

Czy powlekanie jest na tyle efektywne i ekonomicznie, na ile powinno być?

Oscar Benedi

Laboratory Manager,
Romaco Tecpharm

ROMACO 
beyond technology

Powlekanie jest dziś integralną częścią farmaceutycznej produkcji tabletek i peletek. Tym niemniej istnieją pewne problematyczne obszary, w których dotychczas nie znaleziono adekwatnych rozwiązań. Po części wręcz zaakceptowano te problemy mimo że mają wpływ na niemal każdy proces powlekania i generują straty. Do pewnego stopnia wynika to z założenia braku dostępnych rozwiązań, choć one istnieją i są obiecujące. Innowacyjną odpowiedzią na te problemy jest zwłaszcza nowa generacja powlekaarek.

Mówiąc o wyzwaniach w powlekanii, co do zasady, mówimy o trzech obszarach: jakości uzyskiwanych wyników powlekania, tzn. jakości produktów, wydajności procesu powlekania oraz elastyczności powlekaarek tabletek, czyli samym procesie.

Jakość – Jak zapewnić wysokiej jakości wyniki powlekania na dłuższą metę?

Jedną z kwestii nasuwających się w ramach tematu jakości produktu jest zapobieganie wadom – estetycznym, takim jak odbarwienia, różnicy w kolorach tabletek albo przesunięciom logo, a także funkcjonalnym, takim jak pęknięcie powłoki, pęknięcie tabletek i erozja krawędzi lub powierzchni tabletek. Podczas gdy wady czysto estetyczne można czasem tolerować, to w przypadku naruszenia funkcjonalności produktu cała partia jest zagrożona, a nierzadko zostaje utracona. W zależności od produktu może to oznaczać straty na poziomie sześciocyfrowym. Dlatego nie jest zaskoczeniem, że z tym obszarem borykają się wszyscy producenci w branży farmaceutycznej, przy czym każdy działa w oparciu o własne procedury. Mimo że różnią się one w szczegółach, to zawsze mają na celu stabilizację procesu powlekania poprzez regularną kontrolę parametrów i ich dostosowanie w razie potrzeby. Powszechną metodą dla zwiększenia i uproszczenia tej kontroli procesu jest aktualnie poprawa technicznej informacji zwrotnej – tzn. tego, jak dobrze i szybko systemy techniczne dostarczają operatorowi informacji zwrotnej o procesie i jakości produktu. Następnie operator jest odpowiedzialny za odpowiednią reakcję. Jest to na pewno działające rozwiązanie, ale czy to wystarczy, by uzyskać faktyczną stabilność procesu?

← 1. Zautomatyzowane procesy oszczędzają czas, energię i zawieszoną powlekającą.

W rzeczywistości takie podejście pozostawia relatywnie wysokie ryzyko błędów i niepewności, ponieważ regulacja i optymalizacja w procesie powlekania w pełni zależy od wiedzy, doświadczenia i możliwości operatora. A co jeśli nie ma operatora o dostatecznych kompetencjach ze względu na braki kadrowe na rynku laboratoryjnym? A co się stanie, jeśli ekspert odejdzie na emeryturę albo po prostu ma urlop i nie ma kto go zastąpić? A nawet jeśli jest dostępny odpowiedni operator, co z długimi procesami powlekania, wymagającymi co najmniej 20 godzin, a tym samym rozciągającymi się na kilka zmian? Pomijając te wszystkie scenariusze nawet najbardziej doświadczonemu operatorowi nie zawsze łatwo jest uzyskać idealne ustawienia powlekania i śledzić wszystkie parametry, zwłaszcza przy zmianach wielkości partii, złożonych procesach powlekania lub wymagających produktach, które np. są bardzo wrażliwe na wilgoć lub temperaturę.

Rozwiązaniem dla tej systemowej niepewności jest większa automatyzacja procesu powlekania, obejmująca nie tylko kontrolę odpowiednich parametrów i informację zwrotną do operatora, ale również ich całkowicie automatyczne dostosowanie w miarę potrzeby. Nowa powlekarzka z bębnum perforowanym TPR Optima od Romaco Tecpharm to potrafi. Monitoruje parametry takie jak temperatura, wilgotność, przepływ, jakość partii itd., tworzy wstępnie zdefiniowane optymalne warunki powlekania dla określonego produktu a tym samym minimalizuje ryzyko częściowej lub całkowitej utraty partii. Można powiedzieć, że powlekarzka TPR Optima tworzy w pełni odtwarzalny proces powlekania – niezależnie od jego stopnia skomplikowania. Oczywiście kompetencje operatora nadal są potrzebne i ma on możliwość ręcznej interwencji, jeśli uzna ją za konieczną. Jednak możliwość niemal całkowitej automatyzacji zapewnia, że osiąganie stale wysokiej jakości produktu w tej technologii nie wymaga obecności eksperta. To w pewnym sensie jak autopilot. Ale jak właściwie wygląda ta automatyczna samoregulacja? Doskonale można to zaprezentować na przykładzie drugiego głównego obszaru problemów, gdzie automatyzacja jest również wybranym środkiem dla optymalizacji.

Wydajność – Jak proces powlekania staje się bardziej efektywny pod kątem zasobów i kosztów oraz bardziej zrównoważony?

Różnice w wydajności procesu powlekania były i nadal bywają po części akceptowane. Przykładem tego może być szeroko tolerowana ilość „odpadowej” zawiesziny. Aktualnie standardem jest zakładanie o 50 procent więcej zawiesziny niż jest teoretycznie potrzebne do powlekania produktu, ponieważ straty na poziomie 40 procent



2. Nowa generacja powlekarek tabletek – TPR Optima od Romaco Tecpharm

uznawane są za normalne. Przy „standardowych” powłokach nie musi to oznaczać istotnych strat finansowych, ale w przypadku powłok funkcjonalnych, np. z API lub kontrolowanym uwalnianiem sytuacja jest zgoła inna. Jednak nawet w przypadku powłok standardowych istnieją koszty ukryte w postaci kosztów czyszczenia i utylizacji, nie wspominając o kosztach logistycznych – potrzeba więcej zawiesziny, a zatem więcej trzeba przetransportować i przechować. Poza tym tej formy „marnowania zasobów” oraz „oddziaływania na środowisko” nie można już brać pod uwagę w dłuższej perspektywie, mając na uwadze zmiany w świadomości zrównoważonego rozwoju i idące za nimi regulacje prawne. Producenci muszą reagować natychmiast albo zostaną z tyłu.

Również w tym przypadku odpowiedzią jest automatyzacja, a mówiąc precyzyjniej, zwłaszcza automatyczne dostosowanie aplikacji zawiesziny i suszenia. Od strony technicznej implementacja do TPR Optima przebiega w następujący sposób: Wykorzystując technologię sonaru, czujniki fal akustycznych stale mierzą objętość i nachylenie



3. Powlekarzka tabletek TPR Optima od Romaco Tecpharm tworzy w pełni odtwarzalny proces powlekania.



4. Rozszerzane automatycznie ramię natryskowe z automatycznie dostosowującymi się dyszami natryskowymi umożliwiają różne rozmiary partii produkcyjnej od 10 do 100%.

warstwy produktu, która zmienia się w zależności od prędkości obracania się bębna. Jeżeli wymagane są modyfikacje w zakresie idealnej odległości spryskiwania albo odpowiedniego kąta rozprysku, inteligentny system przeprowadza je z wykorzystaniem ramienia dyszy z trzypunktowym mechanizmem rozszerzenia w ramach ciągłego procesu – nie trzeba w tym celu zatrzymywać maszyny. Regulacja suszenia odbywa się automatycznie z wykorzystaniem próżni wygenerowanej wewnątrz bębna, która może być zmienna w zależności od rozmiarów partii i poprzez automatyczne klapy wylotowe powietrza, które otwierają się pojedynczo i stale. Pozwala to na idealnie precyzyjną regulację toru przepływu powietrza przez warstwę tabletek, zapewniając że powłoka po prostu nie opływa

po produkcie i nie zostaje zutylizowana bez zastosowania. Aplikacja zawiesiny bez strat nie jest jeszcze możliwa, ale nowe możliwości techniczne technologii powlekania Romaco Tecpharm powodują, że potrzeba tylko od 10 do 15 procent więcej powłoki zamiast 40 procent. A to już istotna różnica. Jednak „czynnik zrównoważenia” rozwiązań automatyzacyjnych nie kończy się na zmniejszaniu strat przy rozpylaniu i zużycia wody podczas czyszczenia. Powiązane z tym zwiększenie efektywności suszenia oraz możliwość wprowadzania dopasowania bez przerywania procesu redukują czas procesu o całe godziny. Dodatkowa oszczędność czasu ma miejsce jeszcze przed właściwym procesem powlekania dzięki drobiazgowej regulacji i przygotowaniu nowej partii, ponieważ TPR Optima praktycznie dopasowuje się do receptury i powiązanych z nią parametrów. Oferuje również opcje

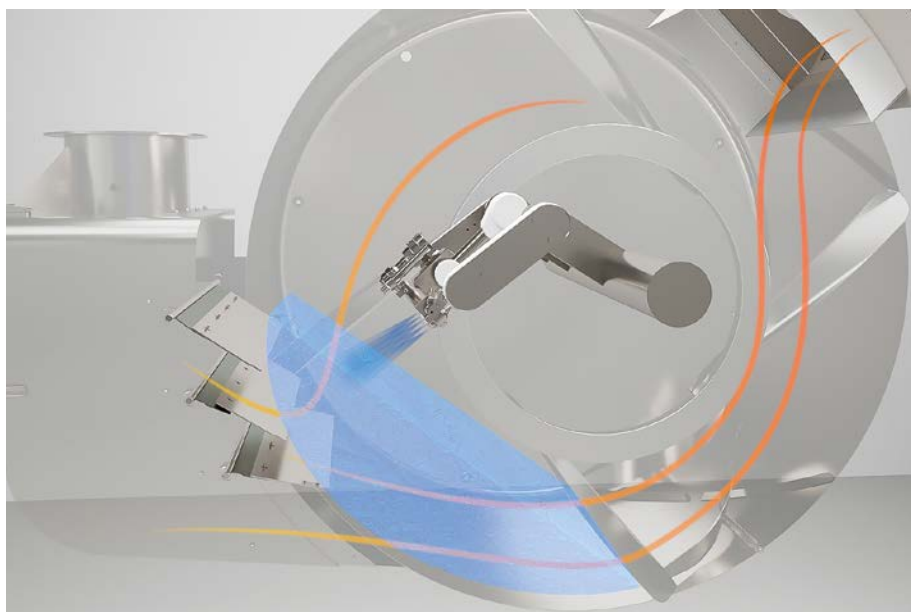
pobierania próbek produktu w trakcie procesu. Pozwala to spełnić wymogi prawne bez konieczności poświęcania czasu. Razem wszystko to przekłada się na znacząco niższe zużycie energii.

Inną szczególną cechą tych możliwości adaptacji technologicznej jest niesamowita zmienność wielkości partii w ramach jednej maszyny, co nie tylko zwiększa wydajność, ale przede wszystkim wprowadza elastyczność, co doprowadza nas do trzeciego obszaru problemów.

Elastyczność – W jaki sposób organizacje najlepiej mogą przygotować się na trendy, zmienne warunki rynkowe i zmieniające się wymagania klientów?

Wszyscy zdają sobie sprawę, że procesy powlekania w jakimś momencie muszą zmierzyć się ze skalowaniem procedur – w jedną lub w drugą stronę – np.:

- przy produkcji na różne rynki krajowe, typowej dla koncernów międzynarodowych, wielkości partii trzeba dostosować do różnych wymagań rynkowych
- przy konieczności walidacji, a w konsekwencji potrzebie produkcji do tego celu około 10 procent przyszłych wielkości partii
- przy produkcji na zlecenie, wymagającej wielu różnych wielkości partii
- podczas oczekiwania na przejście ze skali laboratoryjnej na produkcyjną
- albo kiedy potrzeby rynku po prostu zmieniają się w czasie. Inwestując w systemy powlekania i inne maszyny często nie bierze się pod uwagę tego aspektu, choć jest on bardzo istotny. W końcu



5. Rozmiar partii oraz nachylenie warstwy tabletek mierzy się stale z wykorzystaniem technologii sonaru.



6. Stale otwierające się kłapy kontrolują przepływ powietrza i jego tor, umożliwiając precyzyjne procesy powlekania i suszenia, odpowiednio do rozmiarów partii.

cykl życia przekraczający 20 lat nie jest niczym niezwykłym dla wysokiej jakości sprzętu produkcyjnego, a w tym okresie zmiany w wymaganiach rynkowych są w zasadzie nieuchronne. Tym samym możliwość skalowania wielkości partii ma podstawowe znaczenie dla wszystkich dostawców powłok.

Jednak dlaczego skalowanie jest wyzwaniem? Przede wszystkim aktualnie oznacza dla organizacji konieczność posiadania co najmniej dwóch maszyn – jednej do produkcji mniejszych rozmiarów partii i jednej do większych rozmiarów partii, ponieważ większość powłokarek nie dysponuje dostatecznie dużym zakresem zmienności wielkości partii. Zwykle mogą maksymalnie zejść do poziomu 40 procent maksymalnej wielkości partii. Wynikająca stąd potrzeba dysponowania kilkoma maszynami jest związana z bardzo wysokimi kosztami inwestycji, wydatkiem energii i dużym zapotrzebowaniem na miejsce. Dodatkowo parametrów nie można po prostu przenieść z jednej maszyny na drugą, nawet jeśli są tego samego typu i marki. W konsekwencji konieczne jest wprowadzenie stosunkowo dużej liczby ręcznych dopasowań, co znowu wiąże się z problemem zapewnienia wysokiej jakości i jednolitości wszystkich produktów, niezależnie od maszyny i wielkości partii. Nie należy też oczywiście zapominać o czasie i pracy związanych z ręcznym dopasowaniem.



7. Zablokowane dysze natryskowe zostają wykryte automatycznie i oczyszczone na miejscu.

Automatyzacja adaptacji TPR Optima również oznacza tu ruch w kierunku ulepszeń. Dzięki możliwości monitorowania i dostosowania wielkości partii, powłokarka tabletek uzyskuje rozmiary partii od 10 do 100 procent pojemności z wykorzystaniem tego samego bębna. Eliminuje to konieczność posiadania wielu maszyn tylko co względu na różne wymogi ilościowe, czas i pracę związane z ustawieniem prawidłowych parametrów w różnych systemach oraz ryzyko błędów i niedokładności. Co więcej, nie tylko dotyczy to walidacji i partii o różnych rozmiarach, ale również zmian objętości w ramach pojedynczego procesu powlekania, takich jak powlekanie w kilku warstwach. Można twierdzić, że powłokarki o tym zakresie są już na rynku od jakiegoś czasu, co jest prawdą, jednak zmienność rozmiarów partii w tych rozwiązaniach wymagała zmiany bębnowi i ręcznych dopasowań, co eliminowało problem zakupu wielu maszyn, jednak nie ryzyko związane z ręczną interwencją. Co więcej, wymiany bębna generowały dodatkowe koszty pracy i czyszczenia, w tym przy różnych partiach z tym samym składnikiem aktywnym. To również stało się w znacznej mierze niepotrzebne z chwilą korzystania z tylko jednego bębna.

Finałnym aspektem elastyczności w powlekanii jest możliwość zmiany samego czynnika powlekającego bez istotnych zmian technicznych. Istnieje kilka przyczyn, dla których może to być konieczne. Przykładowo niezbędna może okazać się reformulacja ze względu na nieuchronne i nagłe zakazy komponentów, tak jak w przypadku tlenku tytanu (IV), który zakazano w produkcji spożywczej w UE. Aktualnie poszukuje się adekwatnego substytutu, również dla produkcji farmaceutycznej. Trendy w kierunku bardziej naturalnych składników, takie jak odejście od alkoholu na rzecz zawieszin na bazie wody również mogą wymagać modyfikacji receptur.

W tym przypadku ponownie widać atuty związane z automatycznym dostosowaniem parametrów. W wymagających poszukiwaniach nowych receptur eksperci mogą skoncentrować się na formułacji, resztę pozostawiając maszynie. Niezależnie od tego czasy procesu się skracają, co jeszcze bardziej wpływa na racjonalizację działań BiR, jako że więcej prób formułacji można implementować w danym okresie. Oszczędność czasu to również istotny temat przy zawieszinach na bazie wody, mających fazy o dłuższym czasie schnięcia. Dzięki efektywniejszemu suszeniu w ramach „pełnej” automatyzacji TPR Optima, wpływ nie jest tak silny, jak w dotychczasowych technologiach. W gruncie rzeczy uzyskanie najlepszego możliwego suszenia ma szczególne znaczenie w tym przypadku, ponieważ zbyt duża wilgotność jest jednym z głównych czynników wad produktu.

Konkluzja i perspektywy

Jak przedstawiono powyżej, istnieje istotny potencjał optymalizacji powlekania, z którego można skorzystać zwiększając stopień automatyzacji. Krótsze czasy procesu, stale wysoka jakość produktu, oszczędność czasu, kosztów i zasobów – to tylko niektóre z korzyści. Powłokarki tabletek takie jak TPR Optima, oferujące te możliwości technologiczne to z całą pewnością przyszłość powlekania i droga do innowacji: Znalezienie nowych aktywnych składników to zadanie długofalowe, w związku z czym wiele nowych produktów opracowanych zostanie w ciągu kilku następnych lat w drodze rekombinacji znanych API lub nowych form podawania leków. Powlekanie będzie odgrywać centralną rolę w tym przedsięwzięciu. Będzie więcej produktów z aktywnymi składnikami w warstwach powłokowych i powlekanych produktów, które w przeszłości zwykle nie były powlekane. Warunkiem wstępnym dla tych nowych kierunków będzie automatyka stabilizująca proces powlekania i sprawiająca, że będzie on bardziej efektywny i zrównoważony. ■