

Преимущества использования высокофункциональных вспомогательных веществ в непрерывном производстве



- ✓ СВЯЗУЮЩЕЕ
(микrokристаллическая целлюлоза/
Vivarur)
- ✓ ГЛИДАНТ
(коллоидный диоксид кремния)
- ✓ СУПЕРДЕЗИНТЕГРАНТ
(Натрий Крахмал Гликолят/Explotab)
- ✓ ЛУБРИКАНТ
(Натрий Стеарил
Фумарат/Pruv)

Рис. 1. Состав PROSOLV® EASYTab

В последние годы наблюдается тенденция к переходу от серийного производства (от партии к партии) к непрерывному производственному процессу, который имеет ряд преимуществ. Для оптимизации такого перехода и достижения отличных результатов необходимо оценить возможность использования вспомогательных веществ для нового процесса. При непрерывном процессе каждый компонент следует добавлять индивидуально, поэтому чем больше индивидуальных компонентов, тем сложнее контролировать процесс. Решением в данном случае может стать применение высокофункционального вспомогательного вещества, состоящего из четырех компонентов. Примером может быть PROSOLV® EASYTab от компании JRS PHARMA, который готов к применению и состоит из связующего, глиданта, супердезинтегранта и лубриканта (рис. 1).

Несмотря на то, что в настоящее время серийное производство (от партии к партии) очень широко распространено, на многих производственных площадках появляются инновационные решения, чему способствуют в том числе и публикации регуляторных органов об использовании новых технологий для R&D и производства. Одним из нововведений является переход на непрерывное производство.

Существует три типа непрерывного производственного процесса:

- **Непрерывный** – материал постоянно загружается и постоянно выгружается из процесса
- **Квазинепрерывный** – четко определены партии, несмотря на то что процесс обработки является непрерывным
- **Полунепрерывный** – партии определяются по времени

Непрерывное производство для фармацевтики по сравнению с другими производствами – довольно новый процесс, внедрение которого сопряжено со множеством проблем, таких как запуск и остановка оборудования, работа с некондиционным материалом, очистка оборудования, установка датчиков для контроля, определение партии и др. Однако очевидным является и ряд преимуществ.

Самое главное из них заключается в том, что при непрерывном производстве мониторинг продукта осуществляется в реальном времени, что позволяет значительно улучшить понимание процесса, а также отрегулировать и скорректировать его в режиме онлайн. Так как анализ происходит в реальном времени, то на выходе получается продукт, который практически сразу готов к реализации, что позволяет сни-

зитель расходы на его хранение в условиях карантина и минимизировать время на отгрузку.

Существуют также и физические преимущества. Типичное серийное производство включает несколько этапов (смешение, измельчение, гранулирование и др.). Для каждого этапа нужен отдельный аппарат, который, как правило, занимает огромное пространство. Оборудование для непрерывного производства гораздо менее массивное, занимает меньшую площадь и требует меньше производственных мощностей. Кроме того, для масштабирования при непрерывном производстве необходимо просто увеличить время работы оборудования для выпуска пилотных партий продукции, благодаря чему не нужно приобретать отдельное оборудование для отдела R&D.

Несмотря на все вышеперечисленные преимущества, у тех-

нологов есть опасение, что некоторые современные вспомогательные вещества и АФИ не являются оптимальными для непрерывной подачи.

В данной работе представлены материалы по изучению высокофункционального вспомогательного вещества PROSOLV® EASYTab SP, состоящего из связующего-наполнителя (микросталлическая целлюлоза / VIVAPUR®), глйданта (коллоидный кремния диоксид), супердезинтегранта (натрий крахмал гликолят / EXPLOTAB®) и лубриканта (натрий стеарил фумарат / PRUV®). В трех исследованиях проводили сравнение копроцессингового вспомогательного вещества с индивидуальными компонентами:

1. Процесс дозирования вспомогательных веществ для непрерывного производства.

2. Влияние скорости дозирования и скорости перемешивания на размер частиц.

3. Непрерывное прямое прессование с АФИ.

Исследование 1.

Процесс дозирования вспомогательных веществ для непрерывного производства

В этом исследовании в непрерывное производство подавалась в одном эксперименте готовая смесь (PROSOLV® EASYTab SP), а во втором – четыре индивидуальных компонента: микросталлическая целлюлоза (VIVAPUR®), глйдант (коллоидный кремния диоксид), супердезинтегрант (натрий крахмал гликолят / EXPLOTAB®) и лубрикант (натрий стеарил фумарат / PRUV®). Для подачи использовали различные типы дозаторов (рис. 1). Стандартный дозатор с бункером рассчитан на 20 кг, бункер дозатора гранулированного материала – на 10 кг. Емкость бункера у микродозатора – 200 – 300 г, у модифицированного микродозатора – 2 кг.

Стандартный дозатор и дозатор гранулированного материала предназначены для подачи основных компонентов: PROSOLV® EASYTab SP и микросталлической целлюлозы VIVAPUR®. Микродозатор и модифицированный микродозатор используют для подачи минорных компонентов (натрия крахмал гликолята / EXPLOTAB®, натрия стеарил фумарата / PRUV® и коллоидного кремния диоксида).



Рис. 2. Типы дозаторов, используемых в исследовании

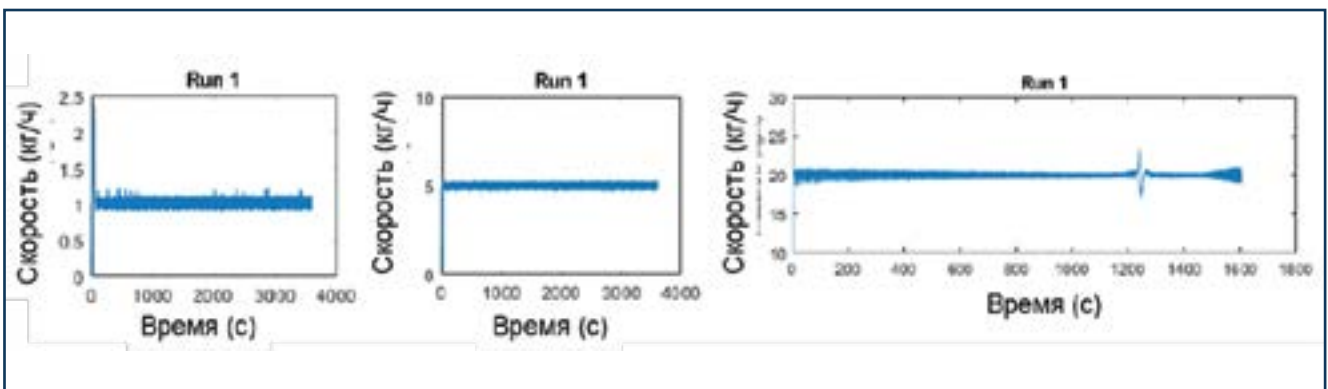


Рис. 3. Дозирование PROSOLV® EASYTab при трех скоростях с использованием стандартного дозатора

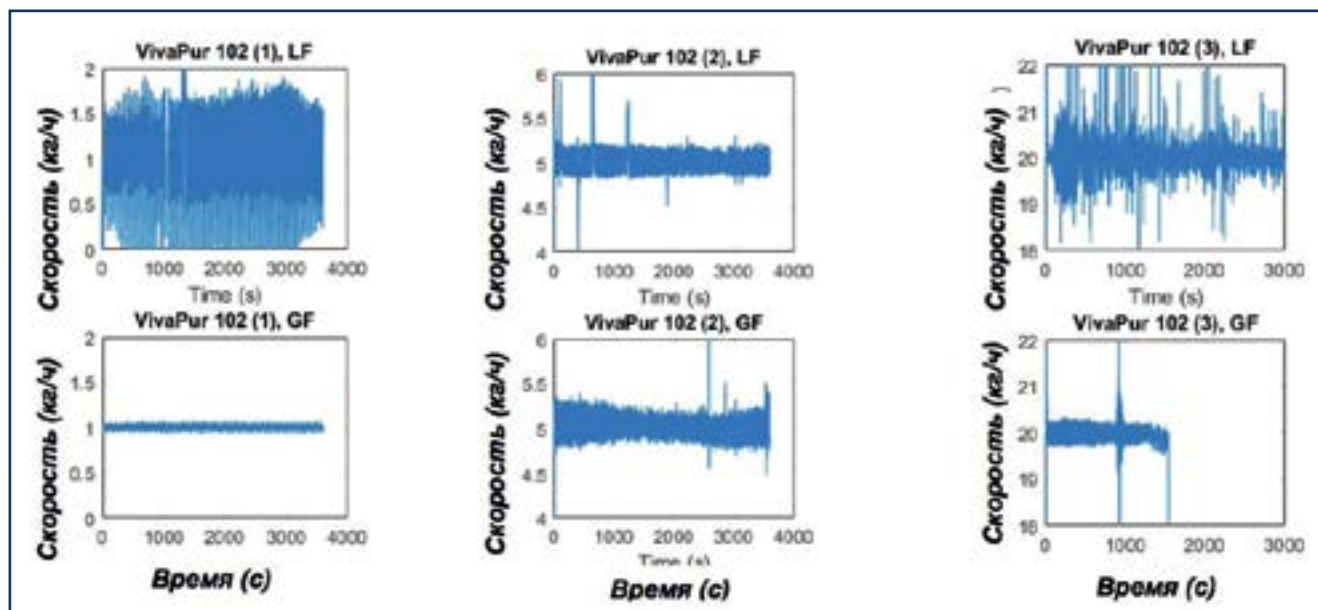


Рис. 4. Дозирование VIVAPUR 102 с использованием стандартного дозатора и дозатора гранулированного материала

Подачу основных компонентов осуществляли на трех различных скоростях: 1, 5 и 20 кг/ч. Минорные компоненты добавляли при скорости 0,050 и 0,125 кг/ч. Количество каждого запуска было ограничено тремя испытаниями.

При использовании стандартного типа дозатора для подачи PROSOLV® EASYTab SP поток был стабильным. Лишь при скорости 20 кг/ч отмечена небольшая вариабельность в конце запуска, что может быть обусловлено эффектом сдвига из-за большой массы в бункере. При использовании дозатора гранулированных материалов на скорости 1 и 5 кг/ч также наблюдалась стабильность, но при 20 кг/ч было обнаружено нарушение процесса (рис. 2). В результате осмотра дозатора было обнаружено, что это произошло из-за снижения уровня материала в бункере.

На рис. 3 приведены результаты, полученные при дозировании микрокристаллической целлюлозы VIVAPUR®. При использовании стандартного дозатора было установлено, что материал имеет плохую сыпучесть при скорости 1 и 20 кг/ч, но данный показатель улучшался при 5 кг/ч. Противоположные результаты получены при ис-

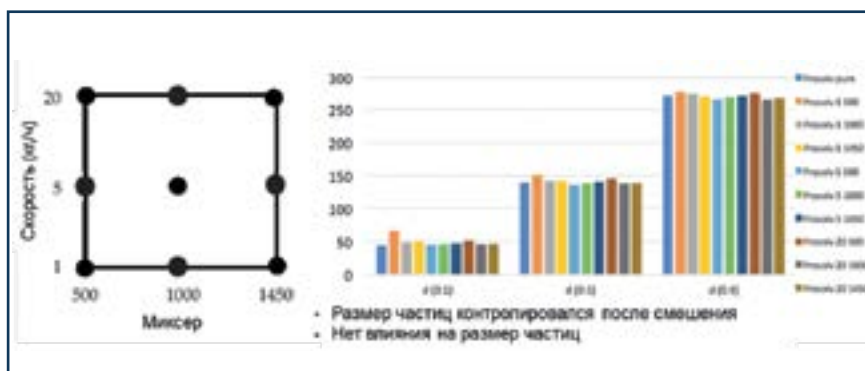


Рис. 5. Размер частиц PROSOLV® EASYTab после миксера (различные скорости дозирования и скорости перемешивания)

Состав 1		Состав 2	
Общая скорость	11,520 кг/ч	Общая скорость	11,520 кг/ч
PROSOLV	10,944 кг/ч	Смесь МКЦ и CSD	X кг/ч
АФИ	0,576 кг/ч	EXPLOTAB	X кг/ч
Миксер	900 об/мин	PRUV	X кг/ч
Таблетпресс	60 об/мин	АФИ	0,576 кг/ч
Предусилие прессования	2 кН	Миксер	900 об/мин
Усилие прессования	10 кН	Таблетпресс	60 об/мин
		Предусилие прессования	2 кН
		Усилие прессования	10 кН



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

Номер	Таблетки из PROSOLV® EASYtab SP		Таблетки из индивидуальных компонентов	
	Масса	Сила, Н	Масса	Сила, Н
1	201,27	133,4	202,66	121
2	202,93	140,3	199,34	117,4
3	200,4	134,8	202,33	128,3
4	200,83	131,8	204,77	130,1
5	198,78	132,2	200,32	118,1
6	198,95	135,4	202,59	135,9
7	203,39	144,5	200,77	119,1
8	201,76	140,1	202,26	129,2
9	199,54	132,5	199,84	115,2
10	199,88	141,5	200,45	115,9
11	201,91	144,9	202,05	133,7
12	202,39	141,4	202,3	133,6
13	200,88	127,8	199,84	124,5
14	201,21	137	200,44	125,6
15	198,69	130,3	201,57	133,8
16	202,08	140,6	200,98	122,8
17	199,32	140,1	201,57	120,6
18	199,76	134	201,53	132,1
19	201,79	146,8	201,7	128,6
20	199,46	141,3	202,29	130,3
	200,76	137,54	201,48	125,79

пользовании дозатора гранулированных материала: при скорости 1 кг/ч поток был очень стабильным, при 5 кг/ч отмечена небольшая вариация, а при 20 кг/ч уровень материала снизился ниже пропеллера, вследствие чего процесс был прекращен. Одной из причин плохой подачи микрокристаллической целлюлозы является то, что даже несмотря на заземленность дозаторов, мощный электростатический заряд в микрокристаллической целлюлозе приводит к скоплению материала на выходе дозатора. При этом стоит отметить, что такая проблема не возникает с PROSOLV® EASYtab SP, поскольку благодаря наличию в его составе коллоидного кремния диоксида электростатический заряд снимается.

Высокофункциональные вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC

Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрий Крахмала Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®

Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®

Декстраты

VIVAPHARM® Povidones

Повидоны и Коповидоны

Функциональные Наполнители

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция, Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат

COMPACTROL®

Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные пеллеты, без ГМО

Лубриканты

PRUV®

Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®

Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Полвинилипирролидон, попеременно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Покртия

VIVACOAT®

Готовые системы плёночных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы плёночных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

VIVAPHARM® PVA 05 fine

Полвиниловый Спирт

Альгинаты

VIVAPHARM®

Альгинат Кальция

VIVAPHARM®

Альгинат Натрия

VIVAPHARM®

Альгиновая кислота

Технологии

PROSOLV®

Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

ProJect

Члены семейства JRS Pharma



JRS PHARMA
The Global Excipient Maker



FAMILY
A Member of the JRS Group

ООО "Реттенмайер Рус"
РФ, Москва, 115280,
ул. Ленинская Слобода, д. 19 стр. 1
www.rettentmaier.ru
info@rettentmaier.ru
+7 495 276 0640(41)

ТОВ Реттенмайер Україна
04119, Київ, вул. Дорогожицька, 3
Інноваційний парк «Unit.City»
www.jrspharma.com
info.ua@jrs.eu
+38 044 299 0 277

www.jrspharma.com

При подаче дезинтегранта (натрия крахмала гликолята / EXPLOTAB®) в микродозатор скорость 50 г/ч признана более оптимальной, чем 125 г/ч. Использование модифицированного микродозатора было эффективно на обеих скоростях. Подача лубриканта (натрия стеарил фумарат / PRUV®) была лучше при подаче в модифицированный микродозатор. Коллоидный кремния диоксид не удалось дозировать из-за его очень высокой клейкости и очень низкой насыпной плотности.

Исследование 2.

Влияние скорости дозирования и скорости перемешивания на размер частиц

В качестве опытной модели для непрерывного производства использовали модульный миксер Modulomix (Hosokawa Micron BV), который работает на очень высокой скорости. Этот факт вызывает небольшие опасения, поскольку в результате данного процесса гранулы могут измельчиться.

Работы проводили при разных скоростях подачи высокофункционального вспомогательного вещества PROSOLV® EASYTab SP (1 – 20 кг/ч) и разных скоростях миксера (500 – 1450 об/мин). Размер частиц определяли с помощью лазерной дифракции (рис. 4). В каждом случае синий столбец соответствует данным для чистого PROSOLV® EASYTab SP, далее приведены сведения о размере частиц после прохождения миксера. По графикам видно, что независимо от скорости подачи PROSOLV® EASYTab SP и скорости вращения миксера практически нет никаких изменений в размерах частиц.

Исследование 3. Непрерывное прямое прессование с АФИ

В данном исследовании изучали характеристики двух составов таблеток, полученных в процессе непрерывного прямого прессования. В качестве оборудования для этого эксперимента использовали дозато-

ры Coperion K-Tron, миксер Modulomix и таблеточный пресс PTK-PR 1000. В таблице приведены основные характеристики процесса.

При этом для получения таблеток на основе PROSOLV® EASYTab SP необходимо всего два дозатора: один – для высокофункционального вещества (PROSOLV® EASYTab SP) и второй – для АФИ. Таблетки во втором эксперименте были получены из индивидуальных компонентов с использованием соответственно для каждого компонента своего дозатора, что очень затруднило работу, так как необходимо было контролировать сразу несколько параметров для сохранения пропорциональной скорости.

Результаты исследования таблеток приведены в табл. 2. В обоих случаях масса и распределение АФИ в таблетках были близки к целевым с небольшим стандартным отклонением. По механической устойчивости таблетки из индивидуальных компонентов оказались более хрупкими.

В заключение отметим, что при использовании PROSOLV® EASYTab SP и АФИ непрерывное производство было проще запустить и контролировать, чем при использовании отдельных компонентов. Также благодаря применению меньшего количества дозаторов удалось сократить место для производства. Высокофункциональное вспомогательное вещество PROSOLV® EASYTab SP оказалось наиболее оптимальным для непрерывного производства по методу прямого прессования.

Узнать подробнее о высокофункциональных вспомогательных веще-

ствах, а также о других продуктах компании JRS PHARMA®, таких как: микрокристаллическая целлюлоза и продукты на ее основе – связующие VIVAPUR® и EMCOCEL®, высокофункциональные вспомогательные вещества PROSOLV® SMCC и PROSOLV® ODT; функциональные наполнители – ARBOCEL® (порошкообразная целлюлоза), кальция фосфаты – EMCOMPRESS® и COMPREZ®; смазывающие вещества PRUV®; дезинтеграторы EXPLOTAB®, VIVASTAR® и VIVASOL®; пленочные покрытия VIVACOAT®; декстраты EMDEX®; носители VIVAPUR® MCC Spheres и VIVAPHARM® Sugar Spheres, а также новинки: VIVACOAT® protect (готовые к применению функциональные системы пленочных покрытий); гипромелоза VIVAPHARM® HPMC и поливиниловый спирт VIVAPHARM® PVA 05 fine; семейство повидонов – VIVAPHARM® Povidone Family и линейка продуктов альгинатов VIVAPHARM® Alginate можно на выставке Pharmtech&Ingredients 2019 на стенде A1023 компании «Реттенмайер Рус» (павильон № 2, зал № 7). Кроме того, получить дополнительную информацию можно в офисах компаний «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина». ■



Контактная информация:

ООО «Реттенмайер Рус»
РФ, г. Москва, 115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19 стр. 1,
Тел.: +7 (495) 276-06-40
Факс: +7 (495) 276-06-41
www.rettentmaier.ru
www.jrspharma.com

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк
«Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
E-mail: info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu
www.jrspharma.com

pharmtech
& ingredients

Приглашаем
посетить
наш стенд

стенд **A1023**