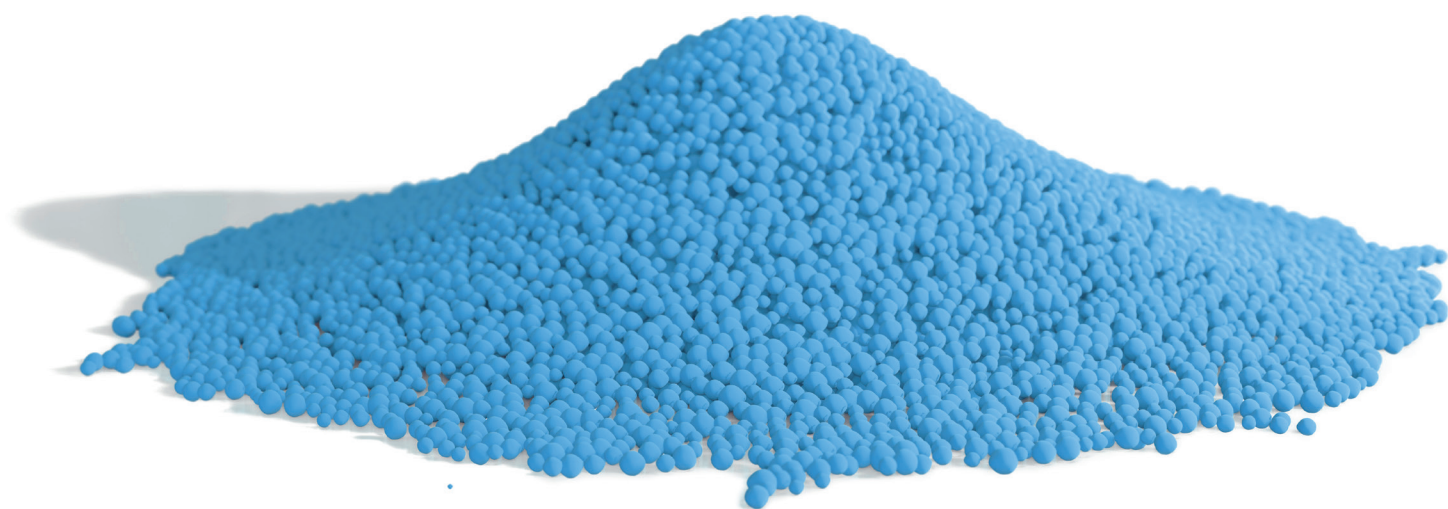




Produkcja peletek ezomeprazolu do zastosowań MUPS

Precyzyjne powlekanie fluidalne

Bastian Käding

Dyrektor Zarządzający,
Romaco Innojet

Formuły MUPS to szeroko rozpowszechnione farmaceutyczne formy wytwarzania leku z grupy inhibitorów pompy protonowej – ezomeprazolu. W tym celu mikropeletki z substancją aktywną są powlekane i przygotowywane w formie tabletek lub kapsułek. Procesory fluidalne z serii VENTILUS® od Romaco Innojet doskonale nadają się do powlekania mikropeletek w ramach procesu opartego na przepływie powietrza przez złożo opracowanego przez Herbert Hüttlin.

Ezomeprazol ogranicza wytwarzanie się kwasu żołądkowego i dlatego między innymi stosowany jest w terapii wrzodów żołądka i dwunastnicy oraz w leczeniu refluksu. Labilny kwasowo inhibitor pompy protonowej absorbowany jest w jelitach; podawany jest parenteralnie albo w postaci doustnej, odpornej na działanie kwasu żołądkowego. Dlatego środek ten dostępny jest w formie

ROMACO 
beyond technology

roztworu do zastrzyków albo w formie tabletek lub kapsułek. Do tej ostatniej grupy należą również tzw. Multiple Unit Pellet Systems, w skrócie MUPS. Dla tych preparatów mikropeletki z substancją czynną miesza się ze sproszkowanymi substancjami pomocniczymi i następnie prasuje w formie tabletek albo alternatywnie umieszcza się je w kapsułkach.

Zaletą tabletek MUPS jest np. to, że łatwo się rozpuszczają, a peletki z aktywnymi substancjami farmaceutycznymi (API) szybko przechodzą przez żołądek ze względu na ich niewielką średnicę, niezależnie od tego czy żołądek jest pełen, czy nie. Prowadzi to do znacznej kontroli nad profilem uwalniania i bardzo wysokiej biodostępności leku w tej formie. Z uwagi na to, że substancja czynna w tabletkach MUPS rozkłada się na liczne peletki, tabletkę można również przeciąć na pół. W przypadku powlekanych tabletek o wydłużonym działaniu podzielenie tabletki miałyby natomiast negatywne skutki dla przyjmującego, ponieważ substancja czynna uwalniałaby się natychmiast po połknięciu, co byłoby równoznaczne z przedawkowaniem (dose dumping). W przeciwieństwie do tego formuły MUPS ułatwiają zachowanie zgodności przy przyjmowaniu leków.



1. Efektywna, wysokiej jakości produkcja mikropeletek MUPS z użyciem procesorów fluidalnych serii VENTILUS® od Romaco Innojet.

Trójstopniowe powlekanie mikropeletek

Peletki ezomeprazolu do zastosowań MUPS produkuje się między innymi metodą powlekania fluidalnego. Jest to trójstopniowy proces powlekania. Najpierw neutralne peletki startowe z glukozy spryskiwane są roztworem wodnym substancji czynnej. Następnie nanoszona jest izolująca warstwa ochronna, a następnie odporna na działanie kwasu żołądkowego powłoka o przedłużonym uwalnianiu, wykorzystywana do kontrolowanego uwalniania leku.

Odpowiednio do formuły średnica mikropeletek zwiększa się w procesie powlekania od około 300 µm do około 1300 µm (mikrometrów). Odpowiada to mniej więcej potrojeniu masy z około 1,5 g na 4,7 g na peletkę. W przemyśle farmaceutycznym dla tego typu procesów z reguły planuje się kilka dni. Procesory warstwy płynnej serii VENTILUS® od Romaco Innojet spełniają wszystkie wymagania tego skomplikowanego procesu produkcji. Technologia opiera się na metodzie powlekania fluidalnego, opracowanej przez Dr. h. c. Herbert Hüttlin.

Umożliwiają to trzy jednostki funkcyjne

Współpraca jednostek funkcyjnych ORBITER®, ROTOJET® i SEPAJET® procesorów fluidalnych Romaco Innojet tworzy podstawę do wysokiej jakości i efektywności przy produkcji peletek ezomeprazolu. W tej innowacyjnej metodzie powietrze procesowe wprowadzane jest przez dno zbiornika ORBITER® do cylindrycznego zbiornika produktu, co wytwarza spiralny ruch produktu. Media do powlekania nanoszone są przez centralnie umieszczoną dyszę natryskową ROTOJET® z rozpylaczem dennym, a powietrze procesowe odprowadzane jest przez system filtracyjny SEPAJET®.

Tak zwany zestaw napędowy ORBITER® składa się z umieszczonych jedna nad drugą podkładek pierścieniowych, dbających

o równomierne przepływy we wnętrzu pojemnika. W ten sposób można dokładnie dobrać odcinek drogi i prędkość mikropeletek, co pozwala zapobiec kolizji i aglomeracji drobinek. To zagrożenie występuje zwłaszcza przy natryskiwaniu bardzo klejących zawiesin



2. Dno pojemników ORBITER® od Romaco Innojet zapewnia kontrolowany ruch powietrza procesowego, w którym peletki ezomeprazolu nie są wystawione na naprężenia mechaniczne.

dojelitowych. Powłoki ezomeprazolowe tymczasem mają tendencję do intensywnego ścierania się, przez co istotne znaczenie ma delikatne przetłaczanie wsadu, przy którym nie tworzą się naprężenia mechaniczne.

Efektywny system jednodyszowy

Ze względu na kontrolowane ruchy powietrza procesowego, substancję natryskową z umieszczoną centralnie dyszą natryskową ROTOJET® można nakładać bardzo precyzyjnie. Mgła rozpryskowa trafia od spodu na warstwę produktu (Bottom Spray), co znacząco ogranicza straty przy natryskiwaniu. Poza tym, dzięki obrotowej dyszy natryskowej precyzyjnie niwelowane są zatory natryskowe. Ma to istotne znaczenie zwłaszcza przy nakładaniu warstwy z przedłużonym uwalnianiem na peletki ezomeprazolu, ponieważ natryskiwany płyn dojelitowy łatwo tworzy polimery. Aby powlekanie było efektywniejsze, istnieje możliwość regulacji temperatury powietrza (a tym samym temperatury produktu) wokół dyszy i dobór innej wartości niż w pozostałej części pojemnika procesowego. Prowadzi to do znaczącego zwiększenia efektywności suszenia i umożliwia bardzo krótkie procesy.



3. Umieszczona centralnie dysza natryskowa ROTOJET® od Romaco Innojet umożliwia bardzo homogeniczną strukturę peletki zapobiegając niedrożnościom dyszy podczas natrysku.

Powietrze natryskowe wprowadzane poniżej i powyżej pierścieniowej szczeliny definiuje rozmiary kropelek cząstek, a tym samym pozwala stwierdzić, że produkt nie staje się zbyt wilgotny w wielogodzinnym procesie powlekania MUPS. Homogeniczna struktura peletek pozwala osiągnąć maksymalny poziom usuwania wilgoci, co skraca czas suszenia o maksymalnie 25 procent a w konsekwencji obniża również znacznie zużycie energii urządzenia.



4. Możliwa do podzielenia tabletki MUPS ułatwia zgodność dawkowani.

Ponadto dyszę ROTOJET® w trakcie trwającego procesu można łatwo wymienić, bez konieczności zatrzymywania produkcji i opróżniania pojemnika produkcyjnego. Skraca to w sposób decydujący czasy partii produkcyjnych.

Wydajny filtr cząstek stałych

Powietrze procesowe wyprowadzane jest przez system filtrów SEPAJET®, zaprojektowany specjalnie do ciągłego powrotnego odprowadzania cząstek do procesu. W tym celu poszczególne wkłady filtracyjne, w całym procesie produkcyjnym, oczyszczane są jeden po drugim przygotowanym powietrzem procesowym. Przygotowane wstępnie, ciepłe powietrze czyszczące pozwala uniknąć efektów kondensacji i tym samym wydłużyć trwałość systemu filtracyjnego. Poza tym geometria filtra umożliwia kompaktową konstrukcję maszyny.

Oszczędność miejsca w pomieszczeniu czystym jest kolejną zaletą po stronie wydajności. Do produkcji peletek ezomeprazolu wystarczy jedno urządzenie. Ze względu na fakt, że cylindryczny pojemnik na produkt umożliwia wypełnienie na poziomie od 10 do 100 procent, pomimo związanego z procesem zwiększenia masy peletek, nie trzeba opróżniać zbiornika i dzielić partii na subpartie. Ogranicza to ślad ekologiczny procesu a dodatkowo pozwala oszczędzić czas, koszty i przestrzeń magazynową.

Łatwe przeniesienie do skali produkcyjnej (Scale-up)

Dzięki procesorom fluidalnym serii VENTILUS® w skali produkcyjnej możliwa jest produkcja partii o wielkości od 60 do 1600 litrów. Dzięki geometrycznej skalowalności, zarówno cylindryczny pojemnik produktu, jak i dyszy natryskowej, bardzo łatwo można przeprowadzać procesy scale up. W laboratorium Innotech Romaco Innojet w Steinen dostępne są do tego odpowiednie instalacje laboratoryjne, pilotujące i produkcyjne dla prób na produkcji. Za pomocą oprogramowania laboratoryjnego DoE (Design of Experiment) można szybko i łatwo określić parametry procesowe dla nowych sformułowań. Jeżeli np. prędkość natrysku, temperatura produktu i objętość powietrza procesowego są dopasowane do siebie optymalnie, można w pełni wykorzystać możliwości procesorów fluidalnych w odniesieniu do wydajności i jakości. To idealne warunki do opracowania nowych produktów z ezomeprazolem. ■

*“Invaluable instrument
in pharmaceutical
process development”*

*Principal Scientist MSD,
Lead of Crystallization Lab.*



**DESIGNED BY SCIENTISTS
FOR SCIENTISTS**

**Crystal
16**

A POWERFUL SYSTEM FOR POLYMORPH, SALT & CO-CRYSTALLIZATION RESEARCH

- 4 solubility curves in 4 hours
- Obtain both solubility curve and MSZW information simultaneously
- Design quickly any crystallization process
- Screen for solvents or any solid-state form

Please contact us for more information

info@crystallizationsystems.com

crystallizationsystems.com

Tel: +31 72 30 200 40

Pyrietstraat 2

1812 SC Alkmaar, The Netherlands

Follow us on



Technobis
CRYSTALLIZATION SYSTEMS