

На пути к идеальной сфере

Возрождение интереса к пеллетам стимулирует технологические инновации



В последние годы наблюдается растущий интерес к использованию пеллет. Связанные с ними новые технологии очень популярны в фармацевтической отрасли – ведь они открывают возможности для обхода преград, установленных патентными правами на активные фармацевтические субстанции (АФС). Какие же технологии вызывают наибольший интерес?

Пеллеты – наиболее универсальная из всех твердых лекарственных форм, занимающая место где-то посередине между порошками и гранулятами. Пеллеты позволяют сделать горькое лекарство более приятным на вкус и даже способны пробудить в ребенке любопытство и интерес, если

разработчик творчески подойдет к разработке их формы. Хорошо известный пример – пластиковые трубочки Xstraw, по форме напоминающие соломинки для коктейля и наполненные пеллетами АФС. Такие трубочки облегчают прием лекарств с водой не только детям, но и пожилым людям. Настоящий всплеск интереса вызвали пеллеты в таблетках – гибриды, сочетающих в себе все преимущества обеих лекарственных форм. Пионером создания таких форм, ныне известных как таблетки из микрокапсул (Multiple Unit Pellet Systems – MUPS), выступила в 1999 г. англо-шведская фармацевтическая компания Astra Zeneca. Ее новаторская разработка – оме-

празол (ингибитор протонной помпы) в виде микропеллет, спрессованных в таблетки с быстрым высвобождением АФС, была в свое время отмечена премией. Такие продукты, как MUPS и Xstraw, являются результатом того импульса, который получило развитие пеллет в последние годы.

«Новые вспомогательные вещества и покрытия для препаратов, а также сложные технологии их производства позволяют, с одной стороны, продлить срок патентной защиты АФС, а с другой – повысить привлекательность лекарственных форм для потребителя», – говорит **Кlaus Мёллер**, руководитель отдела развития бизнеса в г. Бинцене (Германия).

Обзор способов получения пеллет			
Метод	Технология	Характеристика пеллет	Область применения
Послойное пеллетирование / нанесение покрытия	Различные варианты технологии с использованием псевдооживленного слоя (например, процесс Wurster и распыление сбоку)	Сферические пеллеты одинакового размера с низким или средним содержанием АФС, однородным функциональным покрытием и высокой равномерностью состава	Применяют в случаях, когда необходимы стойкость к воздействию желудочного сока, замедленное и контролируемое высвобождение АФС, а также маскировка вкуса. Также используют в производстве капсул, трубочек Xstraw, пакетиков «саше», батончиков, таблеток MUPS
Порошковые покрытия	Пеллетизация в псевдооживленном слое с использованием конического ротора	Сферические пеллеты одинакового размера с высоким содержанием и равномерным распределением АФС; особо рекомендованы для АФС, которые боятся влаги	Предназначены для дальнейшей обработки в целях придания стойкости к воздействию желудочного сока и способности к замедленному контролируемому высвобождению АФС
Прямая пеллетизация	Различные варианты технологии псевдооживленного слоя, в частности MicroPх, ProCell и PCS	Сферические пеллеты с высоким содержанием АФС; размер пеллет – от 100 до 400 мкм, узкий гранулометрический состав, 90 – 95 % АФС распределено в пеллетах с высокой равномерностью	MUPS, ородисперсные таблетки, капсулы, Xstraw, пакетики «саше», батончики
Экструзия / сферонизация	Барабанные грануляторы и сферонизаторы	Сферические пеллеты с низким или высоким содержанием АФС; размер пеллет – от 0,5 до 2 мм, низкая пористость, равномерное распределение АФС	Предназначены для дальнейшей обработки в целях придания стойкости к воздействию желудочного сока и способности к замедленному контролируемому высвобождению АФС

Количество ежегодно регистрируемых патентов, основанных на применении пеллет, увеличивается экспоненциально и будет увеличиваться, не снижая темпа. По данным исследования, проведенного компанией IMS Health, рынок твердых лекарственных форм ежегодно растет на 6 – 8 %. Эта тенденция подтверждается и количеством препаратов, одобренных FDA: в 2015 г. более половины из них пришлось на твердые лекарственные формы.

Немного подробностей

Согласно определению, предложенному гуру фармацевтов профессором **Питером Кляйнбудде**, пеллеты представляют собой «изометрический агломерат частиц порошка, имеющий форму, близкую к сферической или цилиндрической» и являются настоящей находкой для перфекциониста. Чем более правильную сферическую форму и гладкую поверхность имеют пеллеты, тем они лучше соответствуют своему назначению. Специалисты из от-

дела фармацевтических услуг компании Glatt – производителя фармацевтического оборудования – в течение ряда лет занимались активным поиском решения этой задачи. Существует два основных способа изготовления пеллет, содержащих АФС. Первый – прямая пеллетизация, заключающаяся в формировании матричной структуры из АФС и вспомогательного вещества, имеющих форму порошка. Второй способ заключается в послойном формировании пеллет в установке с боковым распылением или в модуле Wurster. При этом слои АФС наносятся на ядро из сахара или микрокристаллической целлюлозы. Любопытный вариант технологии изготовления пеллет с матричной структурой – их формирование из влажной массы в барабанном грануляторе с последующим приданием пеллетам сферической формы в сферонизаторе. **Клаус Мёллер** поясняет: «Получение гранулята из влажной массы с последующей сферонизацией и сушкой теперь может осуществляться как непрерывный процесс». На полученные таким образом пеллеты из АФС может быть нанесено функциональное покрытие, затем пеллеты смешиваются со вспомогательным веществом и из полученной смеси формуется таблетки MUPS. На этом этапе важно избежать самопроизвольного разделения компонентов смеси, а также разрушения таблетки в ходе прессования.

Компания Glatt располагает всеми технологиями изготовления гранул и пеллет и в течение нескольких последних лет разработала дополнительные методы тонкого регулирования параметров пеллетизации, а также открыла ряд новых интересных возможностей управления жизненным циклом АФС.

Завершающие штрихи

В чем же разница между процессами изготовления гранул и пеллет? С точки зрения фармацевти-

ческого производства обе эти технологии тесно связаны между собой; различие заключается лишь во внешнем виде получаемых частиц. Идеальной формой для пеллет является сфера. Обе технологии имеют ряд общих черт. Как поясняет **Клаус Мёллер**, «... оборудование с псевдооживленным слоем может быть использовано для изготовления как гранул, так и пеллет. По желанию заказчика мы можем скомпоновать установку псевдооживленного слоя таким образом, чтобы обеспечить непрерывное изготовление пеллет. В случае необходимости могут быть добавлены технологические модули, обеспечивающие прямую пеллетизацию с использованием конического ротора, а также формирование слоев АФС, нанесение покрытия на пеллеты (модуль Wurster) и сушку влажного гранулята». Технология Wurster находит практическое применение уже в течение многих лет. Она включает в себя напыление жидкой АФС на исходные ядра пеллет либо нанесение функционального покрытия на пеллеты. Распыление осуществляется из форсунки, расположенной в нижней установке псевдооживления. «Данная технология обеспечивает высо-

кую стабильность результатов, чем объясняется ее популярность среди пользователей», – подчеркивает **Клаус Мёллер**. Следует, однако, отметить, что данная технология требует существенных затрат времени – в зависимости от рецептуры продукта обработка может занять от 8 до 10 часов. Опыт и знания специалистов позволяют оптимизировать технологию с точки зрения эффективности и затрат времени. Кроме того, **Клаус Мёллер** рекомендует заблаговременно привлекать экспертов для поддержки разработки рецептуры пеллет и процесса производства: «Это позволит с самого начала избежать ошибок, оптимизировать продолжительность процесса и производственные затраты».

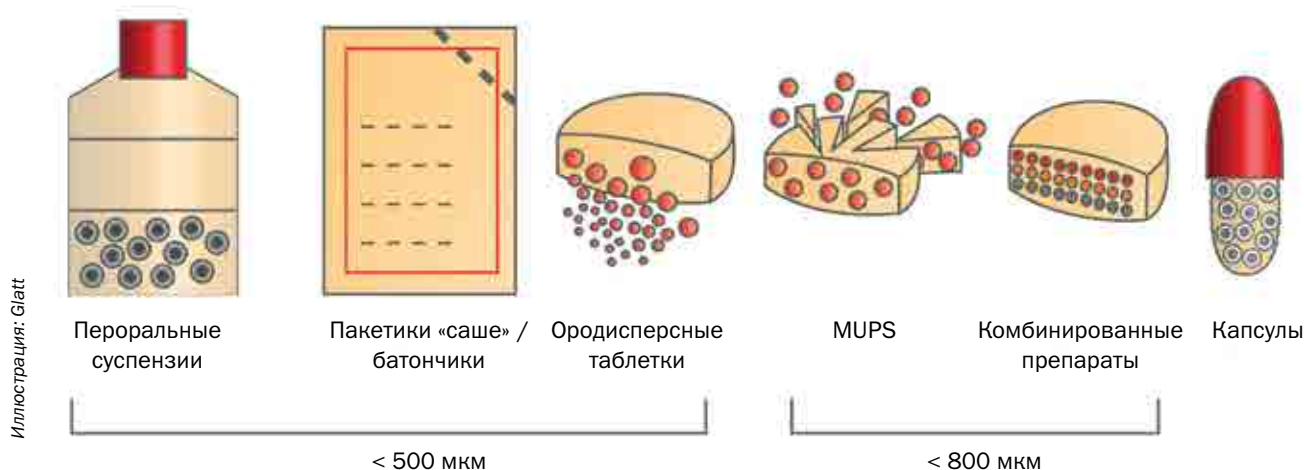
Микропеллеты и многое другое

Инженеры-проектировщики компании Glatt показали, как можно усовершенствовать, казалось бы, хорошо отработанный процесс, предложив технологию MicroPх для агломерации в псевдооживленном слое. Суть новинки, до мелочей продуманной в лабораториях в Бинцене, состоит в том, что в ходе непрерывного процесса жидкие АФС и вспомогательное вещество распыляются и теряют влагу в ходе сушки в псевдооживленном

слое, превращаясь в чрезвычайно мелкодисперсный порошок, из которого в процессе агломерации образуются мелкие первичные частицы. Затем из этих частиц послойно выращиваются микропеллеты, достигая нужного размера. Основой данной технологии является зигзагообразный сепаратор, в котором непрерывно отсеиваются частицы требуемого размера, а более мелкие частицы возвращаются в рабочую камеру, где продолжают расти. **Клаус Мёллер** поясняет: «В ходе данного процесса получают пеллеты с высоким содержанием АФС размером 100 – 400 мкм с узким гранулометрическим составом. 90 – 95 % АФС распределено в продукте с высокой равномерностью. Это означает, что удалось избавиться от важного ограничения: на протяжении многих лет размер капсулы, наполненной гранулами, заметно превосходил размер таблетки, содержащей аналогичное лекарство в той же дозе. И, разумеется, такую капсулу было значительно сложнее проглотить. Использование микрокапсулирования позволяет превратить неприятное на вкус лекарство в лишенные вкуса микрочастицы. Микропеллеты также могут быть спрессованы в MUPS или ородисперсные таблет-

Из пеллет и микропеллет можно получить самые разные изделия

Изделия из пеллет и микропеллет



ки. Высокая популярность технологии MicroP_x у фармацевтических компаний объясняется еще и тем, что она позволяет внедрять абсолютно новые рецептуры, законным способом обходя ограничения, налагаемые патентной защитой. Экспертам-технологам также удалось раскрыть секрет идеальных пеллет – решение этой проблемы состоит в использовании технологии Complex Perfect Spheres (CPS), позволяющей получать пеллеты и микропеллеты идеальной сферической формы. Это усовершенствованный вариант технологии псевдооживленного слоя с использованием конического ротора, где осуществляется прямая пеллетизация. В результате получают пеллеты и микропеллеты правильной сферической формы с требуемым качеством поверхности и заданными функциональными характеристиками. В отличие от классической роторной технологии данный метод предполагает использование вращающегося диска слегка конической формы, который направляет поток частиц и обеспечивает завершение формирования пеллет в заданный момент. В итоге создаются абсолютно сферические пеллеты со строго заданным диапазоном размеров от 100 до 1500 мкм и равномерной гранулометрией. Компания Glatt применяет данную технологию для получения частиц микрокристаллической целлюлозы, используемых в качестве ядер для пеллет, а также в модулях Wurster, таким образом завершая рецептурный цикл. ■



www.glatt.com
info.we@glatt.com

Экспериментальная площадка для фармацевтической отрасли

Краткое интервью с Клаусом Мёллером, руководителем отдела развития бизнеса и маркетинга компании Glatt



– Осенью прошлого года в Бинцене открылся новый инновационный центр. Что он предлагает заказчикам?

– Мы предлагаем оборудованную по последнему слову техники экспериментальную площадку размером 7000 м², где наши заказчики могут опробовать современные периодические и непрерывные технологические процессы в среде, не ограниченной требованиями GMP. Конфигурация оборудования может быть изменена в широких пределах для получения гранул и пеллет, а также для нанесения покрытий в лабораторном или промышленном объеме с массой партии продукта до 150 кг. Другая применяемая здесь новинка – полностью автоматизированная технологическая установка MODCOS, осуществляющая полный цикл обработки порошковых материалов до получения готовых таблеток. Мы также предлагаем широкий ассортимент технологических модулей, из которых может

быть выстроена полностью автоматизированная производственная линия. Здесь могут параллельно осуществляться до шести технологических процессов.

– В чем наиболее яркая особенность нового центра?

– Это сочетание опыта и знаний в области разработки рецептур и технологий, открывающее перед новым инновационным центром широкие возможности для изготовления клинических образцов, которые отвечают требованиям GMP, а также предоставляющее целый ряд услуг, которые, насколько нам известно, являются уникальными. Наш технический потенциал позволяет постепенно наращивать масштаб производства от лабораторного до промышленного со строгим соблюдением требований GMP. Это дает возможность оказывать заказчикам помощь на всех этапах – от исходной идеи до вывода готового продукта на рынок.

– Какие конкретно проблемы новый инновационный центр помогает решать заказчику?

– Разработка технологий и рецептур отрывает перед заказчиком широкие творческие перспективы, но одновременно ставит перед ним серьезные задачи. Мы специализируемся на разработке твердых лекарственных форм, особое внимание уделяя комплексным препаратам, и имеем обширный опыт работы с многоэлементными лекарственными формами. Поэтому заказчики нередко обращаются к нам не только с проблемами разработки технологий, но и по вопросам официальной регистрации своих изделий. ■