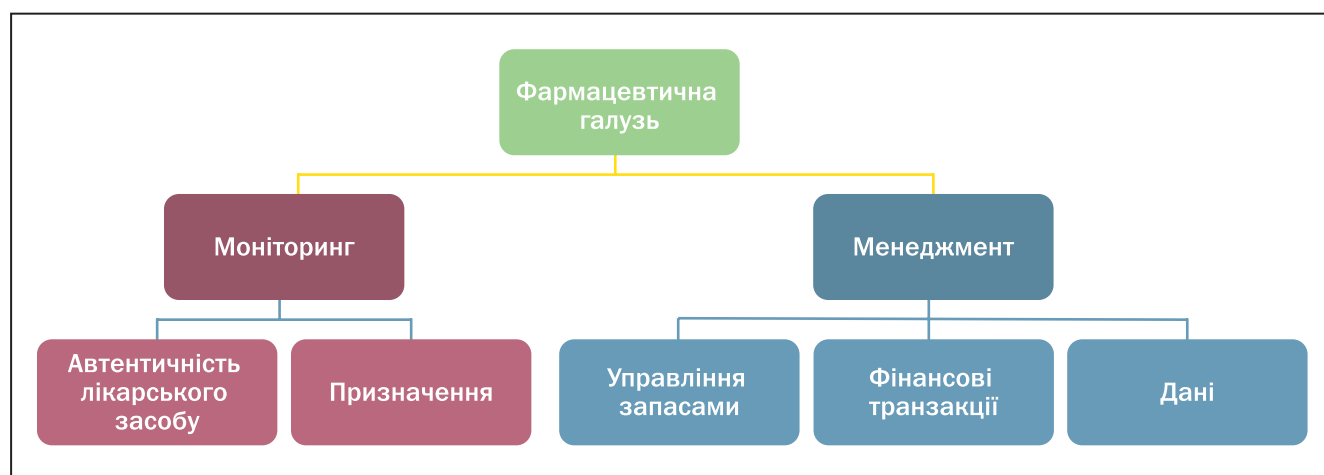


Рис. 1



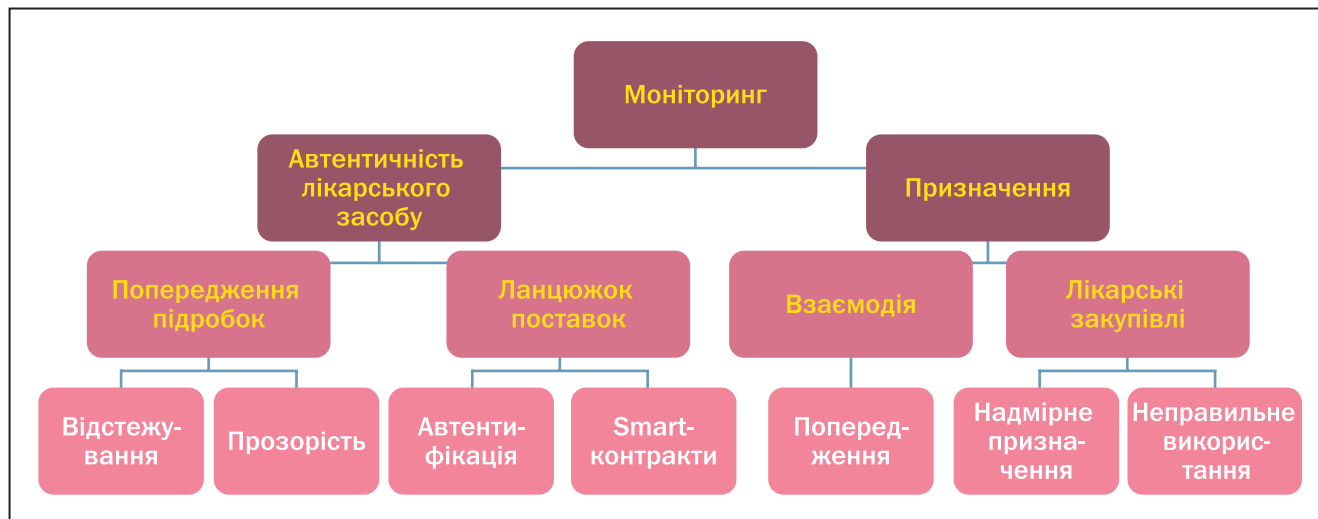


Рис. 2

за рецептом, виробник продає оптовику. Потім оптовик продає ліки фармацевтичним компаніям з управління пільгами, системам охорони здоров'я, групам із закупівель і роздрібним аптечним компаніям. Ціни на цьому ринку часто змінюються, існує складна практика знижок, і є випадки повернення коштів, які можуть відбуватись від моменту первинного продажу оптовику до моменту відпуску препарату. Таким чином, кілька організацій потребують безпечного доступу до фінансових операцій. Різні організації мають різні можливості генерувати запити на зміну цих транзакцій, а потім затверджувати або відхиляти їх.

Крім того, фармацевтична галузь має кілька зовнішніх зацікавлених сторін, серед яких громадськість, державні регуляторні установи, а також акредитаційні та торговельні організації — усі вони чинять посиленний тиск щодо регулювання та здійснюють перевірки установ фармацевтичної промисловості. Проблемами можуть бути можливість моніторингу фармацевтичних препаратів у всьому ланцюжку постачання, захист від підробок, здатність забезпечити спрощений процес досліджень і розробок (включно з клінічними випробуваннями), а також відсутність запобігання неправильному

використанню та зловживанню препаратами, що спричиняють залежність. Впроваджуючи технологію блокчейну, фармацевтична промисловість може забезпечити кращу прозорість для усіх зацікавлених сторін.

Застосування блокчейну у фармацевтичній галузі

Технологію блокчейну можна використовувати для створення більш ефективних, безпечних та прозорих системних підходів у фармацевтичній промисловості. Застосування можна розділити на дві основні категорії: моніторинг і менеджмент.

Численні компанії та організації використовують блокчейн для внесення революційних змін. Багато з таких сучасних застосувань послугуються цією технологією для відстеження в режимі реального часу та досягнення прозорості даних, що підвищує безпеку пацієнтів, покращує рівень розуміння та загальні результати в системі охорони здоров'я. Ці застосування будуть детальніше розглянуті нижче у викладеній ієрархічній структурі.

Моніторинг

Здатність фармацевтичної індустрії ефективно відстежувати продукцію є критично важливою. Враховуючи кількість зацікавлених

сторін, залучених до постачання препарату кінцевому споживачу, процес відстеження стає складним і багатограним. Однак він ускладнюється через відсутність ефективних інструментів для автентифікації продуктів та контролю за зловживаннями рецептами. Технологія блокчейну завдяки своїй децентралізованій природі може значно покращити прозорість, автентифікацію та потік інформації, що сприятиме підвищенню якості медичного обслуговування пацієнтів у фармацевтичній галузі.

Інтеграція блокчейн-технологій у фармацевтичну промисловість можлива за умови безперешкодного поєднання з наявними технологічними системами. Додаткове дослідження можливих варіантів застосування блокчейну для моніторингу фармацевтичних продуктів включає такі напрями:

- 1. Запобігання підробці продуктів.** Відстеження фармацевтичних товарів є важливою складовою у боротьбі з фальсифікацією. Завдяки створеній мережі зацікавлених сторін можна швидше перевіряти автентичність ліків або продуктів під час їхнього продажу чи у разі повернення.
- 2. Управління ланцюжком постачання.** Фармацевтичний ланцюжок постачання має свої

особливості, зокрема високу вартість та спеціальні умови зберігання деяких продуктів. Блокчейн може автоматизувати процес відстеження продукції за допомогою смарт-контрактів. Вони дозволяють прикріпити до продукції датчики, що фіксують важливі параметри, такі як температура чи вологість, а також можливі дефекти під час транспортування. Крім того, смарт-контракти автоматично контролюють умови транспортування та генерують сповіщення про необхідні оновлення. Вони також здійснюють автоматичні платежі після виконання всіх умов, що підвищує довіру і знижує ризик маніпуляцій.

3. Управління ризиками в процесі взаємодії ліків.

Неправильне поєднання лікарських засобів може призвести до серйозних наслідків. Деякі платформи використовують блокчейн для надання користувачам більш детальної інформації про ліки, зокрема через створення електронних інструкцій (ePI), доступних за допомогою смартфона. Це дозволяє пацієнтам без зайвих труднощів отримувати актуальну інформацію щодо лікарських засобів, а система ePI забезпечує оновлення даних від виробників у режимі реального часу, запобігаючи використанню застарілої інформації.

4. Запобігання зловживанню лікарськими препаратами.

Неправильне використання ліків, особливо тих, що мають високу вартість або спричиняють залежність, є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я. Завдяки блокчейн-технології всі постачальники медичної продукції можуть отримувати актуальні відомості про попередньо призначені препарати, що дозволяє запобігти їхньому неправильному використанню. Блокчейн також забезпечує постійну перевірку

доступу до медичних записів пацієнтів, що підвищує безпеку і унеможливорює несанкціонований доступ до них.

Менеджмент

Згідно з вимогами, що висувають органи системи охорони здоров'я, генерується величезна кількість даних. Особиста медична інформація охоплює широкий спектр відомостей, зокрема електронні медичні записи, переносні пристрої, медичні додатки та інші технології, які забезпечують збір та оброблення інформації. Захист цих даних є надзвичайно важливим, оскільки більшість з них містить високоцінну особисту медичну інформацію, що може бути використана для несанкціонованих цілей.

Розподілений реєстр та криптографічне хешування, які є основою технології блокчейну, дозволяють значно поліпшити управління даними в цій галузі. У майбутньому технологія блокчейну може мати важливе значення для вдосконалення управління фармацевтичною промисловістю та забезпечення більш ефективного контролю інформації.

Ось деякі застосування технології блокчейну в цій сфері:

1. У Сполучених Штатах Америки рівень відкликаних медичних продуктів залишається високим. Згідно з даними Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA) лише в 2023 р. було відкликано понад 1500 продуктів у категоріях «Медичні пристрої», «Біологічні засоби» та «Ліки». Попри те, що поточна система відкликаних є складною, вона не гарантує, що повідомлення будуть доставлені пацієнтам своєчасно. Впровадження технології блокчейну дозволяє ефективно відстежувати розподіл ліків, а також визначати пацієнтів, яких торкнулася кампанія з відкликання. Така система створює незаперечні записи, що дають змогу надсилати сповіщення лише

тим особам, які отримали відкликаних або потенційно небезпечних продуктів. Крім того, ця технологія може бути використана для запобігання розповсюдженню або використанню протермінованих лікарських засобів.

2. Ефективне управління розподілом фармацевтичних товарів у ланцюжку постачання є складним завданням. Важливо не тільки виявити місцезнаходження продукту під час транспортування, але й правильно визначити запаси у ситуаціях, коли постачання є дефіцитним. Децентралізована структура технології блокчейну сприяє тому, що кілька учасників можуть формувати мережу для відображення статусу запасів лікарських засобів в аптеках. Така співпраця ефективно покращує результативність лікування пацієнтів. Крім того, цю технологію можна використовувати для ефективного управління запасами у випадках дефіциту, надзвичайних ситуацій або під час ведення переговорів. Учасники можуть послуговуватися технологією для приймання донорських ліків, а також для їхнього швидкого спрямування до пацієнтів, що потребують негайної допомоги. Це дозволяє в реальному часі перевіряти доступні продукти і здійснювати термінові продажі в намаганні зменшити кількість фармацевтичних відходів.
3. Кожен рецепт, виданий пацієнту, супроводжується записом, що містить транзакційні дані про особисту медичну інформацію. Захист цієї інформації є важливим завданням для системи охорони здоров'я. Технологія блокчейну дозволяє зберігати особисту медичну інформацію в межах децентралізованої мережі, надаючи медичним працівникам доступ до цієї інформації за умови гарантування її безпеки завдяки криптографічним підписам.



4. Впровадження технологій блокчейну в клінічні випробування може покращити моніторинг учасників, управління даними та ведення документації. Цей підхід особливо важливий для клінічних випробувань, де збирається величезна кількість даних про пацієнтів. Безпаперові клінічні випробування допомагають знизити загальні витрати та запобігають затримкам, що виникають через неефективне управління паперовою документацією. Крім того, блокчейн дає змогу забезпечити більший доступ для зацікавлених сторін з метою оцінки результатів та потреб.
5. Технології блокчейну в геномному секвенуванні пропонують новий підхід до самоконтролю над своїм здоров'ям та управління медичними даними. Деякі компанії вже використовують блокчейн, щоб надати людям можливість контролювати власну генетичну інформацію. Пацієнти отримують доступ до своїх геномних послідовностей і можуть передавати їх фармацевтичним або клінічним дослідникам за власним бажанням. Цей процес усуває необхідність в учас-

ті посередників, які раніше контролювали геномні дані та здійснювали продаж особистої медичної інформації.

Завдяки блокчейну забезпечується новий, криптографічно захищений спосіб зберігання, обміну й управління даними у фармацевтичній галузі. Крім того, технологія пропонує унікальні можливості для управління запасами та постачаннями в лікарнях і медичних системах, децентралізуючи управлінські функції та поліпшуючи доступність до медичних продуктів і послуг. На рис. 3 представлена ієрархія можливих застосувань блокчейн-технології для управління як даними, так і запасами у фармацевтичній індустрії.

Алгоритм вибору технології

Кожне із застосувань оцінювали за шкалою від 1 до 5 за чотирма критеріями: «легкість впровадження», «обізнаність», «відповідність» і «необхідність». Мета оцінювання — вибір тих застосувань, які можна найкраще реалізувати у фармацевтичній галузі (рис. 4). Низькі результати за будь-яким критерієм отримували оцінку 1, а високі — 5. Усі застосування, що отримали бал 3 або нижче, одразу вилучали з розгляду як потенційно найкращі для впровадження.

Оцінка

Вибір найкращих застосувань для технології блокчейну демонструють індивідуальні оцінки в матриці рішень за критеріями «легкість впровадження», «обізнаність», «відповідність» та «необхідність». Ці чотири показники відіграють різні, але важливі ролі у визначенні потенціалу застосування у фармацевтичній галузі.

1. **«Легкість впровадження»** передбачає простоту та зручність реалізації програми або завдання і часто пов'язана з питаннями, вирішення яких потребує найменше зусиль або ресурсів. Цей показник є другим за важливістю під час вибору найкращих застосувань для впровадження. Найвищий бал за цим критерієм отримує «запобігання фальсифікованим продуктам», а найнижчий — «захист персональної медичної інформації» через складнощі інтеграції даних.
2. **«Обізнаність»** має меншу вагу, ніж критерії «легкість впровадження» та «необхідність». Вона пов'язана з очікуваннями та готовністю до впровадження нових продуктів. Високу оцінку за цим показником отримують «результати клінічних досліджень» завдяки їхній значу-

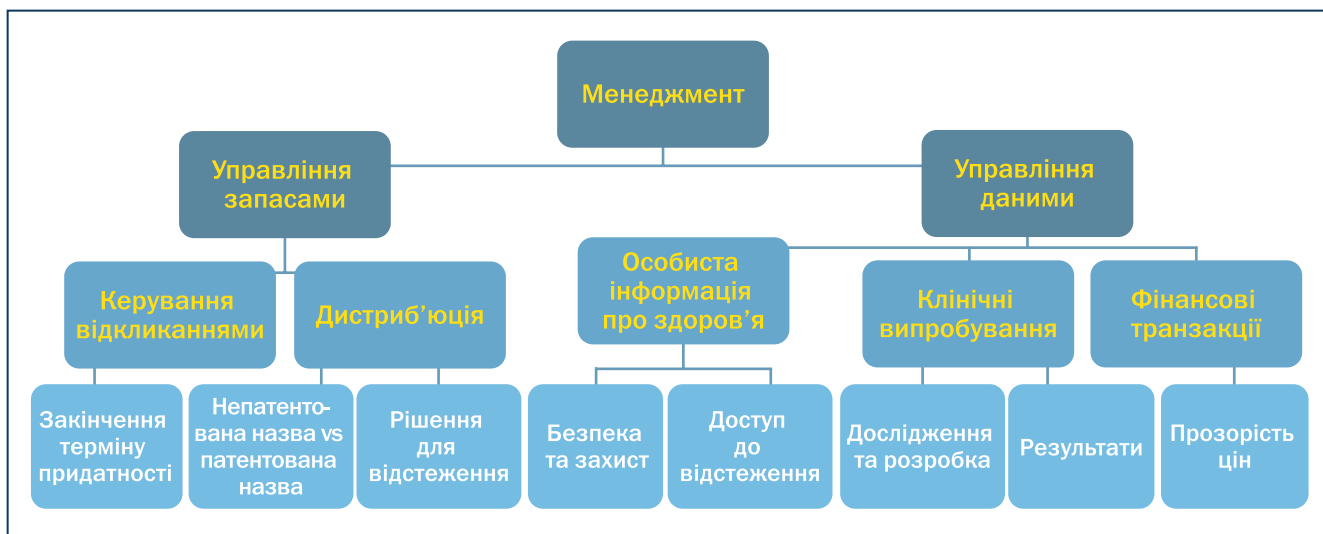


Рис. 3

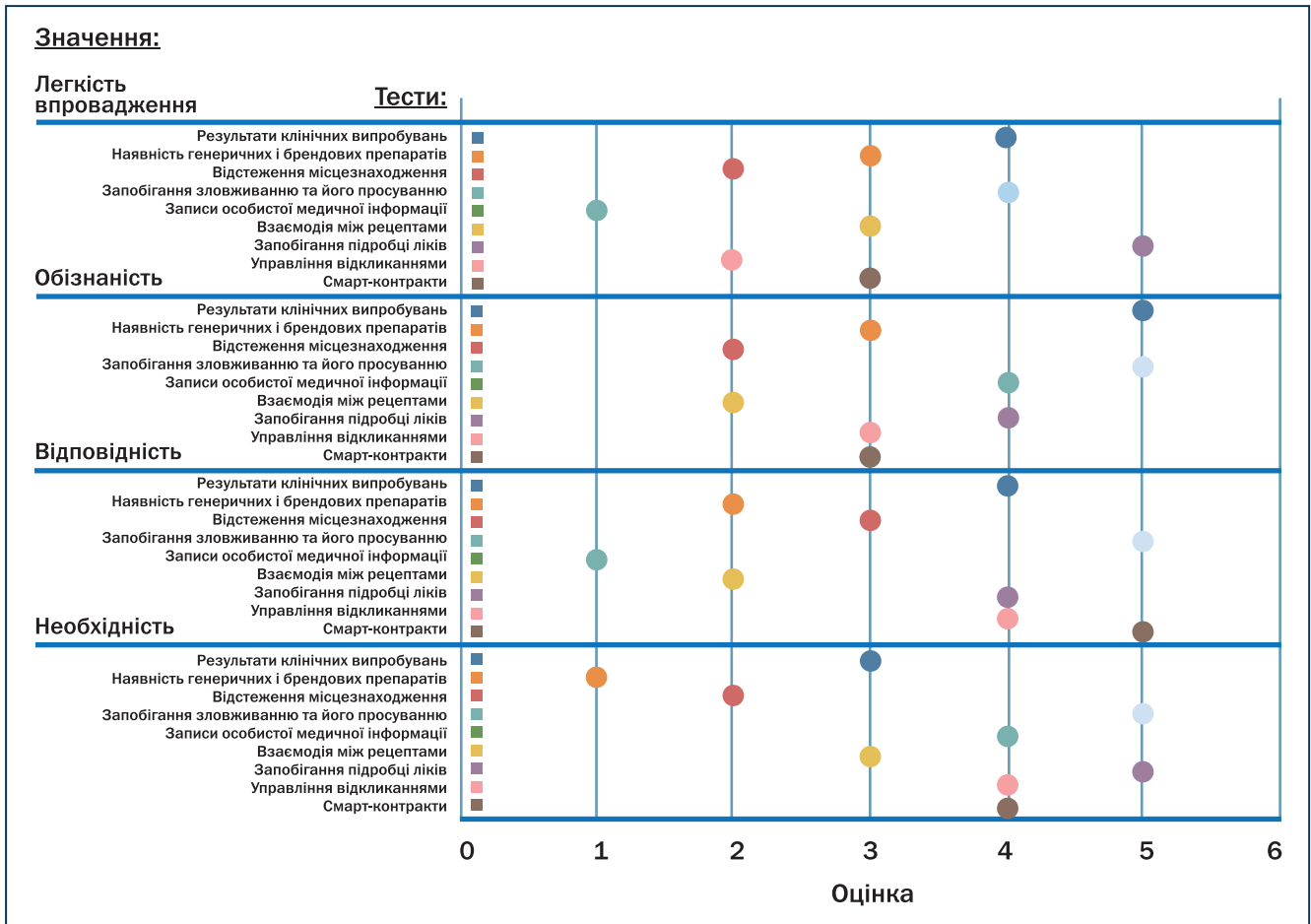


Рис. 4

щості у фармацевтичній галузі. Найнижчий рейтинг має «застосування для взаємодії рецептурних препаратів».

3. **«Відповідність»** означає загальне узгодження зі стратегічними цілями та потребами фармацевтичної галузі. «Смарт-контракти» мають високий рейтинг у цій категорії, оскільки дозволяють різним учасникам галузі будувати довірливі відносини під час транспортування високовартісних фармацевтичних товарів. Найнижчий бал за цим показником має «захист персональної інформації», адже він менш важливий для зацікавлених сторін.
4. **«Необхідність»** визначає важливість застосування. Це найважливіший критерій під час розгляду потенційних застосувань, оскільки без реальної по-

треби успіх впровадження буде мінімальним. Високий бал отримує «запобігання зловживанням рецептурними препаратами», тоді як низький — «наявність генеричних і брендкових препаратів».

Чотири категорії найкращого впровадження включають:

1. Запобігання зловживанню рецептурними препаратами.
2. Запобігання застосуванню фальсифікованих ліків.
3. Результати клінічних досліджень.
4. Смарт-контракти.

Висновок

Технологія блокчейну пропонує нове та перспективне рішення для задоволення потреб фармацевтичної галузі, забезпечуючи захист і перевірку даних. Для впро-

вадження ця технологія має відповідати таким критеріям, як «необхідність», «легкість реалізації», «обізнаність» та «відповідність вимогам індустрії». Найоптимальнішими застосуваннями є «запобігання зловживанню рецептами», «захист від фальсифікату», «результати клінічних досліджень» і «смарт-контракти». ■



Оригінал статті та перелік використаної літератури за посиланням:

<https://blockchainhealthcaretoday.com/index.php/journal/article/view/298/542>

Застосування методів обчислювальної гідродинаміки (CFD) у бар'єрних технологіях

G. Guidi, компанія IMA LIFE,

S. Annoni, компанія HPE Group

Вступ

Серед завдань, що постають у процесі проєктування та кваліфікації бар'єрних систем, необхідних для досягнення та забезпечення асептичних умов на лініях для наповнення чи в інших окремих системах, таких як ізолятори для передачі матеріалу, дозування або тестування на стерильність, керування динамікою повітря або потоку всередині систем відіграє ключову роль. Тому використання методів обчислювальної гідродинаміки (CFD) є цінним і фундаментальним елементом з урахуванням вимог Quality-by-Design щодо безпосереднього проєктування класифікованих зон і інтегрованих машин, а також виступає інструментом аналізу ризиків і валідації із застосуванням пари.

У статті описано різні варіанти визначення методів розрахунку CFD на практичних прикладах.

Передумова

Методи розрахунку CFD засновані на складних математичних рівняннях для моделювання динаміки потоків, яке зазвичай здійснюють у тривимірних середовищах. Як вхідні дані для симуляції при цьому використовують реальні 3D-моделі машин чи обладнання. Рівняння описують основні закони динаміки повітря, такі як збереження маси, імпульсу та енергії. Для їхнього вирішення до області потоку застосовують 3-вимірну сітку з менших елементів, які називаються комітками, або контрольними об'ємами (рис. 1). Деякі складнощі досліджень часто виникають саме на цьому етапі, оскільки він вимагає спеціальних

знань для оцінки правильного розміру сітки без втрати роздільної здатності та ризику отримання нереалістичної моделі або наявності надто великої кількості елементів у сітці та нездатності обчислювально керувати моделлю (що потребувало б надто багато часу та значної обчислювальної потужності).

Рівняння чисельно апроксимують та розв'язують ітераційно, щоб обчислити такі параметри потоку, як швидкість, тиск і температура. Це дає можливість отримати детальне цифрове представлення потоку в змодельованому середовищі, що дозволяє інженерам аналізувати та оптимізувати конструкцію систем або обладнання. Моделювання з допомогою CFD дає змогу передбачити будь-які критичні проблеми в конструкції ізолятора або ж виявити їх уже після завершення монтажу системи.

Спеціалізація та співпраця

Компанія IMA LIFE спирається на досвід своєї команди професіона-

лів, які спеціалізуються на моделюванні та створенні моделей CFD. Для вирішення такої складної задачі фахівці заручилися партнерством і налагодили технічну синергію зі спеціалістами компанії HPE Group, що спеціалізується на розробці інженерних рішень, проєктів і продуктів для автомобільної, морської та оборонної галузей промисловості, а також для сфери автоматизації. Можливість поєднання рішень IMA LIFE, розроблених для забезпечення асептичних вимог фармацевтичного сектора, з досвідом HPE Group у світі передової аеродинаміки стала ключовим фактором. Адже це забезпечить ноу-хау і обчислювальну потужність, що необхідні для відповідності новим вимогам, зокрема Додатка 1 до EU GMP, які були впроваджені з серпня 2023 р., а також для задоволення постійно зростаючого попиту на інновації, гнучкість і продуктивність машин для асептичного наповнення.

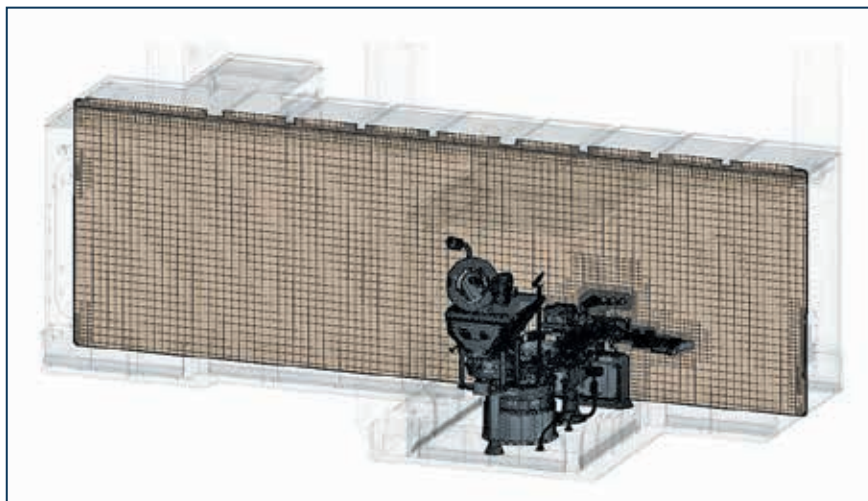


Рис. 1. Приклад розрахункової сітки

Компанія IMA LIFE використовує метод CFD для проєктування та вирішення низки задач. Залежно від типу необхідного аналізу аспекти моделювання та математичний підхід можуть змінюватися. Методи визначення CFD ґрунтуються на різних варіантах і обчисленнях. Завдяки партнерству з HPE Group цю методику було успішно впроваджено в кількох нових розробках машин і поточних проєктах. Для випадків, коли застосування певного методу потребувало використання величезної обчислювальної потужності, компанія

HPE Group застосовувала хмарні рішення, які мають відмінні характеристики та відповідають високим стандартам продуктивності. Подібні системи використовують у процесі моделювання для автомобільних перегонів і в аеродинамічній симуляції в оборонному секторі.

Зокрема, HPE Group надала відділу моделювання обчислювальний кластер із такими характеристиками: HPC \approx 1000 Core Intel Xeon і оперативна пам'ять більш як 1 ТБ DDR4, що дає змогу ефективно працювати над дуже складними щодо обчислень моделями. Обчислювальний кластер

компанії HPE Group має набір високопродуктивних серверів, які забезпечують як простір для зберігання (область зберігання для даних та файлів обчислень), так і високу швидкість передачі даних (високопродуктивна паралельна система).

Задачі ізоляторних технологій

Компанія IMA LIFE використовує метод CFD для проєктування та вирішення низки задач. Залежно від типу необхідного аналізу аспекти моделювання та математичний підхід можуть змінюватися. Методи визначення CFD ґрунтуються на різних варіантах і обчисленнях.

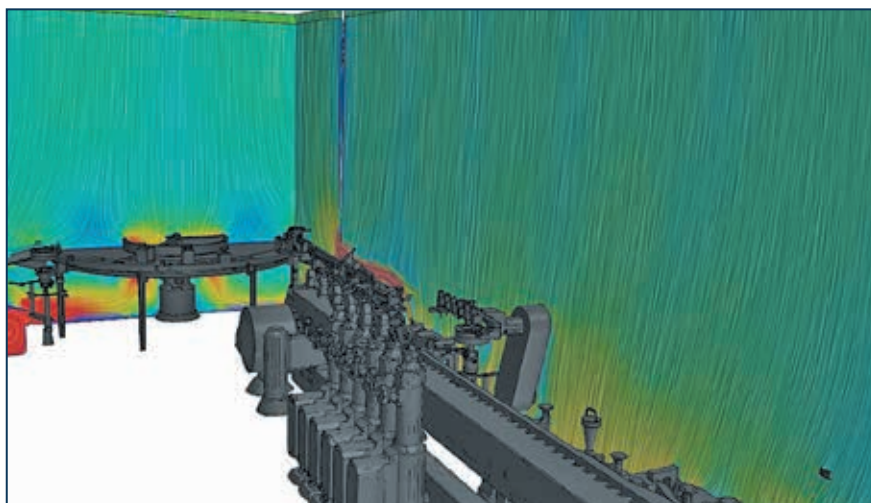


Рис. 2. Дослідження односпрямованого потоку на станції для наповнення, вбудованій в асептичний ізолятор

Аналіз стаціонарного типу

Враховуючи граничні умови, модель CFD визначає стаціонарний стан, який їм відповідає. Такий спосіб проведення аналізу заснований на умові постійного потоку протягом певного часу, що ідеально підходить для ситуацій, за яких відсутні значні зміни потоку в процесі моделювання, а також протягом фізичного часу змодельованого стану.

Цей метод є одним із найбільш застосованих для процесів ізоляції, і саме йому віддають перевагу перед нестационарним аналізом, який передбачає більше обчислювальних процесів.

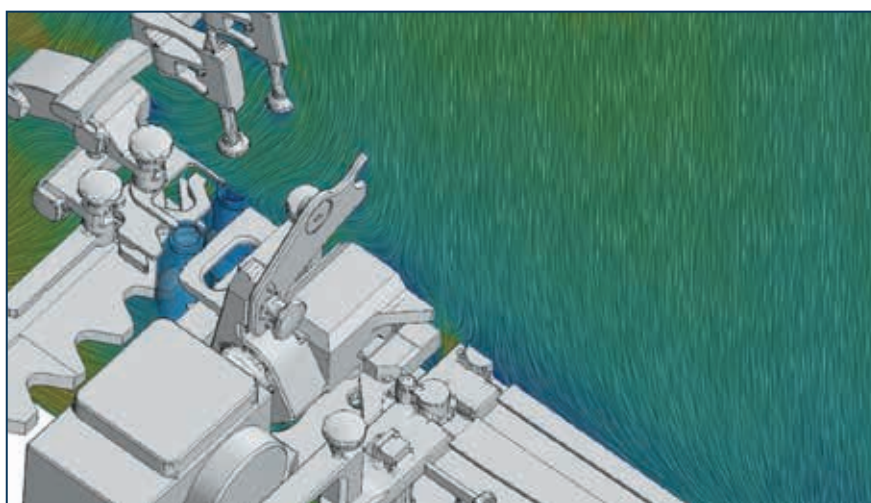


Рис. 3. Дослідження односпрямованого потоку в укупорювальній машині

Приклади

- Дослідження динаміки повітряного потоку в зонах класу А або зонах, захищених системою подачі повітря класу А (GAAS), для оцінки відповідної рівномірності, швидкості і відсутності місцевих турбулентних умов або ризику розсіювання частинок (рис. 2).
- Аналіз ризиків, які можуть виникнути під час входження першого повітря. Тобто оцінка впливу компонентів або частин машини, розташованих поблизу критичних зон, таких як відкриті флакони, контейнери або частини, що перебувають у прямому чи непрямому контакті і можуть вплинути на якість односпрямованого потоку (рис. 3).

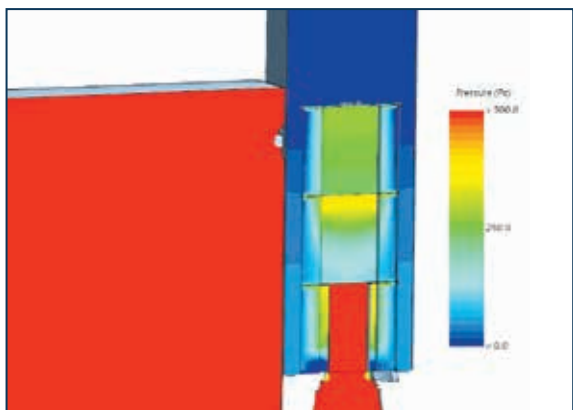


Рис. 4. Тиск в зоні каналу зворотного всмоктування, обладнаного системою фільтрації

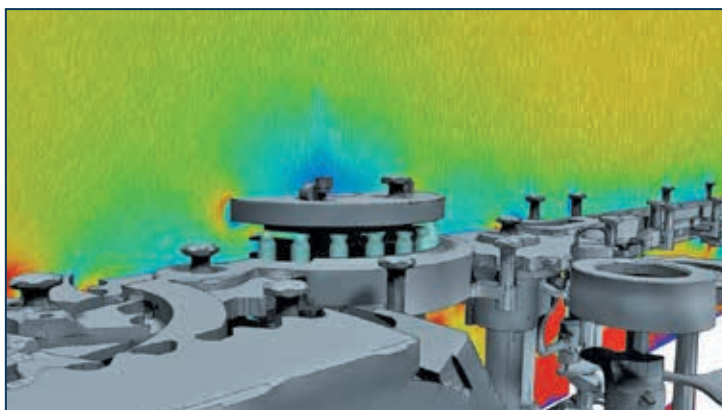


Рис. 5. Дослідження односпрямованого потоку на станції для укупорювання, спричиненого обертанням

- Аналіз перепадів тиску у вентиляційних каналах, циркуляційних системах (таких як C-RABS, одинарних або подвійних ізоляторах) і резервних блоках HVAC (рис. 4).
- Аналіз динаміки обертювних систем. У цих стаціонарних дослідженнях використовують такий метод, як «рухома система відліку», що здатна імітувати вентилятор або обертюві системи. Такий підхід дозволяє досліджувати динаміку приводів усередині ізоляторів зазвичай в обмеженому просторі, де існує ризик сильної турбулентності або кавітації, здатних вплинути на ефективність приводу та динаміку вихідного потоку (рис. 5).

Аналіз нестаціонарного типу

Нестаціонарний, або перехідний, аналіз із використанням методу CFD розглядає зміну потоку в системі залежно від часу. Цей тип аналізу корисний за тих випадків, коли потік змінюється (наприклад, під час запуску чи зупинки або у разі швидкої зміни тиску). Розгляд моделі за нестаціонарним способом дозволяє фіксувати перехідні явища та зміни поведінки потоку з часом, даючи більш повне та детальне уявлення про динаміку потоку.

Приклад

Динаміка тиску в перехідних процесах вентиляції. Аналіз того, як коливання тиску впливають на

систему, коли ізолятор проходить через перехідні фази, такі як вихід блока HVAC у стаціонарний стан, зміна фази машини або перехід від дезактивації до аерації під час циклу обробки водню пероксидом (VPHR).

Аналіз мультипотоків

CFD-аналіз мультипотоків є вдосконаленим методом, за допомогою якого визначають взаємодію між двома або більше потоками в системі. Цей підхід принципово важливий для вивчення такого явища, як змішування різних газів усередині ізолятора.

Приклади

- Аналіз розподілу водню пероксиду у вигляді пари VPHR як під час фаз розпилення, щоб перевірити швидкість і однорідність розподілу дезактивуючого газу, так і під час фаз аерації, аби оптимізувати час циклу (рис. 6) і мінімізувати ризик місцевого накопичення VPHR (рис. 7).
- Аналіз ефективності систем інертування азотом, які використовують для запобігання потраплянню кисню всередину контейнерів і шприців під час наповнення та закупорювання. Надзвичайно важливо переконатися, що станція для наповнення в ізоляторі або RABS може забезпечувати відповідні

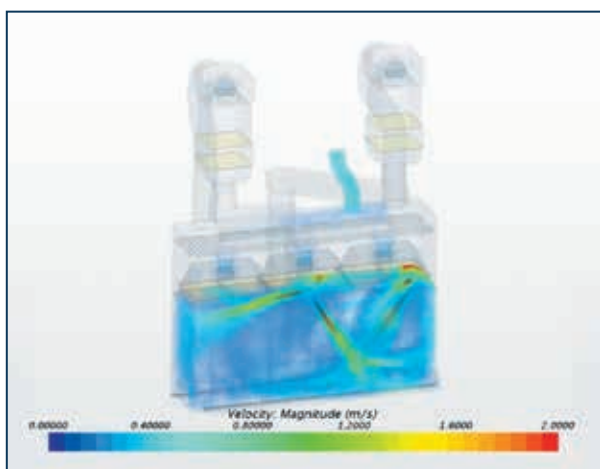


Рис. 6. 3D-зображення нестаціонарного дослідження, що моделює фазу циклу дезактивації

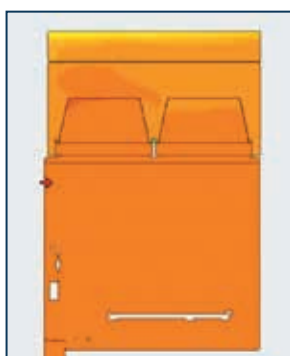


Рис. 7. 2D-зображення, що демонструє відсотковий вміст VPHR всередині камери ізолятора (нестаціонарне дослідження)

умови для чутливих до кисню препаратів, одночасно гарантуючи мінімально можливий залишковий вміст кисню.

Термічний тип аналізу

Аналіз CFD із використанням термічного аналізу ґрунтується на моделюванні та розумінні явищ теплопередачі в системі потоку. Цей підхід важливий для оцінки розподілу та зміни температури всередині обладнання або систем. Аналіз із допомогою термічного методу заснований на вирішуванні рівнянь збереження енергії, які враховують механізми теплового випромінювання, провідності та конвекції.

Приклади

- Аналіз теплообміну в ізоляторі — моделювання для визначення розподілу температури в повітряних потоках, теплообміну зі стінками ізолятора та конвективних рухів, які генеруються за таких критичних процесів, як у системах CIP/SIP під час фази стерилізації (для поверхонь за температури 121 °C), фазах нагріву сухим теплом тунелів для депірогенізації та ефектах конвекції та теплообміну між сублимаційними сушарками та входом/виходом в ізолятор, особливо у випадках «холодного завантаження», тобто з використанням холодних пластин під час транспортування контейнерів (рис. 8).

Карту, що демонструє точкову поведінку коефіцієнта конвекції, тобто результат дослідження CFD у фактичних робочих умовах, використовували як граничну умову аналізу методу конвекційних елементів, для оцінки деформації компонента під дією теплових навантажень (рис. 9).

- Дослідження ефективності та розробка термобатарей. Це дозволяє розробляти теплові батареї для нагріву або охолодження повітря, які можна інте-

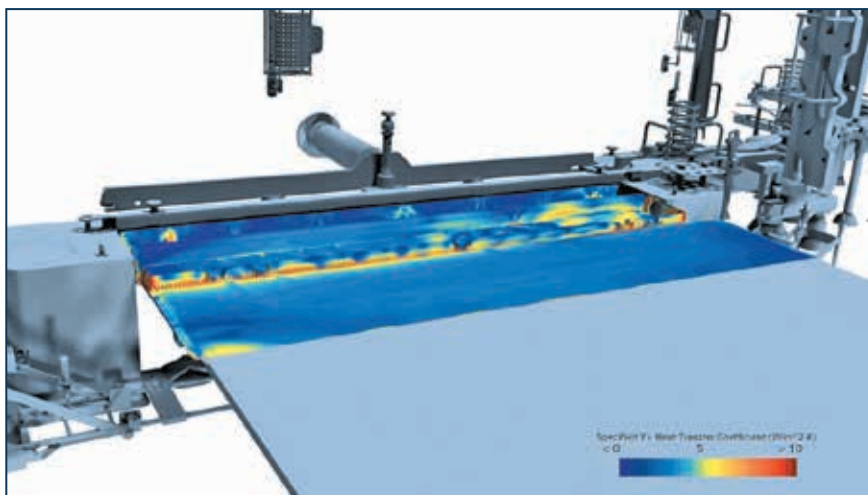


Рис. 8. Карта НТС (коефіцієнтів конвекції) на пластині для транспортування контейнерів

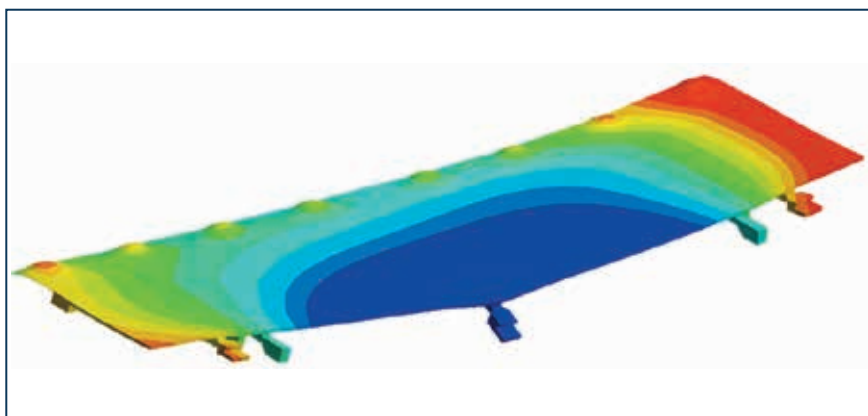


Рис. 9. Аналіз FEM на з'єднувальній пластині

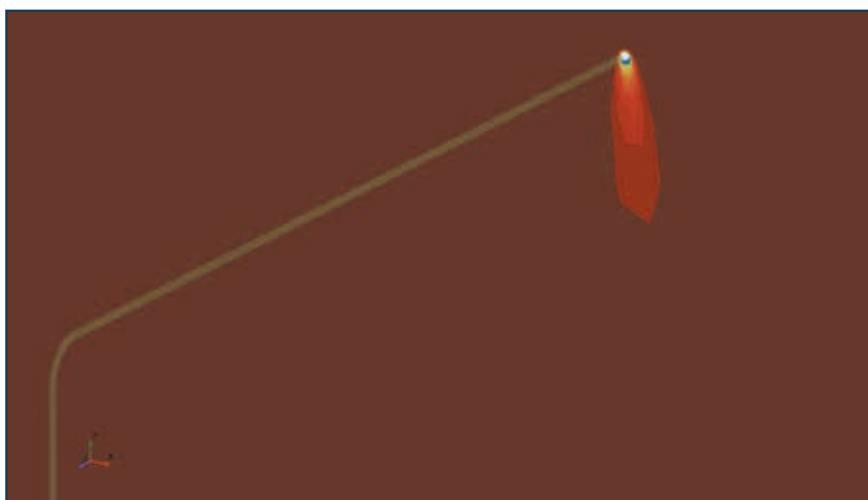


Рис. 10. Температурне поле навколо станції для наповнення холодним фармацевтичним продуктом

гравати всередину ізолятора з чіткими вимогами, що висуваються до простору.

Багатофазний аналіз

Багатофазний CFD-аналіз, який зазвичай поєднують з термічним аналізом, призначений для вивчення потоків, що містять кілька фаз або станів речовин (наприклад, рідина — газ, рідина — тверде тіло або газ — тверде тіло). Цей підхід надає можливість аналізувати взаємодію та динаміку між різними фазами, що дозволяє пояснити такі складні явища, як суспендування частинок у рідині, розділення фаз у суміші або випаровування рідини.

Приклади

- Аналіз ризиків конденсації в зоні наповнення, розташованих усередині ізоляторів або RABS, в яких спостерігається односпрямований потік за заданих значень температури та вологості. Розрахунок динамічного ефекту охолодження повітря під час руху та ризику конденсації на холодних поверхнях (рис. 10).
- Аналіз скупчення холоду та конденсату на пластинах сублімаційної сушарки під час етапів холодного завантаження. При цьому пластини сублімаційної сушарки можна відрегулювати до значень, близьких до нуля (4–6 °C) або навіть до температури замерзання (–40/–50 °C).

Нестационарний аналіз зі змінною в часі геометрією

На сьогодні це надзвичайно складне моделювання і найсучасніша CFD-симуляція. Моделювання відображає не лише динаміку повітря в реальному часі, але й динаміку рухомих частин і, отже, змін фізичної моделі з урахуванням потоків. Іншими словами, CFD-симуляцію виконують для частини, яка, рухаючись за власним шаблоном, впливає на потоки повітря, що, своєю чергою,

змінює її специфічні граничні умови. За такої моделі сітка безперервно змінюється, потребуючи надзвичайної обчислювальної потужності. В той самий час вона демонструє, коли рух механічної частини, наприклад роботизованої руки, може спровокувати турбулентність або збурення в односпрямованому потоці повітря, які в інший спосіб важко побачити.

Висновки

Методи CFD використовують на етапах проєктування, і вони мо-

жуть бути представлені як документальне підтвердження, що додають до проєктів, об'єктивно демонструючи підхід Quality-by-Design, який є обов'язковим під час проведення асептичних досліджень. Вони є першим етапом досліджень візуалізації повітряного потоку, чого вимагає новий Додаток 1 до EU GMP, і інструментом, який допоможе регулювати та вдосконалювати етапи валідації за допомогою досліджень потоків на станціях для наповнення.

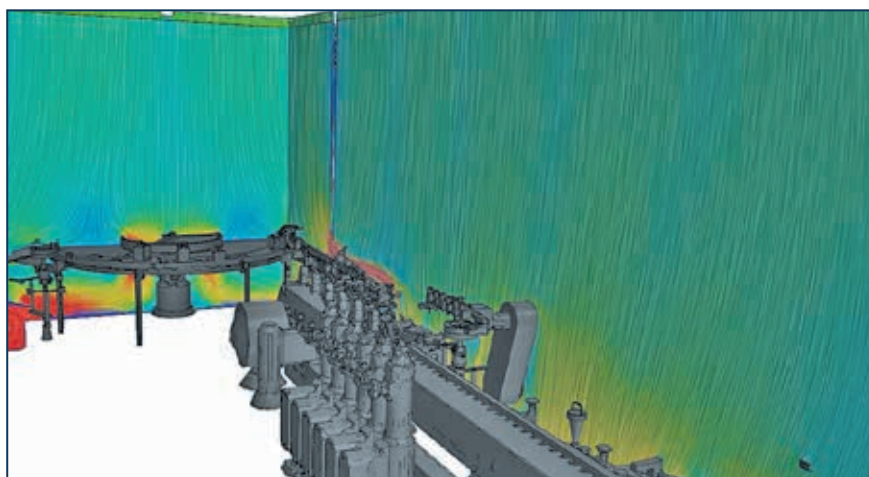


Рис. 11. Дослідження односпрямованого потоку на станції для наповнення Xtrema

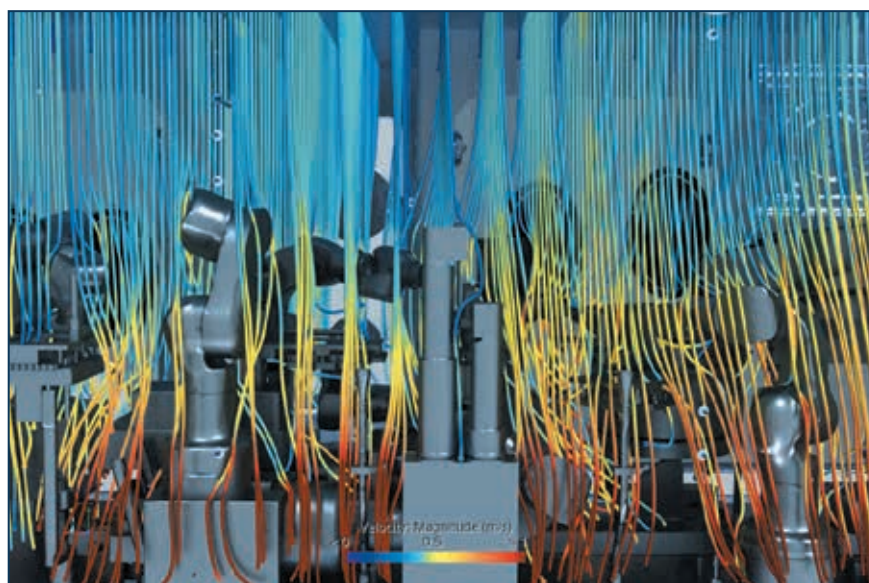


Рис. 12. Дослідження односпрямованого потоку на станції Injecta 36

Приклади кейсів

Перевірка односпрямованості та швидкості повітряного потоку

Мета: перевірити відповідний розподіл повітряного потоку станції для наповнення флаконів моделі Xtrema всередині ізолятора. Потрібно було довести, що в критичних точках немає турбулентності або ризику забруднення, а швидкість повітря відповідає вимогам GMP.

Для цього послуговувались методом стаціонарного аналізу з використанням реальної 3D-моделі машини та ізолятора.

Отриманий результат: CFD підтвердив, що односпрямований розподіл потоку був відповідним, критичних турбулентностей не виявлено, а швидкість повітря перебувала в діапазоні 0,45 м/с із відхиленням $\pm 20\%$ у різних точках, в яких оцінювали односпрямований потік. Отриманий документ був затверджений замовником під час перевірки проєкту та став частиною документації щодо валідації системи (рис. 11).

Перевірка та оптимізація першого повітряного удару

Мета: робот-захоплювач станції для наповнення Injecta був розміщений над точкою захоплення «гнізда» з контейнерами RTU під час етапу pick & place. Потрібно було оцінити можливість вдосконалення конструкції захвату для запобігання впливу першого повітря під час цього етапу транспортування. Також необхідно було перевірити відповідність односпрямованого повітря в зоні наповнення поруч із приводами роботів.

Для цього використовували метод аналізу стаціонарного стану з допомогою реальної 3D-моделі машини та ізолятора.

Отриманий результат: CFD дозволив оптимізувати 3D-модель,

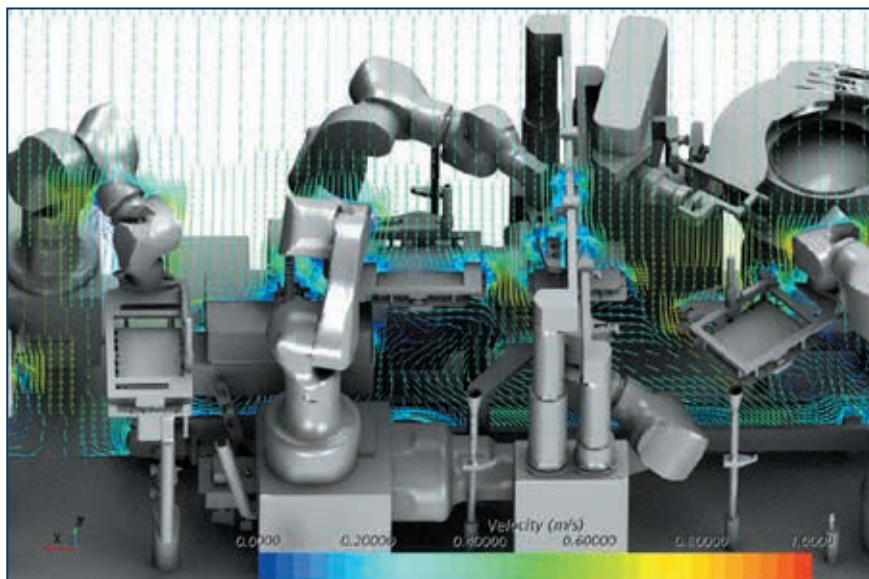


Рис. 13. Дослідження односпрямованого потоку на станції Injecta 36

щоб зменшити вплив геометрії захвату на потік повітря, який потім проходить вздовж основного контейнера, гарантуючи покращену відповідність принципу першого повітря. Траєкторії рухомих роботів були оптимізовані для мінімізації ризиків зіткнення з першим повітрям (рис. 12 і 13).

Контеймент VPHP у тунелі Nebula

Мета: в системі Nebula використовується висока концентрація VPHP, яка підтримується у відкрито-

му тунелі, проте забезпечена аеродинамічним захистом, щоб VPHP не виходив із дезактиваційної камери Nebula. Отже, дослідження тиску та захисних потоків повинно було довести, що VPHP зберігається в певній точці системи, запобігаючи його потраплянню в сусідні камери.

Для цього використовували метод мультипотокowego аналізу.

Отриманий результат: завдяки мультипотокowego моделюванню, під час якого розраховують розподіл двох потоків, а саме

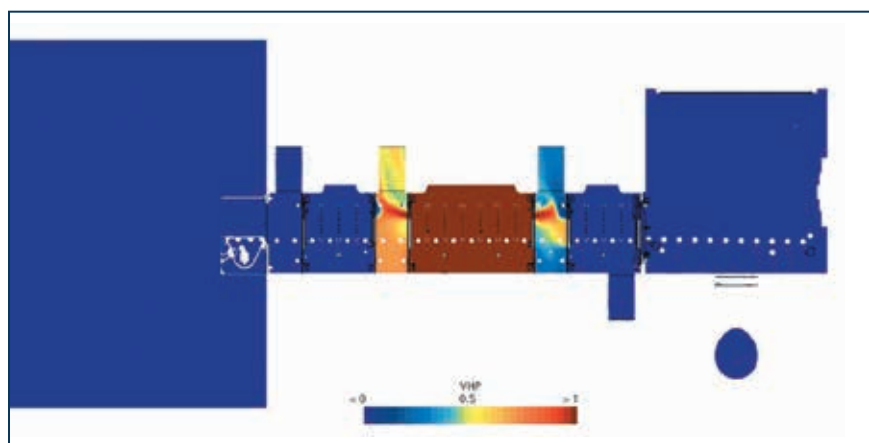


Рис. 14. Концентрація VPHP уздовж центральної лінії для розпилення

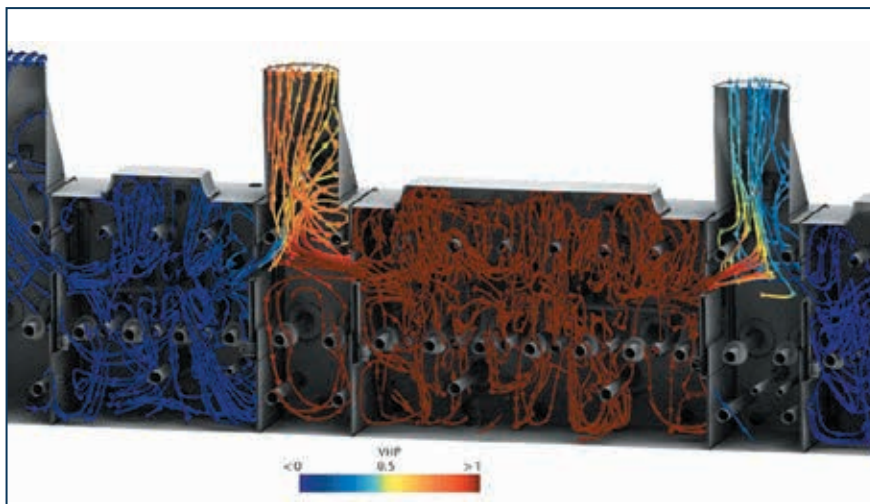


Рис. 15. Лінії потоку, що відображають турбулентну динаміку VPHR за високих концентрацій

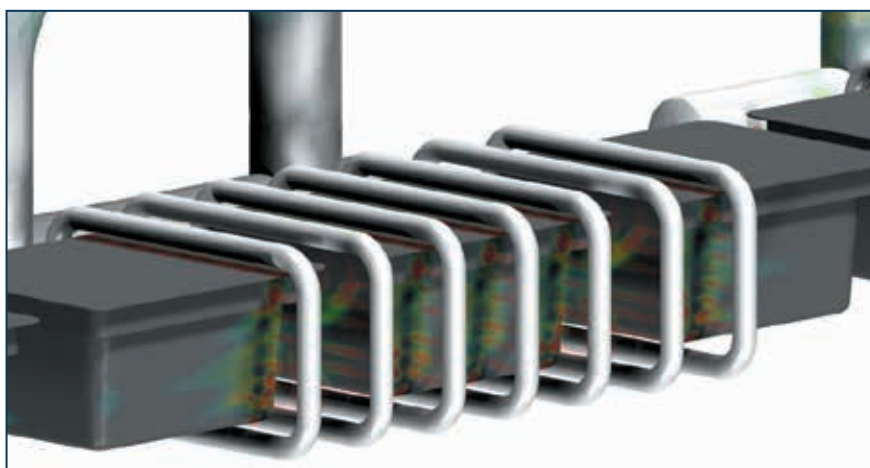


Рис. 16. Рух на виході з форсунок Nebula та відповідний вплив на прохідні трубки

повітря та VPHR, конструкцію Nebula було оптимізовано таким чином, щоб потік VPHR (червоним) залишався обмеженим усередині дезактиваційної камери за різних умов експлуатації (рис. 14–16).

Аналіз впливу частин, що рухаються з високою швидкістю у першому повітрі

Мета: оцінити можливість високошвидкісної динаміки системи для підбору та розміщення закупорювальних елементів на новій

станції Injecta 36, що здатна наповнювати та закривати 36 000 контейнерів на 1 год, спричинити проблеми з односпрямованістю та першим повітрям у критичній зоні для наповнення.

Для цього використовували метод нестационарного аналізу зі змінною в часі геометрією.

Отриманий результат: моделювання продемонструвало, що турбулентність, спричинена рухом механічної частини, не впливала на перше повітря в зоні для закупорювання.

Висновки

Методи CFD застосовують для пошуку інноваційних рішень або вдосконалення конструкції ізоляторів і RABS, а також із метою модернізації традиційних або роботизованих наповнювальних машин, технологічних систем, таких як сублімаційні сушарки, дезактиваційні тунелі або спеціальні рішення, наприклад нової системи для дезактивації Nebula.

Під час досліджень, проведених фахівцями компанії IMA LIFE, деякі фактори в CFD виявилися вирішальними. Передусім це створення внутрішньої групи, яка спеціалізується на симуляції CFD і здатна швидко визначати відповідну модель симуляції та оцінювати встановлені параметри та граничні умови.

Можливість отримання підтримки галузевих спеціалістів, зокрема співробітників HPE Group, і тісна співпраця з нашою внутрішньою командою дозволили швидко налаштувати складне моделювання, підтримувати очищення 3D-моделей і отримати величезну обчислювальну потужність.

І останнє, але не менш важливе: розширення моделей до все більш складних сценаріїв з урахуванням термічної динаміки, змішаних потоків, зміни фаз та змінних у часі 3D-моделей є досяжним і реалістичним результатом на обчислювальному рівні. ■



www.ima.it
www.ima.it/pharma

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





Marchesini Group відзначила 50 років своєї діяльності

«Вперед до дивовижного майбутнього, яке ми створюємо разом»: огляд святкування ювілею. Future box на П'яцца Маджоре з 18 по 22 вересня

У 1974 р., працюючи в гаражі на пагорбах біля Болоньї, Массімо Маркесіні втілював свою ідею: він сконструював прототип картонажної машини з новаторськими характеристиками та заклав підґрунтя для заснування компанії. Пів століття розвитку, орієнтованого на міжнародну співпрацю, з міцним зв'язком із регіоном, де все почалося.

Сьогодні група Marchesini Group є лідером у сфері пакування для фармацевтичної та косметичної продукції, об'єднує майже **3 тис. працівників**, представлена у 116 країнах че-



рез мережу агентств і має **16 закордонних дочірніх компаній**.

До святкування ювілею було започатковано низку проєктів, усі

під оновленим логотипом: число 50, яке символізує основні цінності першого бізнесу під назвою «2М», розвиваючи їх і спрямовуючи до нескінченності. Протягом декількох місяців відбувалися святкові заходи, до яких були залучені співробітники, їхні родини, друзі, клієнти та талановита молодь, запрошена до участі в змаганнях, а також благодійні ініціативи. Основні події відбулися **з 18 по 22 вересня** в центрі старого міста Болоньї, **на площі Маджоре**, де було організовано **Future box** — унікальний простір, що пропонував учасникам замислитися про майбутнє.

«Мій батько почав із бажання створювати особливі машини й не боявся виготовляти щось нове та незвичне, — зазначає **голова та генеральний директор групи Мауріціо Маркесіні**. — Цей дух залишається з нами протягом усієї





50-річної історії: у царині фармацевтики та краси нас знають як тих, хто створює машини з особливим підходом, і ми щодня сміливо стикаємося з новими викликами. Головне завдання на майбутнє — продовжувати розвиватися. Ми прагнемо зростати не задля самого розширення, а щоб мати можливість більше інвестувати в дослідження й розробки, завойовувати нові ринки й забезпечувати стабільність. Найближчими роками компанія хоче розширювати географічне охоплення та масштаби, щоб надавати ще якісніший сервіс нашим клієнтам.

Ще одним значущим викликом є швидкий розвиток нових технологій, у які я твердо вірю, — продовжує пан Маркесіні. — Вони матимуть значний вплив на наше життя й промисловість і сприятимуть сталому розвитку, зокрема зменшенню екологічного впливу виробничих процесів».

«Ми живемо в епоху, коли попит на технології постійно зростає, а клієнти очікують ще більшої досконалості від продуктів, що підтримується розвитком штучного інтелекту та прогресом у робототехніці, — пояснює **Марко Маркесіні, індустриальний директор Marchesini Group.** — На мою думку, майбутнє нашої галузі — це машини, які за допомогою роботів і завдяки належному програмному забезпеченню зможуть автоматично змінювати на-

лаштування для різних форматів і запускати виробництво, отримуючи команди від центральної системи. Тенденція полягає в мінімізації ролі «людських рук», щоб уникнути можливого забруднення фармацевтичної або косметичної продукції під час пакування, забезпечуючи контрольовані терміни виробництва. Водночас потрібні значний рівень людського інтелекту та нові, високоспеціалізовані навички, що потребують постійного навчання фахівців, які досконало знають свою справу».

«Протягом нашої історії ми розвивалися, зберігаючи початкові цінно-

сті компанії та орієнтацію на людей, місцеву спільноту і клієнтів. Я думаю, що словом, яке найкраще це описує, є «турбота»: про людей, про персонал, про кожну деталь машин, щоб вони працювали добре й мали привабливий вигляд, про виробничий майданчик, а також прагнення створити приємне середовище на всіх об'єктах компанії та турбота про довкілля. Коли ми були дітьми, дідусь просив нас сортувати і розкладати гвинтики, — розповідає **Валентина Маркесіні, директорка з маркетингу, комунікацій і людських ресурсів.** — Це був спосіб зайняти нас, але водночас навчити звертати увагу на кожну деталь, дбати про кожен предмет — від машини до найменшої шайби. Це наш основний принцип, філософія, яку ми успадкували. «Турбота» залишатиметься ключовим словом для нашого майбутнього».

50-РІЧЧЯ ПРОЄКТІВ

Під гаслом «**До нашого надзвичайного майбутнього**» Marchesini Group запустила серію проєктів до свого 50-річчя.

Future Vox, або «Скринька майбутнього», на площі П'яцца Маджоре

З 18 по 22 вересня Marchesini Group запропонувала місту Болоньї



унікальний досвід, залучаючи мешканців, відвідувачів, учнів шкіл, студентів університетів та працівників різних установ. Біля Палаццо д'Аккурсіо на площі Маджоре було розміщено скриньку Future Vox — **мультимедійну інсталяцію, присвячену майбутньому, за формою схожу на типове пакування фармацевтичного продукту**. В інсталяції було представлено вінтажну картонажну машину, одну з перших пакувальних машин, створених компанією, поруч з однією з останніх моделей. Це дало відвідувачам можливість дізнатися більше про історію та технологічну еволюцію групи Marchesini, після чого їм було запропоновано пригоду, зосереджену на майбутньому, починаючи з індивідуальної вікторини та закінчуючи командною грою, де люди мали змогу працювати разом заради побудови міста майбутнього. Marchesini Group планує зібрати всі ідеї та бачення, які виникли в результаті цього досвіду, і поєднати їх із тими, що вже були зібрані на онлайн-порталі протягом року. Це дозволить створити загальну картину майбутнього для представлення суспільству.

«ДІЙТЕ ЗАРАДИ МАЙБУТНЬОГО» (ACT FOR FUTURE)

Компанія підтримує програми **WEWORLD, SAVE THE CHILDREN** та **PHORESTA**, обрані у партнерстві з **Fondazione Marchesini ACT** (створеною у 2021 р. для управління благодійними проєктами компанії). Вибрані проєкти є натхнені трьома стовпами: авангард — культура — територія. Зокрема, вони передбачають активну допомогу громадам у Перу та Болівії завдяки використанню телемедицини у співпраці з асоціацією **WeWorld**, підтримку дитячих садків у сирійських таборах для біженців, жіночого підприємництва в Йорданії та фінансування освіти в Ефіопії через **Save the Children**, а також завершення створення лісового біорізноманіття в Болоньї, запланованого компанією **Phoresta**.



«ВИКЛИК МАЙБУТНЬОМУ В ПАКУВАННІ» (FUTURE PACK CHALLENGE)

Конкурс дизайну та креативності, у якому взяли участь **42 студенти з 7 країн**. За допомогою **BOOM** (інноваційного хабу знань та інновацій організації CRIF) було створено 6 команд, які мали 6 місяців на розробку інноваційних рішень для фармацевтичного пакування. Молодих людей, що взяли участь у конкурсі, наставляли 45 співробітників Групи під час загалом 20 занять, які проходили у віртуальних класах, включно з днем привітання в головному офісі в П'яноро в лютому. Командапереможниця представила проєкт спеціальної пакувальної лінії для нутрицевтичних продуктів.

«СІМ'Я ТА ДРУЗІ» (Family & Friends)

Двері виробничих цехів були відкриті для друзів і сімей усього персоналу, що дало їм змогу на власні очі побачити робочі місця та автоматичні машини. Окрім екскурсій виробництвом, були заплановані події на суботні ранки, зокрема різні заходи, такі як майстер-класи для дітей та молоді або анімаційне читання про заснування компанії під назвою «Одного разу в П'яноро» для найменших відвідувачів. Заходи Family & Friends, які вже ідвідали тисячі людей, розпочалися в березні та завершилися в листопаді. Загалом у 2024 р. було проведено шість таких заходів. Програму буде продовжено у 2025 р.

МАЙБУТНЯ КОМАНДА

Щоб бути готовою до викликів майбутнього, Marchesini Group вирішила розширити свою пропозицію навчання на 2024 р. трьома спеціальними курсами, присвяченими людям, сміливості, обміну знаннями та командній роботі. За допомогою експертів співробітники змогли опанувати ці теми через групові дії та обмін ідеями з метою розвитку більшої синергії на робочому місці. 18 квітня компанія також запустила 5-серійний мінісеріал на порталі Training Hub, який у коротких відео узагальнює її цінності та заохочує персонал розглядати різноманітність як можливість для зростання та інновацій.

Marchesini Group дякує всім замовникам, зацікавленим особам і співробітникам, які допомагали компанії розвиватися та досягати чудових результатів протягом її 50-річної історії. ■



Marchesini Group S.p.A.

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

Branch office in Kyiv:

Marchesini Group Ukraine LLC

office 505, 15, Turgenyevska str.

01054, Kyiv, Ukraine

Tel.: +38 (044) 590-51-56

Email: info@marchesini.com.ua





Рішення від компанії Shinva Medical: поєднання професіоналізму, європейських стандартів та надійної сервісної підтримки

Компанія Shinva Medical, провідний виробник на ринку медичного обладнання та технологій, завоювала світове визнання, активно використовуючи інноваційні рішення у сфері стерилізації та випуску медичних приладів. Завдяки своєму професіоналізму та непохитному прагненню до якості Shinva Medical стала надійним партнером для медичних установ та фармацевтичних компаній по всьому світу.

Професіоналізм та інноваційні підходи

Shinva Medical відома своїм багаторічним досвідом у розробці високотехнологічних рішень для медичної та фармацевтичної галузей. Спираючись на результати передових досліджень і технологічні досягнення, компанія виробляє обладнання, яке відповідає найвищим стандартам. Серед продуктів Shinva Medical варто виділити бар'єрні системи, інноваційні лінії для наповнення та інше спеціалізоване обладнання.

Технології, запропоновані Shinva Medical, відзначаються не лише надійністю, а й ефективністю. Інтеграція автоматизованих процесів і використання сучасних матеріалів дозволяють компанії досягати максимального рівня безпеки та стерильності.

Відповідність європейським нормам і стандартам

Однією з ключових переваг Shinva Medical є суворе дотримання міжнародних стандартів якості та безпеки. Обладнання компанії відпові-

дає усім європейським нормам, таким як ISO, EN та директиви Європейського Союзу щодо медичних виробів і фармацевтичного обладнання. Це підтверджує не лише відповідність продукції технічним характеристикам, але й демонструє її здатність гарантувати безпеку та надійність використання навіть за найвибагливіших умов.

Налагоджені виробничі процеси Shinva Medical супроводжуються систематичними перевітками якості на всіх етапах — від проєктування до кінцевого тестування. Такий підхід гарантує, що кожен продукт, випущений під брендом Shinva, відповідає високим стандартам і може бути успішно використаний у будь-якій країні Європи.

Сервісна підтримка світового рівня

Shinva Medical також вирізняється високим рівнем сервісної під-



SHINVA
SINCE 1943

тримки, що є важливою складовою співпраці для медичних та фармацевтичних установ. Компанія забезпечує своїм клієнтам комплексне обслуговування, починаючи від консультування під час вибору обладнання до його введення в експлуатацію і після гарантійного обслуговування.

Фахівці Shinva Medical проводять навчання та здійснюють підтримку персоналу, який використовує їхні системи, що допомагає забезпечити безперерйну роботу обладнання і знизити ризики можливих збоїв. Завдяки глобальній мережі сервісних центрів спеціалісти компанії швидко реагують на запити клієнтів і забезпечують своєчасну допомогу в будь-якій точці світу.

Рішення для стерильного виробництва

В сучасній фармацевтичній промисловості стерильне виробництво є важливим аспектом для досягнення високої якості та безпеки лікарських препаратів. Дотримання стерильності в процесі виготовлення препаратів дозволяє уникнути ризиків контамінації, що має критичне значення для пацієнтів, особливо тих, які потребують ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських форм. Технологічний розвиток у цій сфері зумовив упровадження інноваційних підходів, зокрема використання ізоляторів, стерилізаційних боксів із випаровуванням та автоматизованих ліній для наповнення за типом BFS (Blow-Fill-Seal).

Кожен із цих компонентів відіграє ключову роль у забезпеченні відповідності високим стандартам виробництва, мінімізуючи ризики забруднення та покращуючи ефективність процесів.

У статті розглянуто основні принципи та переваги застосування цих технологій на прикладі рішень від компанії Shinva Medical, що допомагають досягти найвищого рівня стерильності у виробничих умовах.

Ізолятор

Захисні ізолятори з негативним тиском призначені для роботи з токсичною сировиною, високоалергенними та гормональними матеріалами. Усі ізолятори відповідають стандартам OEB5.

Ізолятор для асептичного контролю використовують для асептичного контролю стерильних препаратів у лабораторії контролю якості перед випуском і контролю цілісності ізолятора в режимі



Захисні ізолятори з негативним тиском призначені для роботи з токсичною сировиною, високоалергенними та гормональними матеріалами





Інтегрована система стерилізації випарованим водню пероксидом

реального часу. VHP ретельно видаляє залишки, що запобігає ризику отримання хибнонегативних результатів.

Інтегрована система стерилізації випарованим водню пероксидом

Пари водню пероксиду, вироблені вбудованою системою стерилізації з використанням цієї речовини, змішуються з потоком повітря, що надходить із впускних повітроводів системи для кондиціонування повітря, подаються в зону стерилізації і потім виводяться із зони стерилізації через зворотні повітроводи системи для кондиціонування повітря. Завдяки циклічності цього процесу випарований водню пероксид рівномірно розподіляється для завершення стадії стерилізації приміщення.

Передавальна камера з використанням випарованого водню пероксиду

Камера призначена для стерилізації зовнішньої поверхні виробів, які бояться вологи та тепла, для їхнього переміщення із «чистих зон» низького класу до «чистих зон» високого класу. Технологію «миттєвого випаровування» використовують для швидкого перетворення рідкого водню пероксиду на газоподібний, досягаючи ефективності знищення на рівні log6. Для цього застосовують передачі зовнішньої упаковки сировини та допоміжних матеріалів, робочих інструментів, поживних середовищ, устаткування для моніторингу тощо.

Виробнича лінія BFS

Виробнича лінія BFS є сучасним технологічним рішенням, що забезпечує високу ефективність і надійність під час виготовлення стерильних лікарських препаратів. Основною перевагою цієї технології є висока гарантія стерильності, яка досягається завдяки автоматизованому процесу формування контейнера, його наповнення та герметичного закриття впродовж одного циклу. Такий підхід повні-



Передавальна камера з використанням випарованого водню пероксиду



Виробнича лінія BFS

стю виключає ризик контакту препарату із факторами навколишнього середовища, що мінімізує можливість контамінації та зберігає безпеку продукту.

Технологія BFS забезпечує високу стабільність роботи, зводячи до мінімуму ризику, пов'язані з гідравлічними ударами під час наповнення. Це сприяє стабільному функціонуванню виробництва, яке відповідає суворим міжнародним стандартам. Система також демонструє вищу ефективність виробничого процесу та може контролювати рівень залишкового кисню у межах 0,5%, що важливо для збереження чутливих до кисню препаратів.

Додатковою перевагою системи BFS є її універсальність: можливість виробляти контейнери різних типорозмірів на тому самому обладнанні, що дозволяє швидко адаптувати виробництво з огляду на потреби ринку і розширює можливість його використання.

Витратні матеріали для забезпечення стерильності

Дезінфекційні засоби: для поверхонь на основі спирту 75%, водню пероксиду, кислотного/лужного фенолу, оцтової кислоти; папір для експрес-тестування надоцтової кислоти.

Миючі засоби: лужний очищувач CIP, кислотний очищувач CIP.

Хімічні індикатори: тест-пакети BD, хімічні індикатори, індикатори стерилізації водню пероксидом, індикаторні етикетки, індикаторні стрічки тощо.

Біологічні індикатори: стерилізація паром під тиском, водяною лазнею, сухим жаром, ефект стерилізації випарованим водню пероксидом.

Пакувальні матеріали: чисті паперово-пластикові пакувальні пакети, фармацевтичні асептичні пакети Tyvek.

Підсумок

Shinva Medical демонструє гарний баланс між використанням досягнень технологічного прогресу, дотриманням європейських стандартів та наданням першокласного сервісу. Професіоналізм і увага до деталей роблять компанію лідером у галузі медичного обладнання. Для будь-якої організації, що шукає надійні, сучасні та високоякісні рішення у сфері медичного обладнання, продукти та підтримка компанії Shinva Medical є беззаперечними перевагами. ■

110+
країн та регіонів

5
закордонних центрів

80+
років історії

3530+
авторизованих патентів

2000+
працівників



SHINVA

Shinva Medical Instrument Co., Ltd.
www.shinva.com

Представництво в Україні — компанія ENGENIUM GROUP

07400, Україна, м. Бровари,
вул. Героїв України, 16
Тел.: +380 (77) 113-13-13
sliusarenko@engeniум.pro
havrylenko@engeniум.pro
www.engeniум.pro



Лабораторна машина BFC 5 для нанесення покриття — це гнучка мобільна автономна машина

Таблетки з покриттям — як отримати найкращі результати від самого початку виробництва

Нова лабораторна машина для нанесення покриттів характеризується найкращою гнучкістю

Швидкий процес розробки і досягнення найкращих результатів від самого початку є цілями відділів досліджень і розробок фармацевтичних компаній. Це також стосується і процесу нанесення покриттів на таблетки. Таблетки є найзручнішою пероральною лікарською формою, тому фармацевтична промисловість виробляє їх у великих кількостях. На маркетинг препарату крім ефективності та функціональності також впливають розмір, колір і форма таблетки.

Процес покриття таблетки — це нанесення на таблетку тонкої плівки, до складу якої входить один або кілька полімерів та інших функціональних допоміжних речовин (барвників або зволожувачів), які можуть виконувати різні функції. Таблетки вкривають оболонкою для модифікації вивільнення активного інгредієнта, а також для захисту активного інгредієнта від світла чи вологи та для маскування гіркого смаку таблетки. Крім того, таблетки вкривають оболонкою з метою поліпшення ковтання.

В процесі розробки або оптимізації рецептур зазвичай використовують вже існуючий варіант. Також склад кожного покриття часто ґрунтується на такому, що використовували раніше, але тепер його модифіковано для покращення зв'язувальних властивостей покриття з ядром таблетки або з метою підвищення твердості покриття.

Покриття лікарських засобів

Системи доставки ліків постійно вдосконалюють. До них входять комбіновані продукти, а також комбінації двох несумісних діючих речовин в одній лікарській формі. Також є можливість поєднання різних профілів вивільнення одного і того самого активного інгредієнта. Наприклад, ядро містить компонент із повільним вивільненням, а покриття таблетки — початкову дозу із швидким вивільненням. Іноді рецептури можуть містити до чотирьох різних типів плівок, що призводить до збільшення тривалості процесу виробництва. Для успішної розробки та виробництва таких рецептур однорідність покриття таблетки є обов'язковою вимогою.

Дизайн машини для нанесення покриття: взаємодія змішування, розпилення та сушіння

Комбінація процесів змішування, розпилення та сушіння має вирішальне значення для нанесення покриття на таблетки. Ці процеси мають відбуватися одночасно та з правильними налаштуваннями для

досягнення оптимальної однорідності покриття.

Змішування

Плавне та м'яке перемішування ядер таблеток під розпилювальними конусами має важливе значення. Ядра таблеток не повинні зазнавати надмірного механічного навантаження, щоб уникнути пошкодження.

Компанія L.V. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH (Ennigerloh, Німеччина) більше 20 років тому успішно впровадила подовжений барабан у машинах для нанесення покриття (діаметр/ довжина (L/D) >1) із напрямними у вигляді спіралей, що забезпечують безперервне та обережне перемішування шару таблеток. Однорідне змішування досягається вже за кілька хвилин і підтримується протягом усього процесу виробництва. Плаский шар сприяє зниженню тиску маси розплаву на нього. Завдяки спіральній формі змішувальних напрямних перемішування таблеток дбайливо прискорюється, що унеможлиблює їхнє руйнування або злипання.

Геометрія барабана

Геометрія барабана машини BFC для нанесення покриття на таблетки від компанії L.V. Bohle забезпечує велику площу розпилення рухомого шару таблеток. Це дає змогу задіяти більшу кількість розпилювальних форсунок порівняно з таким за використання коротших барабанів, що забезпечує більшу площу розпилення та вищу продуктивність. Крім суспензії покриття, для процесу нанесення особливе значення мають тип форсунок, їхня кількість і відстань між ними.

Зазвичай об'єм суспензії покриття становить 5–15% об'єму ядра таблетки. Особливо важливою є

товщина плівки. Цей параметр необхідно враховувати не тільки для покриттів з активним інгредієнтом, покриття повинно бути рівномірним і для тонких кольорових (захисних) покриттів. Нерівномірне нанесення плівки в одній партії, наприклад, може призвести до різниці кольору таблеток, що погіршує якість партії в цілому або спричиняє невідповідність вимогам.

Порівняно зі звичайними машинами для нанесення покриття на таблетки зі співвідношенням L/D <1 системи з подовженими барабанами дають можливість скоротити тривалість процесу нанесення приблизно на 40% завдяки вищій швидкості розпилення.

Сушка

Важливо забезпечити оптимальні процеси передачі енергії та перемішування маси таблеток. Для цього гаряче повітря потрібно подавати безпосередньо на шар таблеток, що обумовить ефективно і швидко висихання розпиленої суспензії. При цьому не відбувається нагріву периферії та корпусу машини для нанесення покриттів.

Оптимальний потік повітря створює плавний формат розпилення, що скорочує висихання. Розпилювальні форсунок не зазнають впливу потоку припливного повітря та залишаються прохолодними під час процесу розпи-

лення. Це мінімізує ефект сушіння розпиленням і забезпечує однорідність покриття >97% і вище.

Нова лабораторна установка для нанесення покриттів була представлена на виставці АСHEMA

Вже протягом двох десятиліть машини для нанесення покриттів на таблетки від компанії L.V. Bohle міцно закріпилися на ринку і визнані технологічно передовими. На виставці АСHEMA 2024 компанія представила нову лабораторну машину моделі BFC 5 для нанесення покриттів. Саме після демонстрації на виставці interpack 2023 нової машини моделі BFC 400 для нанесення покриттів на таблетки компанія створила лабораторну машину для нанесення покриттів для партій до 13 л.

Як і вся серія BFC, у лабораторній машині для нанесення покриттів BFC 5 поєднано нову оптимізовану технологію з новаторським і функціональним дизайном.

Компанія L.V. Bohle розробила нову лабораторну машину для нанесення покриттів на основі визнаної системи. Крім того, для визначення можливостей, які характеризуватимуть нове покоління машин, були використані результати внутрішніх досліджень та розробки команди спеціалістів у тісній комунікації із замовниками та користувачами, а також дані аналізу ринку.



Кронштейн з форсунками є модульною конструкцією — залежно від мети застосування можна використовувати від однієї до чотирьох наноасадок



Лабораторна машина для нанесення покриття може працювати з барабанами трьох різних розмірів

Лабораторна машина BFC 5 для нанесення покриттів — це гнучка мобільна автономна машина. Усі системи підведення повітря, електроніки та управління інтегровані в машину, що дає змогу зручно й ефективно керувати нею завдяки багатопанельній візуалізації на сенсорній панелі. Блок керування, що обертається, розташований безпосередньо на машині. Швидкий простий запуск вимагає лише електричного підключення та подачі стисненого повітря.

Гнучкість для досліджень і розробок

Лабораторна машина BFC 5 для нанесення покриттів тепер може працювати загалом із трьома різними розмірами барабанів, що мають однакову геометрію. Машина для нанесення покриттів стандартно оснащена двома барабанами, що дозволяє обробляти розміри партій (максимальний об'єм в літрах) від 2 до 6 або від 5 до 13 л. Менший барабан призначений для партій від 0,5 до 3 л завдяки вбудованому розділювальному диску. До стандартної комплектації входить візок для легкого демонтажу та транспортування барабана.

Усі отримані результати можна надійно масштабувати для виробництва більших партій.

Новий мінібарабан із прорізами для застосувань з метою досліджень або дуже малих партій об'ємом

150–350 г забезпечує ще більше можливостей користувачам. Барабан із прорізами також перфорований, щоб вмістити не лише ядра таблеток звичайного розміру, але й дуже маленькі ядра діаметром 1,5 мм.

Це робить невеликий барабан більш ефективним і вигідним придбанням, особливо для розробки продукту та для виробництва дорогартісних активних інгредієнтів або рецептур.

Новий кронштейн з форсунками та мінінасосом

Компанія L.B. Bohle впровадила модульне рішення для кронштейна з форсунками — залежно від застосування можна використовувати від однієї до чотирьох нанонасадок виробництва компанії Schlick (Untersiemau, Німеччина). Інші існуючі на ринку лабораторні машини для нанесення покриттів мають лише одну насадку. Кожна форсунка живиться окремо через насос, до якого під'єднані всі чотири трубки, гарантуючи однорідний і відтворюваний результат розпилення. Використання насадок проти утворення корок (ABC) унеможливорює накопичення продукту.

Фокус на потребах оператора — покращена доступність і ефективне очищення

У новій системі розробники компанії L.B. Bohle приділили велику увагу

поліпшенню доступу до робочої зони та датчиків — тепер це забезпечується завдяки збільшеним дверям.

Два індикатори стану, вбудовані в конструкцію машини, в будь-який час надають оператору інформацію про загальний стан машини.

Також покращено процес очищення лабораторної машини для нанесення покриттів. Завдяки трьом м'яким насадкам гарантується, що вся поверхня повністю відмита та очищена. А новий датчик рівня запобігає переповненню машини.

Контроль тиску для формування потоку повітря та його розпилення інтегрований у програмне забезпечення як стандартна функція замість ручного регулювання. Це забезпечує точність процесу та мінімізує можливі відхилення. ■



L.B. BOHLE

L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH

Tobias Borgers — Head of Marketing
t.borgers@lbbohle.de

www.lbbohle.es
www.coating-tablets.com



ПРИВАТНЕ ПІДПРИЄМСТВО
Мк
МИХАИЛ
КУРАКО

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

Україна, 01001, м. Київ,
вул. Лютеранська, 3, оф. 11
Тел.: +380 (44) 279-30-95

kurako@kurako.com
www.kurako.com





Порівняння підходів до організації виробництва твердих лікарських форм з групою токсичності субстанції OEB 4 та 5–6

Анна Сергієнко,
інженер-технолог
ENGENIUM GROUP
serhiienko@engenum.pro

Частиною вихідних даних для початку проєктування є технічне завдання, в якому має бути зазначено інформацію про номенклатуру лікарських засобів. Щоб розпочати проєктні роботи, спершу слід проаналізувати надану номенклатуру, визначити потенційну небезпеку та визначити групу **токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)**, що перебуватимуть в обігу на виробничій дільниці.

Для визначення класу токсичності АФІ потрібно керуватися показниками **PDE/ADE** (Permitted Daily Exposure/Acceptable Daily Exposure — Допустима добова експозиція, мг/добу) та **OEL** (Occupational Exposure Limit — Робоча гранично допустима концентрація, мкг/м³). У Європі виробники лікарських засобів використовують для практичної оцінки небезпеки або токсичності речовин класифікацію за категорією гігієни праці **OHCs** (Occupational Health Categories)

OEB (Occupational Exposure Band). Відповідно до цієї класифікації АФІ можна віднести до шести класів токсичності — від низько- до сильно-діючих високотоксичних речовин.

Якщо за результатом токсикологічної оцінки на виробничій дільниці будуть перебувати АФІ, які належать до **OEB 4** або **OEB 5–6** відповідно, необхідно вжити певних технічних та організаційних заходів з метою захисту персоналу від небезпечного впливу токсичних АФІ на їхнє здоров'я, а також попереджен-

ня перехресної контамінації, які ґрунтуються на основі аналізу ризиків. Для нас як проєктної компанії на початковому етапі проєктування важливо продумати та впровадити низку технічних заходів і підібрати відповідне обладнання.

Відмінності у підходах до організації виробництва **твердих лікарських форм** полягають у тому, який підхід обрано до роботи виробничої дільниці, а саме — чи дільниця працює за принципом виділеного, багатофункціонального або багатоділь-





вого виробництва. Найпоширенішим є багатоцільове виробництво, коли на виробничій дільниці одночасно виготовляються декілька продуктів, що містять у своєму складі різні найменування АФІ. Отже, знаючи групи токсичності субстанцій, вид процесу та тип виробництва, можна встановити рівні його захисту згідно з рекомендаціями **ISPE**.

У випадку багатоцільового виробництва, де виконуються відкриті технологічні операції, а клас токсичності **ОЕВ не перевищує 4**, ми рекомендуємо передбачати окремі шлюзи для персоналу і матеріалів. Відповідно PAL/MAL-шлюзи будуть виконувати функцію бар'єра для попередження потрапляння залишків АФІ на поверхні матеріалів у коридор. Також необхідно застосувати підвищений тиск у «чистому» коридорі по відношенню до шлюзу та операційного приміщення. Також слід врахувати організаційні заходи щодо передачі матеріалів в/з операційного приміщення та можливість додаткового переодягання персоналу для роботи в при-

міщенні, де відбуваються відкриті процеси.

У випадку роботи з АФІ 5–6-ї групи ОЕВ в приміщеннях, де здійснюються відкриті процеси, доцільно створити однонаправлені PAL/MAL-шлюзи. Для персоналу на виході варто передбачити обдув повітрям або аерозольний душ для зволоження технологічного одягу, попереджуючи тим самим механічний переніс залишків АФІ в коридор та інші приміщення. Також потрібно мати комплект спеціального технологічного одягу для захисту персоналу під час роботи з АФІ високого класу токсичності. Щодо матеріалів, то їхня передача також має відбуватися через однонаправлені шлюзи з використанням лайнерів на виході матеріалів з операційних приміщень. Для роботи з АФІ як 4-ї, так і 5–6 групи ОЕВ як організаційні заходи слід передбачити внутрішні та зовнішні візки для використання або виключно в операційному приміщенні, або в «чистому» коридорі та інших приміщеннях дільниці, де не здійснюються відкриті процеси. Особливої уваги потребують такі загальні операції, як організація процесу миття обладнання, відбір проб і підготовка технологічного одягу, а тому важливо врахувати відповідний перепад тиску та наявність PAL/MAL-шлюзів відповідно до класу токсичності субстанції, а також розділити «чисті» та «брудні» потоки тощо.

Технічні рішення будуть відрізнятися, якщо процес здійснюється в закритому стані та передбачені заходи стримування (containment), що залежать від типу підбраного обладнання.

Враховуюче вищезазначене, ми рекомендуємо перед початком розробки проектно-планувальних рішень провести оцінку ризиків і визначити номенклатуру лікарських засобів та групу токсичності АФІ, адже технічні рішення та організаційні заходи залежать від відомостей про токсичність субстанцій та виду виробництва і типу процесу. Під час проектування слід приділити увагу вибору технологічного обладнан-



ня, оскільки цей аспект впливає як на технічні рішення щодо типу процесу, так і на організаційні заходи.

Для детальнішого опрацювання технічних і організаційних заходів, а також їхнього подальшого впровадження у проєкт і внутрішні процедури відділу забезпечення якості вашого підприємства важливо проаналізувати ризики для здоров'я та попередження перехресної контамінації вже на стадії розробки проєкту та створення робочої документації. Команда наших фахівців готова надати професійні консультаційні послуги з проведення такого аналізу, що допоможе забезпечити високий рівень якості та безпеки на вашому підприємстві.

Ми пропонуємо експертну підтримку на всіх етапах проєкту — від аналізу ризиків до розробки ефективних рішень і їхнього впровадження у виробництво. Завдя-

ки нашим знанням і досвіду ви отримаєте комплексні рекомендації, які допоможуть мінімізувати ризики та підвищити ефективність роботи відділу забезпечення якості, зберігаючи високі стандарти виробничих процесів і захисту продукції від перехресної контамінації. ■




ENGENIUM GROUP

07400, Україна, м. Бровари,
вул. Героїв України, 16, оф. 47, 48
Моб. тел.: +380 (77) 113-13-13
slusarenko@engenium.pro
havrylenko@engenium.pro
www.engenium.pro



Вплив складу сумішей мікрокристалічної целюлози та безводного кальцію фосфату в різних пропорціях на компактування та структурно-механічні властивості таблеток

Автори:

Валентин Могилук 
Arturs Paulausks,
Oskars Radzins,
Liga Lauberte

Leading Research Group,
Faculty of Pharmacy,
Rīga Stradiņš University,
Rīga, Latvia

valentyn.mohilyuk@rsu.lv

Анотація

Використання в процесі пресування мікрокристалічної целюлози (МКЦ) з пластичними властивостями та безводного кальцію фосфату (CaHPO_4), що має крихкі властивості, є дуже популярним у фармацевтичній промисловості методом для досягнення бажаних структурно-механічних властивостей таблетованих форм. У цьому дослідженні випробувані суміші певних марок МКЦ і CaHPO_4 в об'ємних пропорціях 100–0, 75–25, 50–50, 25–75 і 0–100 за постійної масової концентрації лубриканта натрію стеарилфумарату, а також застосований сучасний симулятор компактування (STYL'One Nano, KORSCH). Таблетки виготовляли за значень 100, 150, 250, 350, 450 і 500 МПа і оцінювали за профілем таблетування, профілем сили виштовхування, залежністю між складом та міцністю на стискання, залежністю між складом і пористістю, профілем тиск-зміщення та профілем пружного відновлення, а також відповідно до діаграми Геккеля в матриці та поза матрицею та середнім тиском плинності (P_y). Цікаво, що композиція 25–75 поза матрицею продемонструвала двоступеневу діаграму Геккеля, її додатково дослідили за допомогою рентгенівської мікрокомп'ютерної томографії (μCT). Вивчивши результати μCT , рівень крихкої деформації частинок CaHPO_4 як функцію від тиску пресування кількісно визначали за допомогою співвідношення площі поверхні CaHPO_4 до об'єму CaHPO_4 (S/V). Для композиції 25–75 першу (до 150 МПа) і другу (вище 150 МПа) стадії діаграми Геккеля поза матрицею можна пояснити переважним впливом деформації МКЦ і CaHPO_4 відповідно.

Ключові слова: таблетки; целюлоза мікрокристалічна; кальцію фосфат; діаграма Геккеля; міцність на стискання; профіль тиск — зміщення.

1. Вступ

Таблетки є одним із найефективніших шляхів виробництва фармацевтичних та нутрицевтичних продуктів. Змішування двох або більше компонентів у відповідних пропорціях дозволяє отримати таблетку з бажаними властивостями [1]. Структурно-механічні властивості таблеток мають особливе значення. Механічні властивості впливають на можливість і якість подальшої обробки, наприклад нанесення покриття і пакування, тоді як структурні — можуть впливати на біофармацевтичні властивості таблеток, наприклад на розчинення лікарського засобу. Крім того, під час розробки генеричних таблеток одними з найважливіших завдань є деформування складу оригінального препарату (з'ясування використаних компонентів), а також розуміння властивостей і поведін-

ки допоміжних речовин у процесі виготовлення.

Суміші речовин із пластичною та крихкою деформацією можуть позитивно вплинути на фізичну взаємодію під час компактування [2–4]. Серед доступних прикладів добре відома і дуже популярна у виробництві таблеток комбінація пластичної мікрокристалічної целюлози (МКЦ) і крихкого кальцію фосфату (CaHPO_4) [4, 5]. Обидві допоміжні речовини представлені на ринку у вигляді різноманітних сортів від різних виробників. Сорти МКЦ відрізняються за розміром,

формою, площею поверхні, кристалічністю та вмістом води, в той час як CaHPO_4 може мати різну гранульовану форму (у вигляді агрегованих кристалів) [6–11]. Сорт і пропорції МКЦ і CaHPO_4 можуть впливати на пресування, механічні властивості й пористість, а отже, на проникнення води, розпад і вивільнення лікарської речовини в таблетках [12–16]. Слід зазначити, що CaHPO_4 практично не розчиняється у воді, але розчиняється в розведених кислотах [6]. Різні пропорції та сорти CaHPO_4 з різними розмірами частинок мо-



жуть впливати на вивільнення лікарських засобів *in vitro* [17, 18]. Така рН-залежна розчинність може чинити вплив і на вивільнення препарату *in vivo*. Тому сорти та пропорції МКЦ і СаНРО₄ необхідно ретельно підбирати, враховуючи як механічні, так і біофармацевтичні аспекти.

Для кращого розуміння фундаментальних особливостей та взаємного впливу на структурно-механічні властивості було досліджено однокомпонентні та бінарні суміші МКЦ та СаНРО₄. Додавання 25% (в/в) МКЦ до СаНРО₄ призводило до збільшення здатності до пресування завдяки зростанню густини [2]. Зі збільшенням масової частки МКЦ спостерігали пряму залежність між середнім тиском плінності та пружним відновленням пресованого матеріалу. За всіх швидкостей прикладеної сили, зі збільшенням масової частки МКЦ,

середній тиск плінності знижувався, тоді як пружне відновлення підвищувалося, що пояснюється домінуючою властивістю пластичної деформації МКЦ [5]. Бінарну суміш МКЦ і СаНРО₄ досліджували для визначення взаємозв'язку між твердою фракцією, напругою під час стиснення та механічними властивостями. Виявлено, що пластична деформація зумовлена перколяційним кластероутворенням [19]. Спираючись на фазу стиснення та час витримки (*dwel time*), оцінювали поріг перколяції СаНРО₄ у суміші з МКЦ [20].

Належним чином обладнаний таблетпрес є технічною вимогою до проведення ретельного дослідження процесу таблетування та покращення розуміння фізичних процесів, а також визначення їхнього впливу на кінцеві структурно-механічні властивості таблеток. Останнім часом обладнання, таке

як симулятори компактування з високотехнологічними датчиками і зручним для користувача програмним забезпеченням, стало більш доступним на ринку [21]. Це сприяє детальному вивченню таких добре відомих комбінацій допоміжних речовин, як МКЦ та СаНРО₄.

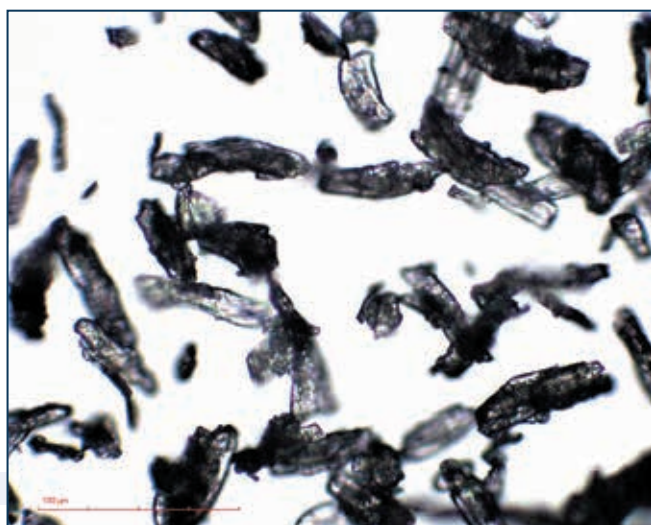
Метою цього дослідження було вивчення таблетування бінарних сумішей мікрокристалічної целюлози та двоосновного безводного кальцію фосфату (CEOLUST™ UF-711 та DI-CAFOS® A60 відповідно) у різних об'ємних співвідношеннях за різних зусиль пресування для визначення та пояснення впливу складу суміші на структурно-механічні властивості.

2. Матеріали та методи

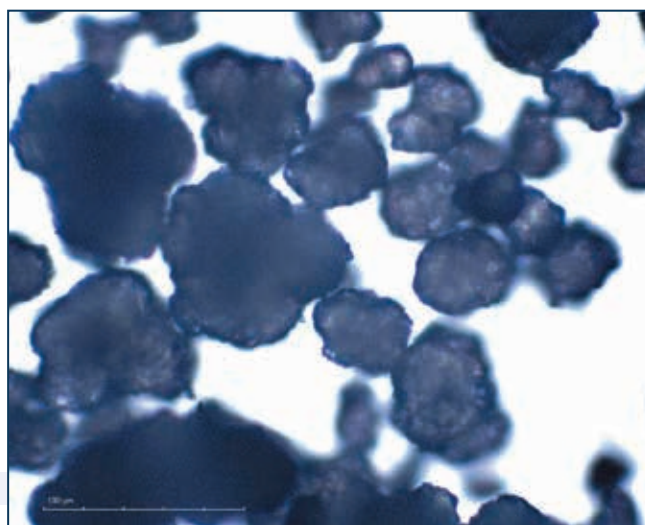
2.1. Матеріали

Порошок МКЦ (CEOLUST™ UF-711; Asahi Kasei; рис. 1А) та кальцію





A



B

Рис. 1. Зображення оптичної мікроскопії CEOLUS™ UF-711 (A) та DI-CAFOS® A60 (B) за $\times 40$

фосфат двоосновний безводний (CaHPO_4 ; DI-CAFOS® A60; Budenheim KG; рис. 1B) використовували як основні компоненти для бінарних сумішей, тоді як кремнію діоксид (SYLOID® 244FP; Grace GmbH) і натрію стеарилфумарат (PRUV®; JRS Pharma) додавали до складу як глідант і лубрикант відповідно. Використання відповідних марок МКЦ, CaHPO_4 , кремнію діоксиду та натрію стеарилфумарату було зумовлене їхньою наявністю у лабораторії під час планування експерименту.

2.2. Мікроскопія

CEOLUS™ UF-711 та DI-CAFOS® A60 вивчали за допомогою оптичного мікроскопа (BA410E; Motic), оснащеного галогенною лампою потужністю 50 Вт і об'єктивами Motic EC-N Plan 4 \times /0,1, 10 \times /0,25 і 40 \times /0,65. Зображення робили камерою MoticamProS5 Lite з програмним забезпеченням Motic Images Plus 3.0.

2.3. Приготування порошкових сумішей

Об'ємне співвідношення розраховували, виходячи з істинної щільності компонентів; назви су-

мішей відображають об'ємне співвідношення МКЦ і CaHPO_4 . Зразки порошоків (табл. 1) готували відповідно до тієї самої процедури. МКЦ, CaHPO_4 та кремнію діоксид змішували протягом 10 хв у двоконусному блендері (DVC Developer; Comasa). Для забезпечення мікроскопічної однорідності отриману суміш обережно просіювали крізь сито з розміром отворів 1 мм і знову перемішували протягом 5 хв. На наступному етапі натрію стеарилфумарат просіювали крізь сито з розміром отворів 0,5 мм, додавали до преміксу і потім перемішували впродовж 2 хв. Отриману суміш просіювали крізь сито з розміром отворів 1 мм і знову перемішували протягом 2 хв.

2.4. Приготування таблеток

Таблеткові суміші пресували за допомогою плоских пуансонів діаметром 11,28 мм до отримання цільової маси 500 мг із використанням симулятора компактування STYL'One Nano.

Цикли пресування імітували роботу невеликого ротаційного преса з діаметром турелі 180 мм, діаметром валків попереднього пресування 44 мм, кутом між валками

65°, діаметром валків пресування 160 мм, кутом нахилу виштовкування 20° за імітованої швидкості таблетування 70 об/хв (максимальна для STYL'One Nano), зусиллям попереднього пресування 5 кН (50 МПа) і зусиллям спресування 10–50 кН (100–500 МПа). Подача порошку в матрицю здійснювалася автоматично через живильний башмак [22].

2.5. Вимірювання твердості таблеток та розрахунок міцності на стискання

Висоту (t), діаметр (d) і міцність на стискання (твердість або сила розламування, F) вимірювали (n = 10) за допомогою тестера для таблеток (ST50 WTDH; SOTAX AG, Aesch, Швейцарія) одразу після пресування. Радіальному межі міцності (τ , МПа) розраховували за рівнянням [23]:

$$\tau = \frac{2 F}{\pi d t}$$

2.6. Обчислена істинна щільність

Обчислена істинна щільність рецептур таблеток отримана на основі щільності, визначеної за допомогою пікнометра (ρ_t) МКЦ (1,586 г/см³) [7, 24], CaHPO_4 (2,890 г/см³) [6], на-

трію стеарилфумарату (1,110 г/см³) [25], кремнію діоксиду (2,200 г/см³) [26] та їхніх сумішей із використанням адитивної методології і рівняння [27]:

$$\rho_t = (\rho_{exc1} \times x_{exc1}) + (\rho_{exc2} \times x_{exc2}) + \dots + (\rho_{exc i} \times x_{exc i})$$

2.7. Обчислення видимої щільності, пористості та твердої фракції

Відносний об'єм та щільність таблеток визначали після виштовхування з матриці. Видиму щільність (ρ_a) таблеток розраховували як відношення маси таблетки (w_{tab}) до об'єму циліндра за рівнянням:

$$\rho_a = \frac{w_{tab}}{\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2 t}$$

Тверду фракцію (SF) і пористість (ε) таблетки розраховували за рівняннями [28]:

$$SF = \frac{\rho_a}{\rho_t} = (1 - \varepsilon)$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_t} = (1 - SF)$$

2.8. Побудова діаграми Геккеля

Діаграму Геккеля в матриці — відносну щільність $\ln(1/\varepsilon)$ — визначали за допомогою програмного

забезпечення Alix версії 20220711 (Medelpharm/Korsch) [29]. Показники відносної щільності та тиску ущільнення (P , МПа) розраховували відповідно до рівняння Геккеля [30]:

$$\ln(1/\varepsilon) = K \times P + \ln(1/\varepsilon_0) = K \times P + A$$

де K — нахил лінійної ділянки (постійна пропорційності) і $\ln(1/\varepsilon_0)$ — постійна A , яка виражає ступінь ущільнення (за пористості ε_0), що досягається за низького тиску через процес перегрупування до того, як відбудеться помітна кількість міжчастинкових зв'язків.

Для діаграми Геккеля поза матрицею відносну щільність $\ln(1/\varepsilon)$ визначали на основі об'єму виштовхнутої таблетки та розрахованої пористості (ε) для кожного тиску пресування ($n = 10$). Для всіх сумішей лінійна ділянка була обрана між 100 і 150 МПа, в той час як для F 25–75 і F 0–100 такою була проаналізована лінійна ділянка між 250 і 450 МПа. P_y розраховували, використовуючи рівняння [31]:

$$P_y = \frac{1}{K}$$

2.9. Еластичне відновлення

Еластичне відновлення (ER) розраховували як відсоток відновлення висоти таблетки на основі її висоти після виштовхування ($h_{ejected}$) і міні-

мальної висоти в матриці (h_{in-die}) [29], використовуючи рівняння:

$$ER, \% = \frac{h_{ejected} - h_{in-die}}{h_{in-die}} \times 100\%$$

2.10. Рентгенівська мікрокомп'ютерна томографія (μCT) зразків таблеток

Невеликий шматочок таблетки (приблизно 5 мм³) відламували і сканували за допомогою 3D мікрорентгенівського комп'ютерного томографа (CT Lab HX; Rigaku Corp.) за напруги 70 кВ, струму 50 мкА, S-фокусуванні і без фільтра. Налаштування сканування: 5 FOV, довга геометрія, режим сканування з високою роздільною здатністю та надвисока роздільна здатність зображення (час сканування — 68 хв). Скани таблетки експортували у вигляді DCM-файлів і обробляли за допомогою програмного забезпечення Dragonfly (Dragonfly, версія 2022.2.0.1409; Object Research Systems (ORS) Inc.). З цих сканів виділяли репрезентативний 3D-фрагмент внутрішнього об'єму зразка таблетки. При цьому циліндричний фрагмент 3D-зображення внутрішнього об'єму таблетки ізолювали від усього 3D-зображення. Потім зображення фрагменту розділили на три області (ROI): перша — це частинки СаНРО₄ (через високу контрастність); друга — область без СаНРО₄, яка складалася з МКЦ, інших допоміжних речовин

Таблиця 1. Композиції сумішей і таблеток

Інгредієнти	Істинна щільність	F 100–0	F 75–25	F 50–50	F 25–75	F 0–100	F 100–0	F 75–25	F 50–50	F 25–75	F 0–100
	мг/мм ³	м/м					Об'єм, %				
CEOLUS™ UF-711	1.586	0.977	0.608	0.346	0.151	0.000	96.9	72.3	47.9	23.8	0.0
DI-CAFOS® A60	2.890	0.000	0.369	0.631	0.826	0.977	0.0	24.1	47.9	71.4	94.6
PRUV®	1.110	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	2.8	3.4	4.0	4.5	5.0
SYLOID® 244FP	2.200	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4
Σ	–	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Порохована істинна щільність	–	1.578	2.060	2.401	2.655	2.852					

і повітря; третя — вся область (перша і друга). Об'ємний відсоток частинок CaHPO_4 і область, що не містить CaHPO_4 , розраховували відносно ROI усього простору. Площу поверхні частинок CaHPO_4 визначали за допомогою алгоритму Лоренсена і нормалізували для кожного зразка за допомогою поділу на об'єм маскувального циліндра. На основі використаного методу комп'ютерної томографії рентгенографічні проєкції об'єднували для побудови 2D-зрізів зразка таблетки з подальшою 3D-реконструкцією зразка. Кінцеві зображення склалися з вокселів із різними рівнями сірого, що відповідали різним значенням щільності [32]. Налаштування рівнів сірого може впливати на визначений об'єм CaHPO_4 , тому його використовували однаково для всіх оброблених зразків.

3. Результати та їх обговорення

Деформацію під час таблетування можна безсумнівно вважати об'ємною деформацією. Об'ємний вміст окремих компонентів у бінарній суміші та їхні механічні властивості зумовлюють дефор-

мацію цих сумішей і впливають на механічні властивості таблеток. У процесі компактування об'єм компонентів таблеток наближається до об'єму за істинної щільності, тому після компактування об'єм компонентів відносно близький до об'єму за істинної щільності. Вплив об'ємного співвідношення компонентів (розрахованого на основі пікнометричної щільності окремих компонентів) на деформацію під час таблетування та механічні властивості таблеток у фокусі нашого інтересу, тому різні пропорції МКЦ та CaHPO_4 були використовували у рецептурах (табл. 1). Збільшення фракції CEOLUS™ UF-711 зменшувало сипкість порошкової суміші. Отже, до кожної композиції додавали фіксовану масову концентрацію гліданта. У той самий час масова концентрація лубриканта натрію стеарилфумарату була постійною для всіх композицій. Це призвело до збільшення об'ємних часток гліданта та лубриканта, а також до збільшення пропорцій CaHPO_4 високої істинної щільності. Кількість лубриканта була обґрунтована профілем сили виштовху-

вання таблетки (рис. 2B): за тиску стиснення до 300 МПа тиск виштовхування не перевищував 3 МПа [33].

Межа міцності на стискання формуляції МКЦ (F 100–0) зростала з підвищенням тиску пресування в діапазоні 100–450 МПа, хоча зростання тиску пресування з 450 до 500 МПа не призводило до подальшого збільшення міцності таблеток (рис. 2A). У той самий час суміш CaHPO_4 (F 0–100) продемонструвала майже лінійне зростання міцності на стискання таблеток від 100 до 500 МПа. Для кожного значення тиску ущільнення межа міцності на стискання таблеток із МКЦ була значно вищою, ніж для таблеток із CaHPO_4 . Зниження вмісту МКЦ у рецептурі супроводжувалося зменшенням міцності таблеток (рис. 2A), що узгоджується з доступними даними [5].

Виходячи з припущення, що міцність/твердість таблетки відображає зв'язок, який виникає під час таблетування [1], можна зробити висновок, що когезія МКЦ є вищою, ніж адгезія МКЦ — CaHPO_4 , яка, своєю чергою, вища, ніж коге-

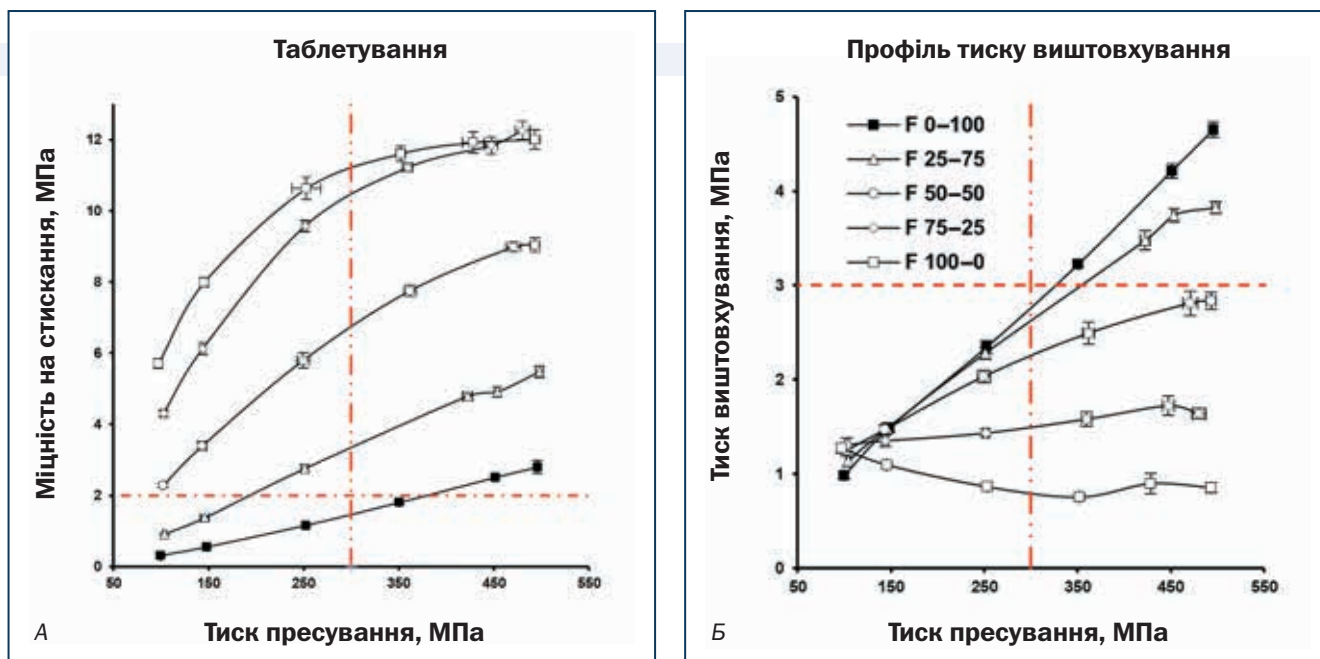


Рис. 2. Межа міцності на стискання (А) і тиск виштовхування таблеток (Б) як функції від тиску пресування

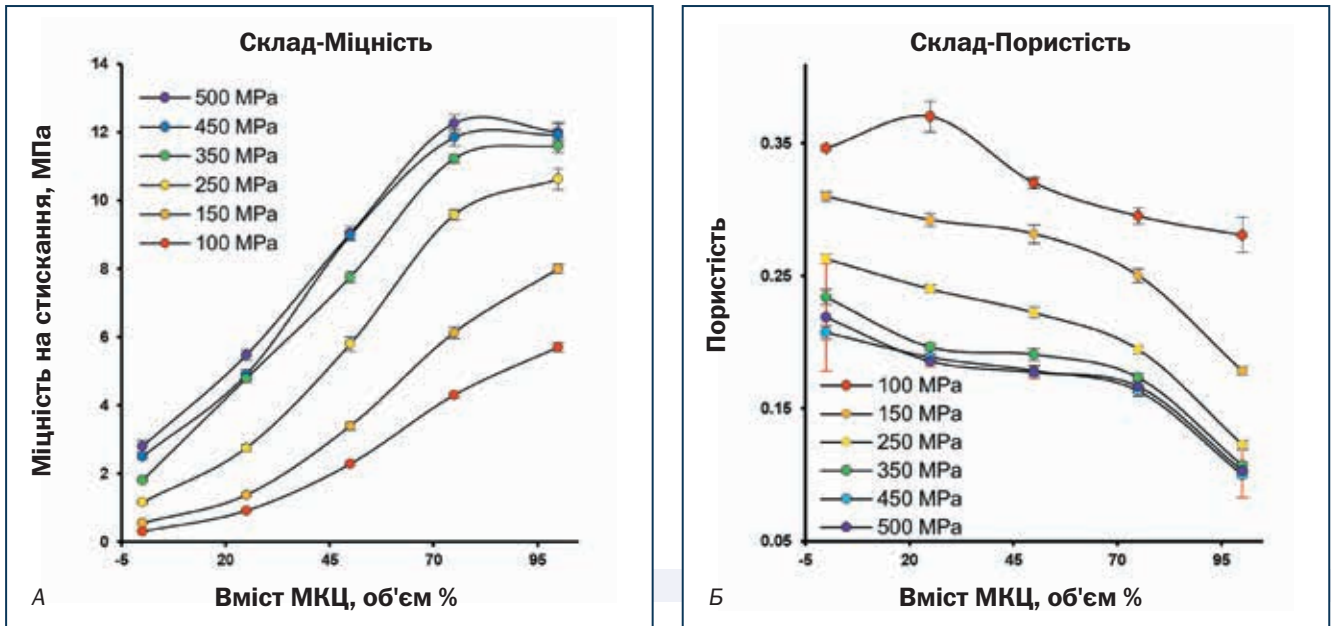


Рис. 3. Межа міцності на стискання (А) та пористість (В) як функція вмісту МКЦ (для наочності червоним кольором виділено смуги похибок за 500 МПа)

зія СаНРО₄. Тим не менш міжмолекулярні сили можуть бути змінені внаслідок застосування лубриканта [34–36]. Враховуючи вищевикладене, не слід ігнорувати можливий вплив лубриканта на ефективність адгезії. DI-CAFOS® A60 має меншу видиму питому поверхню порівняно з такою CEOLUS™ UF-711 (рис. 1), що супроводжується меншим питомим об'ємом DI-CAFOS® A60 через його вищу істинну щільність (2,890 проти 1,586 г/см³ відповідно; табл. 1). Це робить її більш чутливою до підвищення вмісту лубриканта. Іншими словами, на додаток до порівняно нижчої когезії СаНРО₄ за меншої питомої поверхні вплив тієї самої кількості лубриканта на зниження міцності на стискання є більш вираженим. Однак навіть у разі підвищення об'ємної частки лубриканта збільшення об'ємної частки СаНРО₄ і сили ущільнення призводить до зростання сили виштовхування (табл. 1 і рис. 2В).

Зазвичай тиск 300–500 МПа є максимальним значенням для таблетування лікарських засобів [37]. Для успішного формування 300 МПа вважають максимально

допустимим тиском пресування і 2 МПа — мінімально допустимою межею міцності таблеток на стискання, що відповідають фармакопейним вимогам [33]. Вищезазначені максимально допустимий тиск пресування та мінімально допустима межа міцності на стискання зображені вертикальною та горизонтальною червоними лініями відповідно (рис. 2А). З практичної точки зору, в умовах імітації роботи ротарційного преса з частотою обертання 70 об/хв рецептура F 0–100 СаНРО₄ може забезпечити бажану міцність на стискання таблеток лише за тиску стиснення 350 МПа, тоді як суміш F 25–75 демонструє таку міцність вже за тиску понад 150 МПа. У той же час F 50–50, F 75–25 і F 100–0 могли забезпечити бажану міцність таблеток на стискання навіть за відносно низького тиску стиснення 100 МПа (рис. 2А).

Під час пресування зменшення пористості збільшує площу контакту, зчеплення та підвищує міцність на стискання. Однак здатність інгредієнтів та їхніх сумішей зменшувати пористість залежно від тиску є різною і може бути охарактери-

зована середнім зусиллям плинності. Цікаво, що профілі співвідношення компонентів і міцності на стискання, отримані за всіх значень тиску пресування для об'єму МКЦ від 25 до 75%, показали майже лінійну залежність (рис. 3А), де міцність на стискання зростала у міру підвищення вмісту МКЦ і тиску пресування. У тому самому діапазоні об'єму МКЦ профілі співвідношення пористості також демонструють майже лінійну залежність (рис. 3В), де пористість зменшується разом зі зниженням вмісту МКЦ і зростанням тиску пресування. Нелінійну залежність в діапазоні об'єму МКЦ від 0 до 25% і від 75 до 100% можна пояснити порогамі перколяції СаНРО₄ і МКЦ відповідно (рис. 3).

Залежність пористості від вмісту МКЦ (рис. 3В) можна використати для пояснення того, як міцність на стискання таблетки (рис. А) контролюється щільністю. Це пов'язано з тим, що за певного значення тиску пресування порошок більше не може бути ущільнений. На відміну від діапазону тиску пресування 100–350 МПа, за 350–500 МПа відносно невелика

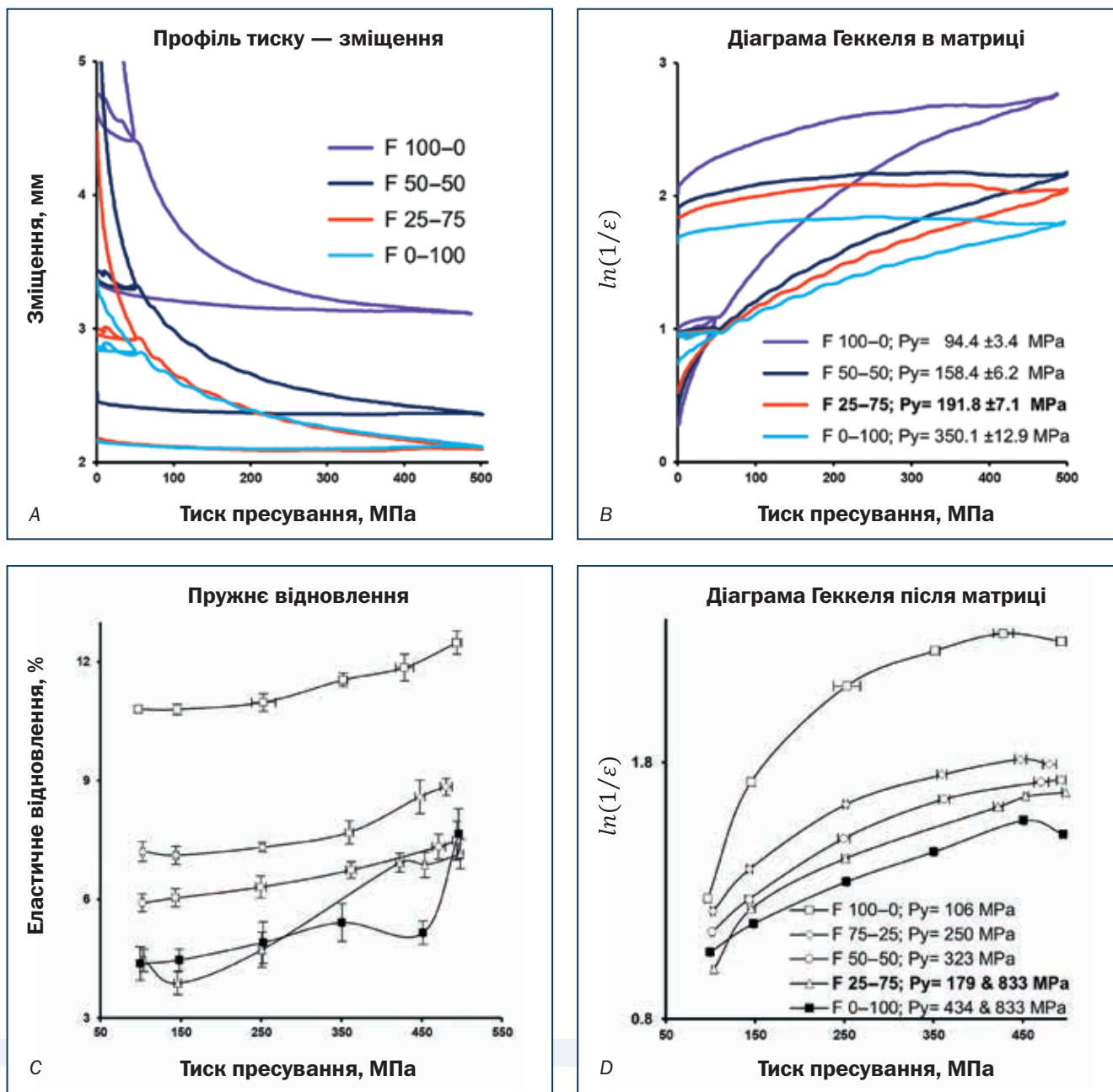


Рис. 4. Профіль залежності тиску від зміщення в матриці (A), діаграма Геккеля в матриці (B), еластичне відновлення (C), діаграма Геккеля після виштовхування з матриці (D)

зміна пористості призвела до незначної зміни міцності на стискання (рис. 3В порівняно з рис. 3А).

Профілі тиску — зміщення у матриці відображають різницю в істинній щільності різних формуляцій. За однакового заданого тиску пресування до рецептур із високим вмістом CaHPO_4 відстань між пуансонами має бути меншою, що

результує у тонші таблетки через вищу істинну щільність CaHPO_4 порівняно з МКЦ (рис. 4А). Окрім того, у разі зниження вмісту МКЦ і підвищення — CaHPO_4 середній тиск плинності (P_y) в матриці поступово зростає — від 94 МПа (F 100-0) до 350 МПа (F 0-100) (рис. 4Б). Оскільки середній тиск плинності в матриці можна вико-

ристовувати як показник пластичності матеріалу [38], пластичність сумішей очікувано зростала від CaHPO_4 до МКЦ формуляції (від F 0-100 до F 100-0 відповідно). Беручи до уваги виміряні значення для сумішей із комбінаціями МКЦ — CaHPO_4 , середній тиск їхньої плинності в матриці не може бути передбачений за допо-

могою адитивної методології (наприклад, як для розрахованої істинної щільності) на основі тиску плинності в матриці F 0–100 і F 100–0.

Як і очікувалося, після виштовхування з матриці підвищення вмісту МКЦ підвищувало значення еластичного відновлення (рис. 4В). Суміші F 100–0, F 75–25 і F 50–50 продемонстрували збільшення значень еластичного відновлення зі зростанням тиску пресування. Профіль еластичного відновлення для F 0–100 мав відносно великі стандартні відхилення, тоді як F 25–75 — порівняно складну форму, а еластичне відновлення F 25–75 і F 0–100 також збільшувалося зі зростанням тиску пресування.

Різниця між щільністю таблеток у матриці та після виходу з матриці залежить від еластичного відновлення. Відповідно до діаграми Геккеля середній тиск плинності (P_y) в матриці для МКЦ (F 100–0) був найнижчим і становив 106 МПа, тоді як середній тиск плинності (P_y) в матриці для CaHPO_4 (F 0–100) був найвищим і становив 434 МПа (рис. 4Г). Цікаво, що суміш F 25–75 (P_y 179 МПа) не відповідала послідовності підвищення середнього тиску плинності (P_y) після виходу з матриці зі зростанням вмі-

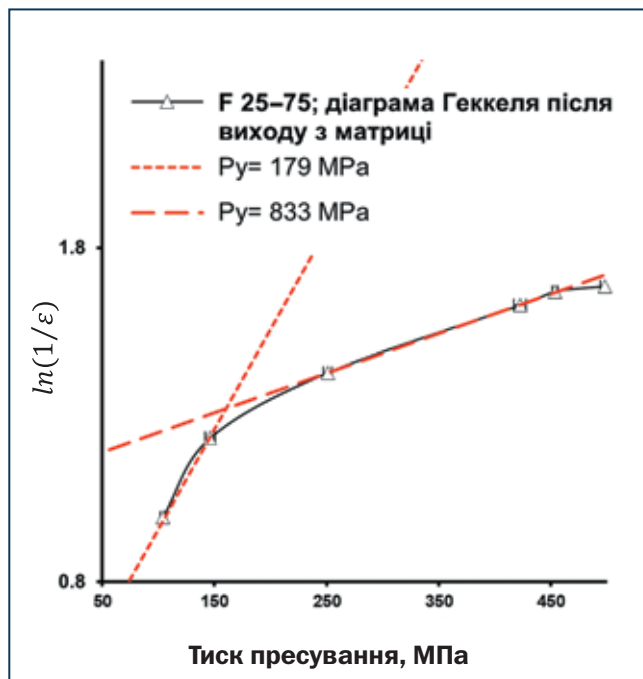


Рис. 5. Формуляція F 25 – 75: діаграма Геккеля після виходу з матриці

ту CaHPO_4 . Однак кут нахилу першої частини кривої був близьким до такого для МКЦ (F 100–0), тоді як інша частина кривої була паралельною до кривої для CaHPO_4 (F 0–100). Ця подібність підтвер-

джується однаковим значенням P_y (833 МПа) для порівняного діапазону тиску пресування 250–450 МПа (рис. 4Г). Можна припустити, що ущільнення F 25–75 було зумовлене МКЦ (незважаючи

Таблиця 2. Формуляція F 25–75: розраховані об’ємні частки компонентів таблетки на основі розмірів таблетки в матриці та поза матрицею за різного тиску пресування

		Тиск пресування (МПа)					
Об’ємні частки		104	146	251	423	454	498
В матриці	CaHPO_4	0.471	0.526	0.568	0.611	0.617	0.621
	МКЦ та інші ексципієнти	0.189	0.211	0.228	0.245	0.248	0.249
	Пори	0.340	0.264	0.204	0.144	0.135	0.130
	Σ	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Поза матрицею	CaHPO_4	0.450	0.505	0.542	0.574	0.579	0.581
	МКЦ та інші ексципієнти	0.180	0.203	0.218	0.230	0.232	0.233
	Пори	0.370	0.292	0.240	0.196	0.188	0.185
	Σ	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

на низький вміст МКЦ) у діапазоні тиску пресування 100–150 МПа і також вмістом СаНРО₄ (рис. 5) в діапазоні тиску пресування 150–500 МПа.

Формуляцію F 25–75 дослідили більш ретельно. Після виштовхування таблетки зниження об'ємного вмісту компонентів у видимому об'ємі таблетки зумовлене еластичним відновленням. За значень 100, 150, 250 МПа і навіть вищих показників тиску пресування розрахована об'ємна частка СаНРО₄ становила 0,471, 0,526 і 0,568 і вище в матриці, а також 0,450, 0,505 і 0,542 і вище поза неї відповідно (рис. 6А; табл. 2). Розрахована об'ємна частка СаНРО₄ збільшилася разом із підвищенням тиску пресування, таку саму тенденцію спостерігали для об'ємної частки СаНРО₄, виміряної μСТ (рис. 7А; 7В). Незважаючи на МКЦ-подібну діаграму Геккеля поза матрицею в діапазоні тиску ущільнення 100–150 МПа, результати дослідження з використанням μСТ показали збільшення співвідношення площі поверхні СаНРО₄

до об'єму СаНРО₄ (S/V) (100 проти 150 МПа; рис. 6В), що свідчить про руйнування частинок СаНРО₄ при підвищенні тиску пресування від 100 до 150 МПа. Зростання тиску пресування до 250 МПа відповідно збільшило співвідношення СаНРО₄ S/V, що свідчить про подальше руйнування/крихку деформацію частинок СаНРО₄ (рис. 6В). Однак попри збільшення об'ємної частки СаНРО₄ і візуальне зменшення розміру частинок СаНРО₄ (рис. 7, Додаткові матеріали), значення співвідношення S/V для СаНРО₄ за 450 МПа неочікувано виявилось занадто низьким (рис. 6В). Автори припускають, що співвідношення S/V СаНРО₄ за 450 МПа є не відповідає реальної та зумовлене обмеженнями налаштування використаного методу μСТ.

4. Висновки

Було досліджено суміші МКЦ — СаНРО₄ з об'ємним вмістом 100–0, 75–25, 50–50, 25–75 і 0–100, а також відповідними об'ємними частками лубриканта 2,8, 3,4,

4,0, 4,5 і 5,0. Одночасне збільшення як частки об'єму лубриканта, так і частки об'єму СаНРО₄ було підтверджено профілем сили виштовхування. Зі зменшенням об'ємної частки МКЦ спостерігали зниження міцності таблетки на стискання, що частково можна пояснити збільшенням об'ємної частки лубриканта. Для всіх формуляцій у разі підвищення тиску пресування було виявлено зменшення пористості та підвищення міцності на стискання. У діапазоні об'ємної частки МКЦ від 25 до 75% збільшення міцності на стискання і зменшення частки пористості відбувалося лінійним чином. Суміш F 25–75 продемонструвала складний пружний профіль відновлення та двоступеневу діаграму Геккеля поза матрицею. Перший етап можна пояснити вмістом МКЦ, другий — деформацією СаНРО₄. Збільшення крихкої деформації СаНРО₄ в суміші F 25–75 в діапазоні тиску пресування від 100 до 250 МПа додатково підтверджено методом μСТ.

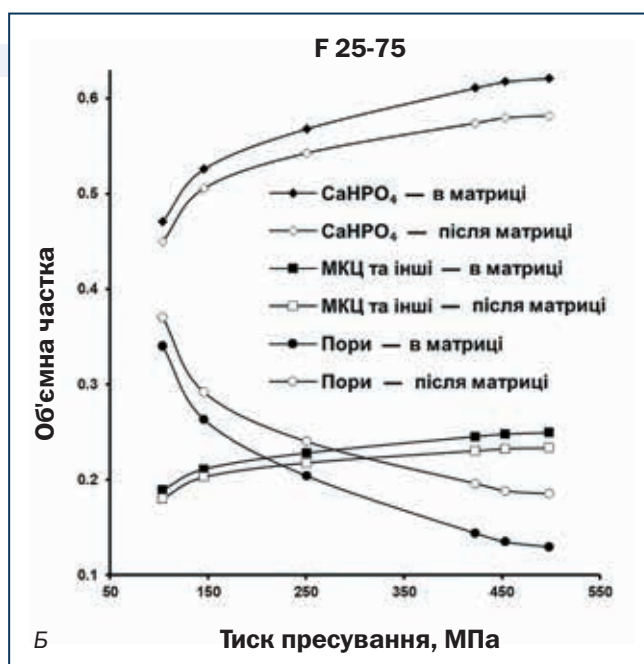
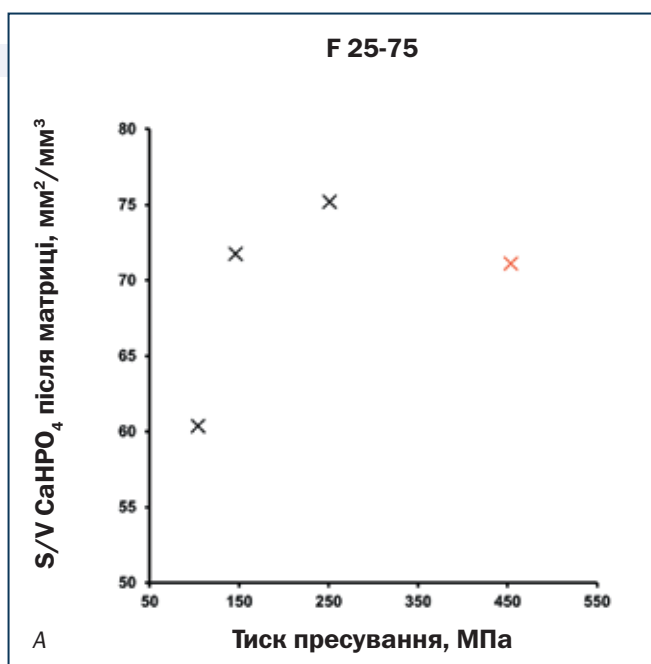
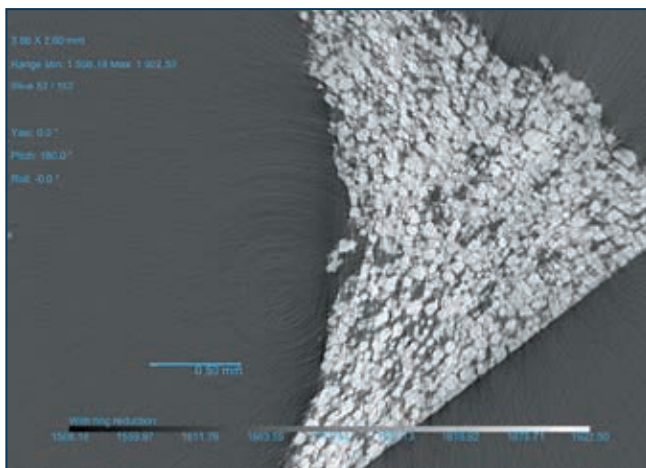
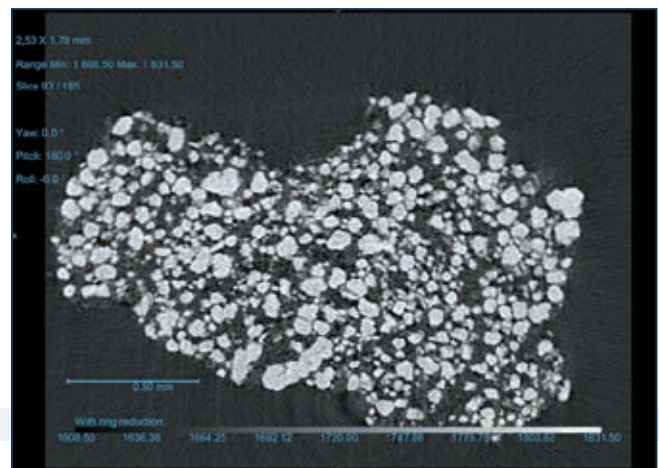


Рис. 6. Формуляція F 25–75: розраховані об'ємні частки компонентів таблетки за різного тиску пресування на основі розмірів таблетки в матриці та поза матрицею (А); співвідношення поверхня/об'єм для СаНРО₄ після виходу з матриці на основі вимірювань методом μСТ для таблеток, виготовлених за різного тиску пресування (В)



А



Б

Рис. 7. Формуляція F 25–75: μ СТ-сканування частини таблетки під впливом тиску 104 МПа (А) і 454 МПа (В). Відео тривимірної реконструкції F 25–75 на основі вимірювань методом μ СТ доступні в Додаткових матеріалах

У цьому дослідженні було показано, що симулятор компактування є потужним інструментом для глибокого та детального дослідження змінних складу, процесу пресування та їхнього впливу на властивості отриманих таблеток. Дослідження комбінацій різних марок МКЦ і CaHPO_4 може бути потенційним напрямом подальшої роботи. ■

Цитувати як:

Mohylyuk, V., et al., *The Effect of Microcrystalline Cellulose– CaHPO_4 Mixtures in Different Volume Ratios on the Compaction and Structural–Mechanical Properties of Tablets*. *Pharmaceutics*, 2024. 16(3), DOI: 10.3390/pharmaceutics16030362.



Додаткові матеріали та перелік використаних джерел за посиланням:

<https://www.mdpi.com/1999-4923/16/3/362>

Глосарій:

Здатність до компактування (Compactibility) — здатність порошкової суміші формуватися (як то у таблетку). Зазвичай описується в термінах міцності таблеток як функції від застосованого тиску пресування.

Компактування (Compaction) — трансформація порошкової маси у певну форму завдяки пресуванню.

Здатність до пресування (Compressibility) — здатність порошкової маси до зменшення об'єму під впливом навантаження (тиску, вібрації і т. ін.).

Пресування (Compression) — зменшення об'єму порошкової маси за рахунок тиску, вібрації тощо.





Вирішення проблем розділення піків у фармацевтичних лабораторіях: порівняння двох методів рециркуляційної хроматографії

ТОВ «Хімлаборреактив» — лідер у постачанні лабораторного обладнання на ринку України. Компанія співпрацює з провідними світовими виробниками, гарантуючи інноваційні рішення та відповідність міжнародним стандартам. Широкий асортимент продукції, професійний сервіс та експертність фахівців компанії дозволяють надавати клієнтам кваліфіковану підтримку на всіх етапах співпраці — від вибору обладнання до його обслуговування й навчання персоналу.

Один із напрямів роботи компанії «Хімлаборреактив» — постачання сучасного обладнання для фармацевтичної галузі, зокрема систем аналітичного обладнання для проведення рідинної хроматографії. У сфері фармацевтичних досліджень і розробок, що стрімко розвивається, хроматографічні методи стали незамінними для аналізу й контролю якості.

Однак розділення піків хроматограми може стати серйозним викликом. Однією з найактуальніших проблем у розділенні піків хроматограми є складність аналізованих зразків, оскільки вони часто містять кілька сполук, які можуть колюювати, що призводить до перекриття піків і суттєво ускладнює кількісне визначення та ідентифікацію. Для ефективного розділення цих піків необхідний висококваліфікований персонал, який має спеціалізовані знання й досвід у застосуванні хроматографічних методів, і, звісно, потрібен час. Цих двох ресурсів подеколи критично не вистачає.

Коли виникає проблема з розділенням двох піків, рішенням може стати рециркуляційна хроматогра-



фія. Це цікавий метод для різноманітних застосувань, який об'єднує їх в одному спільному завданні — відокремленні важкорозділюваних речовин. Загальний принцип для всіх підходів полягає в тому, щоб перенаправляти частково розділені аналіти кілька разів через колонку. Це імітує нескінченну довжину колонки. Всі ці можливості реалізовані в рідинних хроматографах від німецького виробника систем аналітичного обладнання KNAUER, ексклюзивним дистриб'ютором яких в Україні є компанія «Хімлаборреактив».

У статті розглянуто зразкову суміш двох стевіолглікозидів, але можна навести багато інших прикладів (наприклад, розділення хіральных сполук). Цей принцип також може бути використаний у препаративній хроматографії для досягнення вищої чистоти сполук, незважаючи на завантаження більшої кількості зразка порівняно з таким за однократного прогону. Загальний принцип рециркуляційної хроматографії полягає в багаторазовому перенаправленні піків, що цікавлять виробників, через колонку. Так імітується нескінченна довжина колонки, що має результатом кращу роздільну здатність цільового піка.

Розглянемо два методи рециркуляційної хроматографії для кращого розділення піків.

Класичний метод рециркуляційної хроматографії з рециркуляцією елюенту

У класичному методі перед входом насоса встановлено Т-подібний перехідник, який з'єднаний із багатопозиційним клапаном, що виконує функцію клапана фракціонування й розташований після детектора (рис. 1). Після введення зразка за допомогою двопортового шестипозиційного інжекторного клапана клапан фракціонування перемикається в положення рециркуляції. Утворюється замкнутий контур. Сполуки, що є цікавими для виробника, перенаправляються в основний потік за допомогою Т-подібного фітинга. Після проходження головного насоса вони зно-

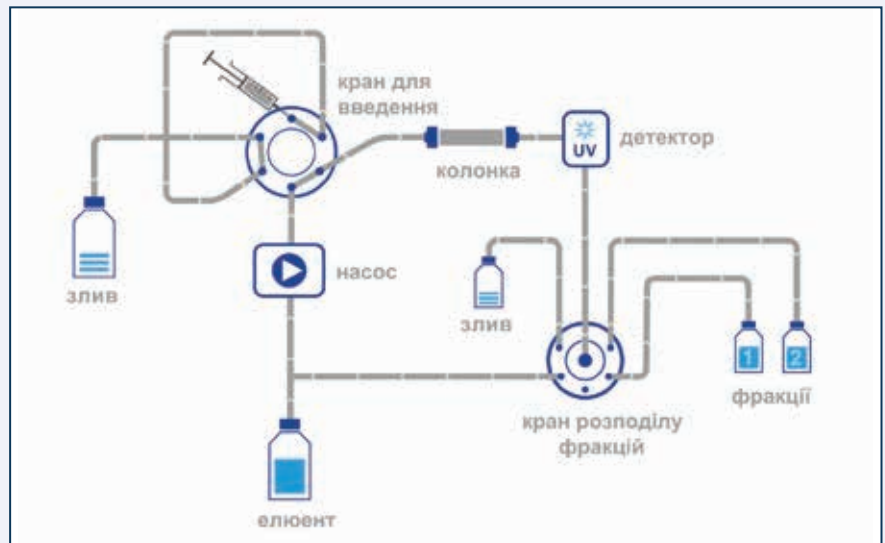


Рис. 1

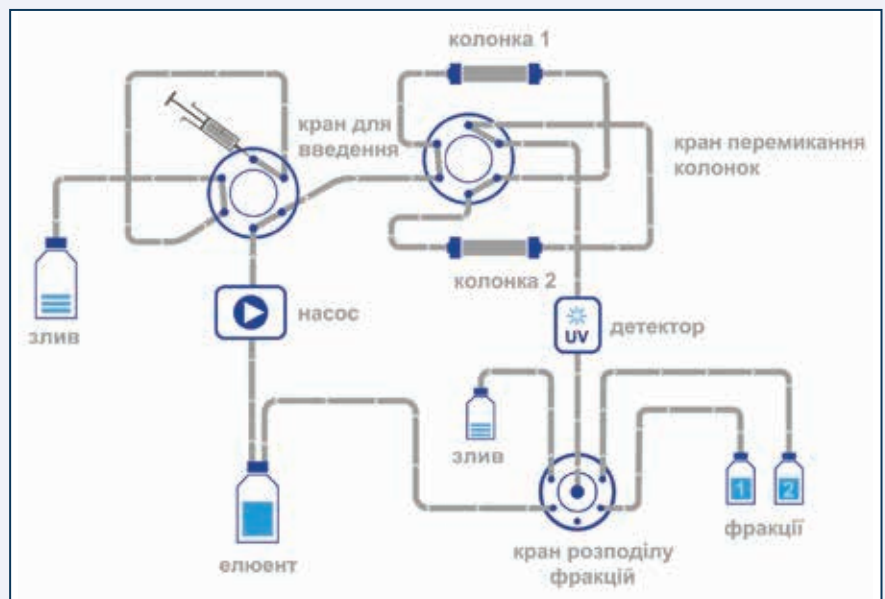


Рис. 2

ву розділяються у стаціонарній фазі. Цей цикл повторюється доти, доки не буде досягнуто цільової роздільної здатності або доки розширення піка не перешкоджатиме подальшій рециркуляції. Після кожного із циклів речовини виявляє детектор для оцінювання ступеня розділення. У результаті цільові речовини можуть бути зібрані за допомогою клапана фракціонування.

Метод рециркуляційної хроматографії з використанням крана перемикавання колонок

За допомогою методу з використанням крана перемикавання колонок можна уникнути перенаправлення потоку через основний насос. Це досягається завдяки використанню другої колонки ідентичних розмірів і ще одного двопозиційного шести-портового клапана (рис. 2), який

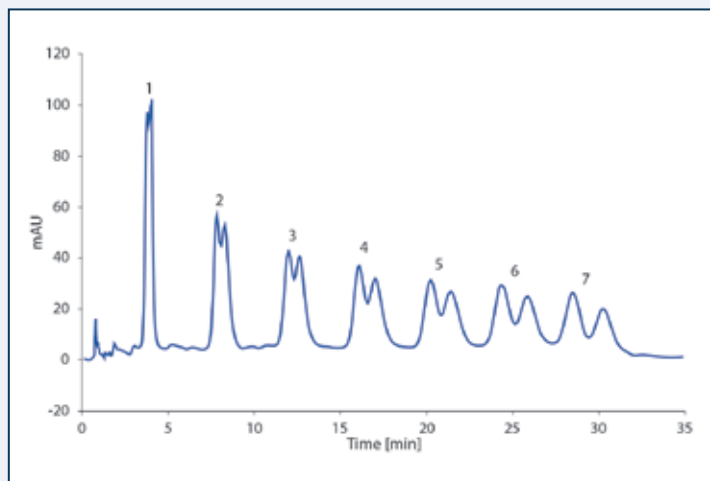


Рис. 3

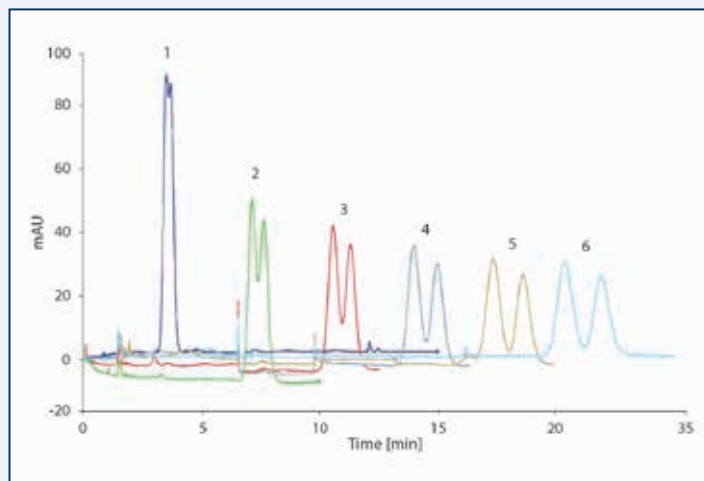


Рис. 4

виконує функцію клапана рециркуляції. Колонки з'єднані таким чином, що цільові сполуки, виходячи з першої колонки, потрапляють у другу. Перемикання клапана рециркуляції з'єднує вихід другої колонки зі входом першої.

Подібно до методу класичної рециркуляції через насос цей цикл перемикання повторюється до досягнення цільової роздільної здатності або доки розширення піка не перевищить один об'єм колонки. Час перемикання клапана рециркуляції необхідно визначити заздалегідь. Для цього виконують один цикл з однією колонкою, щоб вирахувати час утримання цільових сполук. На відміну від методу рециркуляції через насос детектор перебуває поза контуром рециркуляції, тому роздільну здатність цільової сполуки виявляють після завершення розділення. Отже, процес не можна контролювати в режимі онлайн, якщо немає другого детектора. Для фракціонування після детектора підключають багатопозиційний клапан або колектор фракцій. Рециркуляцію розчинника можна використовувати в обох методах. Тоді як метод рециркуляції через насос працює в замкнутому конту-

рі, метод альтернативного перекачування потребує наявності клапана фракціонування й порогової функції для рециркуляції розчинника. Для порівняння ефективності обох методів рециркуляції відомий препаративний метод ВЕРХ (VFD0170 і VFD0171) для розділення ребаудіозиду А та стевіозиду був масштабований до напівпрепаративного методу.

Підготовка зразків

Базовий розчин, що містить 10 мг/мл стевіозиду та 10 мг/мл ребаудіозиду А, готували з використанням ацетонітрилу/дистильованої води у співвідношенні 30:70 (об./об.) як розчинника. Основний розчин розбавляли у співвідношенні 1:50 із розчином 30:70 ацетонітрил/дистильована вода (об./об.) для досягнення цільової концентрації 0,2 мг/мл для кожної сполуки. Зразок фільтрували через RC-мембрану на 0,45 мкм (регенерована целюлоза) перед інжекцією.

Результати

Результат застосування методу рециркуляції зображено на рис. 3. Оскільки детектор перебуває всередині замкнутого конту-

ру, збільшити число циклів можна за одне вимірювання. Збільшення кількості циклів сприяє підвищенню роздільної здатності піків із відповідним зменшенням висоти й збільшенням ширини. Було виконано сім циклів, перш ніж розширення піка стало критичним для повторення ще одного циклу. За допомогою альтернативного методу з перемиканням колонок можна побачити, що з кожним наступним циклом роздільна здатність також підвищувалася (рис. 4). Після шести циклів було досягнуто максимально можливої роздільної здатності (1,29). Оскільки ширина піка досягає об'єму колонки, роздільна здатність не може бути підвищена. Порівняння роздільної здатності показано на рис. 5, де видно, що для максимальної роздільної здатності 1,13, досягнутої за допомогою рециркуляції, знадобилося на три цикли менше, ніж у разі перемикання колонок. Послуговуючись останнім методом, було досягнуто максимальної роздільної здатності 1,29. Як і очікувалося, площі піків для кожного циклу залишалися незмінними, тоді як ширина піків збільшувалася. Жоден зразок не був втрачений під час застосування

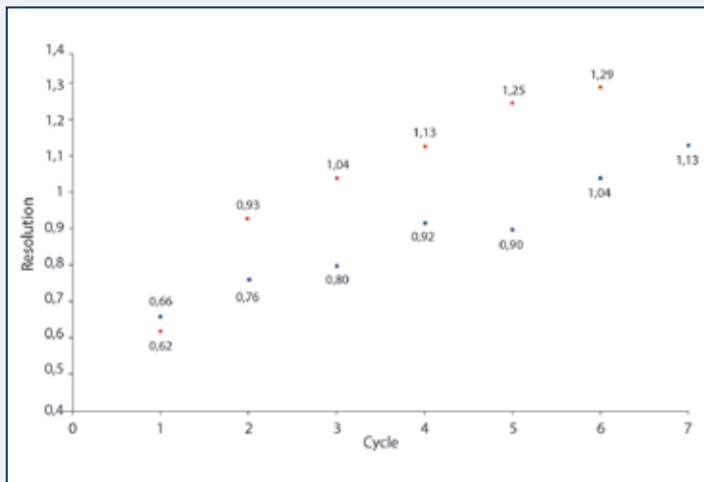


Рис. 5

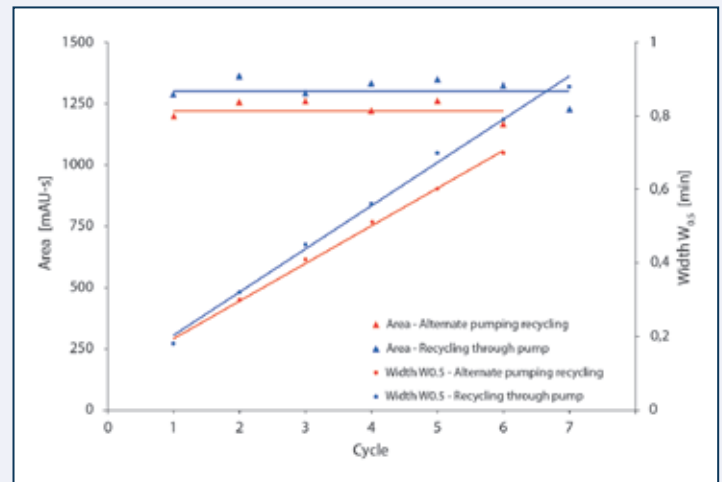


Рис. 6

двох різних методів перероблення (рис. 6).

Результати використання обох методів свідчать, що за допомогою рециркуляційної хроматографії можна проводити складні розділення.

Переваги й недоліки класичного методу

Перевага застосування методу рециркуляції через насос полягає у тому, що конфігурація приладу є досить простою. Розроблення методу не викликає труднощів, оскільки процес можна контролювати в режимі онлайн за допомогою детектора. Завдяки замкненому циклу споживання розчинника є низьким. Основним недоліком методу рециркуляції через насос є великий «мертвий» об'єм. Будь-яка трубка, встановлена до й після колонки, головка насоса всередині або камера змішування збільшують цей об'єм, що призводить до часткового перемішування речовин після виходу зі стаціонарної фази. Як наслідок, відбувається швидке розширення піка. Іншим недоліком є те, що насос і система подавання елюенту забруднюються зразком. Залежно від призначення це може бути серйозним недоліком.

Переваги й недоліки методу з використанням крана перемикавання колонок

Порівняно з класичним підходом до рециркуляції через насос метод із використанням крана перемикавання колонок усуває деякі з недоліків, згаданих вище.

Передусім зразок ніколи не контактує безпосередньо із системою подавання елюенту, що дає змогу уникнути його забруднення. Крім того, «мертвий» об'єм значно менший, оскільки враховують тільки капіляри між входами й виходами колонки та «мертвий» об'єм клапана рециркуляції.

Отже, зі збільшенням кількості циклів розширення піка відбувається не так швидко, як за використання методу циклічного перекачування через насос. Відповідно роздільна здатність цільових піків також швидше зростає. У наведеному прикладі такої самої роздільної здатності можна досягти на три цикли раніше. Це допомагає скоротити загальний час виконання. Одним із недоліків методу почергового перекачування є необхідність у застосуванні другої колонки й клапана, що ускладнює експлуатацію приладу.

Процес складно контролювати в режимі онлайн, оскільки детектор

зазвичай перебуває поза контуром рециркуляції. Проте метод альтернативного прокачування демонструє кращу роздільну здатність щодо цільових речовин і тому є більш придатним для розділення зразка.

«Хімлаборреактив» — ексклюзивний дистриб'ютор рідинних хроматографів виробництва KNAUER в Україні. Звертайтеся до фахівців компанії і разом із ХЛР та KNAUER робіть проведення хроматографічного аналізу ще зручнішим і досконалішим. ■

Ірина Кіріна,

керівник відділу галузевих експертів,
«Хімлаборреактив»

Станіслав Сидорук,

продакт-фахівець відділу
загальнолабораторного обладнання,
«Хімлаборреактив»



рішення для лабораторій

ТОВ «Хімлаборреактив»
07400, Україна, м. Бровари,
вул. Січових Стрільців, 8
Тел.: +380 (44) 494-42-42
<https://www.hlr.ua>





Щорічний звіт СРНІ 2024 «Тенденції та інсайти у секторі доставки ліків з точки зору пристроїв»

Chris Hurlstone,
директор з питань
доставки ліків,
Team Consulting

Загальний огляд — зростання та нові можливості

Очікуються значні зміни у секторі доставки ліків у різних напрямках, серед яких головне місце посідають методи клітинної та генної терапії, а також блокбастери типу GLP-1. Хоча серед інновацій переважають формули на основі малих молекул, стрімке зростання демон-

струють і вдосконалені біологічні препарати. Щодо терапевтичних напрямів, то багато фармацевтичних компаній зосереджені на розробці препаратів для застосування в онкології, імунології, лікування серцево-судинних захворювань, а також на створенні різних методів клітинної та генної терапії.

Як сучасні досягнення в лікарських рецептурах вплинуть на методи доставки ліків?

Пероральні форми є простими та ефективними і наразі на світово-

му ринку їхня частка серед усіх фармацевтичних препаратів для людини становить до 90%. У разі, якщо такі форми не підходять з якихось причин, виробники застосовують вже існуючі системи доставки. Для ін'єкційних препаратів це попередньо заповнені шприци, автоін'єктори, шприц-ручки та інфузійні системи. В той же час для респіраторних препаратів існує багато сучасних технологічних пристроїв, включаючи капсульні, резервуарні та блистерні інгалятори, назальні системи доставки та небулайзери.



Рис. 1. Остання розробка компанії Ypsomed: автоін'єктор на 5 мл

Ін'єкційні засоби

За можливості зазвичай намагаються уникнути розробки нового пристрою. Тому виробники схильні застосовувати підшкірне введення 1 мл або подібних об'ємів ін'єкційних препаратів, оскільки ця процедура є досить традиційною. Проте для деяких нових рецептур, особливо тих, що призначені для лікування пацієнтів у домашніх умовах, часто потрібні рішення для введення препаратів у більших об'ємах або лікарських засобів вищої в'язкості. Для таких препаратів потрібні або автоін'єктори, або системи для тривалого введення, і нові розробки систем обох типів уже виходять на ринок.

Сталий розвиток і вартість

Два важливі виклики для нових технологічних пристроїв — це вартість і сталість. У конкурентному середовищі необхідність мінімізувати витрати

на виробництво однієї дози є актуальнішою, ніж будь-коли. При цьому сталість таких пристроїв, яку зазвичай оцінюють за вуглецевим слідом протягом життєвого циклу продукту, стає головним пріоритетом для багатьох фармацевтичних компаній. Оптимізація дизайну пристроїв для ефективного використання матеріалів та виготовлення їх на високоефективних виробничих системах — один зі способів досягти економії витрат, а також зменшити вуглецевий слід. Проте іноді більш стійкі рішення виявляються дорожчими.

Іншим способом зниження вартості та сталого розвитку є розробка пристроїв, що містять довговічні елементи разом із одноразовими, які зазвичай входять до складу первинної упаковки. Цей підхід не новий — пристрій UCSB ava Connect був випущений кілька років тому для лікування пацієнтів із ревматологічними та дерматологічними захворюваннями, але його і сьогодні застосовують у багатьох компаніях. Серед них — Phillips Medisize (Aria) з пристроєм Smartclic®, ліцензований в Австралії компанією Pfizer пристрій для препарату Enbrel, та нещодавно представлений Elexy™ від SHL, які включають електромеханічні та програмні елементи.

Балансування переваг диджитал-технологій

Досягти цілей щодо вартості та сталості досить складно для більш

масштабних і складних пристроїв, таких як патч-помпи, якщо весь пристрій є одноразовим. Однак додаткову цінність таких систем можна забезпечити завдяки застосуванню цифрових інструментів і підключенню пристроїв. Проте висока активність у цій сфері останніми роками частково зменшується через «обмеження витрат та зменшення вуглецевого сліду», а також з огляду на складності з демонстрацією реальних переваг для користувача. Виклики щодо збору та обробки даних також є бар'єром. Попри це, продовжуються роботи із вирішення цих задач, паралельно розробляються інші цифрові інструменти, наприклад розумні етикетки та пакування, іноді у поєднанні з мобільними додатками та вебматеріалами.

Інші напрями парентеральної доставки ліків включають внутрішньо-шкірне введення за допомогою пластирів і мікроголок, а також інтравітреальну доставку. Останній аспект є особливо цікавим для нових видів генної терапії після затвердження FDA препарату Luxturna у 2017 р.

Респіраторні пристрої

Останніми роками сектор респіраторних пристроїв демонстрував менше інновацій, більшість з яких були спрямовані на розробку генериків для лікування хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ. Проте

ця ситуація починає змінюватися щодо доставки препаратів для лікування легеневих захворювань і назальних засобів. Альтернативні методи терапії для таких хвороб, як рак легень, ідіопатичний легеневий фіброз, хвороба Паркінсона, а також сучасні антибіотики наближаються до виходу на ринок, що спонукає до розробки пристроїв, які відповідають особливим вимогам нових методів терапії.

Одним із прикладів цього є внутрішньоназальна доставка рідких та порошкових форм, націлена як на гематоенцефалічний бар'єр, так і на системну дію. Ця технологія поширюється на ті застосування, які раніше вважали «прерогативою» ін'єкцій, включаючи вакцини та пристрої для надання екстреної допомоги. Останнім прикладом є нещодавно схвалений FDA назальний спрей neffy® з епінефрином для лікування пацієнтів із важкими алергічними реакціями (анафілаксії).

Завдяки значним досягненням у рецептурах із використанням великих молекул, таких як пептиди і нуклеїнові кислоти, виникає необхідність у пристроях, здатних до-

ставляти ці речовини у вищих дозах. Це спричинило зміни у дизайні систем для легеневої терапії, багато з яких були розроблені для доставки не більше ніж 10–15 мг порошку за раз. Нова потреба у пристроях для аерозольної дози, здатних подавати маси понад 25 мг, не може бути повністю задоволена за допомогою простого удосконалення наявних пристроїв.

Таргетна доставка ліків

Одні з важливих інновацій у пристроях, значною мірою зумовлених розвитком досліджень в онкології та клітинній і генетичній терапії, спрямовані на доставку ліків безпосередньо до цільових ділянок у тілі, таких як органи, тканини та пухлини. Потреба в інноваціях у цій галузі виникає через кілька ключових факторів.

Перш за все багато цільових ділянок є важкодоступними як з огляду фізичного доступу, так і через необхідність точного націлювання, що є високоваріативним та персоналізованим. Використання хірургічних роботів стає все більш поширеним, і в деяких випадках їх можна застосовувати для таких методів доставки. Проте через відмінності між такими системами та способами їхньої реалізації автономні пристрої доставки пропонують більш гнучкий підхід, який можна застосовувати ширше, наприклад використовуючи стандартні лапароскопічні методи. Часто також необхідні системи наведення різних типів, які є частиною або використовуються разом із системою доставки, і ці системи оснащені різноманітними інструментами для візуалізації та навігації.

Ще однією причиною, чому навряд чи існуватимуть універсальні рішення для всіх випадків, є велика варіативність типів вантажу, які такі пристрої мають доставляти. Це стосується як об'єму дози, що вводиться, так і фізичних характеристик препарату, включаючи його в'язкість, однорідність або багатофазність, чутливість (на-

приклад, до температури, зсуву) та стабільність.

Після введення препарату виникає необхідність контролю розподілу і утримання його в цільовій ділянці. З одного боку, це важливо для того, щоб забезпечити введення необхідної кількості препарату, а з іншого — щоб запобігти пошкодженню або контамінації сусідніх нецільових тканин. Зважаючи на величезну різноманітність типів пухлин і органів, це вказує на потребу в ухваленні спеціалізованих рішень, а також на необхідність повного розуміння характеристик тканин. Це може бути дуже складним завданням, яке найкращим чином можна вирішити за допомогою комбінації експериментальних та аналітичних методів.

Ці та інші виклики, такі як необхідність забезпечити можливість застосування технології доставки у значній кількості медичних установ, означають, що критично важливо починати розробку пристроїв на ранніх етапах разом із розробкою рецептур. Це часто трапляється, але не завжди усвідомлюється.

Виробництво ліків

Історично і в більшості випадків виробництво ліків можна розглядати окремо від створення пристроїв для їхньої доставки. Основні виклики стосуються вибору, проектування, виробництва та заповнення відповідного первинного пакування (наприклад, шприців, картриджів, флаконів, капсул, резервуарів для порошків, блістерів) і розуміння того, як їх потім інтегрувати в технологію пристрою.

МРНК є надзвичайно чутливою до контамінації, тому її потрібно виробляти відповідно до стандартів cGMP. При цьому вона може бути дуже персоналізованою, тому її необхідно обережно обробляти та відстежувати.

Виробництво, пакування, транспортування і поводження з радіофармацевтичними препаратами також мають здійснюватися з дотриманням особливо суворих правил, але вже з інших причин. Крім



Рис. 2. Назальний спрей neffy® з епінефрином¹

¹ <https://ir.ars-pharma.com/news-releases/news-release-details/arspharmaceuticals-receives-fda-approval-neffy-epinephrine>



Рис. 3. Роботизована система DaVinci

того, через високу залежність підготовки ліків від часу, пов'язану з періодом напіврозпаду радіоізотопів у них, ефективний термін їхньої придатності може бути дуже коротким — іноді лише кілька годин. Це має серйозні наслідки для місця розташування виробничого підприємства та логістики постачання.

Регуляторні вимоги та перепони

Можливо, головним регуляторним фактором, який впливає на розробку нових пристроїв для доставки ліків, є постійні коригування щодо впровадження Регламенту з медичних виробів (MDR). Це збільшило увагу до аспектів медичних пристроїв у системах доставки ліків і в комбінованих продуктах, що є позитивним явищем, хоча й призвело до викликів у кількох сферах.

Необхідність повного огляду нових пристроїв класів 2 і 3 з боку нотифікованого органу разом із

повторною сертифікацією існуючих пристроїв створює надмірний тиск на недостатню кількість затверджених нотифікованих органів. До того ж компанії, які є новачками у цьому процесі, часто подають неповний пакет документів, що потребує їхнього доопрацювання (75% за даними опитування Європейської комісії).

Обидва ці фактори призводять до тривалих затримок у схваленні пристроїв, що матиме серйозні наслідки. Особливо гостро це відчувають стартапи, які намагаються комерціалізувати свій перший продукт, що змушує багато з них звертати увагу на ринок США чи інші неєвропейські ринки для першого запуску.

Компанії, що виходять на ринок США, повинні враховувати новітні настанови від FDA. Нові проекти настанов щодо основних виходів доставки ліків та аналізу ризиків, пов'язаних з їхнім використанням, були опубліковані у червні та липні

2024 р., при цьому галузі було надано 60 днів для подання коментарів. Тим часом трактування та застосування проекту настанов щодо демонстрації надійності ін'єкторів для екстреного використання, опублікованого у квітні 2020 р., все ще є предметом обговорень у галузі.

Незважаючи на всі виклики, фармацевтична індустрія продовжує досягати значного прогресу, допомагаючи більшій кількості людей бути здоровішими. Буде цікаво спостерігати, скільки з цьогорічних тенденцій впливатимуть на галузь у майбутньому. ■



За матеріалами:

<https://www.cphi.com/en/home.html>

Майбутнє виробництва: співпраця людей і машин

Andreas Eschbach,
засновник і CEO
Eschbach NA

Майбутнє виробництва — це не протистояння людей і машин, а співпраця, наслідками якої стануть переосмислення питань щодо продуктивності та впровадження інновацій. **Індустрія 5.0** готується революціонізувати спосіб функціонування компаній протягом наступного десятиліття, зміщуючи акцент із простої автоматизації та оптимізації на пріоритет добробуту працівників. Ця зміна парадигми перетворить робочі місця, зробивши їх більш комфортними, продуктивними та значущими для працівників.

У світі промислового виробництва скептично ставляться до впровадження повної автоматизації, що передбачає можливість для персоналу виконувати завдання, які не потребують значної когнітивної участі. Нова промислова революція покликана змінити цю динаміку. Її мета — покращити якість життя працівників завдяки стратегічному використанню технологій, а не їхній заміні.

Розумне виробництво та штучний інтелект

За останній рік генеративний ШІ вийшов на перший план технологічних пріоритетів, спричинивши бурхливий попит на промислові застосування цієї інновації. У центрі змін — **розумне виробництво**, яке ґрунтується на інтелектуальній, реальній координації й оптимізації бізнесових, фізичних і цифрових процесів у всьому ланцюжку доданої вартості.

Ця трансформація дозволяє автоматизувати, інтегрувати, моніторити та постійно оцінювати ресурси та процеси на основі майже миттєво отриманих даних. У результаті виробництва досягають небаченої раніше ефективності та результативності.

Індустрія 5.0: революція з акцентом на інтересах людини

Індустрія 5.0 знаменує нову еру у виробництві, де ШІ, автоматизація та робототехніка інтегруються у ви-

робничі процеси, надаючи працівникам можливість активно брати участь у прийнятті рішень. Ця зміна характеризується симбіотичними відносинами між людьми та машинами, що передбачає обмін інформацією в режимі реального часу та оптимізацію операцій за допомогою таких передових технологій, як Інтернет речей (IoT), хмарні обчислення, кіберфізичні системи (CPS) і доповнена реальність.

Однак упровадження цих технологій викликає чимало занепокоєнь. Головне — це створення ефективного партнерства між людиною та технологіями. Виробники використовують технології, щоб покращити навички працівників, підвищити їхню кваліфікацію та забезпечити стабільну якість продукції, навіть враховуючи проблему плінності кадрів.

Завдяки рішенням Smart Manufacturing підприємства планують не тільки наймати більше працівників, але й намагаються дати їм нові знання, що приносить вигоду як персоналу, так і самим компаніям.

Для працівників це означає відхід від виконання рутинних, монотонних завдань до діяльності, що має вищу додану вартість. Машини беруть на себе важку роботу, а люди зосереджуються на творчих задачах, вирішенні проблем та стратегічному мисленні.

Це сприяє підвищенню продуктивності, точності та ефективності їхньої роботи. Співпраця між людь-

ми та машинами оптимізує використання ресурсів, збільшує обсяг виробленої продукції та знижує витрати.

Подолання викликів

Попри величезний потенціал Індустрії 5.0, її впровадження стикається з низкою викликів. Опір змінам із боку працівників є традиційною перешкодою, адже нововведення можуть порушувати звичні рутинні процеси та викликати занепокоєння щодо збереження робочих місць. Окрім того, перехід до Індустрії 5.0 вимагає значних інвестицій у технології, навчання та інфраструктуру.

Однак, попри ці труднощі, трансформаційний потенціал Індустрії 5.0 очевидний. Завдяки її впровадженню компанії зможуть забезпечити довгостроковий успіх, створюючи при цьому більш продуктивне та значуще робоче середовище для своїх співробітників.

Розкриття прихованих знань через ШІ

Виробничі процеси залежать від делікатного балансу: складні робочі середовища стикаються з людським досвідом. Проте цінна інформація часто губиться в архівах, зведеннях про зміни або записках про технічне обслуговування. **Платформи управління знаннями на основі ШІ** стають незамінними помічниками, об'єднуючи офіційні дані з неформальними «прихованими скарбами» знань.

Ці системи автоматично аналізують величезні обсяги структурованих і неструктурованих даних. Вони відокремлюють ключові інсайти, які в інший спосіб могли б залишитися непоміченими, і допомагають оперативно ухвалювати обґрунтовані рішення.

Збагачення команд

Уявіть команду, яка миттєво отримує доступ до важливої інформації про операційні процеси. Розумні рішення пропонують єдиний доступ до знань, інтегруючи їх у повсякденну діяльність. Поєднання людського досвіду та допомоги ШІ прискорює вирішення проблем, оптимізує роботу та мінімізує простой.

Платформи ШІ допомагають зберігати, аналізувати та надавати працівникам історичні дані й рекомендації для вирішення поточних проблем. Це як досвідчений ментор, що здатний миттєво знайти рішення, перевірене роками попереднього досвіду.

Галузеві ШІ-рішення

Налаштовані на специфіку виробництва компанії, **розумні платформи** діють як «досвідчений асистент», швидко вивчаючи релевантну інформацію та пропонуючи варіанти дій. Вони не замінюють досвід працівників, а доповнюють його, даючи змогу оперативно знаходити попередні приклади вирішення подібних проблем і ухвалювати ефективні рішення.

Ці технології дозволяють підприємствам максимально розкрити потенціал людського досвіду, виводячи виробничі процеси на новий рівень ефективності та успіху. ▣



За матеріалами:
<https://ispe.org/>





Empowering today's Medical Labs for tomorrow's Global Future

Local reach, Global outlook



17,000

Sqm floor
space



20,000+

Attendees



800+

Exhibitors



40+

Exhibiting
countries



12

Country
pavilions

Medlab Middle East



By Informa Markets

3-6 February 2025 | Dubai World Trade Centre
medlabme.com



Get your pass

ОДНЕ БАЧЕННЯ ОДНЕ МАЙБУТНЄ ОДИН ПОСТАЧАЛЬНИК



the All-In-One PHARMA

В сьогоднішньому постійно мінливому світі складність стає можливістю.
Можливістю створювати нові виміри, досконалі зв'язки та ефективні рішення
разом з єдиним партнером, який поєднує окремі компоненти в довершені лінії.
Давайте упорядкуємо світ Фарми разом.

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

ima.it/pharma





2025

**З Різдвом Христовим
і Новим роком!
Нехай за вашими столами
зберуться найдорожчі серцю люди,
а світло Різдва
принесе щасливе майбутнє.**

Миру всім нам і рідній Україні!