

Pelety

- technologie výroby a využití ve farmakoterapii

doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.

gajdziokj@pharm.muni.cz

Zařazení



- geometricky definované, vysoce **aglomerované** jednotky

- umělá hnojiva, pesticidy, krmiva pro zvířata, poloproducty v hutnickém a keramickém průmyslu, průmyslu zpracujícím polymerní materiály

- **lékové mikroformy**

- z částic složené systémy, aplikované nejčastěji perorálně či parenterálně
- **pelety**, mikrotobolky, nanočástice, liposomy, niozomy, farmakozomy, CD komplexy, atd.

- **léky 2. generace** – řízené uvolňování (CR) – opožděné, prodloužené, pulzní

Pelety

- **sférické** (kulovité) nebo **semisférické** částice
- velikost se pohybuje zpravidla v rozmezí **0,5 – 1,5 (2,0) mm**
- **volně tekoucí** (pohyblivé)



- **poloprodukt** - hotový lék:

- i. tvrdá tobolka** s neobalenými nebo obalenými peletami (univerzálnost x kontrola neporušenosti tobolek)



- i. tablety** slisované z pelet (nižší výrobní náklady x možnost poškození pelet při lisování)



Historie pelet jako LF

- dříve pilulky - větší
- pelety poprvé představila americká farmaceutická společnost „Smith, Kline & French“ v roce 1952 pod názvem „Spansules“
 - design přípravku ze tří druhů pelet s různou rychlostí uvolňování léčiva, které byly naplněné do želatinových tobolek
- v dalším období značný rozvoj - velké množství udělených patentů
- v 60. letech se v Japonsku a USA začaly používat speciální zařízení marumizery (sferonizery) - výroba pelety až s 90% obsahem léčivé látky
- sprejové chlazení lipofilních částic (1962)



Výhody peletové lékové formy

Technologické

- vynikající tokové vlastnosti, úzká velikostní distribuce a malý oděr - důležité při plnění do tobolek (reprodukovatelná a uniformní náplň)
- vysoká přesnost dávkování
- sférický tvar - ideální pro filmové obalování:
 - výroba pelet s řízeným uvolňováním
 - řešení nestabilit
 - estetické záměry - vizuální atraktivita
- flexibilita návrhu při vývoji nových LF - možnost kombinace pelet s různými léčivými látkami, které:
 - mohou být vzájemně inkompatibilní
 - mohou mít rozdílnou rychlost uvolňování



Výhody peletové lékové formy

Farmakoterapeutické

- **minimální dráždění GIT** - po p.o. podání volné rozptýlení v GIT – snižuje se dráždění sliznice žaludku a střev a zvyšuje absorpce léčivé látky
- **transport nezávislý na vyprazdňování žaludku** - nízká závislost na příjmu potravy (průchod i zavřeným pylorickým svěračem)
- u pelet **s řízeným uvolňováním**
 - snižuje se kolísání plazmatické hladiny léčiva (udržení terapeutického optima po požadovaný časový interval)
 - snížení nežádoucích účinků - zvýšení bezpečnosti léčby
 - zjednodušení dávkovacího režimu - zlepšení patient compliance a adherence

Nevýhody pelet

- složitější a časově náročný výrobní postup
 - vývoj peletové LF
 - výcvik a školení pracovníků
 - validace technologického procesu, zařízení, metod hodnocení vyrobené peletové LF

- specifická nákladná zařízení

Typy pelet

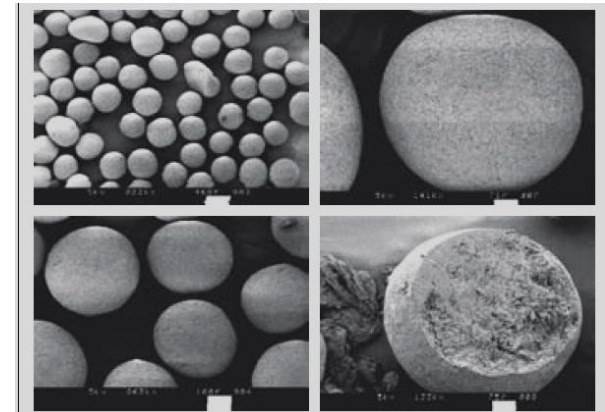
Obalované

- **polymerní obal** – potahování (filmové obalování)
- zajištění ochrany, CR, vizuální atraktivitu
- obalování ve fluidní vrstvě



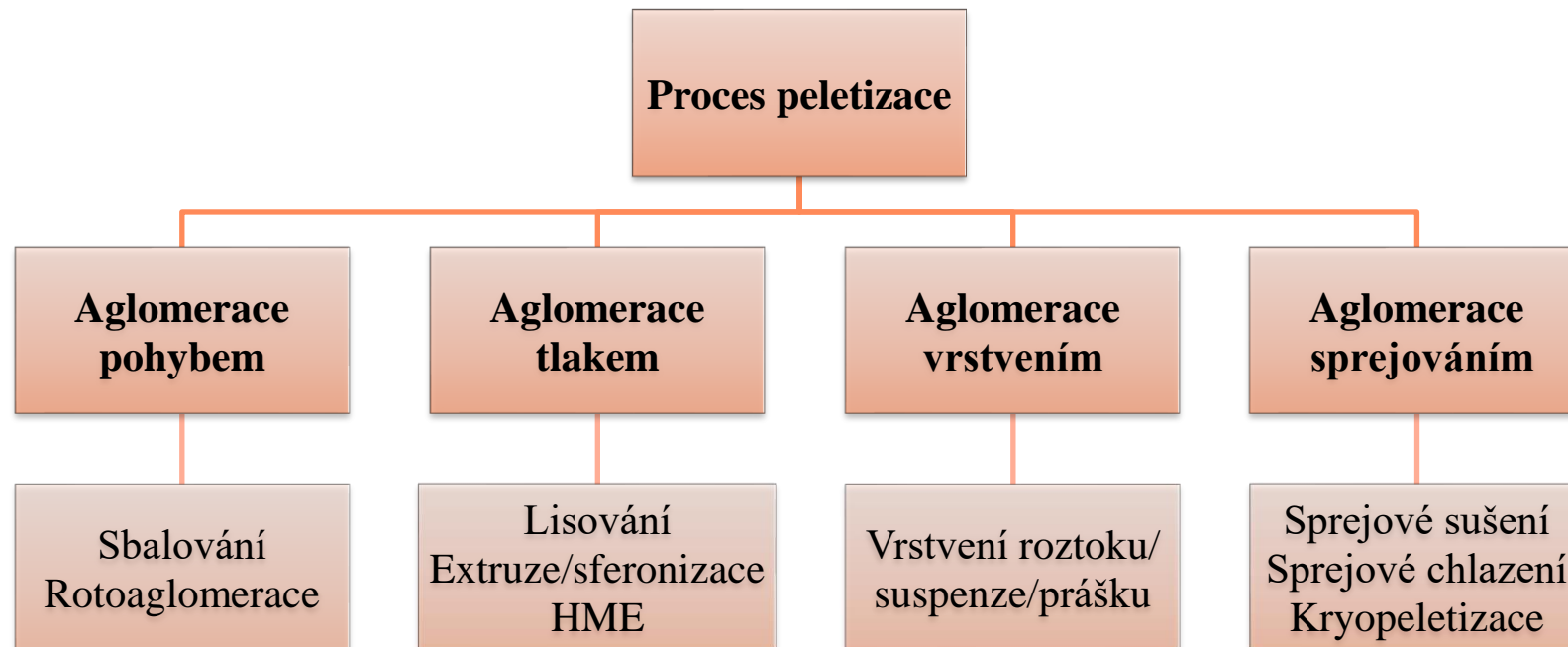
Matricové

- nejčastěji **hydrofilní matrice**, možnost i lipofilní, kombinované



Výroba pelet

- **peletizace** je proces **aglomerace** práškového materiálu nebo granulátu (API + excipienty) do malých, volně tekoucích, sférických částic – **pelet**
- volba technologie závisí na stavu API, dostupnosti zařízení a PL a požadavcích na výsledný produkt

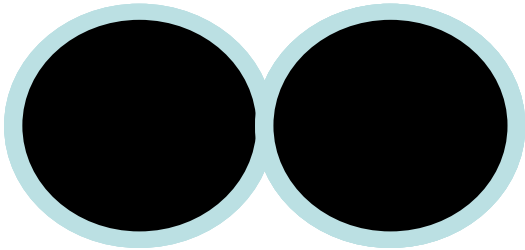


Výroba pelet

– vazebné mechanismy částic při procesu peletizace

Kapalinové můstky

(adhezivní a kohezivní síly v průběhu procesu)

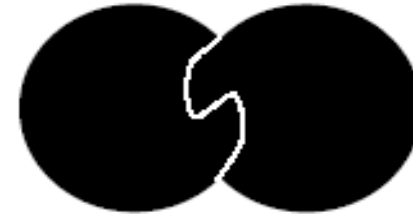


Pevné můstky

(krystalizace, pojiva, tuhnutí, spékání)



Mechanické vklínění



– průmyslové peletizační technologie

Extruze/sferonizace

Vrstvení na neaktivní jádra

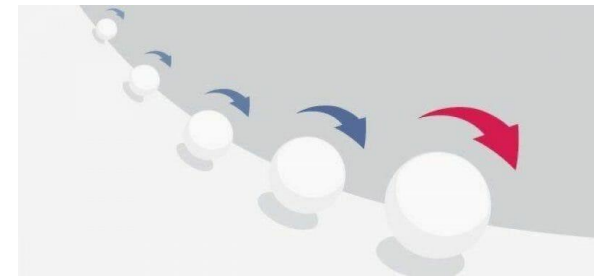
Rotační aglomerace

Aglomerace pohybem

- **práškový materiál se mění za neustálého pohybu po zvlhčení na pelety**
- vznik kapalinového filmu na povrchu částic - v místech styku částic dochází k jejich poutání **kapalinovými můstky**
- mezi jednotlivými zrny existují místa naplněná vzduchem - příčinou soudržnosti aglomerátů jsou **kapilární síly**
- dodáním energie např. nárazy na stěny a vzájemnými srážkami se vytlačí vzduch z aglomerátů a kapalina vyplní veškeré prostory mezi částicemi
- sušením přestávají působit kapilární síly, a jsou nahrazeny **trvalými vazbami**

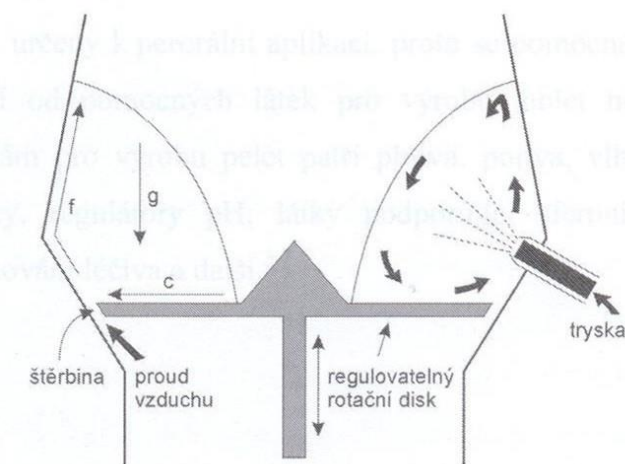
Aglomerace pohybem - sbalování

- v praxi méně používaný peletizační proces
- aglomerace jemných navlhčených částic pohybem v dražovacím bubnu
- vznik zárodečných jader, které se postupně zvětšují a v závěrečném kroku – sušení, jsou kapalinové můstky a kapilární síly nahrazeny trvalými vazbami
- široká velikostní distribuce
- nízká mechanická odolnost pelet



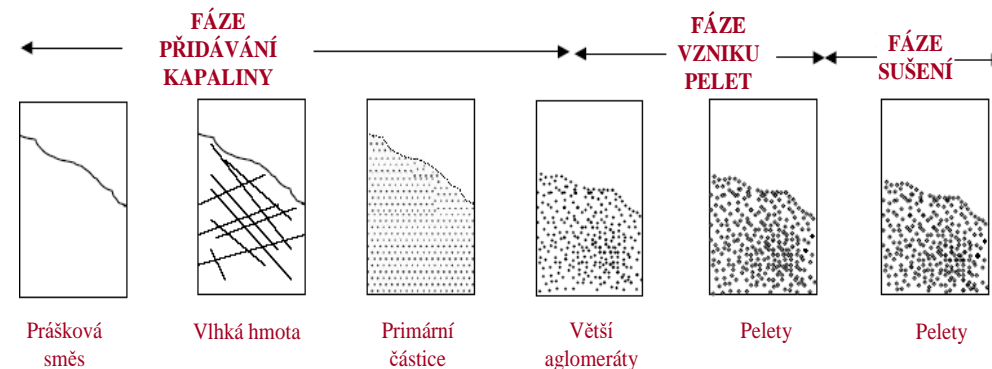
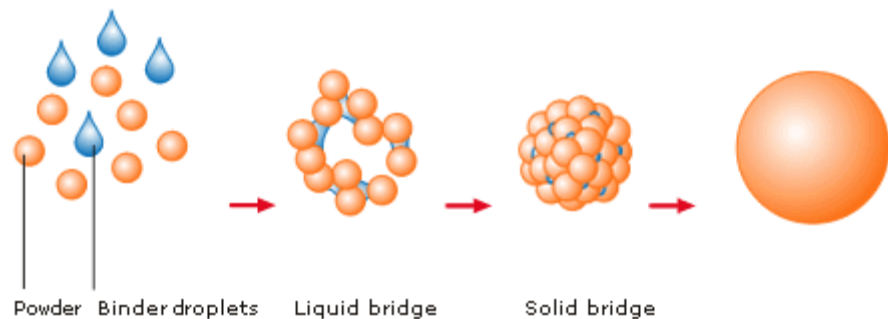
Aglomerace pohybem - **rotoaglomerace**

- kombinace **fluidního zařízení** a **sferonizéru**
- využití zařízení (rotoprocesor, rotační granulátor, spir-a-flow systém, atd.) založeném na účinku **odstředivé**, **fluidizační** a **gravitační** síly
 - zdroj odstředivé síly - rotující disk, který usměrňuje vznikající pelety ke stěnám komory
 - fluidizační síla - proud vzduchu procházející štěrbinou tlačí částice vzhůru
 - s výškou fluidizační síla slábne a gravitační silou padají částice zpět na rotující disk
- kombinace těchto sil má za následek spirálovitý pohyb materiálu
- pružnost výroby, automatizace, kontrola procesu **x** cena zařízení



Aglomerace pohybem - rotoaglomerace

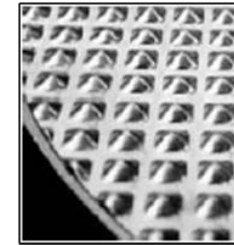
- při vlhčení se na povrchu částic tvoří tenký film kapaliny, v místech dotyku vznikají kapalinové můstky
- při rotačním pohybu částice aglomerují, uplatňují se kohezivní síly kapalinových můstků (soudržnost aglomerátů díky kapilárním silám)
- při sušení kapilární síly přestávají působit a soudržnost je zajištěna pevnými vazbami (tuhé můstky, VdW, mechanické vazby)



Aglomerace pohybem – **rotoaglomerace** – faktory ovlivňující proces

– **vlhčení**

- i. množství a fyzikální vlastnosti směsi práškových materiálů
- ii. typ a množství vlhčiva
- iii. rychlost přidávání vlhčiva
- iv. rychlost rotace a typ disku
- v. fluidizační tlak
- vi. typ trysky a tlak v trysce



– **sferonizace**

- i. množství a fyzikální vlastnosti směsi práškových materiálů
- ii. rychlost rotace a typ disku
- iii. doba sferonizace
- iv. fluidizační tlak

– **sušení**

- i. množství a fyzikální vlastnosti směsi práškových materiálů
- ii. rychlost rotace a typ disku
- iii. teplota a doba sušení

Aglomerace tlakem

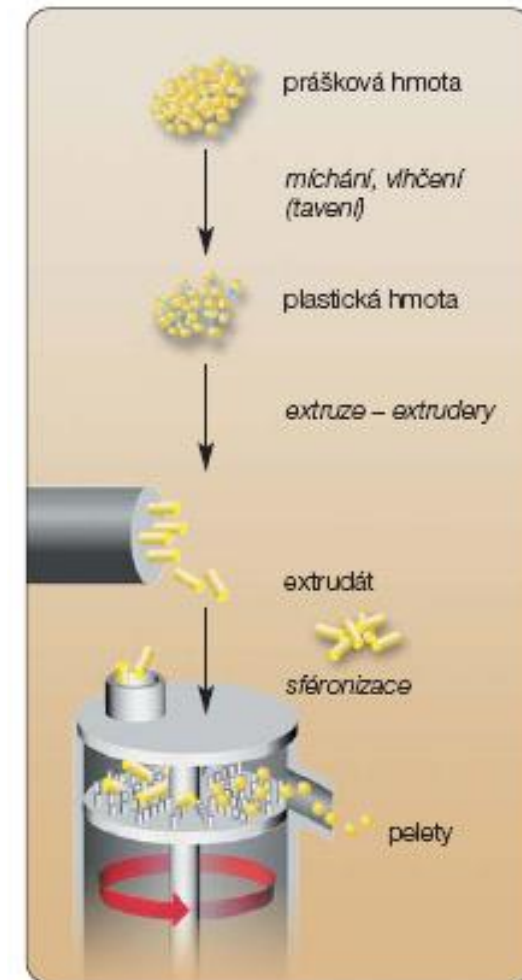
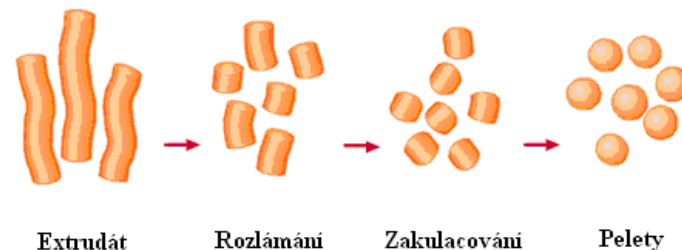
- využití mechanické síly
- **lisování**
- **extruze/sferonizace** - protlačování navlhčené plastické hmoty s léčivem děrovanou přepážkou extruderu a následné zakulacování cylindrických poloproduktů ve sferonizeru na pelety
- tento postup umožňuje přípravu pelet s až 90% obsahem léčiva při vhodných fyzikálně-chemických vlastnostech komponent vstupních materiálů
- představeno 1964

Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – 5 výrobních kroků

- **homogenizace**
- **vlhčení** – příprava vlhké hmoty podobné granulátu
- **extruze** – vytvoření provazců ze zvlhčené hmoty
- **sferonizace** – rozlamování extrudátu a zakulacování produktu
- **sušení** – získání suchých pevných pelet



- do přístroje se vkládá navlhčený prášek obsahující léčivo a pojiva
- při posuvu vpřed se hmota stlačuje, plastifikuje a vystupuje ve formě provazců s homogenním tvarem a hustotou
- extrudát se ve sferonizeru zakulatí



Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – míchání + vlhčení

- kritický krok, ovlivňující vlastnosti pelet (pevnost, velikost, homogenitu, atd.)
- produkt - extrudovatelná hmota - plasticita, soudržnost, nepřilnavost
- planetární n. high-shear mixéry, sigma blenders, granulátory
- vlhčiva: **voda**, **ethanol** – obvykle desítky %

nedostatek vlhčiva: prašný, nesoudržný produkt, vysoké tření

nadbytek vlhčiva: aglomeráty, lepení

- důležitá je rozpustnost složek

- správné navlhčení – zkušenost, rheometry



Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – extruze

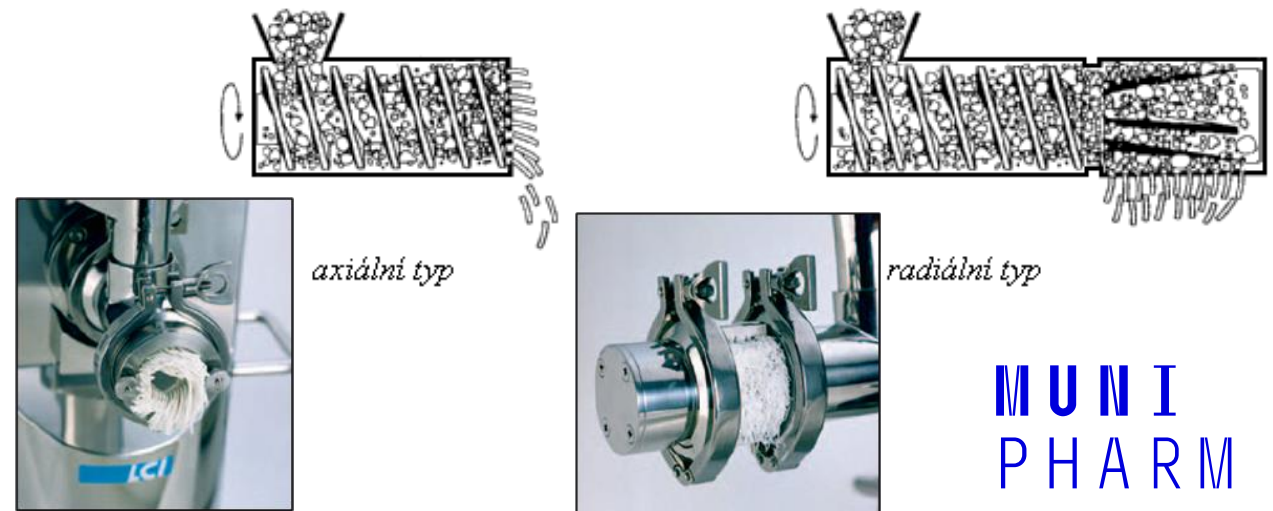
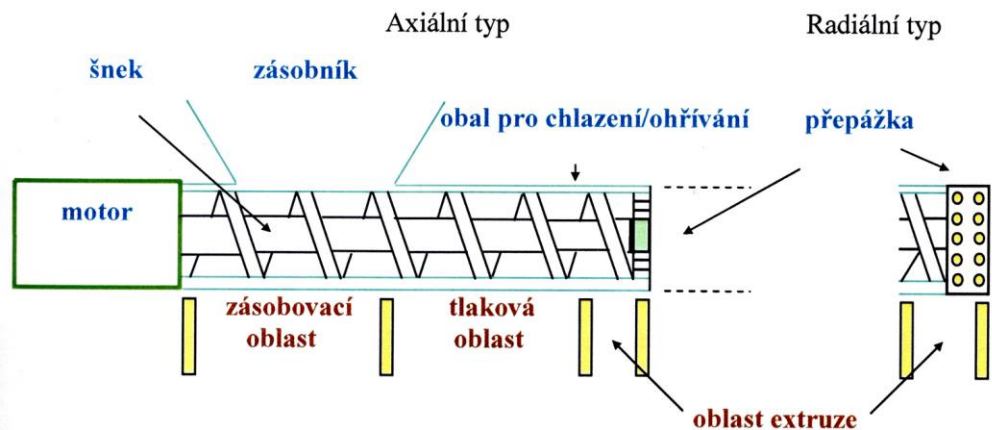
- působením **tlaku** dochází k pohybu a protlačování vlhké plastické hmoty přes **děrovanou přepážku**, za vzniku 2 – 20 cm dlouhých cylindrických „provazců“
- důležitá je deformovatelnost, plasticita, stupeň navlhčení
- velikost pelet, tvar, hustota, atd.
 - rychlost extruze, tloušťka přepážky + průměr otvorů, teplota
- **šnekové** (umožňující kontinuální průběh extruze), dále existují i extrudery:
pístové, válcové, košíčkové, síťové

Aglomerace tlakem – extruze/sferonizace – extruze

- **šnekové extrudery** – liší se umístěním extruzní přepážky a počtem šneků
- vlhká hmota přiváděna přes násypku ke šnekovému dopravníku, který ji přes zásobovací oblast transportuje do tlakové oblasti, ve které dochází k jejímu stlačení a odkud je dále protlačována přes extruzní přepážku ven

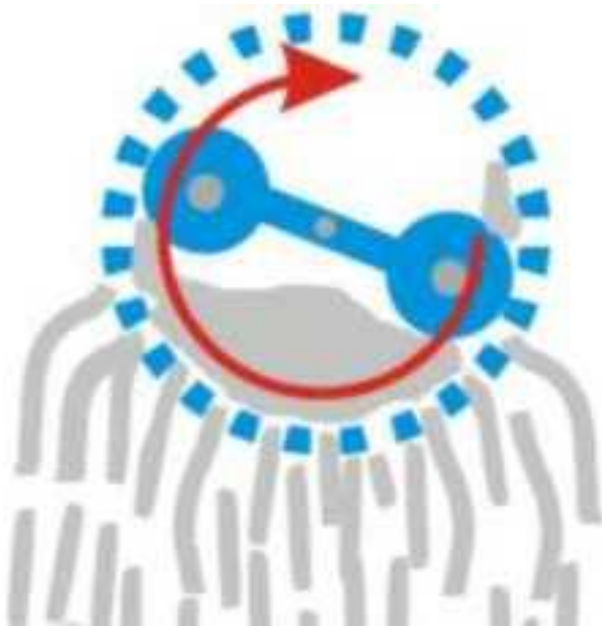
radiální – přepážka kolem osy šneku, protlačování extrudátu kolmo na osu (větší objem, nižší teplota)

axiální – přepážka kolmo k ose, materiál vychází stejným směrem, jakým je transportován (vyšší tlak – vyšší hustota)



Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – extruze

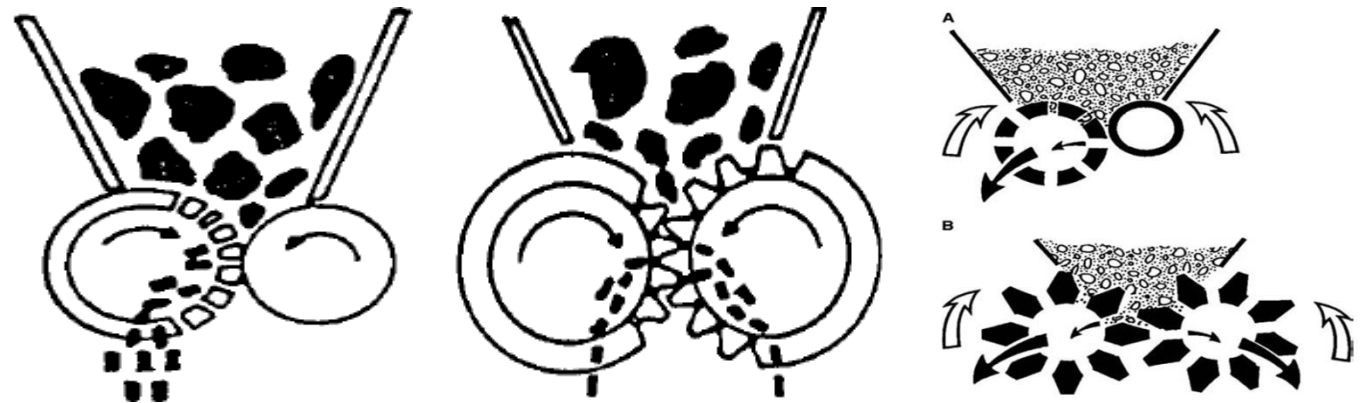
- **košíčkové, sítové** - granulát přiváděn do extruzní komory dopravníkem nebo působením vlastní váhy. Rotačním či oscilačním zařízením se plastická hmota protlačuje přepážkou, která tvoří stěnu válce (košíčkový extruder) nebo je umístěna vespod zařízení (síťový extruder)



Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – extruze

– **válcové extrudery** (peletové mlýny)

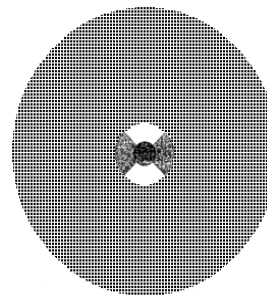
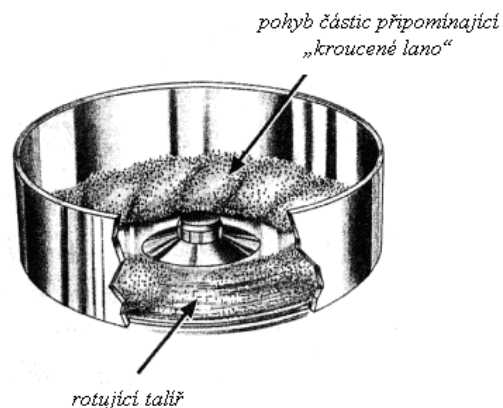
- i. první typ má proti sobě dva rotující válce, které jsou (oba nebo jen jeden) perforované a hmota se protlačuje do válců (válce)
- ii. druhý typ má perforovaný buben rotující kolem jednoho nebo více válců, které tlačí hmotu vně bubnu



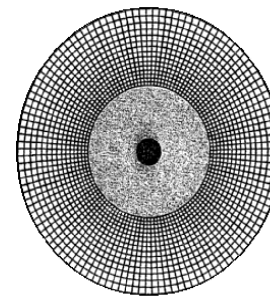
- ## – **pístové extrudery** - píst pohybující se uvnitř pracovního válce, který stlačuje materiál a protlačuje ho otvory v přepážce

Aglomerace tlakem – extruze/sferonizace – sferonizace

- extrudát je působením **rotačního pohybu talíře** a odstředivé síly rozlamován na menší částice, které jsou dále formovány do sférických pelet
- vertikálně umístěný válec s hladkými vnitřními stěnami (průměr 20-100 cm)
- na dně je rotující talíř s vroubkovaným či šrafovaným povrchem, které mnohonásobně zvětšují třecí sílu nutnou k formování pelet
- **rychlost rotace sferonizačního talíře, vsádka extrudátu, doba sferonizace**



šrafovaný vzor



paprskovitý vzor

A. Baert



váleček



ohnutý váleček



činka se zakroucenou střední částí



sféry s dutinou



peleta

B. Rowe



váleček



váleček se zaoblenými hranami



činka



elipsoid



peleta

Aglomerace tlakem – **extruze/sferonizace** – sušení

- dochází ke zmenšování velikosti pelet

mikrovlnná trouba

- nejrychlejší – většina vlhčící kapaliny se odpařuje na začátku - struktura pelet zůstává téměř nezměněná - nepatrné zmenšení
- méně hladký povrch s vyšší pórovitostí a menší pevností
- doba sušení kolem 10 min

fluidní sušárna

- vznikají menší pelety než v horkovzdušné sušárně - oděr sušených částic vlivem pohybu
- rychlé odpaření kapaliny - vysušené pelety mají vyšší pórovitost
- doba sušení 5–30 minut

Aglomerace tlakem – extruze/sferonizace – sušení

horkovzdušná sušárna

- kapalina se odpařuje postupně ve vrstvách, dostává se svým kapilárním systémem na povrch částic pomaleji ve srovnání s mikrovlnnou troubou
- doba sušení většinou hodiny

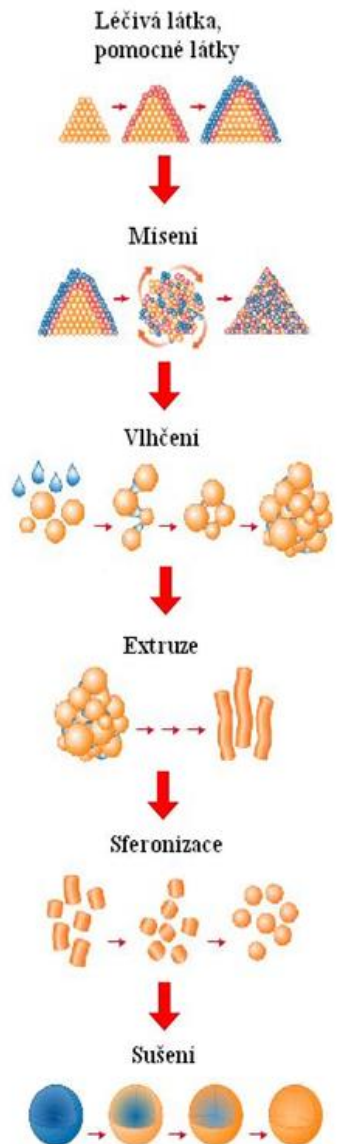
lyofilizace (mrazové sušení)

- sublimace ledu po zmražení vlhkých pelet za nízkého tlaku - potlačení smrštění pelet - hrubší povrch a výraznější pórovitost

sušení silikagelem

- pelety s obsahem vody > 5 %
- pomalý proces - výraznější zmenšení částic - menší pórovitost

Aglomerace pohybem – **extruze/sferonizace** – faktory ovlivňující proces



← Fyzikální vlastnosti výchozích materiálů
Množství

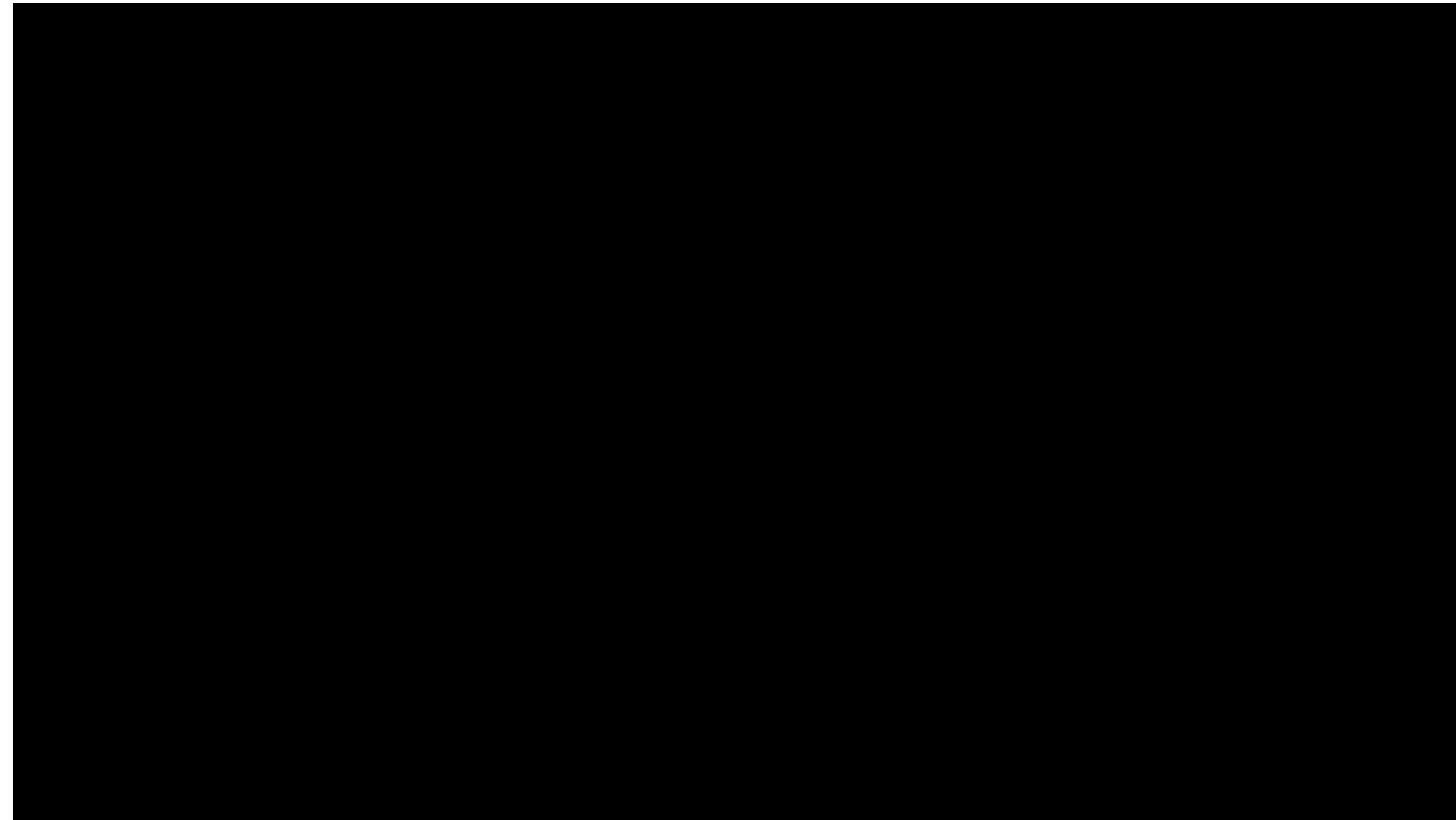
← Typ zařízení
Doba míchání

← Typ vlhčiva pro granulaci
Množství vlhčiva
Rychlost přidávání vlhčiva
Distribuce vlhčiva ve hmotě

← Typ extruderu
Parametry extruzní přepážky
Rychlost extruze
Teplota a tlak

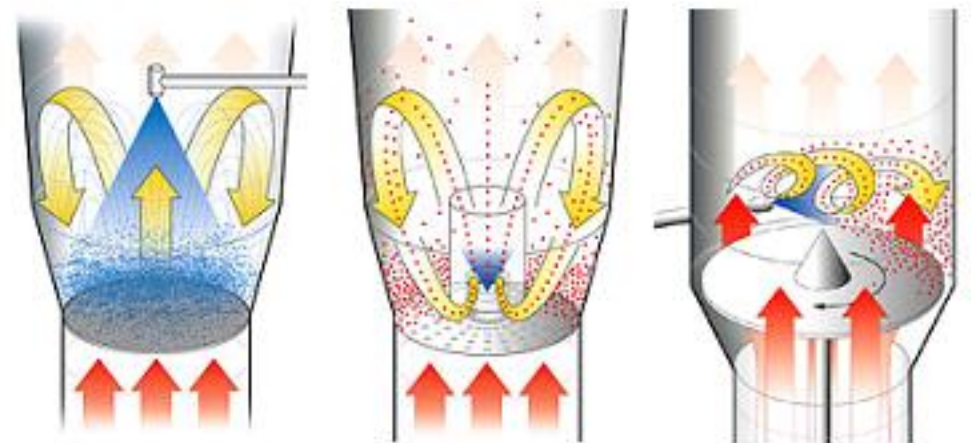
← Typ sferonizeru
Tvar a velikost sferonizačního talíře
Rychlost talíře
Velikost vsádky
Doba sferonizace

← Typ sušárny
Teplota sušení
Doba sušení



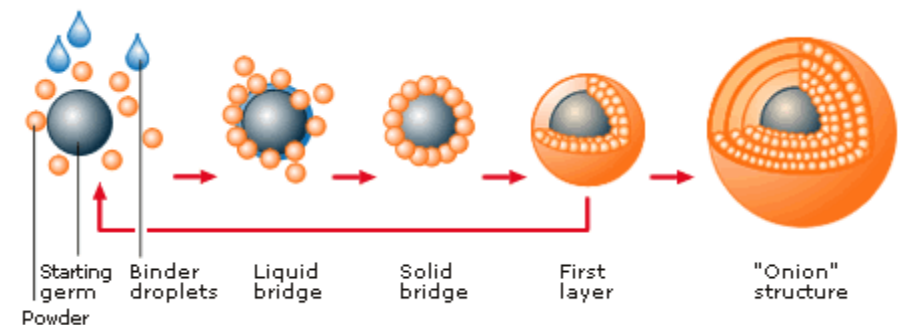
Aglomerace vrstvením

- **depozice léčiva** z roztoku, suspenze nebo prášku **na jádra** – obvykle neaktivní (nonpareil), ale mohou je tvořit i krystaly nebo granule léčiva
- historicky se používaly **dražovací bubny**, dnes preferovány **fluidní zařízení** – depozice API i sušení současně
- vrstvení ve formě **prášku** (nutné zvlhčení jader) x ve formě **roztoku** nebo **suspenze** (přímý nástřik)



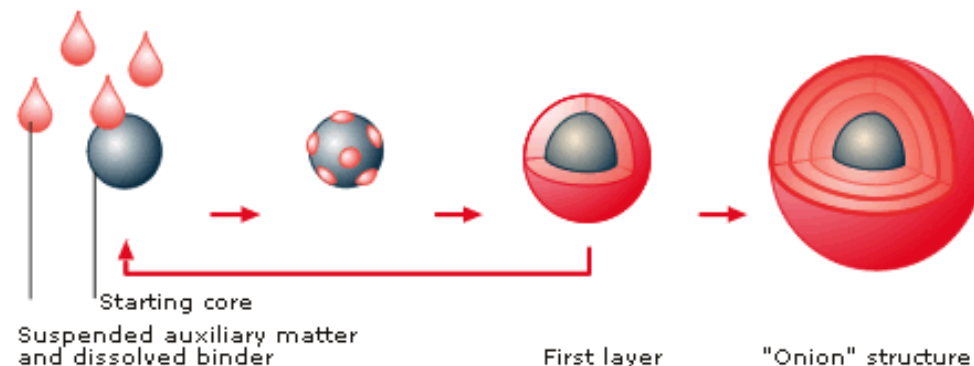
Aglomerace vrstvením - **prášek**

- na jádra se nanáší **roztok pojiva** a **práškového plniva + API**, dokud nevzniknou pelety požadované velikosti a obsahu API
- nanášené vrstvy se suší horkým vzduchem
- práškové léčivo přilne k povrchu navlhčených jader působením kapilárních sil, při sušení látky rozpuštěné v roztoku pojiva krystalizují a kapalinové můstky se nahrazují můstky pevnými
- **převlhčení jader** způsobuje vznik aglomerátů a lepení na zařízení
- **nedovlhčená jádra** – pelety s nepravidelným tvarem, tvorba prachu, který při dalším nastřikování přijímá vlhkost - tvorba nových nežádoucích jader (nevyhovující obsahová stejnoměrnost)



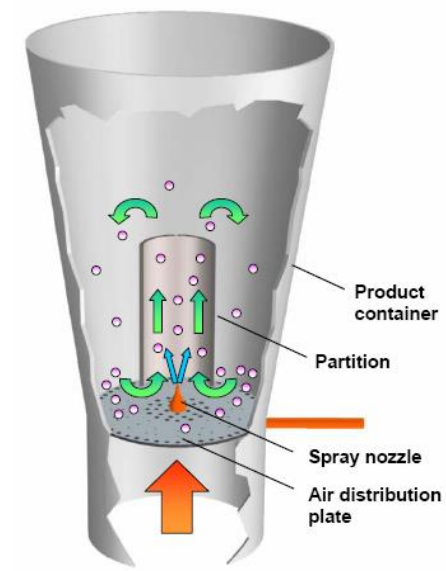
Aglomerace vrstvením – roztok nebo suspenze

- pomocí trysky se rozprašuje přímo roztok nebo suspenze léčiva a pojiva
- kapky dopadající na povrch jader se na něm rozprostírají, kapalina se odpařuje, na povrchu jader krystalizují rozpuštěné látky (tvorba pevných mŕstků)
- cyklus se opakuje do vzniku požadovaných pelet (velikost, obsah)
- vlivem oděru nebo předčasného vysušení kapek před dosažením povrchu jader může vznikat jemný prach - rychlost vrstvení klesá nebo se zcela zastavuje, prachové částice se mohou nalepit na povrch pelet – snadnější odírání a lámavost



Aglomerace vrstvením – roztok nebo suspenze – Wursterova metoda

- proud vzduchu je rychlejší ve středu pracovní komory - částice unášeny vzhůru středem vnitřní přepážky kolem trysky, kde dojde k vrstvení
- v expanzní komoře se suší
- zpět do pracovní komory prostorem mezi vnějším a vnitřním válcem
- průchodem štěrbinou mezi vnitřním válcem a dnem se částice „nasávají“ zpět do vzestupného proudu vzduchu a proces se opakuje
- je nutné, aby koncentrace částic v nástřikové zóně byla dostatečná (každá kapka kapaliny je nanесena na jádro)



Aglomerace pohybem – **vrstvení** – faktory ovlivňující proces

- **typ a umístění trysky, tlak v trysce**

- tryska by měla být co nejbližší k pohybujícím se jádrům, kapka by měla dopadnout na povrch jádra co nejdříve, kapalina se nesmí předčasně odpařit

- **rychlost nanášení roztoku, suspenze nebo prášku**

- **teplota, vlhkost a rychlost fluidizačního vzduchu**

- **teplota produktu**

- **doba sušení**

- **typ perforované desky, tlak ve štěrbině mezi deskou a stěnou**

Aglomerace sprejováním – sprejové sušení, chlazení, kryopeletizace

- povrchová aktivita kapalin - snaha tvořit **útvary s co nejmenším povrchem**

sprejové sušení

- roztok nebo suspenze léčiva se rozprašuje do proudu horkého vzduchu - tekutina se rychle odpařuje - dochází k tvorbě pevných částic
- vznikají suché kulovité částice (často duté)

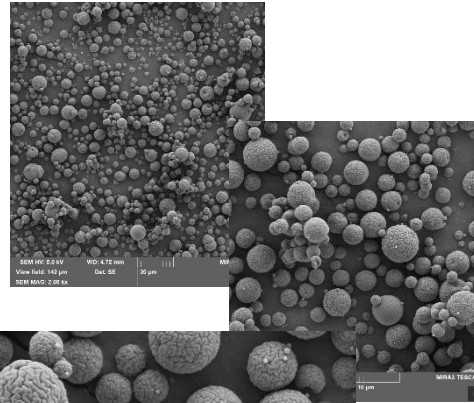
sprejové chlazení

- léčivo převedeno do horké taveniny (pryskyřice, vosky, MK), tavenina se vstříkuje do komory s teplotou vzduchu nižší než teplota tání složek produktu
- vznikají sférické částice, dlouhá expozice vyšší teplotě

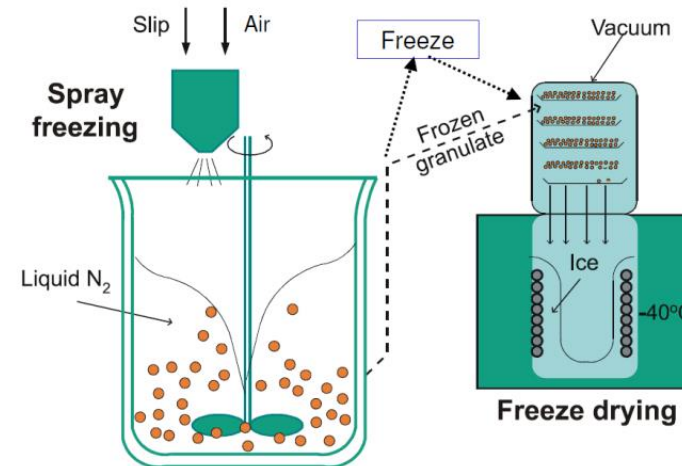
sprejová lyofilizace (kryopeletizace)

- roztok nebo suspenze léčiva a pomocných látek se vstříkuje do komory s tekutým N₂ (-196 °C) a následně se produkt lyofilizuje
- vysoce porézní produkt, citlivá metoda

Aglomerace sprejováním – sprejové sušení, chlazení, kryopeletizace



Freeze Granulation Procedure



Inovativní peletizační techniky – **peletizace tavenin a kapalin**

hot melt extrusion – vznik plastické hmoty tavením (vyhřívaný plášť extruderu)

peletizace tavenin ve fluidních zařízeních – aglomerace nerozpuštěných částic práškové směsi roztaveným kapalným pojivem za vzniku kapalných můstků, které při teplotě místnosti tuhnou

peletizace chlazením tavenin – tavenina s API se aplikuje ve formě kapek do sloupce s nemísitelnou kapalinou (2 části - vstupní temperovaná a část chladící)

peletizace kapaliny – proud kapaliny vytlačován tryskou a odsekáván řezacím zařízením (struna, disk), případně odfoukáván nebo oddělován vibracemi, vzniklé válečky se v tvrdící lázni vlivem povrchového napětí mění ve sféry

Srovnání nejpoužívanějších peletizačních technologií

vrstvení

- + pelety jednotné velikosti díky jednotným výchozím jádrům (vhodné pro obalování), uzavřený systém v jednom zařízení (vhodné pro SVP)
- nutnost inaktivních jader, obsah léčiva do 50 %, zdlouhavý proces

extruze a sferonizace

- + obsah léčiva až 90 %, úzká distribuce velikosti, mechanická odolnost
- otevřený, vícekrokový systém

rotační aglomerace

- + rychlý proces v jednom uzavřeném zařízení
- obsah léčiva do 65 %, širší distribuce velikostí

Pomocné látky pro přípravu pelet

– významně ovlivňují morfologické, tokové, mechanické vlastnosti i rychlost uvolňování LL

plniva – indiferentní látky, doplňující objem léčiva na zpracovatelnou úroveň

– **MCC** - řídí pohyb vody ve zvlhčené hmotě, modifikuje rheologické vlastnosti dalších složek. Dále uděluje hmotě určitý stupeň plastičnosti (tvárnosti), což umožňuje snadnou peletizaci. Zlepšuje tokové vlastnosti pelet, zvyšuje pevnost a redukuje oděr.

pojiva – obvykle 2-10 %, umožňují spojování částic do aglomerátů

– rozpustné ve vodě x organice x tavitelné – škroby, želatina, PVP, celulosové deriváty, vosky, vyšší mastné alkoholy

vlhčiva – voda, EtOH

modifikátory uvolňování, kluzné a antiadhezivní látky, desintegranty

Metody hodnocení pelet

velikost, tvar, povrch částic, porovitost

- sítová analýza – distribuce velikosti
- optická analýza – světelný vs. elektronový mikroskop
- rtuťový porozimetr, BET



$$d = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot d_i}{100} \quad [\text{mm}]$$

d – střední průměr pelet [mm]

x_i – aritmetický průměr velikosti ok horního a spodního síta frakce i [mm]

d_i – hmotnostní podíl frakce i [%]

$$SF = \frac{4\pi \cdot A}{P^2}$$

SF – faktor kulatosti

A – zobrazená plocha pelety [μm^2]

P – obvod částice [μm]

hustoty, Hausnerův poměr, index stlačitelnosti

- heliový pyknometr
- sypné a setřesné objemy/hustoty

$$\rho_0 = m/V_0$$

$$\rho_{1250} = m/V_{1250}$$

$$H_f = \frac{\rho_{1250}}{\rho_0}$$

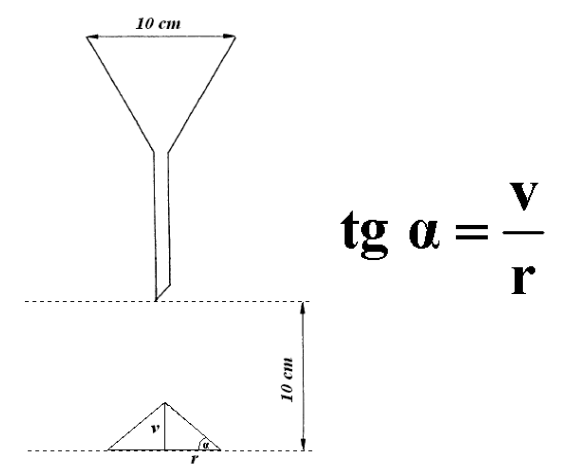
$$CI = 100 \cdot \frac{\rho_{1250} - \rho_0}{\rho_{1250}}$$



Metody hodnocení pelet

tok pelet

- sypný úhel
- rychlost toku – sypnost (9,5–10,5 g/s)



mechanická odolnost

- pevnost
- oděr (10 g vzorek, 20 ot/min, 10 min, 200 skleněných kuliček Ø 4 mm) – 1,7%



Metody hodnocení pelet

stanovení obsahu

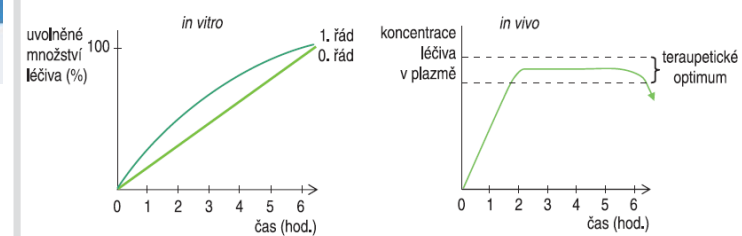
- spektrofotometrie, HPLC

disoluční zkouška

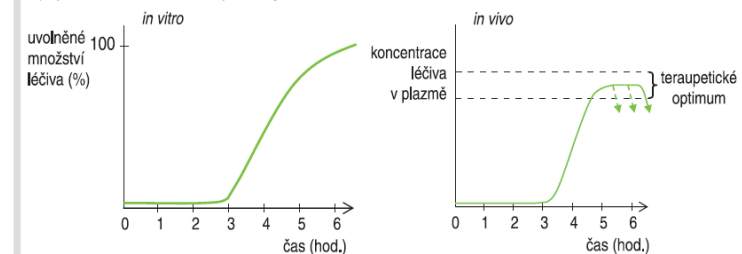
- košíčková metoda
- přístroj s pádlem
- přístroj s vratným válcem
- metoda průtokové cely
- pravá disoluce



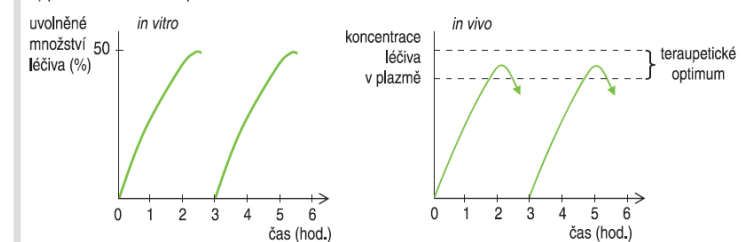
a) prodloužené uvolňování a prodloužený účinek



b) zpožděné uvolňování a zpožděný účinek



c) pulzní uvolňování a pulzní účinek



Příklady klinického využití peletové LF

Fokusin (tamsulosin) – benigní hyperplazie prostaty, cps s peletami

– Eudragit obal – prodloužené uvolňování

Helicid (omeprazol) – reflux, vředová choroba – cps s peletami – zpožděné uvolňování – stabilita API

– sacharózová jádra, Eudragitový acidorezistentní obal

Kreon (pankreatin) – substituce trávicích enzymů (např. CF) – cps s enterosolventními peletami

– rozptýlení pelet a promísení s potravou v žaludku, obal z HPMC ftalátu

Euphyllin (theofilin) – noční záchvaty astma, cps s peletami s prodlouženým uvolňováním

– obal z celulosových derivátů

Diclofenac DUO – cps se dvěma druhy pelet – 1/3 dávky uvolněna v duodenu, 2/3 prodlouženě

– 2 typy polyakrylátových obalů

- IBD, bolest...

Děkuji za pozornost.