

Farmaceuta i mechanik

W trosce o dobrą tabletkę

Część II

źródło fot.: www.sxchu

Jerzy Lasota

Różnorodne, nie zawsze zgłębione cechy fizyczne substancji czynnych i pomocniczych, mogące uczynić niejedyn jeszcze proces tabletkowania prostszym, tańszym i lepszym - są ciągle „do wzięcia”, byle je umiejętnie zbadać i wykorzystać. Jak? Łącząc farmację z mechaniką.

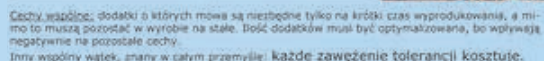
W dwóch poprzednich publikacjach (PF 5/09 – pierwsza część niniejszego artykułu, PF 6/09 – referat o maszynach) pojawia się wątek bardzo przez farmaceutów nie lubiany, ale którego nie można lekceważyć: chodzi o konieczność dostosowania produktu do maszyny. Perspektywa zniszczenia stempli nadmiernymi naciskami, każe nam pokornie poddać się zaleceniom producentów maszyn. Żeby jednak nieco złagodzić rozterkę wynikającą z konieczności projektowania formulacji „dla maszyny”, przyjrzyjmy się rysunkowi, który może poszerzyć nieco nasze wyobrażenie: tak to się dzieje w przemyśle (rys.1). Farmacja przemysłowa, ze swą dziedziną zwaną tabletkowaniem, jawi się jako mocno osadzona w technice: jest to wielkoseryjny proces przemysłowy, zwany kuciem matrycowym. Ta dziedzina techniki zwana jest przeróbką plastyczną. Określenia powyższe oddalają nas od farmacji, ale są obszarem wiedzy, z którego możemy czerpać jako farmaceuci. To bardzo istotne. Można oczywiście nie akceptować tego rodzaju filozofii. Jednak z doświadczenia wiadomo, że wprowadzenie mechaniki do technologii farmaceutycznej ułatwia nie tylko zrozumienie procesu, ale też wspomaga rozwiązywanie wielu problemów technologicznych z dziedziny tabletkowania. W dalszej części artykułu spróbujemy to pokazać.

W świecie nacisków powtarzalnych

Powiedzmy od razu: powtarzalne naciski to fikcja, która może być wytworzona tylko w laboratorium. Podczas produkcji

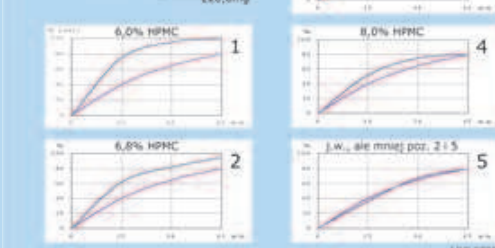
nacisk jest zawsze zależny od ilości substancji w matrycy – to specyfika maszyn rotacyjnych. Znane powszechnie traktowanie nacisku jako parametru zadanego ma charakter umowny, ułatwiający pracę. W rzeczywistości wartość nacisku wynika z ilości nasypanej do matrycy substancji. W toku dalszej analizy dojdziemy do wniosku, że ta ilość też jest zależna od nastawionej objętości i że prawdziwie zadanym parametrem jest dopiero... położenie krzywki napelniającej! Wszystko w tym procesie wynika z siebie nawzajem. Ale nie komplikujmy. Pozostańmy przy spostrzeżeniu, że w procesie produkcji nie da się uzyskać nacisków powtarzalnych w sensie dokładnym, wymaganym przy większości prac projektowych nad formulacją. Czy rzeczywiście takich potrzebujemy? Oto zagadnienie, które wszystko wyjaśnia: kontrolowane uwalnianie substancji leczniczej z tabletki.

Dla wygody pacjenta, by nie musiał np. zażywać antybiotyku co 6 godzin, stosowane są tabletki o przedłużonym czasie uwalniania (symbol SR – sustain release). Mechanizm takiego uwalniania polega na celowym zahamowaniu procesu w celu utrzymania poziomu terapeutycznego leku u pacjenta. W momencie zażycia tabletki zawiera specyfiki w ilości toksycznej (gdyby ją uwolnić natychmiast) i dopiero odpowiednie sterowanie uwalnianiem powoduje efekt leczniczy – rozłożenie tej toksycznej dawki na wiele drobnych porcji leczniczych. Oczywiście ten „mechanizm” należy precyzyjnie wyregulować: w jednostce czasu ilość uwalnianej substancji musi być określona i powtarzalna. W laboratorium tworzy się tzw. profil uwalniania (rys.2),

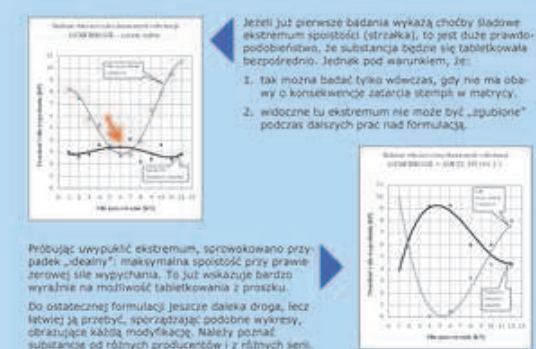


Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu.
 (Dopasowanie profilu uwalniania się wzorca (kolor czerwony)).
 Tabletki do badań wykonano jednakowym naciskiem. Parametrem jest tylko ilość HPMC (6CP).

1. Substancja czynna	80,0mg
2. Skrobia ryżowa	60,0mg
3. Skrobia kukurydziana	40,0mg
4. Celuloza (MCC+HPMC)	30,0mg
5. Stearynian magnezu	7,0mg
6. Krzemionka koloidalna	3,0mg
	220,0mg

[illegible]

Przykład badań mechanicznych w kierunku tabletkowania bezpośredniego



wykorzystując odpowiednią substancję spowalniającą. Sposób uwalniania zależy głównie od ilości spowalniacza i jego lepkości. Tylko w warunkach stałych nacisków możemy precyzyjnie przetestować różne substancje spowalniające i wybrać odpowiednią. Zasada jest prosta: gdy naciski są jednakowe, jedynym parametrem jest sama substancja spowalniająca – jej cechy oraz użyta ilość. Z doświadczenia wynika, że lepiej jest uzyskać ten sam efekt używając większej ilości spowalniacza mało lepkiego niż używając bardziej lepkiego w mniejszej ilości. Chodzi oczywiście o powtarzalność i małą wrażliwość formulacji na błędy. Jest jednak coś jeszcze: na ogół profil uwalniania zależy także od tego jakim naciskiem ukształtowano tabletkę. To już znacznie utrudnia, bo dochodzi drugi parametr. Lepiej jest pozbyć się go na początku, wykonując każdą tabletkę takim samym naciskiem. W warunkach laboratoryjnych nie jest to trudne, gdy korzystamy z maszyn prostych jak np. praska pneumatyczna. Pracując z maszyną rotacyjną (do tych prac konieczne wyposażenie w komputer) znacznie trudniej uzyskać pojedyncze tabletki prasowane z taką samą siłą. Zajmuje to dużo czasu i wymaga odpowiedniej ilości substancji (przypomnijmy: trzeba „trafić” z naciskami). Podobne zastrzeżenie dotyczy także maszyny mimośrodowej. Dysponując zaś prostą prasą, odpowiednio przygotowaną przez mechanika, można uzyskać dobre efekty w wygodny sposób, pozostawiając na uboczu problem dynamiki prasowania. Uzyskawszy właściwy profil uwalniania nie pozbywamy się jeszcze sytuacji „sztucznej” i nadal wykonujemy kilka tabletek przy pomocy praski, ale tym razem z naciskami znacznie różniącymi się od siebie, badając wpływ nacisków na uwalnianie. Dopiero po tym etapie, mając już sporządzony stosowny wykres, przechodzimy do maszyny rotacyjnej. Czy laboratoryjnej? Niekoniecznie.

Jeżeli istnieje opracowany sposób bezpiecznego korzystania z tabletkarki produkcyjnej w sposób laboratoryjny (tu pomoc mechanika jest nieodzowna), to korzystniej jest pracować od razu przy maszynie produkcyjnej. Warto przypomnieć, że do takich prac nadają się szczególnie tabletkarki wyposażone w hamulec, by po każdym obrocie stół zatrzymywał się zawsze w tym samym miejscu. Przykład wypróbowany, godny polecenia: maszyna KORSCH PH 300 z komputerem Pharmakontroll. Pracując start-stopowo na zasadzie „jedna tabletki na obrót” i odczytując z komputera informacje o naciskach, jesteśmy w stanie przetestować naszą formulację w sposób laboratoryjny, ale już w niczym prawie nie odbiegający od warunków produkcyjnych (m.in. solidny docisk wstępny, realna dynamika). Staranne przygotowania i pierwsze próby mogą wydać się bardzo żmudne (bezpieczeństwo nade wszystko), ale stopniowo jest coraz łatwiej, a efekty są znakomite.

2010-02-08 11:36:26

się też okazać zbędna. Dla trudnych formułacji korzystanie z niej może wskazywać na brak możliwości tabletkowania z proszku, gdy uzyskanie dużego docisku wstępnego jest konieczne, ale tu po prostu nieosiągalne. Wówczas lek jest traktowany jako niemożliwy do wykonania na sucho, z proszku. Tymczasem, badając produkt bardziej wnikliwie, stosując rozwiązania z dziedziny mechaniki możemy otrzymać rezultaty odmienne: odkryjemy możliwość tabletkowania bezpośredniego. Wybór metody obróbki to sprawa fundamentalna dla każdego producenta

Czy „profanacja” farmacji?

Wspomniane wyżej próby, organizowane w skali mikro, wykonywane na urządzeniach odmiennych od maszyn rotacyjnych, są w istocie badaniami czysto mechanicznymi. Bywają niekiedy lekceważone przez ludzi w białych fartuchach, ponieważ wykraczają poza ramy farmacji i w zasadzie nie bardzo wiadomo jak się odnieść do wspomnianej działalności badawczej. To jest właśnie ten istotny szczegół, pogranicze mechaniki i farmacji, moment wzajemnego przekazywania sobie wiedzy o substancjach (rys.4). Zdaniem autora tak powinno się rozpoczynać prace nad każdą nową formacją – badać w kierunku tabletkowania wprost z proszku. Sama substancja czynna też może być materiałem konstrukcyjnym dla naszej „samonośnej” struktury, jaką jest tabletka. Te informacje dopiero trzeba wydobyć za pomocą śmiałych (to dobre słowo!) badań, a nie powinno się ich zaniedbywać. Bywa, że obraz takich badań kojarzy się bardziej z warsztatem mechanicznym niż z typowym laboratorium farmaceutycznym, ale właśnie na tym etapie jesteśmy nietypowi. Co więcej: na tym etapie wolno nam wszystko, pod jednym tylko warunkiem – dbałości o własne zdrowie i bezpieczeństwo. Popatrzmy jak wygląda przykładowe stanowisko pracy (rys.5). Takie odważne wyswobodzenie się „spod rządów” farmacji i przejście na stronę mechaniki, owocuje zawsze nowymi informacjami i możliwościami.

Kilka przykładów

Współpraca farmaceuty z mechanikiem na etapie prac laboratoryjnych może dostarczyć systematycznej wiedzy o własnościach mechanicznych substancji (rys. 6). To pozwala na uporządkowanie substancji pod względem przydatności do tabletkowania. W ramach jednego substancji, np. czynnej o strategicznym znaczeniu, badania takie pozwalają na kontrolę dostaw. Z kolei podczas projektowania formułacji pojawia się potrzeba wycinkowego przebadania różnych mieszanin i kombinacji, których jest wiele – w tej sytuacji do badań także można włączyć mechanika. Wszystkie te informacje przybliżają możliwości tabletkowania bezpośredniego.

Najbardziej sugestywnym efektem włączenia mechanika do zespołu farmaceutów jest publikowany już wcześniej, a tu przypomniany, przykład zrealizowanego i zastosowanego w przemyśle projektu (rys.7). Rezultaty współpracy zostały tu dosłownie wyrysowane. To przykład formułacji bardzo trudnej, odpornej przez wiele lat na zakusy technologów chcących tabletkować bezpośrednio.

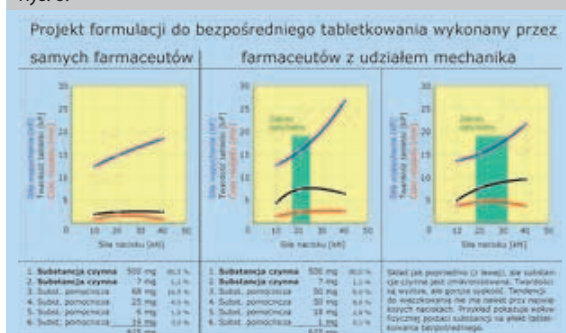
Wiele problemów występujących podczas tabletkowania łatwiej jest rozwiązać przenosząc je na grunt mechaniki. Taki slogan łatwo wypowiedzieć, ale trudniej zastosować. W czym rzecz? Otóż naturalnym sposobem rozwiązywania problemów jest sięganie do wiedzy, którą się już posiada. Farmaceuta oprze się więc na



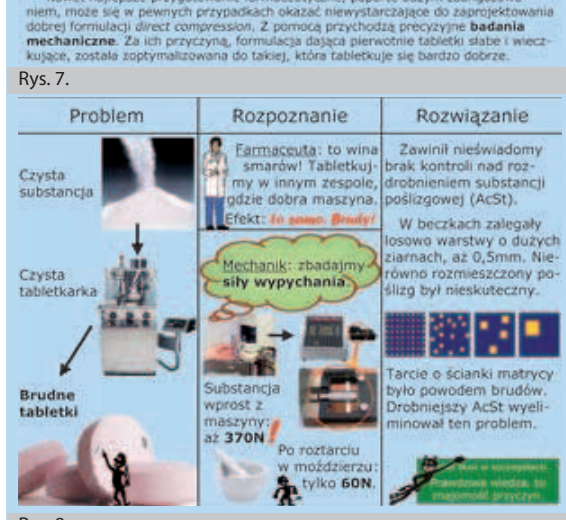
Rys. 5.



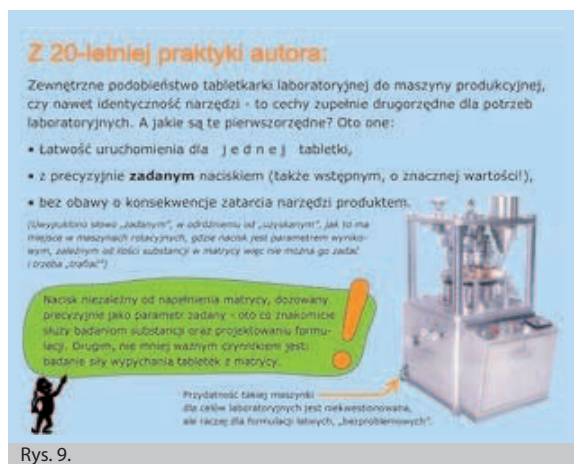
Rys. 6.



Rys. 7.



Rys. 8.



Rys. 9.

wiedzy chemicznej, mechanik – na mechanicznej. Rozpatrzmy przypadek rzeczywisty, który zdarzył się w dużym zakładzie farmaceutycznym i oby już nigdy nikomu się nie zdarzył. Popularna witamina C miała być produkowana w wielkich ilościach, bo takie było nagłe zapotrzebowanie rynku. Bardzo energicznie przystąpiono do realizacji zamówień, po czym niespodziewanie zaczęły występować tajemnicze przypadki brudzenia tabletek. Sytuacja była nie do pozazdroszczenia – samochody czekające już na lek, a na pierwszym planie odstawiane na bok pojemniki z „brudzącym” produktem. Problem ten pokazano skrótowno na rys. 8. Zrodził się on na potrzebę bardzo intensywnych badań, zwieńczonych wynikiem, który raz na zawsze odsuwa go w przeszłość. Zastosowanie mechaniki przyniosło kolejne korzyści.

Na zakończenie

Tabletkowanie to po prostu mechaniczna technologia przemysłowa zaadaptowana dla potrzeb farmacji. Dla farmaceuty zdanie to brzmi jak herezja. Dla inżyniera mechanika jest wyzwaniem do gruntownych badań procesu i zastosowanych w nim substancji. Jest o co wspólnie walczyć, bowiem stawką jest niskonakładowa produkcja, która należy się zoptymalizowana, zawsze jest źródłem oszczędności. Bynajmniej nie o same pieniądze chodzi, lecz o produkcję racjonalną, dającą zadowolenie, bo pozbawioną niepotrzebnych uciążliwości. Wywody te mogą zostać znowu uznane za herezję na temat prac laboratoryjnych (rys. 9). Owszem, są trudne do zaakceptowania na odległość, ale sprawdzają się podczas współpracy. Stąd zachęta do włączania mechaników w proces farmaceutyczny wszędzie tam, gdzie poważnie myśli się o produkcji tabletek.

Stare formułacje, nie zmieniane od dziesiątków lat są bardzo dobrym materiałem wyjściowym do wspólnych prac badawczych, a próby ich unowocześnienia (czytaj: przeprojektowania z procesu mokrego na suchy) często kończą się powodzeniem. Badania powinny trwać nieustannie, bo zawsze warto mieć przygotowaną nowocześniejszą technologię dla danego leku, zaprojektowaną spokojnie, metodycznie i z przekonaniem o optymalizacji cech.

Farmaceuta współpracujący z mechanikiem na etapie prac laboratoryjnych i projektowania formułacji – oto widok wielce budujący – w przerośni i dosłownie, bo projektowanie dobrej formułacji jest jak wspólne budowanie, konstruowanie, tworzenie arcyważnego dzieła. Trudna to droga, ale jakże pasjonująca.

aktualności

Suplementy nie zniknęły z rynku

Mimo obaw ani leki ziołowe, ani suplementy nie zniknęły ze sprzedaży. W 2009 roku Polacy wydali na nie prawie 2 mld zł.

Suplementy, czyli m.in. witaminy, preparaty odchudzające, a także dermokosmetyki, to wyroby z tzw. pogranicza. Spełniają one jednocześnie warunki zakwalifikowania ich do kilku kategorii produktów: leków, żywności i kosmetyków. Te, które w 2009 roku sprzedawane były jako suplementy, a zawierają substancje lecznicze, po 1 stycznia 2010 r. miały zniknąć z rynku. Nie zniknęły.

Sprzedaż dozwolona

- Apteki nadal mogą sprzedawać zarówno leki, jak i suplementy zapewnia Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego. Ministerstwo Zdrowia zdecydowało tylko, że według nowych przepisów środki z pogranicza nie będą już mogły być sprzedawane

jako żywność. Podstawą do selekcji miałyby być zamieszczona na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych lista substancji roślinnych, które mogą być stosowane w lekach, i takich, które mogą się znaleźć w suplementach.

Niepotrzebne koszty

Producenci suplementów twierdzą jednak, że ich produkty już raz przechodziły weryfikację. O co chodzi? Żeby zarejestrować preparat jako lek, producent musi poddać go długotrwałym i kosztownym badaniom. Wprowadzenie na rynek suplementu diety jest znacznie tańsze.

Jak przyznają w rozmowie z DGP urzędnicy, z tego powodu dochodzi do nadużyć. Powód - koncernom farmaceutycznym nie opłaca się uzyskiwać kosztownych badań niezbędnych do wpisania na listę leków i wybierają drogę na skróty, czyli faktycznie



sprzedają leki pod postacią suplementów. Zdaniem inspekcji sanitarnej - W 20 proc. przypadków mamy wątpliwości, czy suplement nie powinien być zarejestrowany jako lek - mówił Jan Bondar, rzecznik Głównego Inspektora Sanitarnego.

Według szacunków firm monitorujących rynek farmaceutyczny już co najmniej połowa artykułów sprzedawanych w aptekach to suplementy diety. Z szacunków wynika, że w 2009 roku Polacy wydali na suplementy 1,9 mld zł. To kilkunastoprocentowy wzrost w porównaniu z 2008 rokiem.

Źródło: pharmainfo za Dziennik Gazeta Prawna

