

Передовые технологии в производстве шипучих таблеток

Компания IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS (IASIS PHARMA) выбирает технологию IMA для производства высококачественных шипучих таблеток, сохраняя при этом максимальную скорость производства.

1. Введение

Формы дозирования препаратов для перорального приема, который расценивают как наиболее популярный способ приема лекарств, имеют определенные недостатки по сравнению с другими формами лекарственных средств. Одним из них является риск медленной абсорбции активного фармацевтического ингредиента (АФИ), который можно преодолеть путем введения препарата в жидкой форме. Однако учитывая, что многие АФИ проявляют ограниченную стабильность в жидкой форме, применение лекарственных средств в форме шипучих таблеток обеспечило хорошее решение: растворение и потребление препарата и в то же время более быстрое и полное всасывание по сравнению с такими характеристиками обычных таблеток. В этой связи следует учитывать такие преимущества, как повышенная степень соблюдения пациентом предписаний врача, поскольку нет необходимости глотать таблетки, меньшее раздражение желудка и кишечника, точное дозирование и более воспроизводимая фармакокинетика.

Однако производство шипучих таблеток требует соблюдения особых технологических условий и рецептуры смеси: более крупные таблетки, сложное производство, применение специальных упаковочных материалов, а также нетоксичных, безвкусных и водорастворимых лубрикантов. По этой причине используемый лубрикант является важной характеристикой, которую



Испытания проводили на таблетпрессе PREXIMA 300, оснащенном внешним смазочным узлом (LUMS, IMA)

необходимо тщательно оценить: магния стеарат, как и другие водорастворимые лубриканты, препятствует получению чистого прозрачного раствора и замедляет процесс распада и растворения, которые необходимы для быстрого приготовления шипучих таблеток.

Целью проведения этого совместного с компанией IASIS PHARMA исследования является изготовление круглых шипучих таблеток на роторном таблеточном прессе модели PREXIMA 300 в соответствии со спецификацией заказчика. Кроме того, был сделан акцент на проверке возможности реализации технологического процесса путем добавления лубриканта снаружи, чтобы свести к мини-

муму его требуемое количество и улучшить технологические характеристики таблеток, такие как, например, дезинтеграция.

IASIS PHARMA – это частная компания с 24-летним опытом работы в фармацевтическом производстве, которая в настоящее время экспортирует лекарственные препараты в 25 стран мира. Добавление второй современной производственной площадки, полностью введенной в эксплуатацию в 2020 г., значительно расширяет возможности работы IASIS PHARMA по проектам CMO/CDMO с очень сложной спецификацией. Флагманом нового завода является подразделение по производству водорастворимых таблеток

фармацевтического качества, которые упаковываются в тубы и стрипы. Все операции и функции на новом предприятии полностью поддерживаются высокотехнологичной IT-системой, обеспечивающей целостность данных каждого отдельного процесса.

2. Материалы и методы

Применяемые для данного исследования шипучие гранулы ацетилцистеина получены методом однокамерного гранулирования в установке ROTO CUBE 600. АФИ ацетилцистеин сначала гранулируется со связующим раствором растворенного в этаноле поливинилпирролидона. Окончательное смешивание с гранулированными эксципиентами, отвечающими за эффект «шипучести», и дополнительными экстрагранулированными наполнителями происходит в тамблер-смесителе CYCLOPS.

- АФИ ацетилцистеин – 13,8%.
- Вспомогательные вещества (77,2%): натрия гидрокарбонат, безводная лимонная кислота, безводный натрия сульфат натрия, цикламат натрия, сахарин натрия, симетиконовая эмульсия, повидон.
- Другие вспомогательные вещества (9,0%): карбонат натрия безводный, лимонный ароматизатор, макрогель 6000.

Эта конечная смесь является свободнотекучей (iCarr 14%) с очень низким содержанием остаточной влаги (LOD 0,16%). В качестве лубриканта использован магния стеарат, поставляемый внешним смазочным узлом (LUMS, IMA). Установка оснащена шнеком диаметром 12 мм для обеспечения необходимого количества смазки.

Испытания проводили на таблетпрессе PREXIMA 300, оборудованном точно в соответствии с требованиями заказчика:

- 18 станций формата IMA 32 круглого диаметра 18 мм. Пуансоны специально сконструированы с увеличенной головкой для повышения времени выдержки

без ущерба для скорости работы таблетпресса.

- Использованы пуансоны с тефлоновой вставкой, которая уменьшает прилипание и налипание на пуансоны и матрицы. Были проведены различные эксперименты, направленные на достижение максимальной скорости работы таблетпресса и исполь-

зование минимального количества лубриканта. Полученные параметры обобщены в табл. 1.

В конце был проведен анализ таких параметров таблеток, как масса, толщина, твердость, однородность содержания и количество использованного смазочного материала.

3. Результаты и обсуждение

Таблица 1.
Окончательные параметры процесса на модели PREXIMA 300

Параметр Тест	Единица измерения	Значение	
		1	2
Смещение верхнего пуансона	мм	1 – 1	
Тип питателя	-	Стандартный	
Профиль лопасти	-	Плоский	
Скорость лопасти	об/мин	130	140
Камера загрузки	мм	8	8
Камера дозирования	мм	5,38	5,38
Сила сжатия	кН	59,9	61
Отклонение	%	3,5	4,5
Скорость турели	об/мин	65	70
Скорость производства	табл./ч	70 200	75 600
Настройки внешнего смазочного узла			
Диаметр подающего шнека	мм	12	
Производительность подающего шнека	г/ч	1029	1113
Скорость миксера	об/мин	20	
Давление воздуха	бар	0,5	

Таблица 2.
Результаты анализа таблеток

Параметр	Единица измерения	Значения для теста 2
Средняя масса	мг	1429,5
Минимальная масса	мг	1392,2
Максимальная масса	мг	1465,1
Средняя твердость	Н	92
Минимальная твердость	Н	78
Максимальная твердость	Н	120
Средняя толщина	мм	3,85
Минимальная толщина	мм	3,80
Максимальная толщина	мм	3,92



Тамблер-смеситель CYCLOPS



Установка ROTO CUBE 600 для получения шипучих гранул ацетилцистеина методом однокамерного гранулирования

Смесь отлично подходит для обработки. Хорошая оптимизация процесса позволяет достичь высокой производительности без особых дополнительных усилий: использована система подачи стандартной комплектации, не требуется специальная форма лопасти.

Анализ характеристик таблеток полностью удовлетворяет потребностям клиентов (табл. 2).

Важно подчеркнуть, что для правильной смазки пуансонов и поверхности матрицы рекомендовано работать с верхней матрицей (проникновение верхнего пуансона на 1 мм при предварительном прессовании и на 1 мм – при окончательном). Оптимизация этого процесса с использованием пуансонов модели IMA 32 позволяет достичь высокой производительности в пересчете на выпуск таблеток в 1 ч без снижения их качества.

Аналитика обнаруженного магния стеарата подтверждает возможность уменьшения количества лубриканта по сравнению с его использованием внутри машины, где содержание магния стеарата обычно составляет около 0,5%. Визуально при распаде и растворении таблеток в воде образуется полностью прозрачный раствор без осадка магния стеарата. ▣



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

