ФАСОВКА И УПАКОВКА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Сохранность лекарственных препаратов (ЛП) в период их транспортировки, хранения и использования потребителями обеспечивается благодаря качественной упаковке. Существует первичная упаковка, т.е. упаковка, в которой непосредственно размещено лекарство, и вторичная или внешняя упаковка, представляющая собой картонные или пластиковые коробки, боксы, палеты, которые обеспечивают удобство хранения, транспортировки и использования препаратов. Принципиально важным для лекарственных средств является качество первичной упаковки.

ТРЕБОВАНИЯ К УПАКОВКЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Несмотря на огромное количество различных вариантов и форм упаковки, она должна соответствовать основным требованиям, которые можно условно разделить на четыре группы:

1. Конструктивные требования к первичной упаковке.
2. Требования к материалам.
3. Специфические требования, зависящие от типа препарата, конструкции упаковки и технологии изготовления.
4. Общие требования к упаковке. Конструкция первичной упаковки должна:

- обеспечивать защиту ЛП от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды;
- предохранять ЛП от механических воздействий;
- обеспечивать герметичность и стабильность ЛП;
- обеспечивать защиту ЛП от микробного загрязнения;
- обеспечивать дозированное или поштучное извлечение ЛП;
- иметь эстетичный внешний вид и быть удобной для использования;
- включать стандартизированные элементы, не имеющие отклонений от геометрических размеров;
- включать элементы, которые сконструированы с возможностью их автоматической обработки и герметичного соединения на автоматическом оборудовании.

Материалы первичной упаковки не должны быть хрупкими и должны выдерживать термическую и механическую обработку, а также обработку дезинфицирующими растворами. Кроме этого, материалы должны быть нейтральными и не вступать во взаимодействие с компонентами ЛП. В первичной упаковке не допускается повреждения защитных покрытий и наличия механических загрязнений.

Вместе с тем материалы первичной упаковки не должны содержать:

- тяжелых металлов, мышьяка, других вредных примесей в количествах, превышающих нормативы;
- не разрешенных к применению красителей;
- канцерогенных и токсичных компонентов;
- постороннего запаха;
- микробной обсемененности выше установленных норм.

Специфические требования к упаковке определяются в основном типом лекарственного препарата и технологическим процессом его изготовления. Например, при хранении ряда препаратов не допускается воздействия на них прямого солнечного света, поэтому упаковка должна быть непрозрачной или выполнена из оранжевого стекла. И наоборот, для инъекционных растворов и глазных капель упаковка должна быть максимально прозрачна для возможности контроля микрозагрязнений.

Общие требования к упаковке включают:

- наличие четко напечатанных на упаковке текстов;
- наличие краткой аннотации или инструкции по применению лекарственного средства;
- цветное оформление упаковки;
- отсутствие вспомогательных средств для вскрытия упаковки;
- по возможности наличие контроля первого вскрытия упаковки;
- безопасность в обращении, отсутствие острых углов и краев.

Большинство перечисленных выше требований очевидны и, как правило, соблюдаются в современной упаковке. Однако в связи с переводом производств на соответствие требованиям GMP возникает ряд специфических условий, которые необходимо учитывать при конструировании или выборе первичной упаковки. Одним из основных и принципиальных требований GMP является максимальная воспроизводимость и повторяемость процессов, а также минимальное участие в этих процессах человека. Это означает, что все процессы фармпроизводства должны быть автоматизированы. Для автоматизации процесса упаковки, как уже говорилось, все элементы упаковки, должны быть стандартизированы и не иметь отклонений от заданных размеров. Обработка в автоматических линиях означает, что элементы упаковки должны быть автоматически сориентированы определенным единственным образом и соединены вместе в автоматическом режиме.

Как правило, при изготовлении жидких лекарственных препаратов основной проблемой является ориентация и соединение укупорочных элементов, т.е. капельниц, крышек, пробок, колпачков и т.п. Классическим примером оптимальной конструкции флакон—пробка—колпачок, стандартизированной во всем мире, является пенициллиновый флакон с диаметром горловины 20 мм, резиновая пробка и алюминиевый колпачок. Они хорошо ориентируются и обрабатываются автоматически, при этом соединение получается герметичным и надежным.

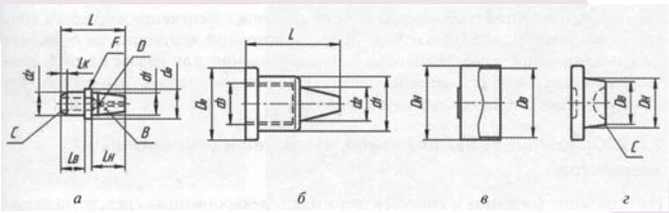

Рис. 1. Элементы упаковки:
а — капельница; б — крышка; в — металлический колпачок; г — резиновая пробка

Сейчас, с развитием рынка лекарств, все чаще используется упаковка из пластика, особенно для глазных и назальных препаратов и для нестерильных ЛП. Для пластика отсутствуют стандарты на упаковочные элементы, поэтому разработчики ЛП, как правило, используют собственные конструкции упаковки. При этом, часто не учитывается возможность их автоматической ориентации и подачи.

Рассмотрим основные критерии, которые должны соблюдаться при выборе элементов упаковки, на примере капельницы и крышки (рис. 1, а, б). Для обеспечения безостановочной работы автоматической машины укупорочные элементы должны:

а) легко ориентироваться, т.е. располагаться в бункере в строго определенном, единственном положении;

б) легко двигаться к месту укупорки по направляющим в бункере и по конвейеру;

в) легко вставляться и/или закручиваться на горловине флакона.

Для обеспечения определенной ориентации в случае удлиненной конструкции, например, капельницы (рис. 1 а) необходимо, чтобы центр тяжести D был ярко выражен и смещен по отношению к буртику капельницы F, т.е. $L_B < 0{,}8\ L_H$. В этом случае точками опоры капельницы всегда будут буртик капельницы F и удлиненная часть капельницы B. Для облегчения ориентации капельницы желательно, чтобы $d_1 < d_2$.

Для обеспечения эффективной подачи элементов упаковки, они должны иметь гладкую без шероховатостей поверхность и скругленные формы.

При подаче крышек и колпачков возникает еще одна проблема — они могут входить друг в друга и скапливаться по несколько штук, при этом их очень трудно разъединить. Чтобы исключить это, крышка не должна иметь форму конуса, так как конус легко входит во внутреннее отверстие с резьбой предыдущей крышки и может произойти заклинивание, что очень сложно устранить автоматически. Несколько элементов собираются в цепочки, и происходит остановка оборудования. Наиболее распространенными являются крышки, имеющие ступенчатую форму (рис. 1, б). Для таких крышек должны выполняться следующие условия: $d_2 = 0{,}8d_3$, $d_1 = 0{,}8d_2$. Это означает, что больший диаметр d_1 в принципе не может войти во внутреннее отверстие с диаметром d_3, а наименьший диаметр d_2 легко, без заклинивания выходит из d_3.

Это правило также очень важно соблюдать и для металлических колпачков (рис. 1, в): $D_H > D_B$, где D_H — наружный диаметр колпачка, D_B — внутренний диаметр колпачка. До недавнего времени это условие не учитывалось. Наоборот, некоторые производители колпачков делают их с небольшим конусом, что значительно упрощает процесс штамповки, однако приводит к постоянным сбоям в работе автоматического оборудования.

Последней стадией процесса упаковки является установка или одевание на флакон капельницы, крышки или колпачка. Здесь также должны соблюдаться определенные правила при конструировании укупорочных элементов. Так, пробки (рис. 1, г) и капельницы должны легко и точно входить внутрь флакона. Для этого они должны иметь фаску или скругление (фаска C на рис. 1, а, г) в той части, которая входит во флакон. Длина фаски должна удовлетворять условию: $L_K < 0{,}3\ L_B$ (рис. 1, а). Кроме этого, та часть пробки или капельницы, которая входит внутрь флакона, должна иметь цилиндрическую форму и гладкую, без шероховатостей поверхность. Это также очень важное условие. Если часть укупорочного элемента, входящая внутрь флакона, будет иметь форму конуса, то возникают большие проблемы при одевании пробки, так как ее нельзя плотно установить на флаконе.

Рис. 2. Элементы упаковки для производства стерильных лекарственных препаратов

Рис. 3. Элементы упаковки для стерильных и нестерильных лекарственных препаратов для назального и перорального введения

Если рассматривать пластиковые флаконы с точки зрения их обработки в автоматах, то основным требованием для них является обеспечение жесткости конструкции флакона. Если флакон не имеет достаточной жесткости, то он может «заминаться» в процессе сортировки и ориентирования, при подаче на автоматических линиях и при установке на него укупорочных элементов. Это происходит обычно при достаточно больших усилиях.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ФЛАКОНОВ, ЕМКОСТЕЙ И УКУПОРОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Изготовление флаконов и емкостей для жидких лекарственных средств производится из стекла (обычно для стерильных препаратов) и пластика (в основном из полиэтилена, полистирола, полипропилена и др.).

По способам укупорки и применяемым для этих целей материалам флаконы и емкости можно разделить на следующие группы:

1. Стеклянный (реже пластиковый) флакон с гладким горлом, резиновая пробка и металлический колпачок (рис. 2). Этот тип упаковки используется в основном для производства стерильных лекарственных препаратов, которые вводятся внутривенно или внутримышечно. При этом после отбора ЛП из флакона через пробку герметичность и стерильность упаковки не нарушается.

2. Пластиковый (или стеклянный) флакон с винтовым горлом, пробка-капельница, пластиковый колпачок (обычно с контролем первого вскрытия) (рис. 3). Чаще всего такой тип упаковки используется для стерильных назальных и глазных капель, где необходима точная дозировка. При этом во время первого вскрытия нарушается стерильность лекарственного средства. Для нестерильных ЛП применяется другой способ герметичной упаковки, когда используется комбинированная металлопластиковая мембрана, которая наваривается (наплавляется) на горловину флакона (банки).

3. Стеклянный или пластиковый флакон с винтовым горлом и металлический колпачок с герметизирующей прокладкой (рис. 4). Обычно используется при производстве нестерильных препаратов: настоек, сиропов и т.п.

Рис. 4. Упаковка для нестерильных жидких лекарственных препаратов

Рис. 5. Упаковка стерильных лекарственных препаратов, произведенных по технологии «bottelpack»

Рис. 6. Элементы упаковки для лекарственных препаратов в форме спреев и аэрозолей

Рис. 7. Автоматическая линия наполнения и укупорки жидких лекарственных средств ЛНУ-М российской компании ООО «Фирма ВИПС-МЕД»

Рис. 10. Станция розлива крупным планом — разливочные головки и форсунки

4. Стерильные емкости с жидкими лекарственными препаратами, герметизация и запайка которых производится в процессе изготовления препарата (рис. 5). К этой группе относятся стеклянные ампулы и пластиковые емкости с лекарственными средствами, изготовление которых часто производится в одном технологическом цикле с дозированием и запайкой препарата. Эта технология получила название «bottelpack». Ее разработчиком является немецкая фирма Rommelag.

5. Упаковка лекарственных препаратов в форме спреев или аэрозолей (рис. 6). В случае спрея используется стеклянный или пластиковый флакон с механическим микродозатором, а в случае аэрозоля — флакон с клапанно-распылительной головкой. При этом для различных ЛП используются разные типы насадок.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ И УКУПОРКИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Примером современного обрудования для фасовки жидких лекарственных форм служит автоматическая линия наполнения и укупорки жидких лекарственных средств ЛНУ-М, разработанная российской компанией ООО «Фирма ВИПС-МЕД» (рис. 7).

Автоматическая линия ЛНУ-М предназначена для дозированного розлива и укупорки жидких лекарственных препаратов в полимерные и стеклянные флаконы емкостью до 450 мл. Работа линии происходит автоматически. Пустые флаконы с загрузочного стола по конвейеру подаются к дозирующему устройству. Дозированный розлив препарата во флаконы осуществляется группой поршневых насосов, которые обеспечивают высокую точность дозы. После этого с использованием специального устройства — вибробункера — во флакон автоматически вставляется пробка или пробка-капельница и надевается колпачок. Затем осуществляется герметичная роликовая закатка либо дозакрутка колпачка. По конвейеру готовые флаконы выгружаются на выгрузной накопительный стол.

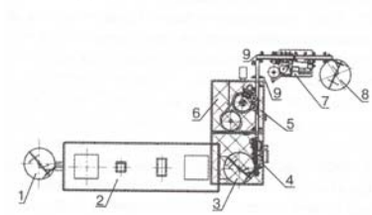

Рис. 8. Схема размещения оборудования для производства фармацевтических сиропов:
1 — подающий стол; 2 — стерилизатор; 3 — поворотный стол; 4 — станция розлива; 5 — установка надевания и закатки колпачка; 6 — модуль фильтровентиляционный (ламинар); 7 — этикетировочная машина; 8 — приёмный стол; 9 — транспортёр

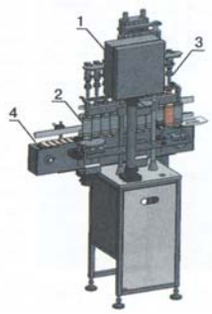

Рис. 9. Станция розлива российской компании ООО «Фирма ВИПС–МЕД»:
1 — блок управления; 2 — флаконы; 3 — разливочные головки; 4— транспортёр

Автоматическая линия имеет небольшие габаритные размеры, легко перенастраивается на другой тип флаконов и имеет высокую производительность — до 6 тыс. флаконов в час. Предусмотрена возможность совмещения ЛНУ-М с другими автоматическими машинами для проведения дальнейших операций. Конструкция линии соответствует стандартам GMP.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ФАСОВКИ СИРОПОВ

Определенное количество фармацевтических препаратов обладает высокой вязкостью, и это создает значительные трудности, особенно при их фасовке. Примером такого типа жидкостей являются сиропы, которые выпускаются на фармацевтических предприятиях.

На российском предприятии ООО «Фирма ВИПС-МЕД» была разработана линейка оборудования для производства лекарственных препаратов в форме сиропов. На рис. 8 изображена схема размещения оборудования. Последовательность операций в технологическом цикле следующая: флаконы с подающего стола 1 поступают в туннельный стерилизатор 2, оттуда флаконы подаются на поворотный стол 3, который находится в чистой зоне (под фильтровентиляционным модулем — ламинаром 6). Далее с поворотного стола флаконы поступают на станцию розлива 4, где происходит их наполнение сиропом. После этого флаконы подаются на установку надевания и закатки колпачка 5, которая также расположена под ламинаром 6. После этого по транспортеру 9 укупоренные флаконы с сиропом подаются на этикетировочную машину 7, где производится наклеивание самоклеющихся этикеток и нанесение серии и даты изготовления. С этикетировочной машины готовый препарат поступает на приемный стол 8.

Основная проблема, которую требовалось решить при разработке оборудования для розлива сиропов, состояла в том, что при подаче во флакон сиропа с высокой скоростью он пенился при соударении с дном флакона либо с уже налитой жидкостью и выплескивался из флакона. Кроме этого, была проблема с последней каплей. В связи с этими сложностями была разработана станция розлива (рис. 9; 10), конструкция которой позволила устранить эти проблемы.

Излишнее пенообразование было минимизировано путем снижения скорости подачи сиропа за счет увеличения количества дозирующих устройств, в данном случае до 10. Конструкция дозирующих форсунок была выполнена таким образом, что при розливе жидкость из форсунок попадала на вертикальную внутреннюю поверхность флакона, по которой она стекала вниз. Была принята схема розлива по времени с поддержанием постоянного

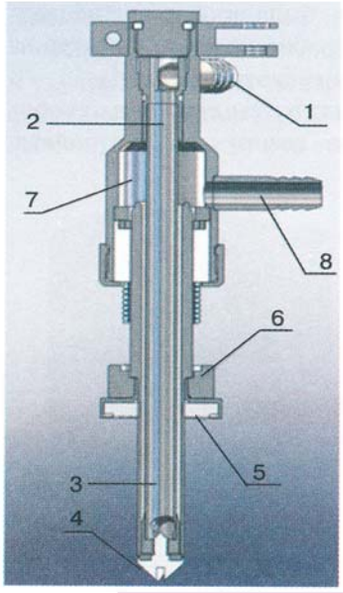

Рис. 11. Разливочная головка:
1 — входной штуцер; 2 — внутренняя трубка; 3 – внешняя трубка; 4 — нижний клапан; 5 — герметичное уплотнение; 6 – компенсатор; 7 — внутренняя полость; 8 — шланг

давления. При этом сироп заливается в ёмкость под давлением 1,2—1,5 бар. Далее он поступает через управляющий клапан Виегкей (поддерживающий заданное давление 0,6—1,0 бар) на коллектор с 10 разливочными головками. Процесс розлива контролируется по времени, которое задаётся с панели управления. Во время розлива клапан Виегкей открывается и регулирует давление. После окончания розлива клапан закрывается.

Принципиально важным элементом в станции розлива является конструкция разливочной головки (рис. 11). При опускании головки происходит нажим на горловину флакона и его герметичное уплотнение 5 форсункой. Тем самым устраняется выплескивание жидкости из флакона. Одновременно перекрывается нижний клапан 4, и жидкость стекает на стенку флакона по внутренней трубке форсунки 2. Так как клапан форсунки открывается только с помощью флакона, исключается возможность розлива сиропа при его отсутствии. При подаче сиропа воздух из флакона выходит через внешнюю трубку 3. Когда жидкость доходит до внешней трубки форсунки, сироп попадает во внутреннюю полость форсунки 7 и далее — по шлангу 8 в выходной коллектор. Таким образом, выше определенного уровня, заданного геометрией форсунки, жидкость подняться не может. Верхний уровень жидкости можно изменять с помощью компенсирующих колец 6 на форсунке.

Данное устройство розлива может применяться для дозированной фасовки сиропов и других вязких жидкостей. В связи с тем что вязкость в значительной степени зависит от температуры фасуемого продукта, для стабильного воспроизведения величины дозы в данном устройстве используется электронная система регулирования давления в линии подачи дозируемого продукта. Значение давления в линии автоматически устанавливается в зависимости от температуры продукта, что обеспечивается системой обратной связи линий измерения и передачи температуры и давления.

Для обеспечения стерильности в системе подачи и розлива реализован принцип CIP, обеспечивающий возможность обработки стерильным паром емкостей клапанов, а при открытии клапанов — всех форсунок. Кроме этого, в критической зоне розлива устанавливается специальная система очистки воздуха, обеспечивающая получение качественного продукта.

Все оборудование, включаемое в описанную комплексную линию, выполнено с учетом требований GMP.