

Масштабирование производства Метформина с роторного таблетпресса среднего размера на крупномасштабный промышленный выпуск

Введение

Сахарный диабет – хроническое заболевание, которое возникает либо тогда, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина – гормона, который регулирует уровень глюкозы в крови, либо когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин.

Гипергликемия, или повышенный уровень глюкозы в крови, является распространенным следствием не-

контролируемого сахарного диабета и с течением времени приводит к серьезному повреждению многих систем организма, особенно нервов и кровеносных сосудов.

В 2014 г. сахарный диабет диагностировали у 8,5% взрослого населения в возрасте 18 лет и старше. В 2016 г. заболевание стало прямой причиной смерти 1,6 млн человек, а в 2012 г. высокий уровень глюкозы в крови обусловил летальность 2,2 млн больных.

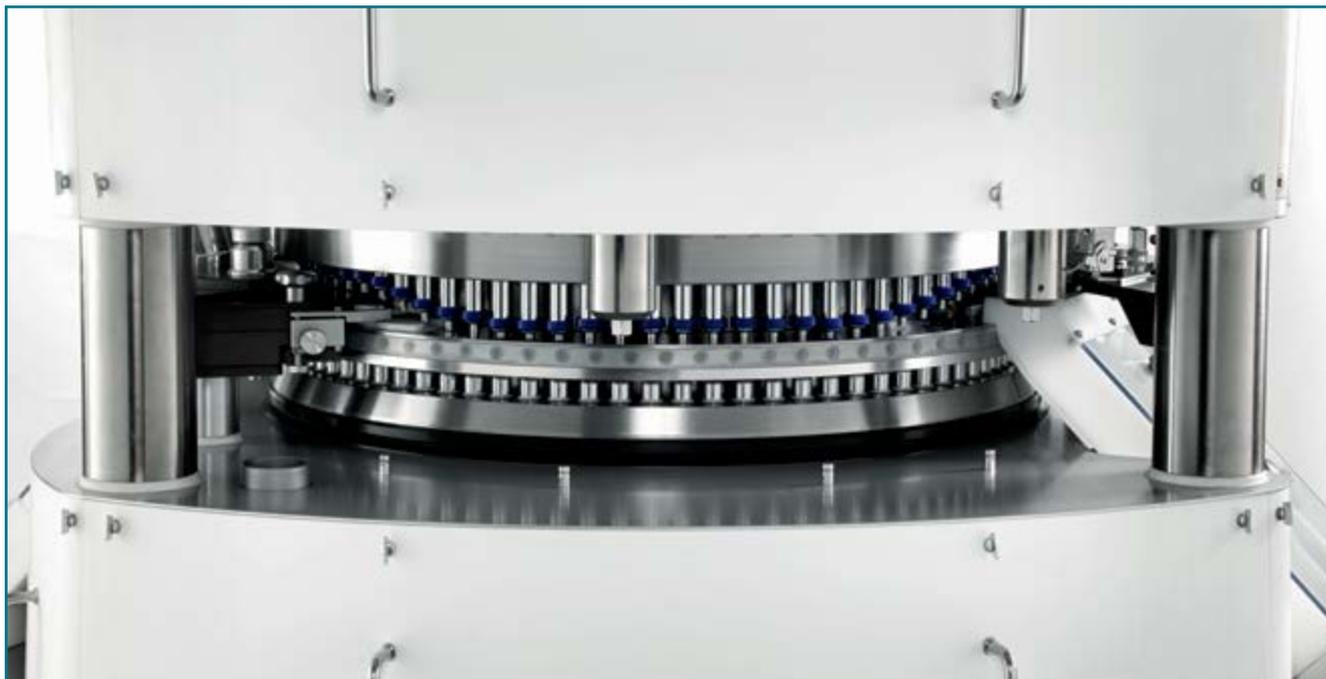
Сахарный диабет 1-го типа (инсулинозависимый, ювенильный или детский) характеризуется недостаточной выработкой инсулина и требует ежедневного введения инсулина.

Сахарный диабет 2-го типа (не зависящий от инсулина, или «взрослый» сахарный диабет) является результатом неэффективного действия инсулина в организме. Сахарный диабет 2-го типа выявляют у большинства людей,



PREXIMA 300





страдающих этим заболеванием во всем мире, и в значительной степени он является результатом избыточной массы тела пациента и отсутствия физической активности [1].

Метформин признан препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2-го типа. Он помогает контролировать уровень глюкозы в крови, снижая его содержание, которое поглощается из пищи и вырабатывается печенью, и улучшает реакцию организма на инсулин [2].

Большинство доступных в настоящее время рецептур Метформина являются препаратами немедленного высвобождения (immediate-release – IR), активное вещество из которых высвобождается в течение 1 – 2 ч после приема. Это приводит к высокой концентрации препарата в пищеварительном тракте с развитием потенциально нежелательных побочных эффектов. Данная рецептура является обычным вариантом препарата, принимаемого во время еды три раза в день в дозе 500, 850 и 1000 мг. Для противодействия распространенным побочным эффектам со стороны пищеварительного тракта и в целях



PREXIMA 800

улучшения соблюдения больными режима приема препарата были разработаны таблетки Метформина медленного высвобождения (slow-release – SR) и пролонгированного высвобождения (extended-release – XR), допускающие однократный прием препарата в суточной дозе. Такие новые рецептуры позволяют высвобождать действующее вещество через гидратированные полимеры, которые расширяются при поглощении жидкости.

Цель исследования – оптимизировать процесс производства начиная с дозирования сырья и за-

канчивая нанесением покрытия на лекарственную форму, содержащую Метформина гидрохлорид, для максимизации выпуска производимых таблеток при сохранении высокого качества всех лекарственных форм.

Материалы и методы

На оборудовании производства компании IMA выполнено дозирование, гранулирование, прессование и покрытие оболочкой партии препарата на основе Метформина (IR) размером 25 кг. Было изготовлено 4 серии (Met1, Met2, Met3, Met4) в автоматическом режиме.

После дозирования порошки гранулировали со связующим раствором в пилотном грануляторе с высоким усилием сдвига (high shear mixer granulator – HSMG) (ROTO MIX 60, IMA), а затем высушивали в псевдооживленном слое (ARIA 120, IMA). После высушивания измельченный гранулят был окончательно смешан в барабанном смесителе (Cyclops, IMA), а затем спрессован в роторном таблет-прессе (PREXIMA 300). Окончательное нанесение покрытия на таблетки выполнено в пилотной установке для нанесения покрытий с перфорированным бараба-

Таблица 1.
Параметры процесса таблетирования для PREXIMA 300

Параметр	Единица измерения	Значение			
		Met 1	Met 2	Met 3	Met 4
Название партии	-				
Скорость вращения лопастей	об./мин	20	20	20	20
Сила предварительного сжатия (СПС)	кН	10	6,8	7	7,1
Относительное стандартное отклонение СПС	%	2,7	2,9	3	2,5
Сила сжатия (CF)	кН	15,6	12,2	12,3	12,5
Относительное стандартное отклонение CF	%	3,8	4	3,5	3,4
Скорость турели	об./мин	20	32		
Скорость производства	табл./ч	32 400	51 840		

Таблица 2.
Параметры процесса таблетирования для PREXIMA 800

Параметр	Единица измерения	Значение					
		S1		S2		S3	
Код теста		1	2	1	2	1	2
SIDE							
Скорость вращения лопастей	об./мин	15		25		35	
Сила предварительного сжатия (СПС)	кН	12,4	11,8	12,4	11,9	12,1	12,6
Относительное стандартное отклонение СПС	%	2,7	2,6	3,5	4	3,8	4,6
Сила сжатия	кН	26,5	25,5	26	26	25,9	26
Относительное стандартное отклонение силы сжатия	%	2,8	2,9	3,5	4,3	4	3,8
Скорость турели	об./мин	40		55		65	
Производительность	табл./ч	312 000		429 000		507 000	

ном (PERFIMA LAB). Для повышения производительности процесс изготовления таблеток был масштабирован на крупносерийном двухстороннем роторном таблет-прессе (PREXIMA 800).

Производственный процесс

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) в форме микронизированного Метформина просеивали через сито с размером ячейки 200 мкн. Все наполнители (кроме PVP-K30) также предварительно просеивали, а затем смешивали в количествах, необходимых для достижения размера партии 25 кг.

Необходимое количество связующего вещества (PVP-K30) растворяли в воде для приготовления связующего раствора, а остальное добавляли в качестве сухого связующего вещества.

После гранулирования влажную массу выгружали из HSMG и деагломерировали, а затем загружали в установку псевдооживленного слоя для высушивания под вакуумом до достижения заданных параметров температуры продукта и содержания влаги. Далее гранулы смешивали с соответствующими наполнителями перед прессованием в таблеточном прессе среднего размера PREXIMA 300, оснащённом турелью Euro-D с 27 станциями и удлиненными двояковыпуклыми пуансонами Euro-D размером 13,5 x 8,2 мм; использовали стандартный дозатор и лопатку с плоским профилем (табл. 1).

В конце производственного процесса таблетки покрывали оболочкой в установке PERFIMA LAB, оснащённой 70-литровым перфорированным барабаном.

Применяли пленочное покрытие Opadry OY White (Colorcon UK), приготовленное с концентрацией твердых частиц в воде 14% w/w для достижения прироста массы 3%. Тот же рецепт использовали для всех производимых партий.

На основании результатов, полученных на PREXIMA 300, был



Рис. 1. Тенденция изменения общей массы с течением времени для всех партий, произведенных с помощью PREXIMA 300

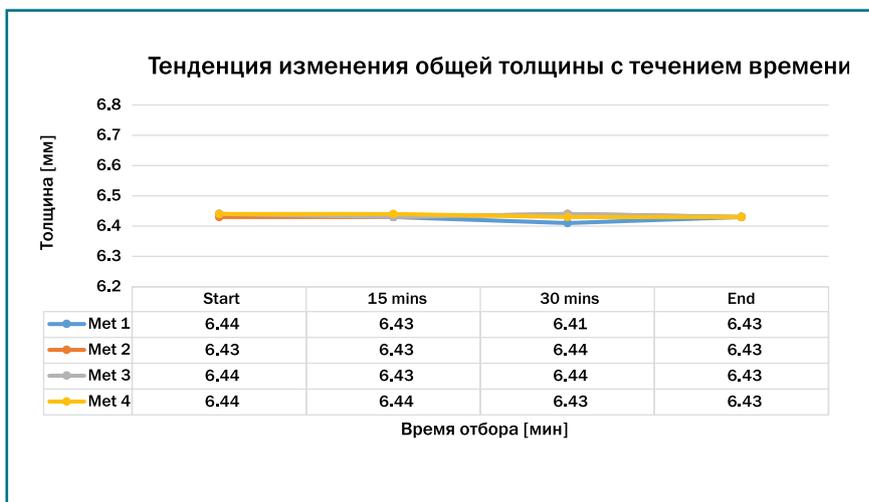


Рис. 2. Тенденция изменения общей толщины с течением времени для всех партий, произведенных с помощью PREXIMA 300

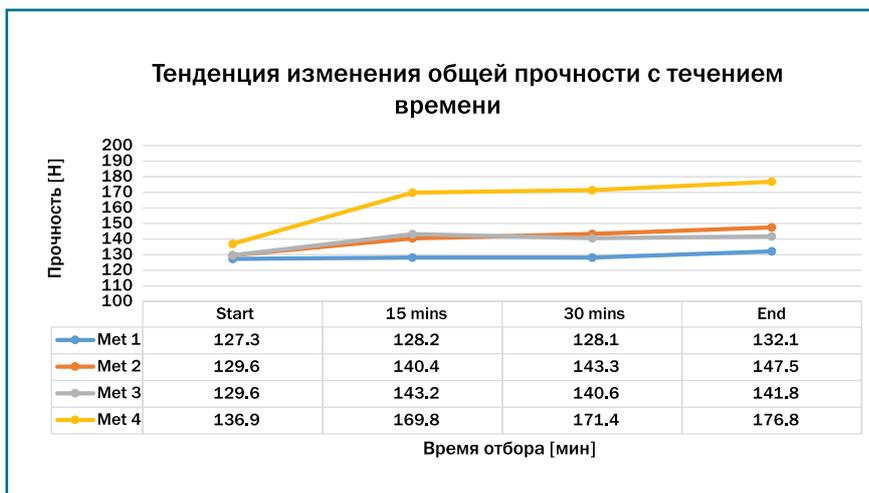


Рис. 3. Тенденция изменения общей прочности с течением времени для всех партий, произведенных с помощью PREXIMA 300

Таблица 3.
Технологические характеристики таблеток при их производстве на PREXIMA 800

Параметр	Единица измерения	Значение					
		S1		S2		S3	
		Side 1	Side 2	Side 1	Side 2	Side 1	Side 2
Средняя масса	mg	697,9	697,9	691,7	692	692,3	692,5
RSD	%	0,36	0,45	0,69	0,64	0,87	0,87
Средняя прочность	N	152,1	148,9	141,8	144,1	136,1	146
RSD	%	5,13	6,55	8,78	8,92	14,95	6,92
Средняя толщина	mm	5,66	5,66	5,64	5,66	5,64	5,66
RSD	%	0,15	0,24	0,30	0,24	0,35	0,36

увеличен объем производства гранул Метформина на модели PREXIMA 800, ротационном двухстороннем таблеточном прессе, оборудованном турелью Euro-B с 65 станциями и пуансонами В размером 13,5 x 8,2 мм: достигнуты технологические параметры, оптимизированные на модели PREXIMA 300, но при другой скорости работы таблетпресса. Производительность машины возросла с 51 840 до 312 000 табл./ч (S1), 429 000 табл./ч (S2) и 507 000 табл./ч (S3) (табл. 2).

Результаты и обсуждение

С технологической точки зрения порошок имел следующие характеристики до и после гранулирования индекс: текучести (iCarr %) снизился с 26 до 14%, что свидетельствует о надлежащем течении потока гранул. Как ожидалось, текучесть увеличивается после гранулирования по сравнению с исходным сырьем.

Благодаря плавному и воспроизводимому процессу таблетирования производство с помощью PREXIMA 300 осуществлялось не-

прерывно в течение 40 мин для каждой партии грануляции. Таблетки проверяли каждые 5 мин для определения их массы, толщины и прочности, демонстрируя высокую стабильность на протяжении всего времени (рис. 1 – 3).

В целом результаты находились в целевых пределах с очень низким относительным стандартным отклонением (RSD) для каждой технологической характеристики таблетки. Весовое RSD подтверждает эту теорию: все значения были ниже 0,5%.

Такой же подход использовали при оценке качества таблеток (табл. 3) и определении надежности процесса с помощью PREXIMA 800: таблетки отслеживали в процессе непрерывного производства. Производительность таблетпресса возросла с 40 до 55 и 65 об/мин, что обеспечило очень низкое RSD для всех отслеживаемых величин.

Результаты были хорошими и при производительности более 500 000 табл./ч. Это означает, что подготовительные процессы позволяют обеспечить высокую ма-

шинную обработку и таблетированность исследуемого АФИ.

Выводы

Процесс был четко оптимизирован – от дозирования до нанесения финишного покрытия: все этапы проходили плавно, демонстрируя стабильность и воспроизводимость с течением времени. Также благодаря гибкости оборудования компании IMA достигнуты целевые показатели.

Объем производства таблеток был значительно увеличен не только вследствие хорошего масштабирования от среднего (PREXIMA 300) до крупного промышленного оборудования (PREXIMA 800), но и благодаря надежности подготовительных производственных процессов. ■



Контактная информация:

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

Россия: «ИМА Эст Москва»
РФ, 121248, г. Москва,
Куззовский просп., 7/4 – 5, офис 20
+7 (495) 287-96-09

Список использованных источников:

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a696005.html>