

GLATT ТЕХНОЛОГИЯ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ ДЛЯ НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЙ И НАСЛАИВАНИЯ ПОРОШКОВ, ПЕЛЛЕТ И МИКРОПЕЛЛЕТ



■ **Др. Анне Эттнер**, фармацевт, уполномоченное лицо, Glatt Pharmaceutical Services, www.glatt.ru

Сокращенный вариант доклада на семинаре «Advanced Coating Workshop» в компании «Biogrund»

Можно с уверенностью утверждать, что в будущем все шире будут применяться мультипартикулярные таблетки MUPS, характерной особенностью которых является распределение АФС по множеству мельчайших частиц (микропеллет, микрокапсул или «минитаблеток»). В отличие от монолитных не распадающихся лекарственных форм, таких как матричные таблетки или пероральные осмотические системы (OROS), которые сохраняют свою структуру в желудочно-кишечном тракте, мультипартикулярные таблетки MUPS состоят из множества индивидуальных микродоз, высвобождение АФС из которых осуществляется по заданной схеме.

Такие лекарственные формы имеют разнообразные достоинства и опции (например, позволяют избежать излишне быстрого высвобождения АФС (т.н. «сброс дозы»), имеют низкую интер- и интраиндивидуальную вариабельность по показателю биодоступности, обеспечивают контролируемое высвобождение АФС). Выпускаться они могут в виде самых различных готовых лекарственных форм (см. Рис. 1).

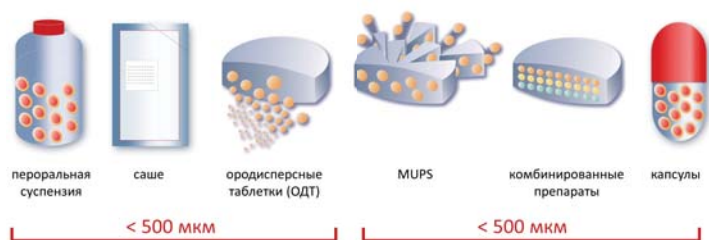


Рис. 1. Лекарственные формы, содержащие пеллеты и микропеллеты

Для изготовления таких микродоз или пеллет широко используется технология послойного нанесения АФС на исходное ядро (например, пеллеты из сахара или целлюлозы). Кроме того, чтобы обеспечить требуемую схему высвобождения АФС, на эти пеллеты последовательно наносится одно или несколько функциональных покрытий. Как альтернатива, функциональное покрытие наносится на пеллеты, полученные методом прямого пеллетирования (с использованием роторной технологии, экструзии с последующей сферонизацией, технологий MicroPх или Procell).

Пеллеты, изготовленные по технологии последовательного нанесения слоев, имеют структуру мембранного типа. В отличие от них, пеллеты, полученные путем прямого пеллетирования, имеют однородную матричную структуру. Возможно также сочетание этих двух структур (см. Рис. 2).

Оптимальным способом нанесения покрытий на очень мелкие частицы, микропеллеты, пеллеты и мини-таблетки является технология **Wurster**. Это технология псевдооживленного слоя, обеспечивающая высокую эффективность нанесения пленочных покрытий. Ее применение позволяет



Рис. 2. Строение пеллет матричного и мембранного типа

с высокой точностью обеспечить заданные свойства фармацевтических продуктов, таких как маскирование вкуса, контролируемое высвобождение или высокую стабильность.

Схема псевдооживления, применяемая в технологии Wurster, обеспечивает высокую степень разделения частиц продукта, на которые через форсунки напыляется жидкое покрытие. Направление распыления совпадает с направлением потока частиц, а подбор соответствующих технологических параметров позволяет в значительной мере снизить риск нежелательной агломерации частиц.

Послойное формирование пеллет или нанесение покрытия предусматривает напыление небольших порций жидкого вещества с незначительными интервалами при обеспечении высокого тепло- и массообмена (см. Рис. 3).

Пока нанесенное в виде капель покрытие полностью не высохнет, частицы, по возможности, не должны соприкасаться. И технология Wurster позволяет выполнить это требование.

Данная технология основана на использовании циркулирующего псевдооживленного слоя в условиях различной интенсивности потока оживающего газа. Благодаря размещению в восходящем потоке газа специального разделительного цилиндра область псевдооживления разделяется на зоны с различной интенсивностью газового потока.

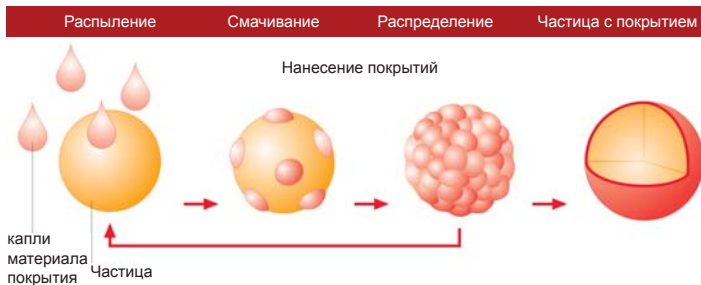


Рис. 3. Схема формирования слоев

В «быстрой» зоне восходящего потока частиц, расположенной ниже верхней кромки разделительного цилиндра, интенсивность газового потока выше, чем в более «медленной» зоне нисходящего потока, что позволяет обеспечить хорошо контролируруемую циркуляцию. В зоне восходящего потока внутри разделительного цилиндра частицы двигаются снизу вверх, а в зоне нисходящего потока они опускаются вниз. Внутри «быстрой» зоны, параллельно потоку частиц, через форсунку распыляется жидкий материал покрытия (см. Рис. 4).



Рис. 4. Расположение форсунки и схема движения восходящего и нисходящего потоков в установке Wurster с распылением снизу

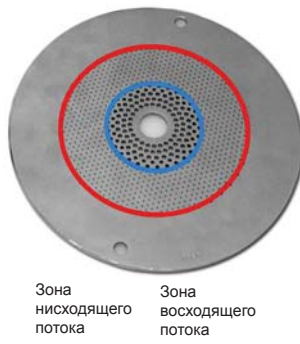


Рис. 5. Газораспределительная пластина установки Wurster

Нисходящий поток – в верхней части рабочей камеры, подхватывает частицы, выносимые через распределительный цилиндр, опуская их в нижнюю часть камеры нисходящего потока, где газораспределительная пластина имеет более мелкую перфорацию. Перфорация рассчитана таким образом, чтобы скорость потока газа была лишь немного выше скорости начала псевдооживления для данного продукта – это позволяет поддерживать частицы в постоянном движении. Благодаря высокой скорости газового потока частицы с уже нанесенным покрытием не попадают в зону распыления.

Перфорация газораспределительной пластины в зоне восходящего потока непосредственно под разделительным цилиндром имеет больший диаметр (см. Рис. 5). В этой зоне, где происходит напыление капель покрытия на частицы, должно быть обеспечено свободное вращение частиц. Скорость потока газа здесь должна быть такой, чтобы частицы не могли опускаться вниз под действием силы тяжести, устойчиво пребывая в состоянии «свободного полета». Турбулентность потока здесь достаточно высока, чтобы обеспечить равномерное распределение мелких и крупных частиц по поперечному сечению.

Регулируя положение разделительного цилиндра по высоте, можно добиться того, чтобы количество частиц в зоне восходящего потока, там, где наносится покрытие, оставалось на стабильном уровне. Это способствует равномерному нанесению покрытия и сводит к минимуму потери жидкого материала.

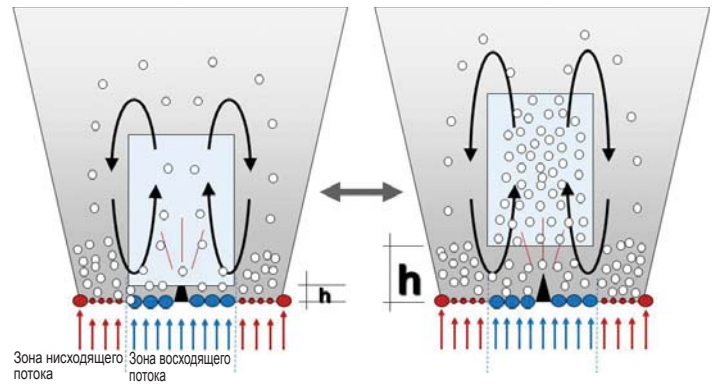


Рис. 6. Зависимость хода процесса от положения разделительного цилиндра

Высота положения разделительного цилиндра в значительной степени зависит от текучести сыпучего материала и, соответственно, гидравлического сопротивления псевдооживленного слоя. Для круглых гранул с идеальной текучестью зазор между газораспределительной пластиной и нижней кромкой разделительного цилиндра может быть относительно небольшим. При обработке менее сыпучего материала зазор необходимо увеличить (см. Рис. 6).

Жидкий материал покрытия распыляется в циркулирующий псевдооживленный слой снизу. В установках с высокоскоростными форсунками предусмотрено наличие защитного кольца вокруг форсунки, охватывающего распыления.

На Рис. 7 схематически показаны факторы, по-разному воздействующие на ход нанесения покрытия и параметры технологии Wurster, а также их взаимное влияние.



Рис. 7. Существенные факторы и технологические параметры при использовании технологии Wurster

Результатом нанесения покрытия на частицы является создание плотного поверхностного слоя, обеспечивающего маскировку вкуса, защиту АФС от воздействия желудочного сока или контролируемое высвобождение активного ингредиента. Для оптимального нанесения покрытия необходимо тщательно согласовать параметры технологии и характеристики оборудования. Правильно подобрав компоненты и параметры работы оборудования (газораспределительную пластину, положение разделительного цилиндра), вы обеспечите оптимальный ход псевдооживления для данного конкретного продукта. Это позволит добиться максимальной гибкости процесса и отличного качества продукции, а применение надежных систем управления и автоматизированный контроль хода технологического процесса поддерживает стабильно высокое качество продукции.