



Методы производства пеллет

Термин «пеллета» используется в различных отраслях промышленности и несет различную смысловую нагрузку. В фармацевтической промышленности пеллетами называют сыпучие сферообразные частицы, произведенные посредством агломерации тонких порошков или гранул с использованием соответствующего процессного оборудования. Этот термин был введен в 70-х годах прошлого столетия в фармацевтической промышленности в контексте мультипартикулярных систем доставки, которые имеют ряд преимуществ перед монопартикулярными [1]. Данная тема раскрывалась на страницах нашего журнала ранее [2, 3]

Валентин Могилюк,
Valentyn.Mohylyuk@gmail.com

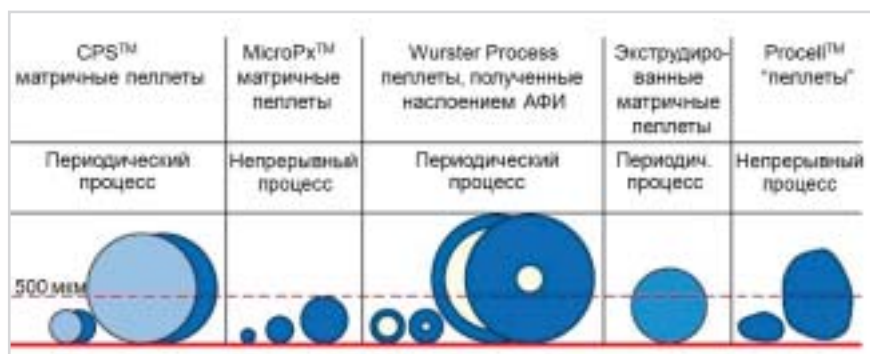


Рис. 1. Схематическая иллюстрация возможностей производства матричных и мембранных пеллет при использовании технологий, предлагаемых компанией Glatt (Германия)

Пеллеты обеспечивают высокую гибкость при проектировании и разработке пероральных лекарственных форм. Пеллеты могут быть разделены на желаемые дозы без изменения состава и технологии производства, а также могут быть смешаны с другими пеллетами для доставки несовместимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) одновременно. Также пеллеты могут быть использованы для обеспечения различных профилей высвобождения АФИ в одних и тех же или различных отделах пищеварительного тракта (ПТ). Помимо этого перорально принятые пеллеты свободно распространяются в ПТ, увеличивая абсорбцию АФИ и уменьшая местные раздражения слизистой, а также снижают внутри- и межпациентную вариабельность [1].

Существующие подходы к производству систем доставки крупноблочно можно разделить на три группы: мембранные системы – АФИ инкапсулирован внутри полупроницаемой мембраны, которая контролирует

его высвобождение; *матричные системы* – АФИ растворен или диспергирован в матрице; *гибридные системы*, в которых скомбинированы матричная и мембранная системы. При помощи пеллет можно реализовать все три подхода [4].

Принимая во внимание существенные преимущества мультипартикулярных систем перед монопартикулярными, научное сообщество сконцентрировало свое внимание на разработке новых методов и подходов к производству пеллет, а также на оптимизации существующих. Наиболее часто используемыми и интенсивно исследуемыми процессами производства пеллет являются метод наслоения, а также экструзия-сферонизация (рис. 1) [1, 5].

Как правило, размер пеллет находится в диапазоне 100 мкм – 2 мм. Пеллеты, имеющие размер частиц менее 500 мкм, дополнительно применяют в пероральных суспензиях, поскольку они не оставляют ощущения «песка во рту». Получить пеллеты размером менее 500 мкм с помощью метода экструзии-сферонизации не представляется возможным (рис. 1).

Наслоение порошков подразумевает нанесение последовательных слоев сухого АФИ и / или вспомогательного вещества на ядра с использованием связующего раствора. Исходя из этого, для реализации такого метода производства необходимо оборудование с неперфорированными сплошными стенками. Примером такого оборудования могут служить установки для нанесения покрытий GS P / RA производства компании IMA (Италия) [6].

Наслоение растворов / суспензий предполагает нанесение последовательных слоев раствора / суспензии АФИ и связующего вещества на ядра. В качестве ядер могут быть использованы сахарные сферы (Non-pareil; non-pareil seeds; Nu-Core; Nu-Pareil PG; sacchari sphaerae; sugar seeds; Suglets), сферы микрокристаллической целлюлозы (Celphere, Cellets, Espheres EM) или матричные

пеллеты, полученные с помощью другого метода [6 – 8]. Для его реализации, как правило, используются установки для нанесения покрытий в псевдооживленном слое (рис. 2) [9, 10].

Метод производства пеллет с помощью экструзии-сферонизации – многостадийный процесс, включающий в себя последовательные стадии смешивания сухих компонентов, влажную грануляцию, экструзию, сферонизацию (рис. 3), сушку и просеивание [11, 12].

На первой стадии АФИ и вспомогательные вещества смешивают в подходящем смесителе. Влажная грануляция является следующей стадией, целью которой – преобразование сухой смеси в пластичную массу, которую можно легко экструдировать. Стадия экструзии представляет собой продавливание пластичной массы через калибровочную сетку / пластину. На

следующей стадии экструдат подвергают фрагментации и сферонизации, для чего его помещают на специальные релыефные вращающиеся тарелки, на которых он разбивается на более короткие цилиндры, принимающие при дальнейшей обработке на вращающихся тарелках близкую к сферической форму. Полученные на предварительной стадии округлые частицы передаются на стадию сушки, а после нее – на стадию просеивания / фракционирования, где отделяется целевая фракция. Полученные таким образом пеллеты можно использовать в качестве стартовых ядер в методе наслоения порошков и растворов / суспензий [11, 12].

Стадии смешивания и влажной грануляции, как правило, осуществляются в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига [13]. Также есть оборудование, в котором стадии влаж-



Рис. 2. Оборудование компании GEA (Германия):
А) лабораторная установка псевдооживленного слоя AirConnect™;
В) промышленная установка PRECISION-COATER™



Рис. 3. Схематическая иллюстрация преобразования экструдированного материала в пеллеты [адаптировано с сайта компании Glatt (Германия)]

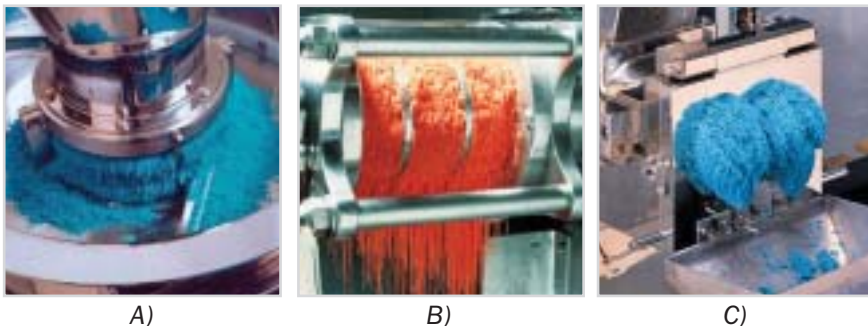


Рис. 4. Экструдеры различного типа (LCI Corporation, США): А) двухшнековый Twin Dome Granulator TDG-80G; В) радиальный Xtruder™ EXDS-60G; С) Basket Granulator BR-200G



Рис. 5. Сферонизатор QJ-400TG Marumerizer (LCI Corporation, США)

ной грануляции и экструзии совмещены. Существуют различные типы экструдеров (рис. 4), которые отличаются конструкцией и силой продавливания пластичной массы через калибровочные отверстия. Сила продавливания влияет на плотность и пористость экструдата, которые, в свою очередь, оказывают влияние на свойство пеллет и готового продукта. В качестве примера компаний-производителей экструдеров можно привести LCI Corporation (США), Caleva Process Solutions Ltd (Великобритания) и GEA (Германия).

Как правило, на производстве сферонизаторов специализируются те же компании, которые производят экструдеры (рис. 5). Существует оборудование, при помощи которого можно реализовать как экструзию, так и сферонизацию, например, QJ-700TWG Twin Bowl Marumerizer (LCI Corporation, США).

Сушка пеллет, полученных на стадии сферонизации, в зависимости от продукта может быть реализована на различных сушилках – от полочных до псевдооживленных. Последующее просеивание сухих пеллет пре-

следует цель отделения целевой фракции пеллет, а также устранение их слипшихся в агломераты частиц и осколков.

Существуют примеры производства пеллет при помощи влажной грануляции в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига, однако диапазон размеров частиц, получаемый таким образом, гораздо шире, чем при использовании метода экструзии-сферонизации.

Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига можно также использовать для пеллетизации посредством плавления. В смеситель-гранулятор помещают порошок АФИ, вспомогательные вещества, а низкоплавкое вспомогательное вещество вводят либо в виде расплавленного расплава, либо в виде порошка. В последнем случае к стенкам смесителя-гранулятора при перемешивании подводится тепло, которое позволяет в пристеночном пространстве расплавить низкоплавкий компонент, а лопасти смесителя-гранулятора за счет перемешивания перемещают частицы по емкости и придают им округлую форму [14 – 16].



Рис. 6. Пара шнеков производства компании Harden Industries Ltd (Китай)



Рис. 7. Двухшнековый экструдер ZSE 50 HP-PH производства компании Leistritz Extrusionstechnik GmbH (Германия)

Пеллетизация посредством плавления может быть также реализована с использованием экструдеров [16 – 21]. Наибольшую популярность в фармацевтической отрасли получили двухшнековые экструдеры, в которых пара шнеков спроектирована таким образом, чтобы обеспечить последовательно подачу и смешивание компонентов, плавление, диспергирование, гомогенизацию, дегазацию и выталкивание экструдата (рис. 6, 7). В оборудовании также может быть предусмотрена возможность дополнительного введения компонентов после определенных этапов перемещения материала по экструдеру.

Другие методы производства пеллет имеют ограниченное применение или до сих пор находятся на стадии разработки. К таким можно отнести: метод распылительной сушки и метод рас-

пыления-охлаждения расплавов [22]; метод роликового компактирования [23, 24]; метод формирования сферических частиц с использованием газов в сверх-

критическом состоянии [25]; криопеллетизацию [26] и др.

Благодаря преимуществам мультипартикулярных систем и пеллет, в частности перед три-

виальными таблетками и капсулами, продолжают развиваться и оптимизация методов производства пеллет, а также оборудования для их выпуска. ■

Литература:

- Ghebre-Sellassie I., Knoch A., Pelletization Techniques // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. – New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2007. – P. 2651 – 2661.
- Могилюк В. Мультипартикулярные таблетки // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 2 (43). – С. 36 – 39.
- Могилюк В. Рынок систем доставки АФИ // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – № 5 (40). – С. 38 – 40.
- Lee P.I., Li J.-X. Evolution of Oral Controlled Release Dosage Forms / Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Son, Inc., 2010. – P. 21 – 32.
- Summers M., Aulton M. Granulation / Pharmaceuticals: The Science of Dosage Form Design. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002. – P. 369 – 378.
- Mukherji G., Wilson C.G. Enteric Coating for Colonic Delivery / Modified-Release Drug Delivery Technology. – Basel: Marcel Dekker, Inc, 2003. – P. 223 – 232.
- Teng Y., Qiu Z. Fluid Bed Coating and Granulation for Controlled Release Delivery / Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Son, Inc., 2010. – P. 115 – 128.
- Dulin W. Oral Targeted Drug Delivery Systems: Enteric Coating / Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice // Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Son, Inc., 2010. – P. 205 – 224.
- Могилюк В. Краткий обзор применимых в промышленности технологий нанесения оболочек для твердых пероральных лекарственных форм // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 6 (47). – С. 38 – 41.
- Могилюк В., Резцов Е. Практические аспекты трансфера технологии производства таблеток: влажная грануляция в псевдооживленном слое // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 5 (22). – С. 84 – 88.
- Mehta K.A., Rekhi G.S., Parikh D.M. Extrusion-Spherionization as a Granulation Technique / Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd ed. – Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis Group, LLC, 2005. – P. 333 – 360.
- Ercoboni D.F. Extrusion-Spherionization / Pharmaceutical Extrusion Technology. – New York, USA: Marcel Dekker, Inc, 2003. – P. 249 – 289.
- Могилюк В. Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига в производстве твердых лекарственных форм, разработке и масштабировании // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 2 (49). – С. 30 – 33.
- Seo A., Schaefer T. Melt agglomeration with polyethylene glycol beads at a low impeller speed in a high shear mixer / A. Seo, T. Schaefer // Biopharmaceutics. – 2001. – Vol. 52, N 3. – P. 315 – 325.
- Wong T.W., Cheong W.S., Heng P.W.S. Melt Granulation and Pelletization / Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd ed. – Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis Group, LLC, 2005. – P. 385 – 406.
- Schaefer T. Pelletisation with Meltable Binders / T. Schaefer // Bulletin Technique Gattefosse. – 2004. – N. 97. – P. 113 – 130.
- Case C.C. Melt Pelletization / Pharmaceutical Extrusion Technology. – New York, USA: Marcel Dekker, Inc, 2003. – P. 155 – 165.
- Dyar S.C., Mollan M., Ghebre-Sellassie I. Melt-Extruded Particulate Dispersions / Pharmaceutical Extrusion Technology. – New York, USA: Marcel Dekker, Inc, 2003. – P. 235 – 248.
- Young C.R., Koleng J.J., McGinity J.W. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spherionization process / C.R. Young, J.J. Koleng, J.W. McGinity // International Journal of Pharmaceutics. – 2002. – Vol. 242, N. 1 – 2. – P. 87 – 92.
- Karl M., Schonherr M. Preparation of solid solutions and dispersions // Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers: Solubilizer Compendium. – Lampertheim, Germany: BASF SE Pharma Ingredients & Services, 2011. – P. 31 – 45.
- Kolter K., Karl M., Gryczke A. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers: Extrusion Compendium, 2nd ed. – Ludwigshafen, Germany: BASF SE Pharma Ingredients & Services, 2012.
- Могилюк В. Распылительная сушка, распыление-охлаждение расплавов и форсунки, используемые для целенаправленного формирования частиц // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 4 (51). – С. 104 – 108.
- Могилюк В. Роликовое компактирование в производстве и разработке твердых лекарственных форм. Влияние давления роликового компактирования на фармакотерапевтические свойства таблеток парацетама // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 3 (50). – С. 88 – 94.
- Miller R.W. Roller Compaction Technology / Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd ed. – Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis Group, LLC, 2005. – P. 159 – 190.
- Могилюк В., Добровольный А. Сверхкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 1 (48). – С. 62 – 68.
- Erber M., Lee G. Production and Characterization of Rapidly Dissolving Cryopellets / M. Erber, G. Lee // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2015. Vol. 104, N. 5. – P. 1668 – 1676.