



Національний фармацевтичний університет

Кафедра аптечної технології ліків



Освітня компонента «СУЧАСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА»

Методологія фармацевтичної розробки твердих лікарських форм

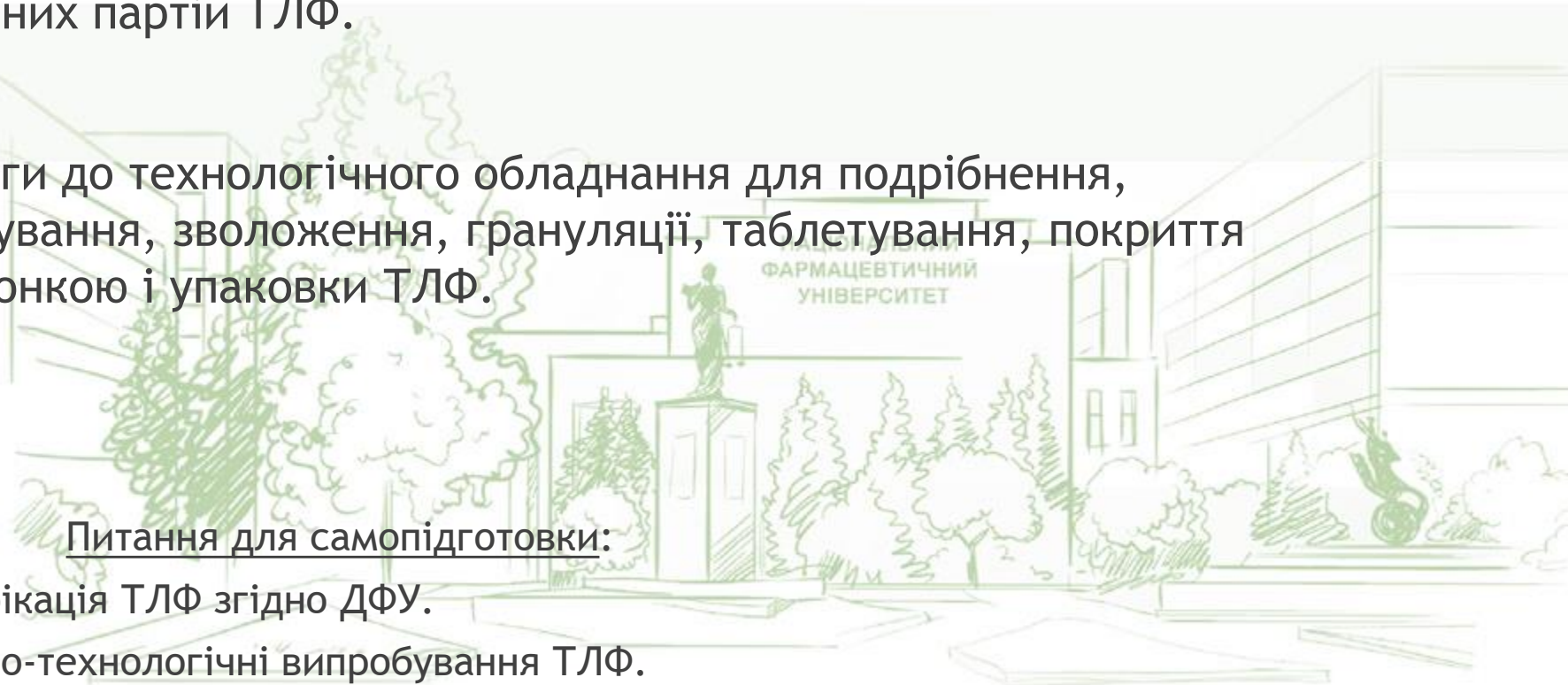
Лекція для здобувачів вищої освіти
третього рівня (доктора філософії)

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

- ▶ Характеристика сучасних технологій отримання твердих лікарських форм (ТЛФ).
- ▶ Технологічне обладнання для лабораторної розробки та отримання пілотних партій ТЛФ.
- ▶ Вимоги до технологічного обладнання для подрібнення, змішування, зволоження, грануляції, таблетування, покриття оболонкою і упаковки ТЛФ.

Питання для самопідготовки:

- ▶ Класифікація ТЛФ згідно ДФУ.
- ▶ Фармако-технологічні випробування ТЛФ.
- ▶ Допоміжні речовини в технології таблеток, капсул.
- ▶ Вимоги ДФУ до таблеток, капсул.



ЛІТЕРАТУРА

Документи прийняті міжнародними організаціями в яких розглянуто різні аспекти фармацевтичної розробки:

- ▶ - методичне керівництво Pharmaceutical Development (Part I, Part II) ICH Q8 - «Фармацевтична розробка» .
- ▶ - «Якість шляхом розробки» - «Quality by Design - QbD» - документ, що відображає принципи спланованої якості, системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних.
- ▶ - «Управління ризиками для якості» ICH Q9 «Quality Risk Management».



- ▶ Найважливішим етапом життєвого циклу лікарських засобів є фармацевтична розробка, яка відповідно до сучасних положень, прийнятих країнами з розвиненою фармацевтичною індустрією, покликана реалізовувати принципи спланованої якості.



NB! Тільки правильно проведена розробка буде своєрідним гарантом виробництва якісних, ефективних і безпечних лікарських препаратів.

Фармацевтична розробка включає етапи :

Розробка технології фармацевтичної субстанції;

Розробка технології готової лікарської форми (включаючи систему первинної упаковки);

Напрацювання лікарського препарату для дослідження;

Розробка і масштабування технологічного процесу і розробка аналітичних методів.

В даний час розробка технології лікарського препарату проводиться в три ступені, що розрізняються масштабами і завданнями.



Лабораторна розробка включає:

Накопичення знань про активну субстанцію

Фізико-хімічні властивості

Стабільність і біодоступність

Обґрунтування і розробка складу і технології лікарської форми, методів аналізу

Виявлення факторів і визначення їх допустимих діапазонів.



Етап масштабування технології

Лабораторна розробка лікарського препарату



Його промислове виробництво



Пілотне

Промислове

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

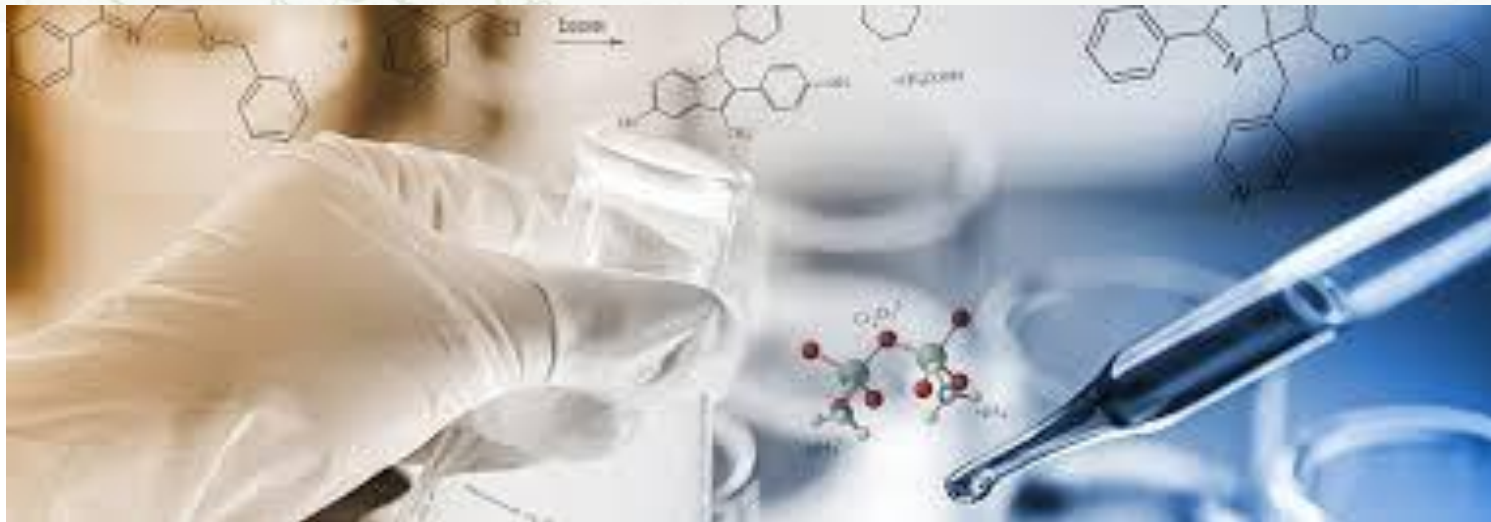
- ▶ На практиці процес масштабування часто пов'язаний з необхідністю доопрацювання і внесення коректив до складу і технології продукту, що, в свою чергу, може привести до зміни його властивостей.



До твердих лікарських форм (ТЛФ) відносяться

- Гранули
- Порошки
- Таблетки
- Драже
- Палети
- Капсули

Деякі технологічні операції, що застосовуються при виробництві ТЛФ, є загальними для багатьох з них, так, наприклад, подрібнення, фракціонування, змішування присутні в технології практично всіх ТЛФ;



Технологічне обладнання у виробництві ТЛФ

Шаровая мельница
ERWEKA KM



Смешивание сухих
веществ



Гранулирование сухое



Таблетирование



Блистерная машина



Лабораторный смеситель
для увлажненных масс
ERWEKA LK5



Смешивание
увлажненных веществ



Гранулирование
влажное



Получение пеллет



Упаковка гранул и
пеллет в пакеты

Технологічні стадії виробництва порошків

I Подрібнення
(процес зменшення розміру частинок вихідних компонентів шляхом механічної дії)

II Просіювання
(процес розділення частинок порошку за їх розмірами)

III Змішування компонентів

IV Фасування і пакування порошків

Готовий препарат



Технологічні стадії виробництва таблеток

**Метод
прямого
пресування**

СТАДІЇ:

- підготовка сировини (подрібнення, просіювання, сушка);
- змішування;
- пресування.

Пресування здійснюється на таблетковій машині, яка складається з матриці з отворами (гніздами) і двох пуансонів (верхній, нижній)

**Метод прямого
пресування з
попередньою
грануляцією**

МЕТОДИ ГРАНУЛЯЦІЇ:

- продавлювання або волога грануляція
- суха грануляція або брикетування
- структурна

Грануляція являє собою спрямоване укрупнення частинок (процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини), що приводить до:

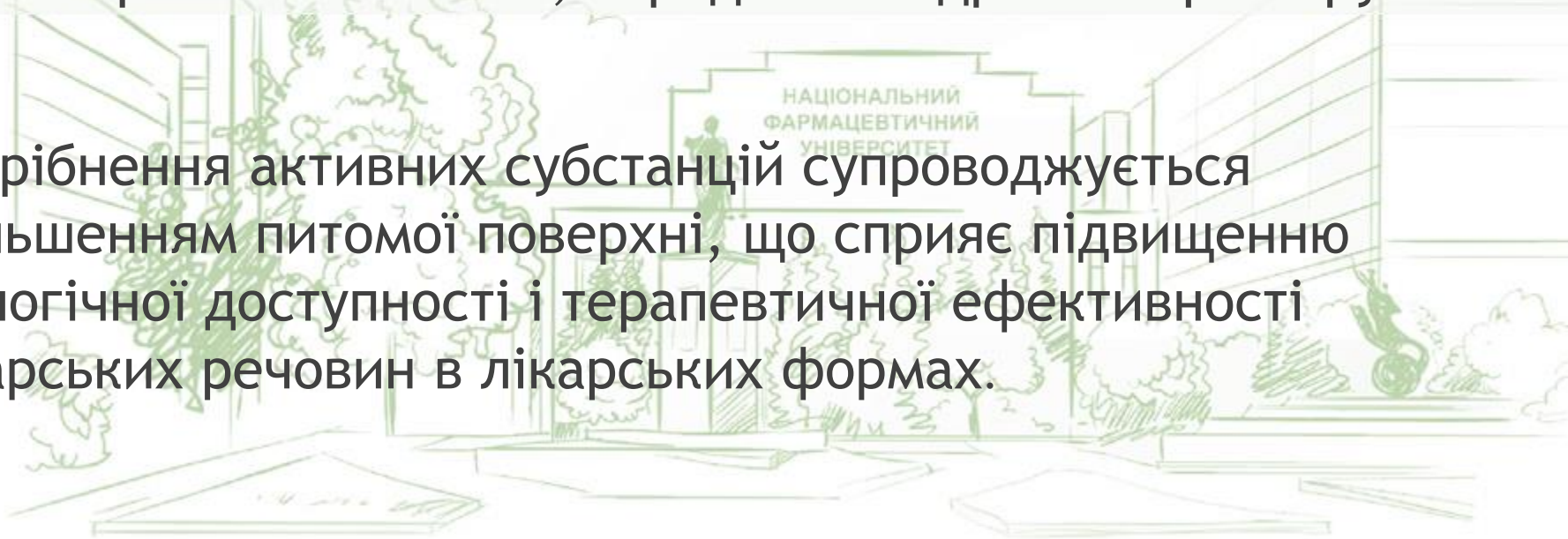
- покращення сипучості суміші;
- покращення пресування;
- запобігання розшарування;
- забезпечення точності дозування.

Подрібнення

Подрібнення твердих тіл у фармацевтичній технології використовується у виробництві порошків, зборів, таблеток, гранул.

Залежно від кінцевої мети, подальшого використання, властивостей подрібнених матеріалів, подрібнення проводять до отримання порошків великого, середнього і дрібного розміру.

- Подрібнення активних субстанцій супроводжується збільшенням питомої поверхні, що сприяє підвищенню біологічної доступності і терапевтичної ефективності лікарських речовин в лікарських формах.



Подрібнення

При подрібненні важливий правильний вибір подрібнюючих машин, при якому враховують:

- ▶ фізико-хімічні властивості матеріалу;
- ▶ розмір частинок інгредієнтів і кінцевого продукту;
- ▶ загальну кількість матеріалу, який подрібнюється.



Щокова дробарка

- Вихідний розмір частинок:
50-130 мм
- Кінцевий розмір частинок:
0,5-4 мм
- Вихідний матеріал:
**середньої твердості,
твердий, крихкий, в'язкий**

Шаровий млин



Ріжучі млини

- Вихідний розмір частинок:
20-80 мм
- Кінцевий розмір частинок:
0,25-20 мм

• Вихідний матеріал:
м'який, середньої
твердості, в'язкий,
еластичний, волокнистий



Дисковий млин

Роторний млин

- Вихідний розмір частинок:
10-80 мм
- Кінцевий розмір частинок:
40-80 мкм

• Вихідний матеріал:
м'який, середньої
твердості, крихкий,
волокнистий



Струменевий млин

- відсутність тіл, що мелють,
в результаті отримують
тонкодисперсний матеріал, не
забруднений продуктами
зносу.
- матеріал подрібнюється
тільки за рахунок зіткнення
частинок між собою.
- регульовані розміри
частинок готового продукту



II Просіювання

При отриманні складних порошків кожен речовину, яка входить до складу суміші, подрібнюють окремо і просіюють через відповідне сито.



Ситова тканина з нержавіючої сталі, з розміром отворів від 20 мкм до 125 мм.

Можливо використовувати перфоровані сита з круглими і квадратними отворами



Змішування порошкоподібних речовин

- ▶ Для змішування порошкоподібних інгредієнтів застосовують змішувачі різної конструкції. Є кілька типів об'ємних змішувачів, призначених для змішування вільно падаючих порошків і гранул.



Двухконусний
змішувач



Кубічний змішувач



V подібний змішувач

ВВАЗ метою коректної роботи приладу і отримання суміші із заданими характеристиками не рекомендується заповнювати змішувальну ємність більш ніж на 40% об'єму.

Змішування зволожених мас

- ▶ При проведенні вологої грануляції суміш порошків рівномірно зволожують розчином зв'язувальної речовини. Змішувачі, як правило, забезпечені потужними перемішуючими елементами, здатними гомогенізувати важку зволожену порошкову суміш

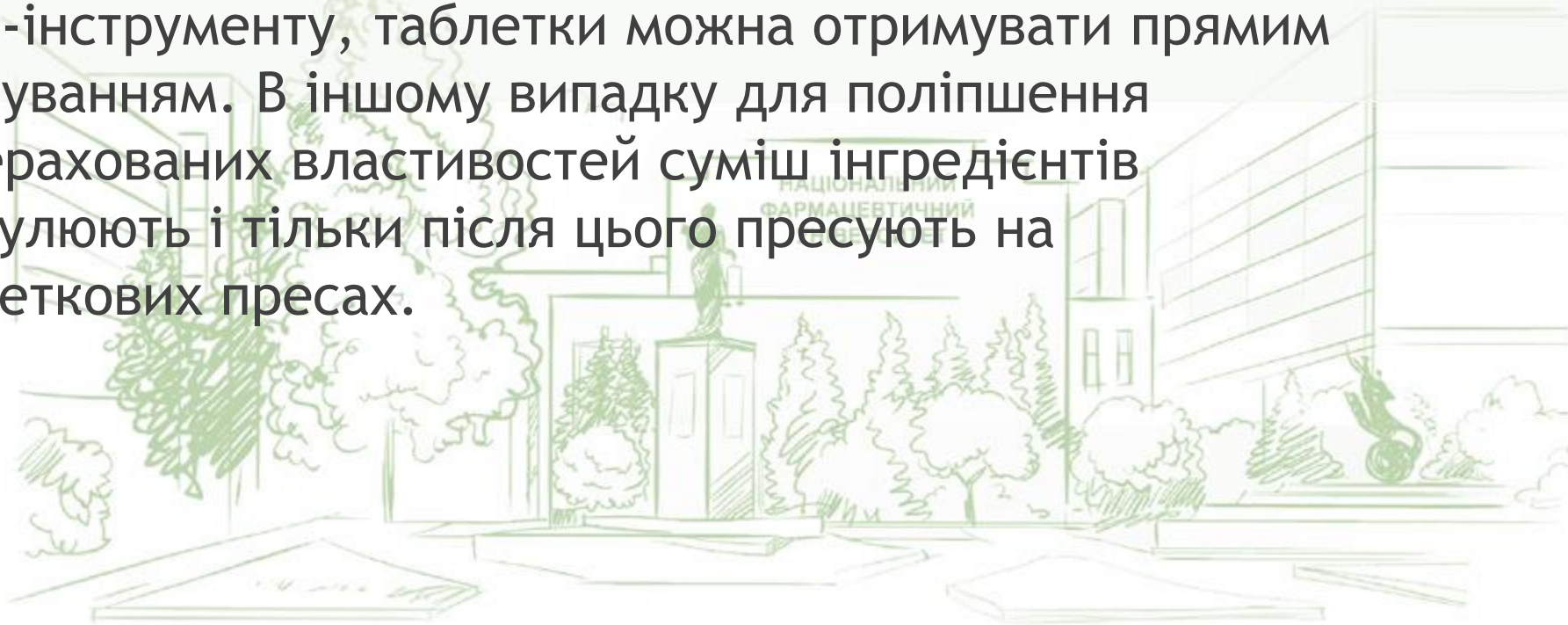


Лабораторний змішувач для зволожених мас.

- ▶ Робочий барабан має прозору акрилову кришку для спостереження за процесом.
- ▶ рекомендується завантажувати контейнер вихідними компонентами не більше ніж на 65%.

Гранулювання

- ▶ Якщо суміш порошкоподібних інгредієнтів володіє сипучістю, однорідна за складом і не прилипає до прес-інструменту, таблетки можна отримувати прямим пресуванням. В іншому випадку для поліпшення перерахованих властивостей суміш інгредієнтів гранулюють і тільки після цього пресують на таблеткових пресах.



Волога грануляція.



- ▶ Розмір гранул регулюється шляхом установки сит з отворами певного розміру, регулюванням зазору між ножем і ситом, а також регулюванням швидкості.
- ▶ Для більш точного налаштування процесу швидкість обертання регулюється від 60 до 1200 об / хв.
- ▶ Продуктивність млина від 20 до 150 кг / год

Сухе гранулювання. Використовують спеціальну насадку для сухої грануляції способом брикетування і розумолу таблеток.



- ▶ При сухому гранулюванні порошкоподібний матеріал піддають первинному ущільненню (брикетуванню) з подальшим розмелюванням.
- ▶ В результаті отримують гранулят, який потім таблетують, тобто піддають повторному ущільненню.
- ▶ Сухе гранулювання виключає проміжні процеси, такі як зволоження, змішування і сушку, здатні негативно впливати на активну субстанцію і інші інгредієнти суміші

Таблетування

В даний час для виробництва малих і великих серій застосовуються таблеткові преси двох типів: ударного і ротаційного



- ▶ Можна пресувати таблетки круглої чи іншої форми діаметром від 4 до 20 мм.
- ▶ На дисплеї відображається регульована величина зусилля стискання (може досягати 3000 кг/с).
- ▶ Продуктивність преса до 4000 циклів/годину.

Пелети

- ▶ Сферична форма і близький розмір часток ідеальні для подальшого нанесення покриття.
- ▶ Здатні забезпечувати задані параметри вивільнення без створення локальних ділянок з надлишковою концентрацією.
- ▶ Є мультифункціональними формами, так як можуть поміщатися в тверді желатинові капсули або спресовуватися в таблетки
- ▶ Можливо також змішування різних видів пелет в одній оригінальній лікарській формі, що дозволяє варіювати її склад і дозування

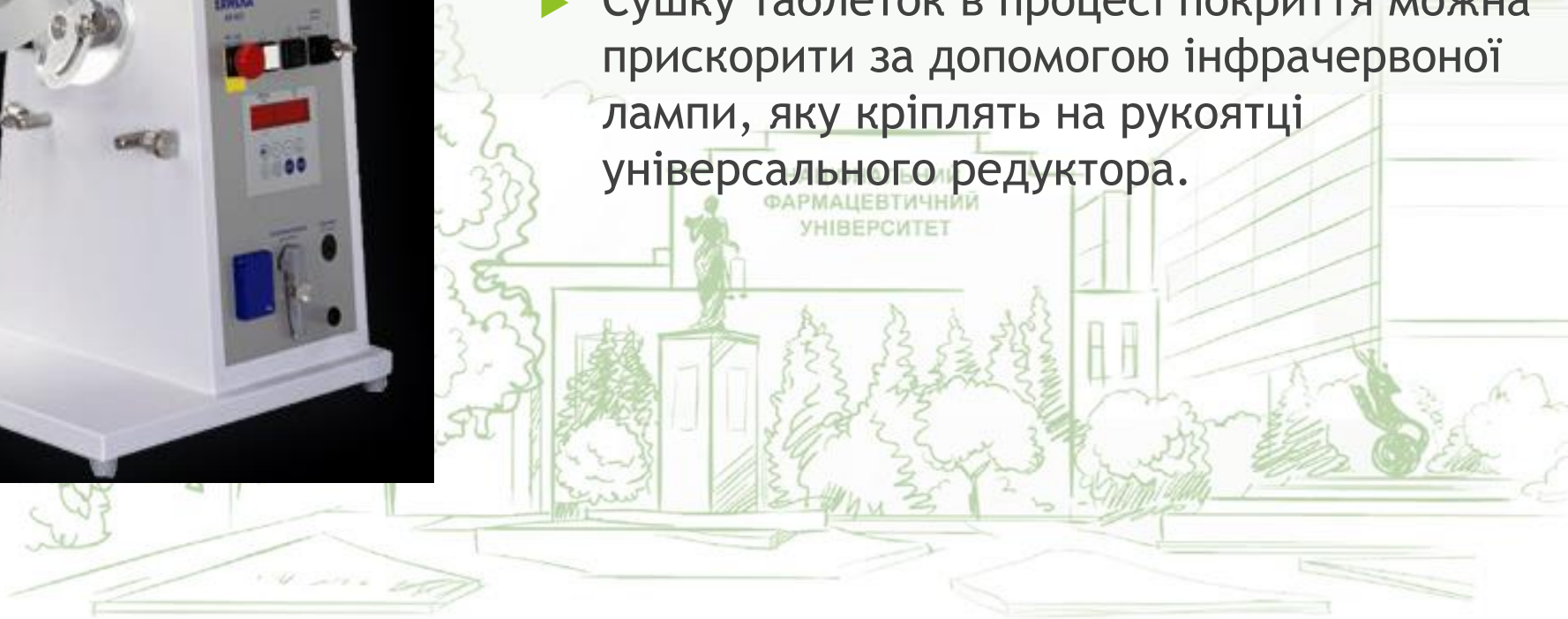


- ▶ Плавний обертальний рух піддону забезпечує поступовий підйом матеріалу до його верхньої частини, після чого, перемішуючись, він знову опускається до основи. Цей процес повторюється неодноразово.
- ▶ Формування пелет починається після додавання необхідної кількості вологи і відбувається при постійному перемішуванні матеріалу, гарантуючи певний вміст окремих компонентів суміші в кожній гранулі.
- ▶ Звільнення пристрою відбувається в міру його заповнення: готові гранули починають перевалюватися через нижній край піддону і збиратися в приймальному контейнері.

Покриття таблеток і гранул.



- ▶ Робоча місткість апарату становить близько 30% від номінальної, залежно від кута його установки
- ▶ Сушку таблеток в процесі покриття можна прискорити за допомогою інфрачервоної лампи, яку кріплять на рукоятці універсального редуктора.



Гранулювання

- ▶ В останні роки процес ролл-компактування привертає все більше уваги.
- ▶ На відміну від вологої грануляції процес отримання гранул здійснюється без зволоження і не вимагає сушки. Тому ролл-компактування рекомендують в якості альтернативи вологої грануляції вологочутливості субстанцій.
- ▶ До переваг процесу відносять автоматизацію, відсутність пилоутворення, компактність обладнання.



Роллер- СС 100 компактор R20



- ▶ Призначений для роботи в умовах частої зміни вироблених продуктів і зручний в очищенні.
- ▶ Мінімальна кількість грануляту - яке можна отримати на РСС 100x20, становить всього 10-20 р
- ▶ У той же час максимальна продуктивність гранулятора 10 кг / год, що робить можливим його застосування для напрацювання пілотних партій.

Зразкові склади для ролл-компактірованія

<u>Субстанція</u>	<u><i>Hypericum perforatum</i>, сухий екстракт</u>	<u>Парацетамол</u>
<u>Склад</u>	<u>сухий екстракт – 20%</u> <u>МКЦ Avicel PH 101, FMC Biopolymer – 70,5%</u> <u>кукурудзяний крохмал, Melon – 7%</u> <u>полісахариди сої Emcosoy,</u> <u>JRS Pharma GmbH – 2%</u> <u>Гідрогенізована рослинна олія Lubritab,</u> <u>JRS Pharma GmbH – 0,5%</u>	<u>парацетамола – 60%</u> <u>МКЦ Avicel PH 101 – 37,5%</u> <u>кроскармелоза натрія Vivasol, JRS Pharma GmbH</u> <u>– 2%</u> <u>магнія стеарат – 0,5%</u>
<u>Примітка</u>	<u>Сухі екстракти при зволоженні можуть</u> <u>необоротно втратити свою якість.</u>	<u>Парацетамол є відомою, поганою прес</u> <u>речовиною, він є непридатним для прямого</u> <u>пресування, Таблетки парацетамолу практично</u> <u>завжди отримують з вологою грануляцією</u>

Змішування, гранулювання, покриття в апараті з псевдозрідженим шаром



- ▶ Призначений для змішування, гранулювання і сушіння невеликих обсягів матеріалу - від 25 до 375 г.
- ▶ При опціональному дооснащенні Micro-Kit можна здійснювати сушку і подальше гранулювання менших обсягів вихідних речовин - від 2,5 до 25 г
- ▶ Робочий тиск повітря становить 4-5 бар , на виході повітря проходить через металеві картриджені фільтри з осередками розміром, теоретично рівним 10 мкм.
- ▶ Може бути демонтований протягом декількох кроків, легкий в очищенні.

Упаковка - дуже важливий елемент лікарського препарату, що відповідає за його стабільність в процесі зберігання.



Напівавтоматичний настільний блістерпак :

- ▶ Настільний прилад з пневматичним приводом, призначений для роботи в умовах невеликих виробництв або дослідних лабораторій.
- ▶ виробляє блистерні упаковки гарячого і холодного формування.
- ▶ За один робочий цикл проводиться 4 блістери.
- ▶ У машині є одна станція, на якій відбувається формування, заповнення та заварювання блістерів. Машина комплектується оснащенням, розрахованої на один (будь-який) формат блістери.

ВИСНОВКИ

- ▶ Фармацевтична розробка являє собою комплексні експериментальні дослідження для наукового обґрунтування виду ЛФ, її складу і структури, технології отримання, типу упаковки, стабільності і контролю
- ▶ Застосування сучасного стандартного лабораторного обладнання на етапі розробки дозволяє отримати надійні наукові дані про препарат, дати інформацію про виробничі процеси і їх контроль, необхідну для подальшого обґрунтування розробки і створення програми управління ризиками для якості продукції.

Дякую за Увагу!

