

ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Технология производства растворов сводится к простым операциям растворения или смешивания, очистки (фильтрования) и фасовки. В условиях заводского производства эти операции проводятся в емкостях, оснащенных мешалками, в случае необходимости — при подогревании растворителя. Фильтрование растворов осуществляется с помощью фильтров, работающих большей частью под давлением (фильтр-прессы, друк-фильтр). Приготовленные растворы для внутреннего и наружного применения расфасовываются в пластиковые или стеклянные флаконы небольшой емкости. Инъекционные растворы выпускаются в стеклянных флаконах и ампулах, а также в упаковках из полимерных материалов (флаконы, шприц-ампулы, гибкие контейнеры)

В качестве примера оборудования для производства фармацевтических растворов рассмотрим реакторы испанской компании INOXPA, которая много лет занимает устойчивые позиции в области производства оборудования и разработки комплексных решений для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности.



Реактор LIQUIDMIX для смешивания маловязких продуктов производства компании INOXPA

Для получения фармацевтических растворов компания INOXPA предлагает реактор LIQUIDMIX, который предназначен для смешивания маловязких жидкостей.

Оборудование может работать под избыточным давлением, под вакуумом и при атмосферном давлении. Главной рабочей частью реактора является вертикальная трехлопастная якорная мешалка со скребками и с двойным торцевым уплотнением.

Ингредиенты в смесительную емкость вводятся через люк или через отверстия, расположенные в верхней части емкости. Если оборудование работает под вакуумом, то введение продукта осуществляется через клапан, расположенный в нижней части емкости. Смесительная емкость оснащена рубашкой обогрева, пробоотборником и смотровым стеклом с подсветкой. Скорость мешалки и температура процесса регулируются с контрольной панели управления. Реактор обеспечивает быстрое перемешивание, что способствует гомогенизации жидкостей и растворению твердых легко-растворимых веществ.

Конструкция реактора предусматривает его безразборную чистку на месте, или CIP-чистку (CIP — Cleaning In Place), а также возможность стерилизации смесительной емкости паром.

Для производства стерильных растворов, в том числе инъекционных, компания INOXPA разработала реактор PHARMIX.

Производство стерильных растворов происходит в реакторе, который должен быть подвергнут стерилизации до начала производственного процесса. Кроме того, должна быть обеспечена полная стерильность и во время процесса перемешивания. Главной рабочей частью реактора является магнитная мешалка AGIMATIC производства компании INOXPA. Она представляет собой высокогигиеничное решение для процессов дисперсии, растворения, гомогенизации и перемешивания широкого спектра продуктов, используемых в фармацевтической промышленности. Наибольшее применение данные мешалки нашли в стерильных процессах, поскольку за счет отсутствия торцевого уплотнения, полностью исключается любой контакт продукта с атмосферой, а следовательно сохраняется стерильность процесса. Контроль за процессом перемешивания

осуществляется с панели управления. Установка имеет специальные крепления, которые позволяют легко демонтировать магнитный привод и панель управления для стерилизации реактора.



Реактор PHARMIX для стерильных растворов компании INOXPA

Следует отметить, что номенклатура растворов, изготавливаемых в заводских условиях, включает лишь препараты массового производства, пригодные для длительного хранения.

Рассмотрим технологию изготовления некоторых стандартных фармацевтических растворов, выпускаемых в промышленности.

Технологию производства **водных растворов** рассмотрим на примере получения лекарственного препарата «Ксилен», выпускаемого российской компанией «ВЕРОФАРМ» в форме назальных капель. «Ксилен» относится к группе местных сосудосуживающих средств и представляет собой бесц-

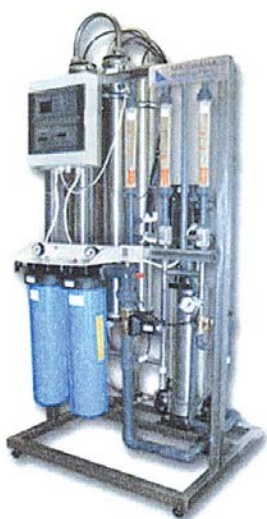
ветную или слегка окрашенную прозрачную жидкость.

1 мл раствора содержит:

- активное вещество: ксилометазолина гидрохлорид – 0,0005 г или 0,001 г;
- вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динариевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б), калия фосфат однозамещенный, натрия фосфат двузамещенный 12-водный, натрия хлорид, вода очищенная.

Производство препарата «Ксилен» включает следующие стадии:

1. Подготовка воды очищенной
2. Санитарная подготовка производства
3. Подготовка сырья и материалов
4. Получение препарата «Ксилен»
5. Маркировка и упаковка флаконов



Обратноосмотическая установка УВОИ-«МФ»-4040-2 для получения воды очищенной

1. Подготовка воды очищенной. Очистка воды осуществляется на участке водоподготовки в соответствии с МУ-78-113 на обратноосмотической установке УВОИ-«МФ»-4040-2. Исходная вода проходит несколько этапов очистки:

- на фильтре грубой механической очистки (100 мкм), где происходит задержка механических включений;
- на фильтре обезжелезивания, где удаляются железо, марганец и сероводород;
- на фильтре умягчения воды, где происходит удаление солей жесткости (кальция и

магния), формирующих нерастворимые осадки на поверхностях обратноосмотических мембран;

- через ультрафиолетовый обеззараживатель воды;
- на обратноосмотической установке, где под давлением около 14–16 атм происходит разделение воды на фильтрат (воду, прошедшую через мембрану и частично очищенную от растворенных минеральных солей) и концентрат (воду, обогащенную коллоидными частицами и растворенными солями);
- полученный фильтрат проходит через колонну со смешанной ионообменной смолой и собирается в накопительную емкость для воды очищенной.

2. Санитарная подготовка производства включает:

- приготовление дезинфицирующих растворов;
- подготовку «чистых» помещений;
- подготовку вентиляционного воздуха;
- подготовку технологической одежды;
- подготовку персонала к работе;
- подготовку оборудования.

3. Стадии подготовки сырья и материалов. На этой стадии происходит подготовка флаконов, пробок, алюминиевых колпачков и крышек.

4. Получение препарата «Ксилен». Эта стадия включает:

4.1. Приготовление раствора «Ксилен», которое, в свою очередь, включает:

- 4.1.1. Приготовление раствора бензалкония хлорида.
- 4.1.2. Приготовление буферного раствора.
- 4.1.3. Приготовление раствора ксилометазолина гидрохлорида.
- 4.1.4. Приготовление раствора «Ксилен».
- 4.2. Стерилизующую фильтрацию раствора «Ксилен».
- 4.3. Розлив препарата «Ксилен» во флаконы и их укупорку.

4.1. Приготовление раствора «Ксилен» происходит в несколько этапов.

4.1.1. Для приготовления раствора бензалкония хлорида в чистую стеклянную колбу объемом 2 л наливают 1 л воды очищенной и вносят рассчитанное количество бензалкония хлорида. Колбу помещают на магнитную мешалку. Мешалку включают и, во избежание обильного пенообразования, устанавливают скорость вращения не более 200 оборотов в минуту. Перемешивание ведут в течение 3 ч до полного растворения бензалкония

хлорида. Полученный раствор бензалкония хлорида направляют на стадию 4.1.4.

4.1.2. Буферный раствор готовится следующим образом. В подготовленный реактор наливают самоток 180 л воды очищенной. Включают механическую мешалку и при перемешивании загружают рассчитанное количество калия фосфата однозамещенного и натрия фосфата двузамещенного 12-водного. Перемешивание ведут в течение 60 мин. Контроль полноты растворения проводят визуально путем отбора пробы в чистую стеклянную колбу. Измеряют pH раствора, который должен быть 6,3.

4.1.3. Приготовление раствора ксилометазолина гидрохлорида. В реактор с приготовленным буферным раствором при включенной мешалке загружают рассчитанное количество ксилометазолина гидрохлорида. Перемешивание ведут до полного растворения субстанции. Контроль полноты растворения проводят визуально путем отбора пробы в чистую стеклянную колбу.

4.1.4. Приготовление раствора «Ксилен». В реактор при включенной мешалке загружают натрия хлорид и трилон Б. Перемешивание ведут 30 мин. После этого выключают мешалку и загружают раствор бензалкония хлорида, полученный на стадии 4.1.1. Водой очищенной доводят объем в реакторе до метки 200 л и перемешивают 10 мин. Контроль полноты растворения проводят визуально путем отбора пробы в чистую стеклянную колбу. Контролер ОКК отбирает пробу для анализа по показателям «Количественное содержание» и pH. Содержание в 1 л раствора ксилометазолина гидрохлорида и бензалкония хлорида в пересчете на безводный должно быть достаточным для получения 0,05% или 0,1% раствора «Ксилен». pH раствора должен быть 6,2–6,5. При отклонении количественного содержания компонентов производят коррекцию путем добавления в реактор с раствором «Ксилен» рассчитанного количества ксилометазолина гидрохлорида, бензалкония хлорида, калия фосфата однозамещенного, натрия фосфата двузамещенного 12-водного, натрия хлорида, трилона Б или воды очищенной.

После получения положительного заключения ОКК, раствор передают на стерилизующую фильтрацию (стадия 4.2). Допускается хранение полученного раствора «Ксилен» в закрытой емкости под давлением сжатого азота 0,2–0,3 кгс/см² при комнатной температуре не более 24 ч от момента получения воды очищенной и до момента начала стерилизующей фильтрации.

4.2. Стерилизующая фильтрация раствора «Ксилен». Реактор с раствором «Ксилен», установленный в помещении

класса чистоты С, через сифон с силиконовыми шлангами подсоединяют к магистрали сжатого азота и стерилизующему фильтру, находящемуся в зоне розлива. Фильтр, в свою очередь, подсоединяют к борнику стерильного раствора. Раствор «Ксилен» сжатым азотом подают из реактора на фильтр стерилизующей фильтрации. Давление сжатого азота должно поддерживаться на уровне 0,2–0,3 кгс/см². Фильтрат собирают в сборник. По окончании фильтрации перекрывают подачу азота и наблюдают за появлением переработки и обезвреживания отходов производства. Стерильный раствор «Ксилен» передают на розлив (стадия 4.3).

4.3. Розлив препарата «Ксилен» во флаконы и их укупорка. Розлив раствора «Ксилен» во флаконы производят под ламинаром (зона класса чистоты В) в помещении класса чистоты С. Розлив осуществляется в стеклянные или полимерные флаконы.

4.3.1 Розлив в стек льянные флаконы. Перед началом работы внешним осмотром проверяют чистоту и готовность оборудования к работе, а также наличие флаконов на подающем конвейере. Вручную загружают из биксов в вибробункеры стерильные резиновые пробки и алюминиевые колпачки, поступившие со стадии 3. Через силиконовые шланги подсоединяют сборник со стерильным раствором «Ксилен» к дозирующему устройству и производят его настройку. Через дозатор пропускают 500 мл стерильного раствора «Ксилен», которые собирают в отдельную емкость и направляют для обезвреживания на стадию переработки и обезвреживания отходов производства. Флаконы с конвейера поступают на промежуточный круглый стол и далее – на фасовочную машину. На фасовочной машине флаконы проходят через фасовочную станцию, где наполняются раствором препарата «Ксилен», станцию укупорки резиновыми пробками, подача которых осуществляется посредством сортировочного вибрационного устройства, и станцию укупорки алюминиевыми колпачками, подача которых осуществляется посредством сортировочного вибрационного устройства, а закатка – закаточной головкой.

4.3.2 Розлив в полимерные флаконы. Перед началом работы внешним осмотром проверяют чистоту и готовность к работе дозатора, после чего настраивают дозирующее устройство. Через дозатор пропускают 40–60 мл стерильного раствора «Ксилен», которые собирают в отходы, поступающие на стадию переработки и обезвреживания отходов производства. Затем приступают к розливу препарата. Раствор разливают с помощью дозатора в полимерные флаконы, поступившие со стадии 3. Во время розлива каждые 60 мин проверяют правильность дозы. Наполненные флаконы вручную укупоривают пробками-капельницами, накрывают крышками, поступившими со стадии 3, и передают на укупорку полуавтоматом для завинчивания крышек.

Качество укупорки и объем наполнения стеклянных и полимерных флаконов контролируют каждые 60 мин. Для контроля в ОКК контролер отбирает пробу в количестве 46 флаконов с препаратом. Общий выход продукта на стадии составляет от 97,8 до 98,2%. Отходы и потери поступают

на стадию переработки и обезвреживания отходов производства. Флаконы с препаратом «Ксилен» по конвейеру поступают на стадию 5 маркировки и упаковки.

5. Маркировка флаконов, просмотр и упаковка. Флаконы с препаратом «Ксилен» маркируют и просматривают. Флаконы с трещинами, неполной дозой, некачественной закаткой, маркировкой, деформированные и негерметично укупоренные полимерные флаконы отбраковывают и укладывают в отдельный ящик с маркировкой «Брак» и указанием наименования препарата, серии и количества флаконов. Брак направляют на стадию переработки и обезвреживания отходов производства. Передачу продукции на упаковку осуществляют с письменного разрешения ОКК («Разрешение на упаковку»).



В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.

Издательский Дом предлагает «Медицинский бизнес»



КНИГА «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Стоимость 2000-00 руб. НДС не облагается. Получатель: ООО «Медицинский бизнес», ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч. № 40702810500010000927. Банк получателя: Банк «Кредит-Москва» (ОАО) г. Москва БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501 Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790136-99. Тел./факс: 673-56-25 Email: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru