

Таблетирование пеллет с покрытием: современные технологии и новые вызовы

Цель

Путем представления основных характеристик пеллет, технологии производства и анализа потенциальных проблем, связанных с различными типами пеллет, доказать, что таблетированная форма лекарственного средства, в состав которого входят пеллеты, является продуктом более высокой технической сложности.

Предисловие

Пероральные препараты в различных вариациях и исполнениях – важная составляющая фармацевтического рынка. Условно их можно разделить на две большие группы: цельный, единичный продукт и продукт, в который входит ряд единичных функциональных компонентов, образующих многокомпонентную систему. К такой многокомпонентной системе принадлежат таблетированные пеллеты – Multiple-Unit-Pellet System (MUPS), или же многокомпонентная система пеллет. Данная форма лекарственного средства имеет множество преимуществ:

- Равномерно распределяется в пищеварительном тракте.
- Улучшает биодоступность препарата.
- Уменьшает выраженность побочных реакций.
- Недостатки при производстве отдельных гранул практически не влияют на общий терапевтический эффект.
- Опорожнение желудка оказывает меньшее воздействие, что снижает влияние индивидуальных различий, обусловленных приемом пищи.

С учетом вышеупомянутых преимуществ на рынок выходит все больше и больше MUPS-продуктов. Учитывая сложности их производства, в большинстве случаев MUPS выпускают в форме капсул. Таблетированные формы являются менее

популярными и сегодня на рынке представлены:

Наименование	Владелец	МНН
Nexium	AstraZeneca AB	Esomeprazole Magnesium
Losec MUPS	AstraZeneca AB	Omeprazole
Prevacid SoluTab	Takeda	Lansoprazole
Betaloc	AstraZeneca AB	Metoprolol Succinate

В статье на практическом примере рассмотрена технология прессования пеллет в разрезе основных этапов: типы ядер гранул и их приготовление, технология нанесения покрытия на гранулы, технология прессования гранул.

Основная часть

1. Представление технологии производства пеллет

1.1. Технология экструзионной сферонизации. Экструзионная сферонизация – довольно распространенная технология производства пеллет. Ее преимуществами являются большая разовая загрузка субстанций и высокая эффективность производства, однако данной технологии присущи и недостатки:

- Большое количество этапов: влажное гранулирование, экструзия полос, разрезание на мелкие сегменты, сферонизация, сушка, просеивание, нанесение покрытия.
- Плохая повторяемость.
- Низкая доходность.
- Неправильная форма пеллет.
- Высокая температура, что исключает возможность использования для термолabile субстанций.

Примером продукта, изготавливаемого путем экструзионной сферонизации, является Losec – энтеросолюбильные капсулы омепразола.

1.2. Загрузка субстанции по технологии пустых гранул (технология нанесения покрытия в псевдооживленном

слое). Технология загрузки (нанесения) АФИ на пустые ядра-гранулы также является распространенной техникой для производства пеллет. Ее основные характеристики:

- Простое производственное оборудование – достаточно одного гранулятора с псевдооживленным слоем.
- Удобство для производства различных пеллет с разной скоростью высвобождения.
- Хорошая воспроизводимость.
- Наличие многих типов и размеров пустых ядер.

Данная технология является, пожалуй, самой популярной на сегодня, так как процесс хорошо воспроизводим и соответственно возникает гораздо меньше проблем в отношении контроля качества конечного продукта. Однако у этой технологии также есть некоторые недостатки, такие как относительно небольшая загрузка сырья и длительный технологический цикл.

2. Потенциальные проблемы, возникающие при производстве пеллет

2.1. Проблемы, связанные с составными продуктами.

Зачастую проблемы при производстве пеллет заключаются либо в выборе ядра пеллеты, либо в особенностях самой субстанции.

2.1.1. Ядро пеллеты. Основные моменты:

- Чем больше размер частиц, тем ниже риск негативного влияния статического электричества и адгезии, а также более плавный ход процесса.
- Чем больше размер частиц, тем меньше удельная поверхность и меньше требуется материала покрытия.
- Чем уже гранулометрический состав, тем лучше однородность и воспроизводимость покрытия.

2.1.2. АФИ. Микронизированные субстанции (менее 10 мк) либо же субстанции с большим размером частиц могут сделать поверхность пеллет шероховатой, что будет негативно влиять на последующее покрытие для обеспечения модифицированного высвобождения.

2.2. Проблемы, связанные с оборудованием.

Из-за длительного производственного цикла к оборудованию предъявляются чрезвычайно высокие требования, в основном в следующих аспектах:

- Точная система контроля влажности: осушение и увлажнение.
- Стабильность при длительной эксплуатации: например, возможность поддерживать бесперебойный расход подаваемой жидкости.
- Взрывобезопасность: в состав большинства покрытий входят органические растворители.
- Колебание параметров оборудования должно быть минимальным.

2.3. Часто задаваемые вопросы и популярные решения.

2.3.1. Что делать при наличии электростатики или адгезии? Предлагаемое решение:

- Адаптировать к покрытию систему(ы) органических растворителей.
- Повысить контроль влажности приточного воздуха, подобрав оптимальные показатели.
- Уменьшить процент нерастворимых частиц жидкого покрытия.
- Добавить лубрикант.

2.3.2. Засорение пистолета-распылителя.

- Перед использованием отфильтровать материалы через сито с 80 меш.

- Использовать сопло большего размера.
- Хорошо очистить распылительные трубки до перехода на другую смесь после завершения использования текущего раствора.

2.3.3. Плохая флюидизация:

- Заменить нижнюю пластину распределения воздуха.
- При наличии адгезии материала уменьшить скорость распыления.
- Недостаточный объем воздуха или засорение рукавного фильтра.

2.3.4. Значительные вариации от партии к партии (недостаточная воспроизводимость производственного цикла):

- Большая разница в размере частиц АФИ или пустого ядра гранул.
- Разница в составах материалов для покрытия.
- Нестабильное состояние процесса распыления или пульсирующее распыление.

3. Проблемы процесса таблетирования пеллет с покрытием

3.1. Рекомендации в отношении таблетирования неактивных ингредиентов. Основное внимание следует уделить равномерности смешивания с пеллетами и уменьшению их повреждения, поэтому неактивные ингредиенты должны обладать такими свойствами:

- Хорошая сыпучесть.
- Правильный размер частиц, низкий риск расслоения после смешивания с пеллетами.
- Отличная сжимаемость.
- Отсутствие влияния на высвобождение пеллет после прессования.

Самыми распространенными наполнителями являются микрокристаллическая целлюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, а дезинтеграторами – кросповидон и натрия кроскармеллоза.

3.2. Проблемы и решения при сжатии таблеток. Поскольку свойства пеллет и наполнителей для таблетирования различаются, повторное наслаивание материалов и разрушение гранул являются проблемами, которые требуют особого внимания

в процессе таблетирования. Чтобы снизить или избежать этого риска, важно оптимизировать и улучшить следующие аспекты:

3.2.1. Стратегии улучшения однородности:

- Использовать буферные материалы с высокой пористостью.
- Уменьшать высоту падения материалов.
- Поддерживать стабильное количество материалов в бункере для таблетирования.
- После смешивания переходить к этапам процесса таблетирования.
- Избегать избыточной вибрации в процессе таблетирования.

3.2.2. Стратегии уменьшения повреждения пеллет:

- Уменьшить размер пеллет.
- Увеличить долю буферных ингредиентов.
- Заложить защитный слой пеллет.
- Полировать трубки для транспортировки материалов и поверхностей контейнеров, а также гребные колеса питателя (или использовать неметаллические гребные колеса).
- Нанести покрытие после процесса таблетирования.

4. Тематическое исследование (конкретный пример)

В исследовании в качестве примера использованы таблетки эзомепразола с энтеросолюбильным покрытием, чтобы проиллюстрировать исследовательские идеи и технические нюансы продуктов в форме прессованных пеллет.

4.1. Референтный препарат:

Бренд: Нексиум (Nexium).

Физические характеристики: розовая, продолговатая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с гравировкой 40 мг на одной стороне и «АЕ1» – на другой.

Масса таблетки: 603 мг.

Размер пеллет: 0,45 – 0,50 мм.

Список вспомогательных веществ: глицерина моностеарат 40 – 55, гипролоза, гипромеллоза, железа оксид, магния стеарат, этилакрилатный сополимер метакриловой кислоты (1:1) с дисперсией 30%,

микрокристаллическая целлюлоза, синтетический парафин, макрогол, полисорбат 80, кросповидон, натрия стеарилфумарат, сахарные шарики, тальк, триэтилцитрат титана диоксида.

4.2. Дизайн непатентованного лекарственного препарата.

4.2.1. Разработка рецептуры пеллет:

- Выбор ядра пеллет: сахарное ядро размером 0,250 – 0,355 мм (45 – 60 меш).
- Ламинированная загрузка лекарственного средства: с использованием вязких материалов для покрытия, в основном гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry).
- Изоляционный слой: материал покрытия, в основном гидроксипропилцеллюлоза (Opadry).
- Защитный слой с использованием энтеросолюбильного покрытия Eudragit L30D-55.

4.2.2. Дизайн таблеточного состава.

4.3. Содержание исследования.

4.3.1. Исследование слоя загрузки лекарственного средства.

Основные цели исследования – изучить влияние соотношения АФИ и материала покрытия, а также определить содержание твердых веществ в различных смесях для покрытия на выход материала:

Чем выше соотношение субстанции к материалу покрытия, тем больше коэффициент использования АФИ и меньше адгезионных материалов; чем выше содержание твердых веществ, тем ниже коэффициент использования АФИ.

4.3.2. Исследование изоляционного слоя. Эффекты изоляционного слоя:

- Модификация поверхности пеллет, содержащих лекарственное средство, и уменьшение количества энтеросолюбильных покрытий.

- Предотвращение контакта между АФИ и материалами с энтеросолюбильным покрытием – защита АФИ от деградации.

В исследовании изучено влияние массы изоляционного слоя на профили высвобождения:

Соотношение АФИ к покрытию	Твердые вещества, %	Выход, %	Доля слипшегося материала (30 меш), %
1:1	20	85,4	3,6
2:1	20	90,1	1,0
3:1	20	90,4	0,9
2:1	15	90,5	0,8
2:1	25	88,6	0,9

Установлено, что увеличение массы изоляционного слоя на 30% и больше не влияет на высвобождение в кислой среде, но замедляет высвобождение в среде с pH 6,8.

4.3.3. Исследование защитного (гастрорезистентного) слоя. Основным объектом исследований было влияние коэффициента увеличения мас-

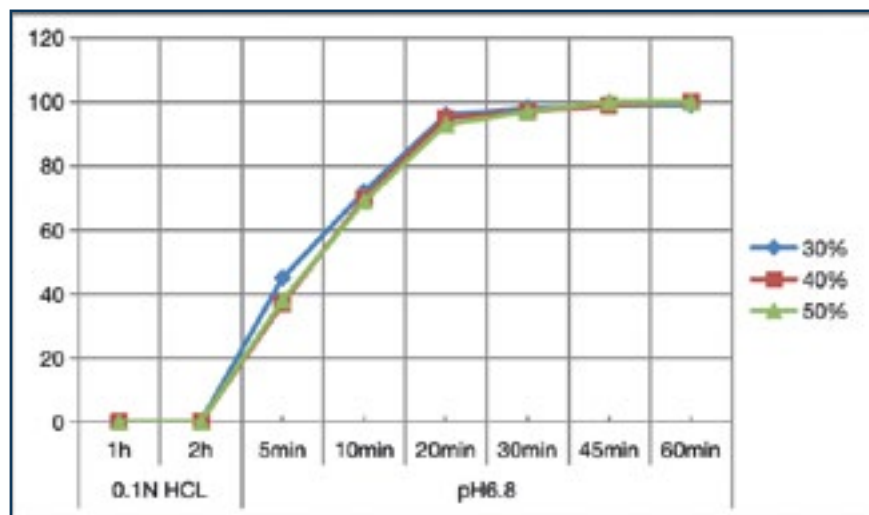
сы энтеросолюбильного слоя на профиль растворения.

Энтеросолюбильный слой не может обеспечить хорошую защиту от среды соляной кислоты (HCl) при значении массы менее 40%: растворение в среде 0,1N HCl увеличива-

ется, а растворение в среде с pH 6,8 составляет менее 100%.

При достижении массы 50% и более скорость растворения в среде с pH 6,8 замедляется по мере увеличения массы.

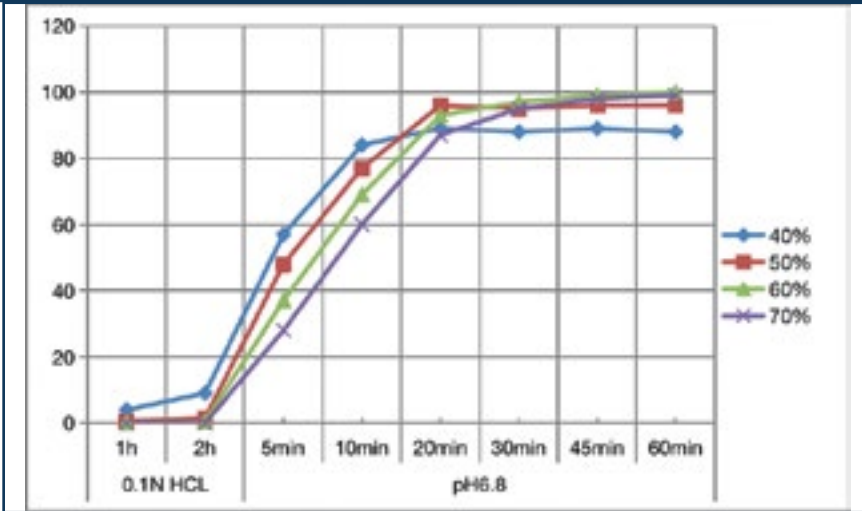
4.3.4. Исследование состава таблеток. Основным объектом изучения было влияние соотношения пеллет к



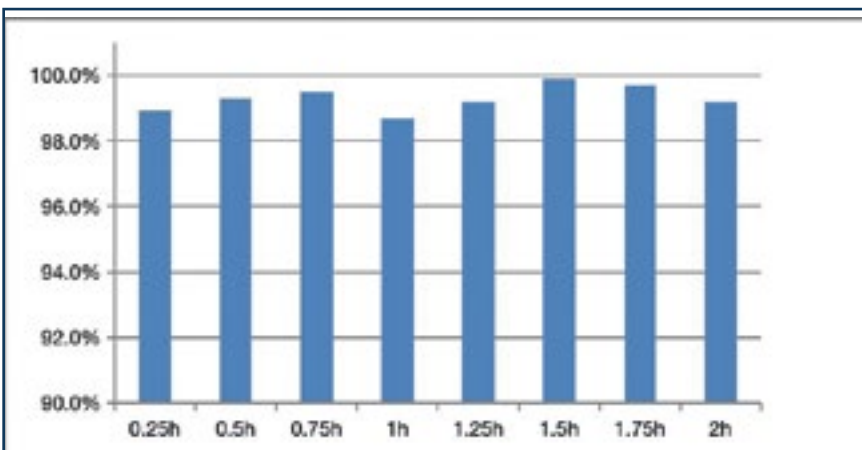
Компонент	Функция
Покрытые оболочкой пеллеты	
Микрокристаллическая целлюлоза	Буфер, наполнитель
Кросповидон	Дезинтегрант
Магния стеарат	Лубрикант
Opadry	Покрытие

вспомогательным веществам на разрушение и расслоение гранул во время прессования таблеток:

По мере уменьшения соотношения наполнителей для таблетирования степень разрушения пеллет во время прессования возрастает



Покрытые оболочкой пеллеты: МКЦ	Высвобождение в 0,1N HCL, %	
	1 ч	2 ч
1:2,5	0,0	0,4
1:2	0,0	0,5
1:1,5	1,2	3,5



Сила прессования, KN	Твердость, N	Рыхлость, %	Высвобождение в 0,1 NCl, %	
			1 ч	2 ч
7	80	0,6	0,0	0,5
10	120	0,3	0,0	0,4
12	140	0,1	0,5	1,5
15	160	0,1	1,8	4,3

(повышается степень высвобождения в HCl).

По соотношению гранулы: МКЦ=1:2 в процессе непрерывно-го таблетирования в течение 2 ч

изменение содержания продукта в объеме введения расслоения отсутствует.

4.3.5. Исследование процесса таблетирования.

По мере повышения давления в процессе таблетирования хрупкость таблетки уменьшается, но при достижении определенного порога дальнейшее возрастание давления увеличивает степень измельчения гранул (степень высвобождения в 0,1N HCl повышается).

Выводы

На выпуск конечного продукта в основном влияет состав покрытия пеллет. Если пеллеты не повреждены, то рецептура и способ таблетирования не оказывают существенного влияния на процесс высвобождения.

Резюме

Несмотря на то что процесс таблетирования пеллет более трудоемкий, нежели изготовление капсульной формы, он имеет ряд преимуществ:

1. Капсулы могут вызывать проблемы при проглатывании, прилипать к дыхательным путям.
2. Желатин в составе капсулы может вызывать аллергические реакции.
3. Таблетированную форму можно делить на несколько приемов.

С учетом потребностей клинического использования и развития технологий на рынке будет появляться все больше продуктов, технологии которых базируются на процессе таблетирования. ■



Контактная информация:

Tianjin Holder Pharmaceutical Technology Co., Ltd.
 KHP, Тяньцзинь, Hengze Industrial Park, строение 6,
 Тел.: +86 222 821 9283
<http://holder-pharm.com/>

Генеральный директор:
Domy Wang
 domywang@holder-pharm.com

Коммерческий директор:
Диана Сальникова
 Тел.: +86 134 2625 5153
 diana@holder-pharm.com

