

Оптимизация подачи смеси в роторный таблетпресс при производстве мультипартикулярных систем (MUPS)

F. Giatti, L. Menarini, C. Funaro, F.S. Consoli, F. Ferrini

Введение

Пероральный прием лекарственных препаратов признан наиболее удобным для пациентов [1] и предполагает использование однокомпонентных (SUDF) и многокомпонентных, или мультипартикулярных (MUDF), лекарственных форм.

Как правило, MUDF представляют собой капсулы или таблетки, содержащие небольшие частицы. По сравнению с SUDF наиболее важным свойством данной лекарственной формы является то, что благодаря имеющимся в составе маленьким частицам [3, 4] обеспечиваются их более равномерное распределение в пищеварительном тракте и минимальная вариабель-

ность времени прохождения через него.

MUDF обеспечивают прогнозируемое время прохождения через желудок, в меньшей степени зависящее от рациона, высокую степень диспергирования в пищеварительном тракте, стабильность всасывания и меньшую вероятность скачков дозы. Благодаря этому исключаются высокая локальная концентрация лекарственного средства и местное раздражение.

Более того, MUDF являются инновационным способом приема препаратов с различными профилями высвобождения, что позволяет удовлетворить спрос на многоцелевой подход к лечению различных

заболеваний. И наконец, что немаловажно, преобразование SUDF в MUDF позволяет повысить коммерческую ценность препарата.

Мультипартикулярная система на основе пеллет (Multi-unit pellet system – MUPS) признана одной из наиболее популярных MUDF, которой наполняют капсулы или вместе с другими эксципиентами прессуют в таблетки [5, 6]. Мультипартикулярные таблетки (TMUPS) состоят из пеллет с покрытием или без него, порошковой фазы и эксципиентов, необходимых для получения готовой и компактной таблетки.

Действующее вещество может содержаться в ядре самой пеллеты (полимерная матрица) либо быть покрытым соответствующими эксципиентами для модифицированного высвобождения (отсроченно-

Таблица 1.
Доступные на рынке TMUPS

Продукт	Действующее вещество	Технология MUPS	Компания	Дозировка, мг
Prevacid® SoluTab™	Лансопризол	Растворение в полости рта	Takeda Pharmaceutical U.S.A., Inc.	15 и 30
Moxatag	Амоксициллин	Импульсное пролонгированное высвобождение	MiddleBrook Pharmaceuticals, Inc.	775
Beloc® ZOK	Метопролола тартрат	Кинетика нулевого порядка	AstraZeneca	25 и 50
Antra® MUPS	Омепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	10 и 20
Nexium®	Эзомепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	20 и 40
Theo-Dur®	Теофиллин	Мультипеллетная система	Key Pharmaceuticals	100
Lialda®	Месалазин	Растворение в полости рта с отсроченным высвобождением	Shire	1,2
K-Dur®	Калий	Замедленное высвобождение	Key Pharmaceuticals	1,5
Harnal® D	Тамсулозина гидрохлорид	Растворение в полости рта с замедленным высвобождением	Astellas	0,1 и 0,2
Losec® MUPS	Магния омепразол	Мультипеллетная система, MUPS	AstraZeneca	10 и 20

го или замедленного). Порошковая фаза в основном состоит из наполнителей, связующих веществ, дезинтегрантов и лубрикантов.

Инновационность, с одной стороны, и сложность производства – с другой, заключающаяся в риске повреждения полимеров и сегрегации смеси, являются наиболее распространенными проблемами. Поэтому на рынке доступно немного коммерческих фармацевтических TMUPS (табл. 1).

Что касается склонности к сегрегации, то отметим, что pellets в основном имеют распределение по размеру частиц в диапазоне 300 – 2000 мкм и составляют 20 – 70% состава рецептуры MUPS, тогда как размер частиц других эксципиентов – менее 200 мкм. В результате большой разницы в размерах частиц возникает риск физического разделения в процессе обработки смеси до и во время таблетирования. В случае возникновения сегрегации при производстве таблетки нарушается однородность АФИ, что приводит к отбраковке таблетки в процессе контроля качества. Для обеспечения соответствующей степени гомогенности смеси и исключения отклонений от спецификаций поставщикам производителя важно обратить внимание на систему подачи таблеточной смеси.

Цель данного исследования – изучить возможности оптимизации подачи компонентов рецептуры MUPS при использовании роторного таблетпресса модели PREXIMA 300 (IMA, Италия).

Материалы и методы

Исследования проводили с применением плацебо MUPS, в качестве референтного препарата использовали уже маркируемый препарат клиента, состоящий из pellets со средним размером 400 мкм и других необходимых для прессования ингредиентов (табл. 2). Pellets с нанесенным покрытием смешивали с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и магния стеаратом в контейнерном смесителе. Качество

Таблица 2.
Состав конечной смеси плацебо на основе MUPS

Процесс	Состав	Процентное отношение, %
Грануляция	Surelease®, Colorcon	4,29
	FD&C Blue®, Colorcon	0,76
	Suglets®, Colorcon	94,95
Смешивание	Пеллеты с покрытием (получены с помощью грануляции)	43,0
	МКЦ Avicel PH 200, FMC	56,5
	Магния стеарат, Brenntag	0,5

конечной смеси контролировали по данным NIR-спектроскопии [7, 8].

Для загрузки таблеточной смеси MUPS в роторный таблетпресс (PREXIMA 300) контейнер смесителя устанавливали на бункере пресса. При этом важно минимизировать вибрации, поскольку это может привести к сегрегации смеси MUPS.

PREXIMA 300 оснащен турелью Euro-D с 27 станциями и круглыми пуансонами с плоской поверхностью и размером 13 мм. Для определения направления движения турели нижние и верхние пуансоны отличаются нанесенным логотипом (рис. 1).

Использование метода поверхности отклика (RSM) при модели-

ровании эксперимента (DoE) позволило подробно изучить влияние каждого критического параметра при прессовании таблеток и оценить практическую сторону. В табл. 3 приведены избранные критические переменные: система подачи (питатель с тремя лопатками – 3PDF, питатель с двумя лопатками – 2PDF, увеличенный питатель матриц – HDF, питатель стандартных матриц – SDF, гравитационный питатель матриц – GDF), тип питающих лопаток (плоские наклонные, плоские с увеличенной площадью, плоские, круглые, круглые смещенные, V-образные), скорость лопаток (15 – 135 об/мин), скорость турели (20 – 80 об/мин).

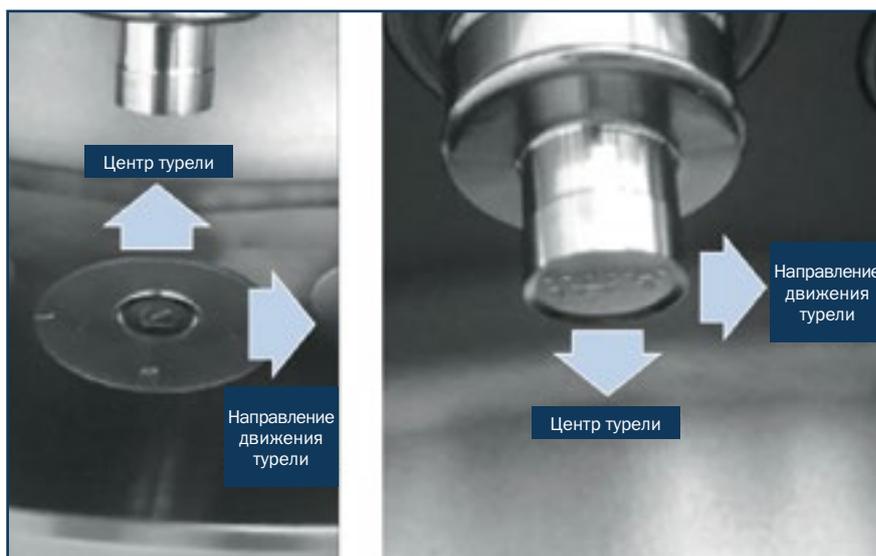


Рис. 1. Логотипы на верхнем и нижнем пуансоне и направление вращения турели

Таблица 3.
Критические параметры таблетирования при моделировании эксперимента (Design of experiments – DoE)

Переменные	Тип	Значение						
Тип питателя	Качественная	3PDF		2PDF	HDF	SDF		GDF
Форма лопаток	Качественная	Плоская наклонная	Плоские с увеличенной площадью	Плоская	Круглая	Круглая смещенная	V-образная	
Скорость лопаток	Числовая	15 об/мин		75 об/мин		135 об/мин		/
Скорость турели	Числовая	20 об/мин			50 об/мин		50 об/мин	

Для подсчета процентного содержания гранул в каждой таблетке и отклонения их концентрации использовали специальный метод. Анализ результатов выполняли с помощью метода ANOVA (Analysis Of Variance, дисперсионный анализ), при котором для определения результатов анализируют значительную часть дисперсии. Установив, что порция смеси является показательной, оценивали различные геометрические переменные (в первую очередь тип питателя, а затем – профиль лопаток). Изучали зависимость каждого этапа эксперимента от одних и тех же переменных (скорость турели и лопаток).

Внимание уделяли распределению пеллет на каждой поверхности таблетки – наличие логотипов (рис. 2) позволило оценить, имеются ли на конкретной поверхности или четверти таблетки агломераты пеллет, которые являются нежелательными для правильного распределения.

Таблетки произведены на таблет-прессе PREXIMA 300, при этом была поставлена цель, чтобы масса каждой таблетки составляла 500 мг, усилие прессования – 8 кН (оптимальное значение, при котором покрытие пеллет не повреждается). Параметры предварительного прессования, проникновения верхнего пуансона и копира нагрузки оставались постоянными.

Результаты и обсуждение

Процесс таблетирования осуществим при различных используемых механических конфигурациях. Ста-

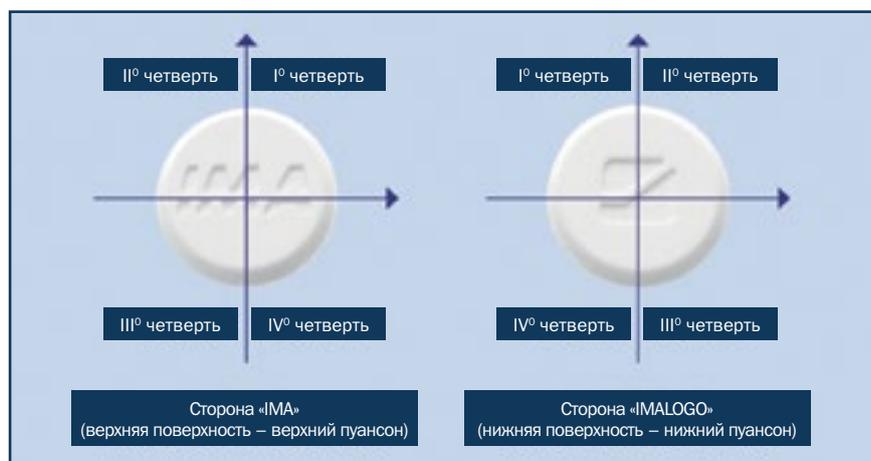


Рис. 2. Логотипы на верхних и нижних пуансонах

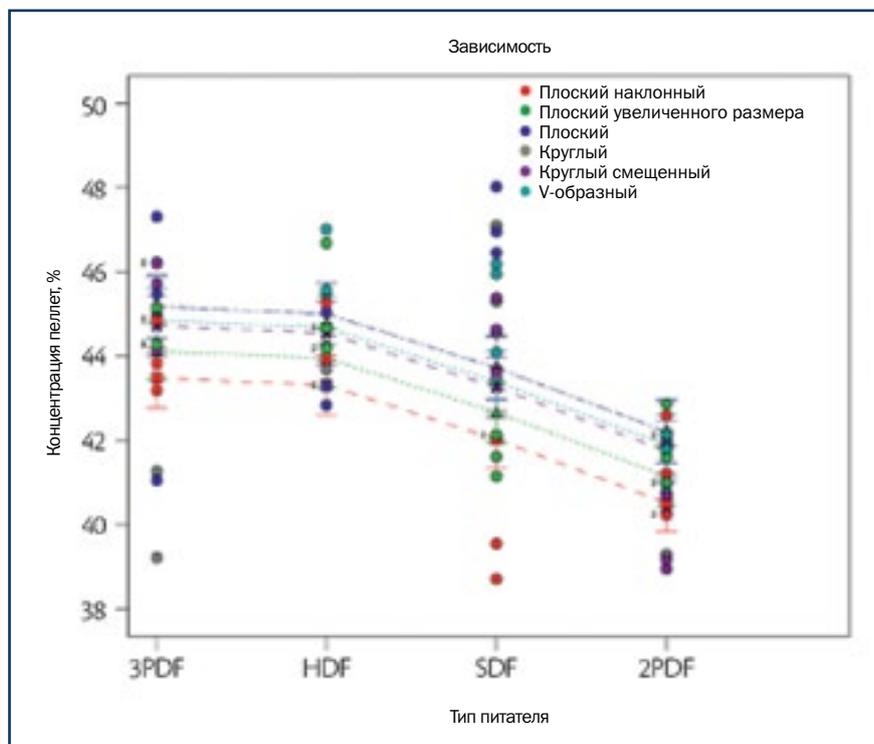


Рис. 3. График зависимости концентрации гранул от типа питателя

бильность массы была достигнута без каких-либо проблем.

Полученные результаты представляют собой комплекс данных аналитических и визуальных исследований. При анализе таблеток в рамках одного и того же испытания было изучено несоответствие между ожидаемой концентрацией пеллет (43%) с полученными и относительными стандартными отклонениями (рис. 3, 4).

На рис. 3 представлена зависимость концентрации пеллет от установленных типов питателей и конфигурации лопаток питателя. Очевидно, что типы HDF и PF позволяют достичь значения концентрации, близкого к 43%, с незначительным стандартным отклонением концентрации пеллет.

На рис. 4 представлен график изменения концентрации пеллет в зависимости от профиля лопаток для анализируемого типа питателя: лопатки с плоским профилем обеспечивают наименьшее стандартное отклонение концентрации, близкое к 43% и соответствующее стандартному значению.

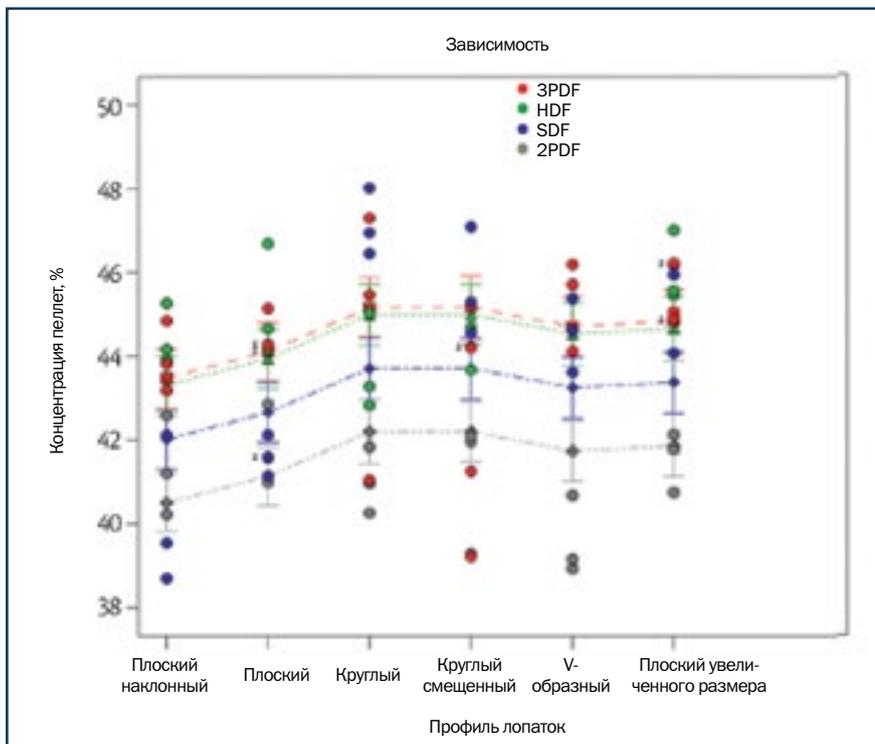


Рис. 4. График зависимости концентрации гранул от формы лопаток



Рис. 5. Питатель высоких матриц

Визуальный осмотр подтвердил данные результаты. Лучшие показатели получены при использовании питателя типа HDF (рис. 5), приемлемые – при использовании стандартного и прототипного питателя матриц (табл. 4).

Благодаря большому объему заполняемого порошком HDF частицы в меньшей степени подвергаются механическому воздействию, что снижает вероятность возникновения сегрегации.

Аналогичный подход использовали в отношении формы лопаток, конструкция которых, как это объяснялось ранее [9], влияет на процесс в целом. Оптимальный баланс между аналитическими и визуальными результатами получен при использовании плоского профиля лопаток, который позволяет избежать высокой степени сегрегации по сравнению с таковым в случае применения круглого профиля. Плоский и плоский наклонный профили лопаток действительно позволили изготовить таблетки с допустимым распределением гранул (табл. 5; рис. 6).

Скорость каждой отдельной лопатки питателя влияет на полученные результаты – расположенные внутри питателя матрицы лопатки отличаются по своему функционалу. Лопатки, находящиеся слева (так называемые подающие лопатки), предназначены для подачи смеси в матрицу, а расположенные справа (дозировочные лопатки) подходят для завершающей подачи в матрицы и освобождения пути для дозируемого порошка.

Очевидно, что скорости обеих лопаток должны отличаться, их следует тщательно подбирать в зависимости от скорости производства.

Высокая скорость прессования таблеток негативно сказывается на сегрегации, поскольку образуемые центробежные силы могут привести к возникновению сегрегации внутри матриц.

Таблица 4.
Верхняя и нижняя поверхности таблетки в зависимости от типа питателя

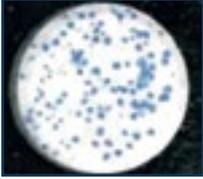
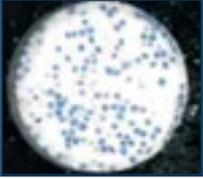
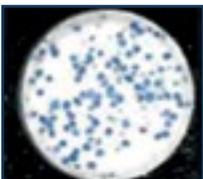
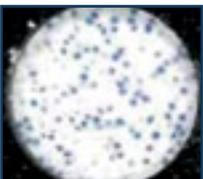
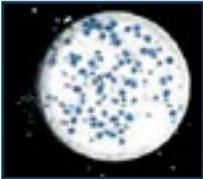
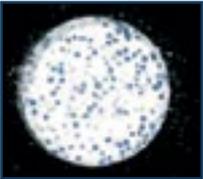
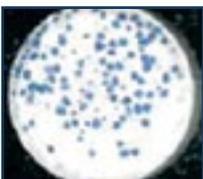
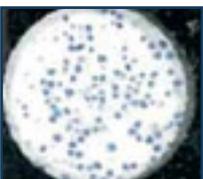
Тип питателя	Верхняя поверхность таблетки	Нижняя поверхность таблетки
Питатель высоких матриц (HDF)		
Стандартный питатель матриц (SDF)		
Питатель матриц с двумя лопатками (2PDF)		

Таблица 5.
Нижняя и верхняя поверхности таблетки в зависимости от профиля лопаток

Профиль лопаток	Верхняя поверхность таблетки	Нижняя поверхность таблетки
Плоская		
Круглая		

Выводы

Производство MUPS представляет большой интерес для поставщиков оборудования, несмотря на то что на рынке существует незначительное количество TMUPS.

При производстве TMUPS важно исключить риски возникновения сегрегации – процессы до и во время прессования, а также подачи продукта должны быть отлажены соответствующим образом.

Увеличенный питатель матриц с лопатками с плоским профилем является отличным решением, поскольку порошок бережно подается в матрицу без нарушения его гомогенности.

Для соответствия требованиям, предъявляемым к производству TMUPS, необходимо принять во внимание следующие рекомендации: установить низкое значение усилия прессования, что не нарушит целостности функционального покрытия пеллет, а также проверить, чтобы нагрузочный копир находился в нескольких миллиметрах от выбранной камеры дозирования. ▣



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



Рис. 6. Круглый и плоский профиль лопаток