

## Производство и розлив стерильных мазей. Краткий обзор.

«Забота, то есть внимание к другим, – это основа хорошей жизни, основа хорошего общества»

Конфуций

**М**азь – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ (Википедия)

Мазь – это, пожалуй, одна из самых древних лекарственных форм, известных человечеству, которая сохранила свое значение и по сей день. Мазь – это название целой группы готовых лекарственных форм, применяемых практически во всех направлениях медицины: в отоларингологии, хирургии,

проктологии, неврологии, гинекологии, урологии, офтальмологии и пр. На сегодня в государственном реестре лекарственных средств мази занимают одно из первых мест по ассортименту. В готовой лекарственной форме мази применяются вещества практически всех фармакологических групп: антисептики, анестетики, анальгетики, антибиотики, витамины, гормоны, противогрибковые средства и др. По типу дисперсности мази подразделяются на однородные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные. С точки зрения технологии наибольшее

значение имеет классификация, в основу которой положен тип дисперсной системы, образованной лекарственными веществами и основой. Согласно этой классификации различают гомогенные и гетерогенные мази. Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. В них лекарственные вещества распределены в основе по типу раствора. В зависимости от способа получения это могут быть мази-сплавы и мази-растворы, а с учетом консистенции, степени вязкости и упругости



Первая в Европе стерильная тубонаполнительная линия TZ 101-FP 46-2-SC 5, г. Казань, Россия

выделяют мази, пасты, кремы, гели и линименты.

Перечень оснований для квалификации мазей можно было бы продолжить и далее, но, исходя из многообразия этой лекарственной формы, прежде всего необходимо подчеркнуть, что процессы производства и упаковки мазей требуют оптимизации и совершенствования производственных технологий. На сегодня технологические аппараты для производства мазей можно разделить на три группы:

1. Аппараты с нижней частью рабочей камеры в форме конуса, где процесс гомогенизации происходит только в режиме рециркуляции (рис. 1).
2. Аппараты с вогнутым днищем рабочей камеры, в которых процесс гомогенизации возможен без цикла принудительной рециркуляции (рис. 2).
3. Аппараты с вогнутым днищем рабочей камеры и сложным многоканальным корпусом донного гомогенизатора (рис. 3).

заии потоков непосредственно в зону кавитации. При использовании такого направления потоков в три раза и более сокращается длительность процесса получения стерильных фармацевтических гелей в сравнении с использованием аппаратов с простой камерой гомогенизатора. Естественно, что при переходе на работу на новом производственном оборудовании возникнет необходимость в изменении технологических алгоритмов производства, чтобы максимально быстро и

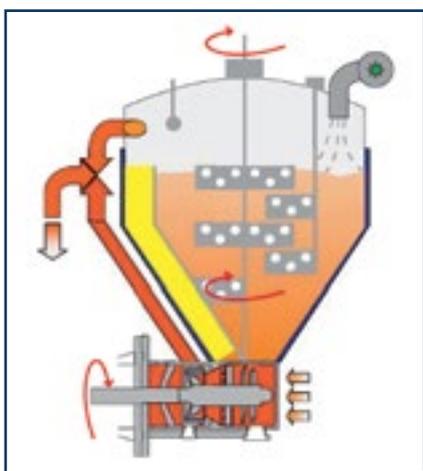


Рис. 1. Аппарат с нижней частью рабочей камеры в форме конуса, где процесс гомогенизации происходит только в режиме рециркуляции

Рассмотрим третью группу аппаратов со сложной рабочей камерой гомогенизатора, так как она менее известна в фармацевтической отрасли стран СНГ.

Сложность рабочей камеры (корпуса) гомогенизатора обусловлена наличием множества каналов, с помощью которых потоки движения гомогенизируемых сред перенаправляются в разные области гомогенизатора, в зависимости от необходимости процесса. Если вкратце объяснить принцип работы данного гомогенизатора, то можно сказать, что в процессе производства эмульсий на нем можно смешивать горячий расплав жиров с холодной технологической водой за счет канали-

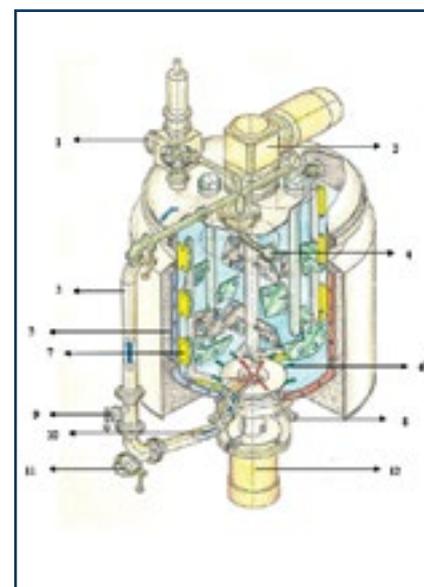


Рис. 3. Аппарат с вогнутым днищем рабочей камеры и сложным многоканальным корпусом донного гомогенизатора.

1. тройник вакуумного соединения
2. якорная мешалка
3. рециркуляционный канал
4. встроенная система СІР-мойки
5. двойная рубашка для нагрева и охлаждения, включая изоляцию и кожух из нержавеющей стали
6. направляющая тарелка для внутренней гомогенизации
7. запатентованная скребковая система из ПТФЭ
8. соединения для горячего / холодного процесса
9. впускное отверстие для порошка
10. рециркуляционная труба гомогенизатора
11. отверстие выгрузки
12. запатентованный гомогенизатор для перекачивания и/или гомогенизации

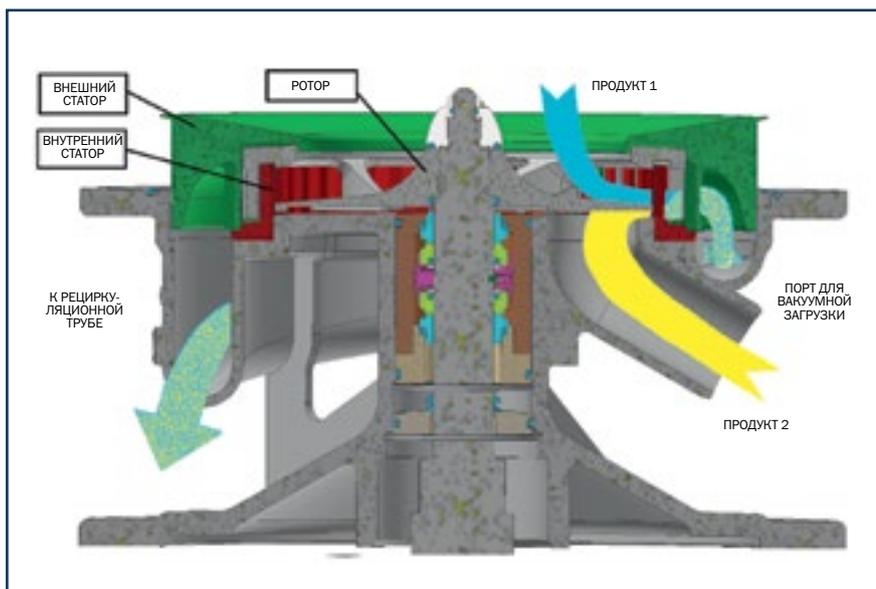


Рис. 2. Аппарат с вогнутым днищем рабочей камеры, в которой процесс гомогенизации возможен без цикла принудительной рециркуляции

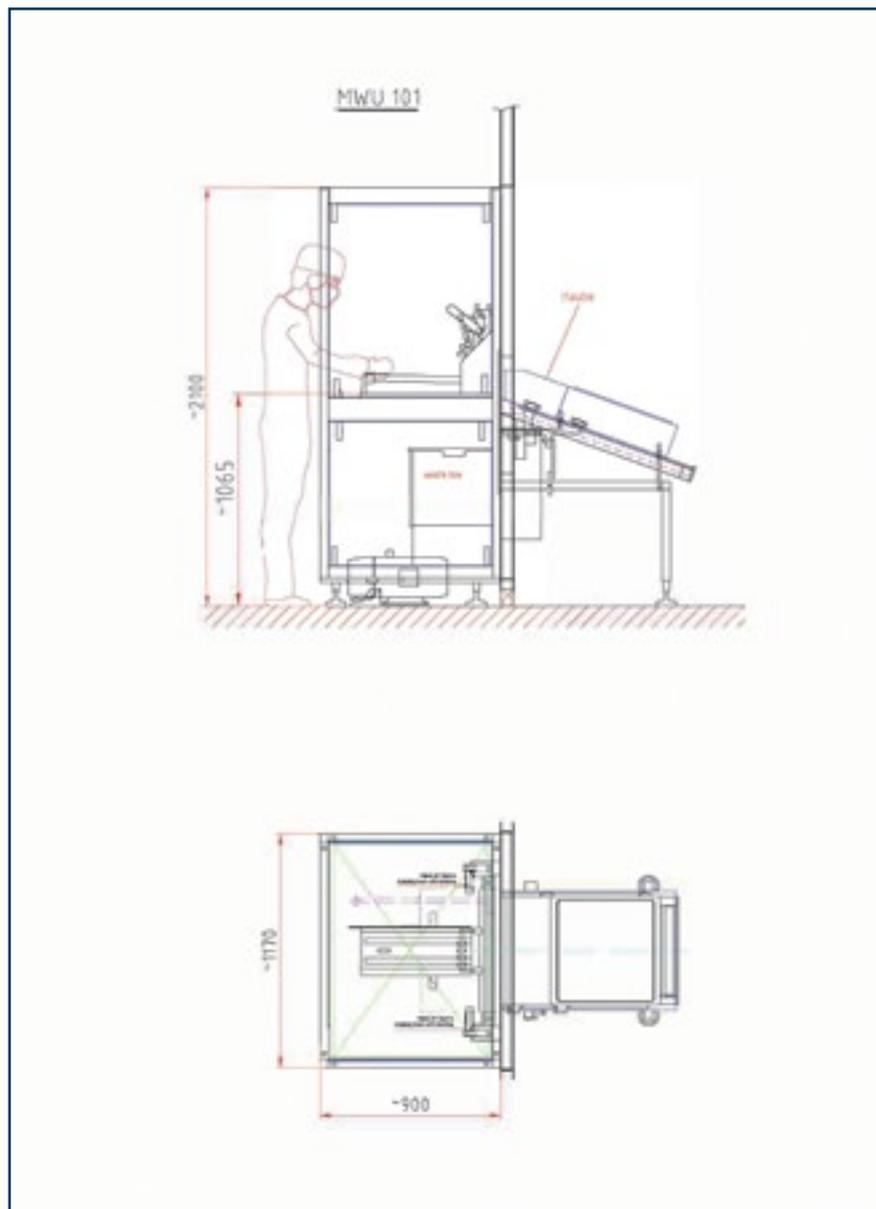


Рис. 4. Организация процесса распаковки табсов и их передача из зоны «С» в зону «В»

легко наладить оптимальный процесс с точки зрения времени и рациональности использования ресурсов предприятия.

### Основные факторы, влияющие на оптимизацию процесса производства:

1. Качество сырья.
2. Необходимость в дополнительной обработке сырья (просеивание, очистка, фильтрация и т.д.).
3. Взаимосвязь и взаимодействие основных компонентов и очередность их ввода в процесс. На это

влияют этапы предварительного смешивания, нагрева, охлаждения, газации/вакуумирования, а также интенсивность смешивания/диспергирования.

4. Температурные режимы и их подбор, давление в емкости, скорость и равномерность изменения температуры продукта в рабочей камере.
5. Надлежащая гигиена и надежность персонала, валидация процесса очистки.

Качественные величины воздействия пунктов 1 – 3 в основном

представлены в рецептуре. В зависимости от эмульсии (O/W или W/O) жировая или водная фаза подается в смеситель посредством вакуума. Чтобы очистить сырье на входе в смесительную камеру, необходимо установить сетчатые фильтры.

Если предварительные фазы должны пройти стерильную фильтрацию, то посредством избыточного давления в емкостях предварительной фазы или насоса увеличивается пропускная способность стерильного фильтра.

Для цинковых паст или продуктов с высоким содержанием сухих веществ возможен этап предварительного диспергирования этих порошков в фазе жира или воды, чтобы удалить посторонние примеси из порошка (металлические или иные твердые включения) в момент всасывания в камеру диспергирования через предустановленный фильтр. Благодаря этому отсутствует потребность в процессе просеивания ингредиентов, который необходим при подаче продуктов непосредственно в смеситель.

В гомогенизирующих смесителях с многоканальным корпусом жидкие ингредиенты могут подаваться напрямую в зону кавитации гомогенизатора, причем подача осуществляется непосредственно под ротором гомогенизатора. При работающем гомогенизаторе подаваемая фаза объединяется и диспергируется с фазой из смесительной емкости в зоне высоких усилий кавитации, то есть в области наибольшей плотности энергии. Только таким образом можно ввести фазу расплавленного жира в холодный гель Карбопол, полученный в смесителе. В зависимости от содержания жировой фазы температура продукта зачастую не превышает 30 °С, благодаря чему исключается процесс дальнейшего охлаждения.

Технология горячее/холодное производство эмульсий осуществляется путем подачи фазы холодной воды в предварительно расплавленную жировую фазу. Дан-

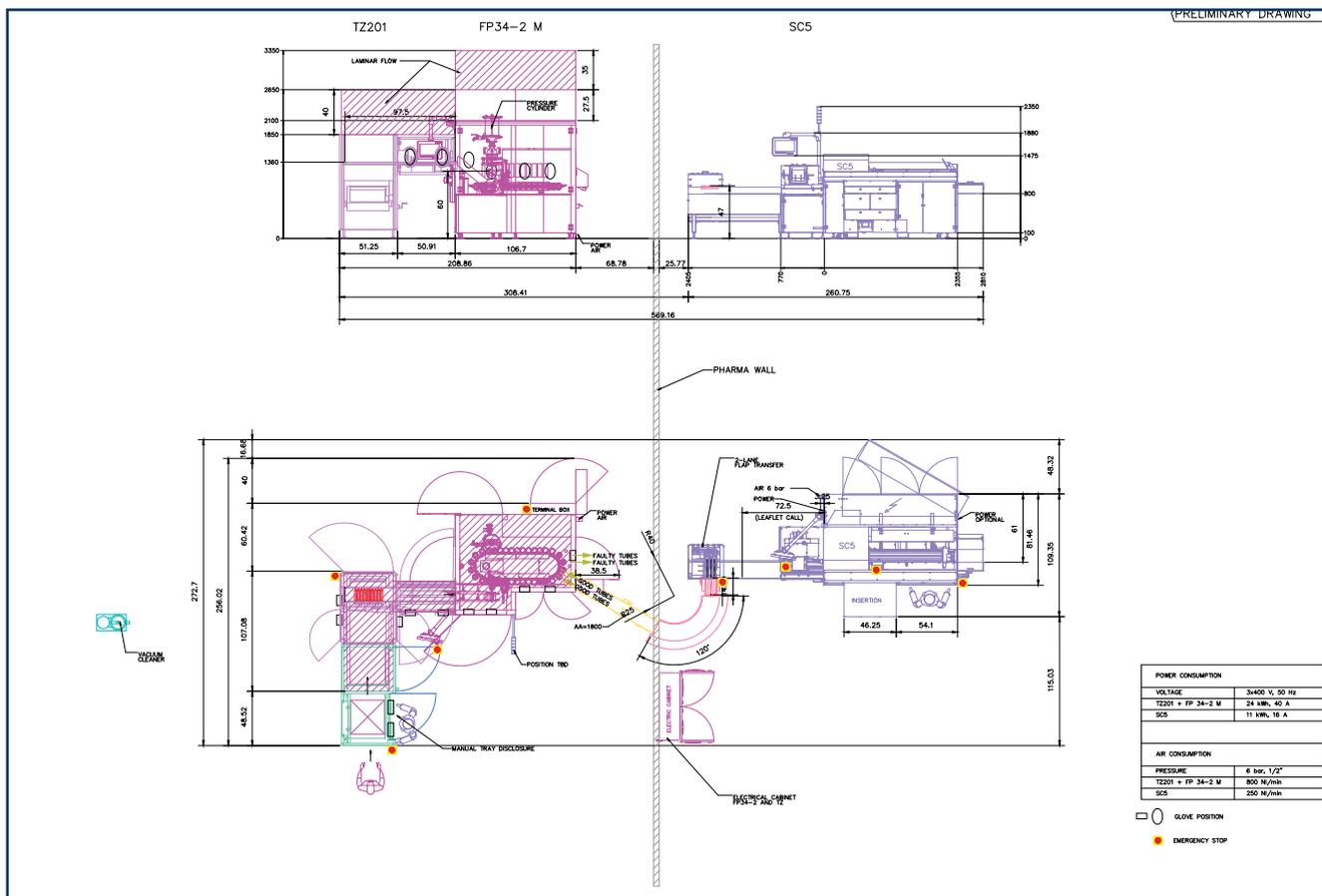


Рис. 5. Схема расположения стерильной тубонаполнительной линии в помещениях различной категории чистоты

ный процесс возможен при производстве большинства эмульсий, поскольку ротор, расположенный между двумя статорами, предотвращает отверждение отложений жира в области подачи холодной воды.

Подачу в гомогенизатор также используют для целенаправленного переворота эмульсии в целях наилучшего распределения капель. Если жировую фазу подают в эмульсию и гомогенизируют в водной фазе, то, как правило, сначала получается эмульсия типа масло-в-воде, которая во время охлаждения переворачивается в эмульсию вода-масло, что позволяет достичь наилучшего размера и распределения капель. После получения готового стерильного продукта следует процесс выгрузки через линию рециркуляции в стерильную буферную емкость, которая оснащена специальными со-

единениями для перекачки стерильной мази в продуктовый бак тубонаполнительной машины. Ниже описан процесс стерильного розлива на оборудовании фирмы IWK GmbH.

Предварительно стерильные тубы поступают на предприятие в стерильной упаковке, которая практически идентична упаковке предварительно стерилизованных флаконов, за единственным исключением: в тубных табсах отсутствует кассета. Организация процесса распаковки табсов и их передача из зоны «С» в зону «В» представлена на рис. 4. Оператор укладывает упакованный в полиэтиленовый мешочек табс в ячейку, прижимает его вакуумными присосками к основанию и с помощью рукоятки приводит механизм роликового ножа в движение, отрезая запаянный край мешка табса. После этого вакуумные присоски

приподнимают верхний край мешочка, и табс посредством специального толкателя передается из мешочка напрямую в зону «В», то есть в помещение розлива (рис. 5). Здесь оператор через перчаточные порты снимает с табса Тувец мембрану и прокладку из специального материала и передает его дальше в зону укладки тубы в устройство автоматической подачи тубы, где оператор через перчаточный порт укладывает тубы в магазин устройства автоматической подачи. Далее манипулятор укладывает стерильную тубу в стакан-держатель, ориентируя тубу по фотометке, и одновременно продувает стерильным воздухом для очистки от механических частиц. В зоне стерильного розлива стерильная мазь дозированно наполняется в тубу, после чего наполненная туба поступает на специальную станцию фальцовки, которая



Стерильная тубонаполнительная линия TZ 101-FP 34-1, Класс 1 ИСО (AAA), Испания

происходит с помощью автономных фальцевальных молотков, закрывающих тубу посредством латеральных движений без каких-либо движений над открытой тубой. Оборудование также может быть оснащено станцией запайки для работы с ламинарными стерильными тубами. В зоне розлива и в зоне фальцовки установлены счетчики частиц, которые осуществляют мониторинг показателей воздуха в критических зонах. Зафальцованная или запаянная туба передается через «мышиную нору» в помещение, где установлена картонная машина, для дальнейшей упаковки тубы в картонный пенал.

**При производстве стерильных мазей важно учитывать следующие основные риски и трудности:**

**1.** Оборудование должно быть оснащено системой CIP/SIP. В

дальнейшем это облегчит процесс перехода с производства одного продукта на другой.

- 2.** Линию для гомогенизации необходимо оснастить достаточным количеством буферных емкостей для хранения готовой продукции. Можно предусмотреть возможность приготовления мазей в одной камере, но при условии достаточного количества буферных емкостей на линии, что в дальнейшем позволит более эффективно использовать оборудование.
- 3.** Не следует комплектовать оборудование от разных поставщиков (например, ламинарное укрытие лучше приобретать отдельно от основного оборудования), поскольку впоследствии могут возникнуть проблемы с протоколированием серий.
- 4.** Нужно очень ответственно подойти к выбору и сертификации поставщика стерильных туб.

**Об этих рисках и трудностях рассказали наши партнеры, которые уже производят стерильные мази. ▣**

**IWK**  
an ATJ company

 **pharmamixt**

**Контактная информация:**

**Виталий Батырев,**  
Региональный директор  
по продажам  
**IWK Verpackungstechnik GmbH**  
+49 17 2845 47 63  
vbatyrev@iwk.de

**Официальный представитель**  
**ООО «Фармамикст»**  
+7 499 350 88 50  
info@pharmamixt.ru

