



Д. Энде

# ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОТ R&D ДО ПРОИЗВОДСТВА

издательство  
**ПРОФЕССИЯ**

 AIPM®

Дэвид Дж. ам Энде (ред.)

# ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Химическая технология  
от *R&D* до производства

*Перевод с английского языка  
под редакцией В. В. Береговых*

Издано при содействии  
Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM)

УДК 35.66я2  
ББК 661.12.01/09

**П78 Д. Дж. ам Энде (ред.) Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства** : пер. с англ. / [Д. Дж. ам Энде и др.] ; под ред. В. В. Береговых. — СПб. : ЦОП «Профессия», 2015. — 1280 с., ил.

ISBN 978-5-91884-071-9  
ISBN 978-0470426692 (англ.)

Издание охватывает все основные химические технологии фармацевтического производства — разработку, производство и совершенствование АФИ и фармацевтического продукта; использование аналитических методов контроля за кинетикой, балансом лекарств и технологическими процессами производства. Отдельные главы посвящены опытно-нарабочему производству и масштабированию процессов с учетом безопасности технологий, моделированию параметров процессов для изготовления готовых лекарственных форм, выбору оборудования, оптимизации процессов в целях высокой окупаемости.

Книга будет полезна сотрудникам R&D подразделений, разработчикам, специалистам аналитических служб, руководителям фармацевтических производств, преподавателям и студентам профильных вузов.

УДК 35.66я2  
ББК 661.12.01/09

*Copyright © 2010 by John Wiley & Sons, Inc.*

*All rights reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc. Responsibility for the accuracy of the translation rests with EPC "Professiya" and is not the responsibility of John Wiley & Sons, Inc. Not part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons, Inc.*

**Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.**

Информация, содержащаяся в данной книге, получена из источников, рассматриваемых издательством как надежные. Тем не менее, имея в виду возможные человеческие или технические ошибки, издательство не может гарантировать абсолютную точность и полноту приводимых сведений и не несет ответственности за возможные ошибки, связанные с использованием книги.

ISBN 978-0470426692 (англ.)  
ISBN 978-5-91884-071-9

© John Wiley & Sons, Inc., 2010  
© ЦОП «Профессия», 2015  
© Перевод, оформление: ЦОП «Профессия», 2015



## Содержание

Предисловие к русскому изданию	9
Предисловие	11
<b>Часть I. ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>13</b>
<b>Глава 1. Химическая технология в фармацевтической отрасли: введение.</b>	<b>14</b>
Дэвид Дж. ам Энде ( <i>David J. am Ende</i> )	
<b>Глава 2. Современные проблемы и перспективы фармацевтической отрасли</b>	<b>40</b>
Джозеф Л. Кукура ( <i>Joseph L. Kukura</i> ), Майкл Пол Тиен ( <i>Michael Paul Thien</i> )	
<b>Глава 3. Принципы химической технологии в производстве биологических препаратов: специфические проблемы и возможности.</b>	<b>51</b>
Сурав Кунду ( <i>Sourav Kundu</i> ), Вивек Бхатнагар ( <i>Vivek Bhatnagar</i> ), Нэвин Пэтэк ( <i>Naveen Pattak</i> ), Сенк Ундей ( <i>Cenk Undey</i> )	
<b>Глава 4. Фармацевтическая отрасль: роль инженеров-химиков.</b>	<b>92</b>
Консепсьон Хименос-Гонсалес ( <i>Concepción Jiménez-González</i> ), Селия С. Пондер ( <i>Celia S. Ponder</i> ), Роберт Е. Ханнах ( <i>Robert E. Hannah</i> ), Джеймс Р. Хаган ( <i>James R. Hagan</i> )	
<b>Глава 5. Научный подход при внедрении принципа QbD — «качество, запланированное при разработке».</b>	<b>106</b>
Тимоти Дж. Уотсон ( <i>Timothy J. Watson</i> ), Роджер Носаль ( <i>Roger Nosal</i> )	
<b>Часть II. АКТИВНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНГРЕДИЕНТ (АФИ)</b>	<b>111</b>
<b>Глава 6. Роль химической технологии в НИОКР по созданию активного фармацевтического ингредиента</b>	<b>112</b>
Эдвард Л. Пол ( <i>Edward L. Paul</i> )	
<b>Глава 7. Кинетика реакций и ее описание</b>	<b>120</b>
Упал К. Сингх ( <i>Upal K. Singh</i> ), Чарлз Дж. Орелла ( <i>Charles J. Orella</i> )	
<b>Глава 8. Концепция скоростных процессов в каталитических реакциях гидрирования</b>	<b>150</b>
Юнгкаи Сан ( <i>Yongkui Sun</i> ), Карл Леблонд ( <i>Carl Leblond</i> )	
<b>Глава 9. Описание и основные принципы прогнозирования реакционных систем, содержащих активные фармацевтические ингредиенты.</b>	<b>165</b>
Джо Хэннон ( <i>Joe Hannon</i> )	
<b>Глава 10. Использование OpenChem для моделирования, оптимизации и применения механизмов кинетических реакций</b>	<b>200</b>
Джон Е. Толсма ( <i>John E. Tolsma</i> ), Брайан Симпсон ( <i>Brian Simpson</i> ), Т. Парк ( <i>Taeshin Park</i> ), Джейсон Мустакис ( <i>Jason Mustakis</i> )	
<b>Глава 11. Оценка безопасности химических промышленных процессов и реакций</b>	<b>224</b>
Вим Дермот ( <i>Wim Dermaut</i> )	
<b>Глава 12. Разработка процессов перегонки и экстракции</b>	<b>266</b>
Э. М. Корди ( <i>Eric M. Cordi</i> )	
<b>Глава 13. Разработка процесса кристаллизации и его масштабирование</b>	<b>308</b>
Роберт Ран Маккеон ( <i>Robert Rahn Mckeown</i> ), Джеймс Т. Эртман ( <i>James T. Wertman</i> ), Филип К. Деллорко ( <i>Philip C. Dell'orco</i> )	
<b>Глава 14. Масштабирование процессов смешивания: вводный курс</b>	<b>362</b>
Френсис Кс. Макконвилль ( <i>Francis X. Meconville</i> ), Стефан Б. Кесслер ( <i>Stephen B. Kessler</i> )	
<b>Глава 15. Реакторы с мешалкой: вычислительное моделирование многофазных потоков и смешения</b>	<b>390</b>
Авинаш Р. Копкар ( <i>Avinash R. Khopkar</i> ), Вивек В. Ранаве ( <i>Vivek V. Ranade</i> )	
<b>Глава 16. Применение мембранных систем в фармацевтической отрасли</b>	<b>434</b>
Димитриос Заркадас ( <i>Dimitrios Zarkadas</i> ), Камалеш К. Сиркар ( <i>Kamalesh K. Sirkar</i> )	

Глава 17.	Проектирование технологических процессов фильтрации и сушки . . . . .	459
	Сараванабабу Муругесан ( <i>Saravanababu Murugesan</i> ), Правин К. Шарма ( <i>Praveen K. Sharma</i> ), Хоце Э. Табора ( <i>Jose E. Tabora</i> )	
Глава 18.	Конструкционные и экономические аспекты промышленной хроматографии . . . . .	507
	Фирос Д. Антия ( <i>Firoz D. Antia</i> )	
Глава 19.	Процессы измельчения в фармацевтическом производстве . . . . .	533
	Кевин Д. Сейберт ( <i>Kevin D. Seibert</i> ), Пол К. Коллинс ( <i>Paul C. Collins</i> ), Элизабет Фишер ( <i>Elizabeth Fisher</i> )	
Глава 20.	Масштабирование производства и качественная оценка процессов . . . . .	552
	Алан Д. Браем ( <i>Alan D. Braem</i> ), Джейсон Т. Суини ( <i>Jason T. Sweeney</i> ), Ян У. Том ( <i>Jean W. Tom</i> )	
Глава 21.	Что следует и чего не следует делать при масштабировании . . . . .	597
	Фрэнсис К. Макконвилл ( <i>Francis X. Mcconville</i> )	
Глава 22.	Опытно-наработочное производство и опытный завод. . . . .	612
	Джейсон С. Хэмм ( <i>Jason C. Hamm</i> ), Мелани М. Миллер, ( <i>Melanie M. Miller</i> ), Томас Рэмзи ( <i>Thomas Ramsey</i> ), Ричард Л. Шилд ( <i>Richard L. Schild</i> ), Эндрю Стюарт ( <i>Andrew Stewart</i> ), Джин В. Том ( <i>Jean W. Tom</i> )	
Глава 23.	Совершенствование процесса и изучение на конкретных примерах реакторных систем непрерывного действия для производства АФИ и фармацевтических промежуточных продуктов . . . . .	644
	Томас Л. ЛаПорте ( <i>Thomas L. LaPorte</i> ), Чэньчи Вонг ( <i>Chenchi Wang</i> ), Г. Скотт Джонс ( <i>G. Scott Jones</i> )	
Глава 24.	Растворимость лекарств и термодинамические реакции . . . . .	671
	Карин Вичмен ( <i>Karin Wichmann</i> ), Андреас Клемт ( <i>Andreas Klamt</i> )	
Глава 25.	Теоретический расчет относительной растворимости и термодинамических свойств полиморфных систем . . . . .	698
	Юрий А. Абрамов ( <i>Yuriy A. Abramov</i> ) Клементина Пенчева ( <i>Klimentina Pencheva</i> )	
Глава 26.	Рациональный подход к выбору растворителей для скрининга конформационного полиморфизма . . . . .	718
	Юрий А. Абрамов ( <i>Yuriy A. Abramov</i> ), Марк Зелл ( <i>Mark Zell</i> ), Джозеф Ф. Кржизаниак ( <i>Joseph F. Krzyzaniak</i> )	
Глава 27.	Молекулярная термодинамика моделирования и симулирования фармацевтических производственных процессов . . . . .	737
	Чау-Чюн Чен ( <i>Chau-Chyun Chen</i> )	
Глава 28.	Роль моделирования и инструментов планирования в разработке и производстве активных фармацевтических ингредиентов . . . . .	759
	Деметрий Петридес ( <i>Demetri Petrides</i> ), Алесандрос Коулоурис ( <i>Alexandros Koulouris</i> ), Чарльз Силетти ( <i>Charles Siletti</i> ), Хоце О. Хименес ( <i>José O. Jiménez</i> ), Периклес Т. Лагоникос ( <i>Pericles T. Lagonikos</i> )	
Часть III. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ПРИКЛАДНАЯ СТАТИСТИКА . . . . .		789
Глава 29.	Применение концепции «качество, запланированное при разработке ( <i>OoD</i> )» для аналитических методик . . . . .	790
	Тимоти У. Граул ( <i>Timothy W. Graul</i> ), Кимбер Л. Барнет ( <i>Kimber L. Barnett</i> ), Симон Дж. Бейл ( <i>Simon J. Bale</i> ), Иможден Гилл ( <i>Imogen Gill</i> ), Мелисса Ханна-Браун ( <i>Melissa Hanna-Brown</i> )	
Глава 30.	Значение аналитической химии в разработке технологического процесса получения фармацевтической субстанции . . . . .	817
	Мэттью Л. Йоргенсен ( <i>Matthew L. Jorgensen</i> )	
Глава 31.	Применение ЯМР-спектроскопии в методиках количественного анализа. . . . .	841
	Брайан Л. Маркез ( <i>Brian L. Marquez</i> ), Р. Томас Уильямсон ( <i>R. Thomas Williamson</i> )	

Глава 32.	Планирование эксперимента для фармацевтической разработки . . . . .	863
	Грегори С. Стينو ( <i>Gregory S. Steeno</i> )	
Глава 33.	Многовариантный анализ в фармацевтической разработке. . . . .	899
	Фредерик Х. Лонг ( <i>Frederick H. Long</i> )	
Часть IV.	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ . . . . .	915
Глава 34.	Методы моделирования технологии и их приложение к твердым пероральным лекарственным препаратам. . . . .	916
	Мэри Т. ам Энде ( <i>Mary T. am Ende</i> ), Рахул Бхарадвадж ( <i>Rahul Bharadwaj</i> ), Сальвадор Гарсия-Муньёз ( <i>Salvador Garcia-Munoz</i> ), Уильям Кеттерхаген ( <i>William Ketttrhagen</i> ), Эндрю Прпич ( <i>Andrew Prpich</i> ), Панкай Доши ( <i>Pankaj Doshi</i> )	
Глава 35.	Технологическое решение и разработка инновационных фармацевтических дозированных лекарственных форм . . . . .	959
	Леа Эппел ( <i>Leah Appel</i> ), Джошуа Шокей ( <i>Joshua Shockey</i> ), Мэттью Шафер ( <i>Matthew Shaffer</i> ), Дженифер Чу ( <i>Jennifer Chu</i> )	
Глава 36.	Разработка твердых лекарственных форм . . . . .	974
	Кевин Дж. Битторф ( <i>Kevin J. Bittorf</i> ), Тапан Сангхви ( <i>Tapan Sanghvi</i> ), Джеффри П. Катстра ( <i>Jeffrey P. Katstra</i> )	
Глава 37.	Технология и дизайн пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением . . . . .	1020
	Авинаш Г. Томбре ( <i>Avinash G. Thombre</i> ) и Мэри Т. ам Энде ( <i>Mary T. am Ende</i> ), Сяо Ю (Ширли) Ву ( <i>Xiao Yu (Shirley) Wu</i> )	
Глава 38.	Разработка и масштабирование процессов сухого гранулирования . . . . .	1058
	Омар Л. Спрокел ( <i>Omar L. Sprockel</i> ), Говард Дж. Стамато ( <i>Howard J. Stamato</i> )	
Глава 39.	Технологии влажного гранулирования . . . . .	1100
	Карен П. Хэпгуд ( <i>Karen P. Hapgood</i> ), Джеймс Д. Литстер ( <i>James D. Litster</i> )	
Глава 40.	Моделирование распыления капель для процессов нанесения пленочного покрытия (оболочки) на таблетки . . . . .	1135
	Альберто Алиседа ( <i>Alberto Aliseda</i> ), Альфред Берчиелли ( <i>Alfred Berchielli</i> ), Панкадж Доши ( <i>Pankaj Doshi</i> ), Хуан К. Ласерас ( <i>Juan C. Lasheras</i> )	
Глава 41.	Процесс сублимационной сушки: использование математического моделирования в технологическом проектировании, понимании и масштабировании. . . . .	1163
	Венкат Коганти ( <i>Venkat Koganti</i> ), Самит Лутра ( <i>Sumit Luthra</i> ), Майкл Дж. Пикал ( <i>Michael J. Pikal</i> )	
Глава 42.	Построение проектного поля экструзии горячего расплава для производства твердых растворов . . . . .	1188
	Люк Шенк ( <i>Luke Schenck</i> ), Грегори М. Троуп ( <i>Gregory M. Troup</i> ), Майк Лоуингер ( <i>Mike Lowinger</i> ), Ли Ли ( <i>Li Li</i> ), Крейг Маккелви ( <i>Craig Mckelvey</i> )	
Глава 43.	Непрерывные технологические процессы на вспомогательных стадиях производства . . . . .	1215
	Мартин Уормен ( <i>Martin Warman</i> )	
Глава 44.	Фармацевтическая промышленность: применение многофакторного анализа в проектном пространстве, стратегии управления, понимании процесса, выявлении и устранении проблем и оптимизации процессов . . . . .	1237
	Теодора Курти ( <i>Theodora Kourti</i> )	