

Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига в производстве твердых лекарственных форм, разработке и масштабировании

Валентин Могилюк,
Valentyu.Mohilyuk@gmail.com

Таблетки и капсулы являются наиболее часто используемыми лекарственными формами (ЛФ). Прямое таблетирование и прямое капсулирование, предусматривающие только смешение компонентов ЛФ непосредственно перед таблетированием и капсулированием, – предпочтительные методы производства. Однако в технологическом процессе выпуска твердых ЛФ производители прибегают к стадии влажной грануляции в силу ряда таких причин, как: высокое или низкое процентное содержание активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в ЛФ, сегрегация таблеточной массы, плохая текучесть и / или прессуемость, высокая адгезия к прессующему инструменту, технология производства оригинального препарата, необходимость дополнительной обработки АФИ (например, с целью повышения растворимости), ограничения, связанные с материально-технической базой производственного участка, и т. п. Почти полностью вытеснив за несколько последних десятилет-

ий смесители-грануляторы с низким усилием, в аппаратном оформлении стадии влажной грануляции производственных площадок современных фармацевтических предприятий доминируют смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига и грануляторы псевдооживленного слоя.

В данной публикации мы более подробно рассмотрим отличия грануляции с высоким уси-

лием сдвига от грануляции в псевдооживленном слое, типы смесителей-грануляторов с высоким усилием сдвига, принцип их работы и подходы к масштабированию технологий производства.

Типы смесителей-грануляторов с высоким усилием сдвига и принцип их работы

В зависимости от положения оси вращения, относительно кото-

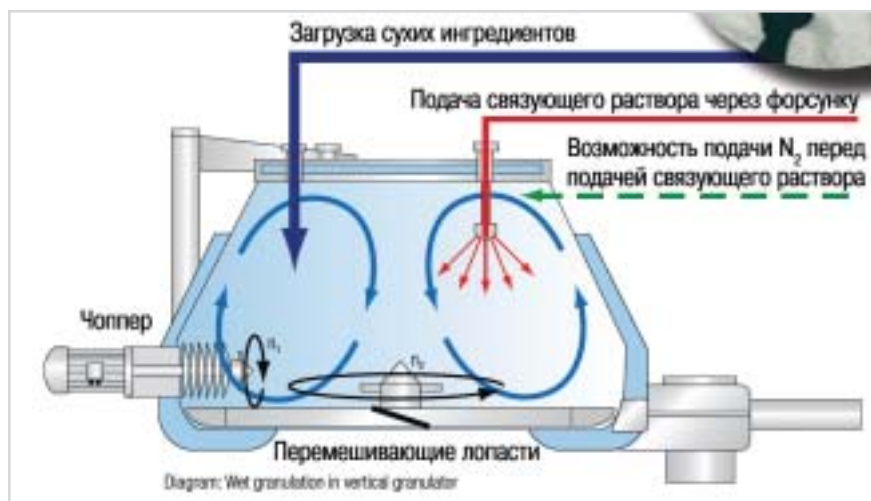


Рис. 2. Принципиальная схема рабочей части вертикального смесителя-гранулятора с высоким усилием сдвига (Glatt AG, Германия)



Рис. 1. Принципиальная схема рабочей части горизонтального смесителя-гранулятора с высоким усилием сдвига (слева) и фотография перемешивающей лопасти, чоппера и штуцера для подачи увлажнителя (справа) (Lödige, Германия)

рой движутся перемешивающие лопасти, смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига делятся на два основных класса: горизонтальные (рис. 1) и вертикальные (рис. 2).

Принцип работы вертикальных и горизонтальных смесите-

лей-грануляторов с высоким усилием сдвига подобен. Необходимо отметить, что в фармацевтической промышленности гораздо большее распространение получили вертикальные грануляторы. На постсоветском пространстве вертикальные гранулято-

ры, на которых мы остановимся более детально, многим давно знакомы благодаря смесителям-грануляторам СГ-30 и СГ-60. Эти модели оборудования по дивному стечению обстоятельств очень похожи на Ultima Gral (GEA Pharma Systems AG, Швейцария).

Загруженные в смеситель-гранулятор сухие ингредиенты гомогенизируются при помощи перемешивающих лопастей на невысокой скорости. Собственно грануляция начинается с подачи связующего раствора при постоянном перемешивании гранулируемой массы при более высокой скорости вращения лопастей (n_2). Как правило, вскоре после начала подачи связующего раствора включается высокоскоростной чоппер (со скоростью вращения n_1), разбивающий агломераты, дополнительно уплотняющий гранулируемую массу и позволяющий более равномерно распределить связующий раствор. После окончания введения связующего раствора гранулируемую массу, как правило, еще какое-то время продолжают подвергать механическому воздействию высокоскоростного чоппера (n_1) и перемешивающих лопастей (n_2) до достижения желаемой консистенции. После этого отключают чоппер, уменьшают скорость вращения перемешивающих лопастей или устанавливают режим периодического перемешивания (рис. 3).

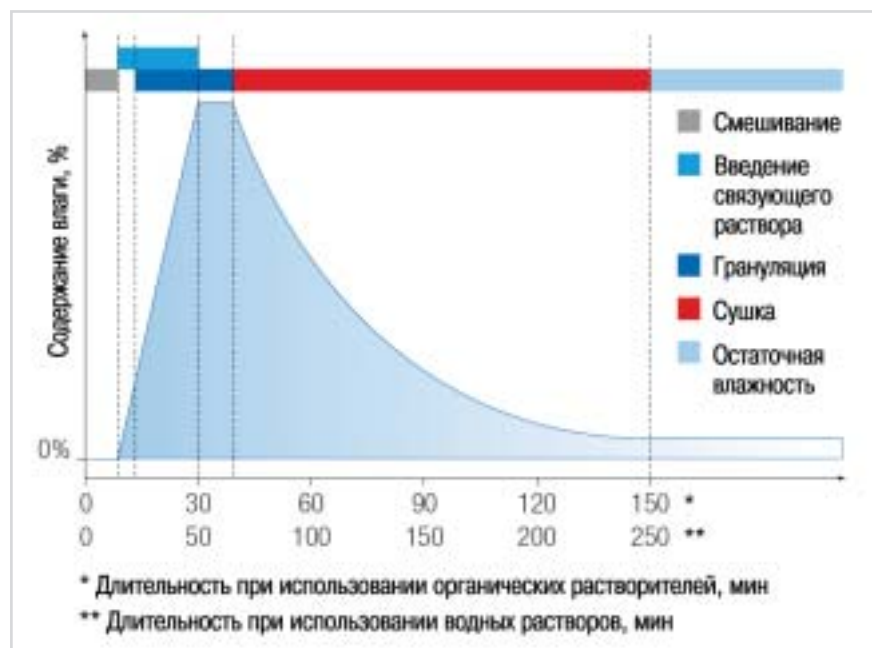


Рис. 3. Схематическое изображение последовательности технологических операций и зависимость содержания влаги от времени (с использованием связующего вещества на органической основе и воде) при осуществлении этих операций в вертикальном смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига VG PRO 1200 (Glatt AG, Германия)

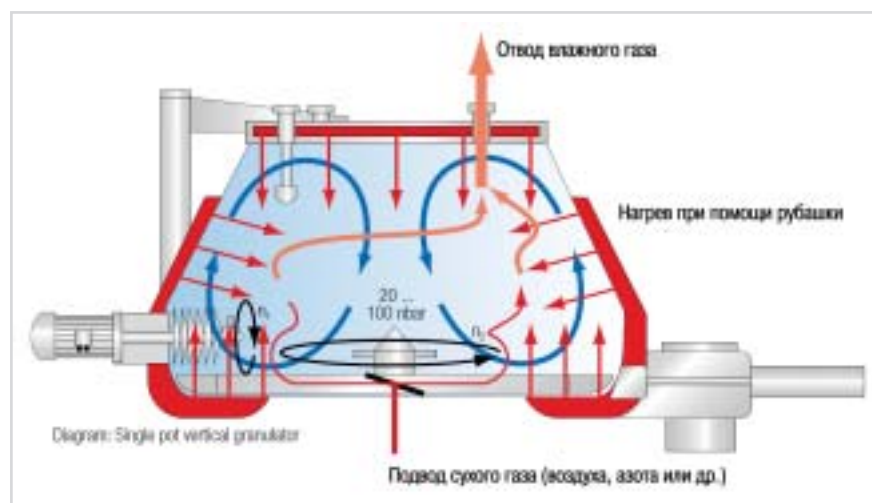


Рис. 4. Схематическое изображение процесса сушки в вертикальном смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига VG PRO 1200 (Glatt AG, Германия)

Сушка гранулята, сочетание смесителей-грануляторов с высоким усилием сдвига и сушки в псевдооживленном слое

Существуют модели вертикальных смесителей-грануляторов, в которых можно осуществлять и сушку гранулята. С инженерной точки зрения, эта возможность может быть реализована посредством оснащения смесителя-гранулятора рубашкой, отводом для вакуумирования и подачей сухого газа (рис. 4). Известны также примеры использования микроволновых генераторов. Тем не менее сушка гранулята возможна и с использованием другого технологического



Рис. 5. Пример реализации технологической связки смесителя-гранулятора с высоким усилием сдвига и сушки в псевдооживленном слое (компания GEA Pharma Systems AG, Швейцария)

оборудования, даже если конструкционные особенности смесителя-гранулятора позволяют осуществлять в нем сушку.

Это связано с тем, что разработка и реализация технологического процесса, предполагающая сушку гранулята в смесителе-грануляторе, вызывает определенные трудности, которые связаны с разрушением гранул в процессе сушки, адгезией гранулята к стенкам смесителя-гранулятора и образованием конгломератов, снижающих эффективность и увеличивающих время сушки. Для снижения адгезии гранулированной массы к стенкам аппарата разработаны различные инженерно-конструктор-

ские решения. Наклоненные внутрь стенки рабочей камеры, как в Collette (GEA Pharma Systems AG, Швейцария), P 10 – P 1800 (DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Германия) или качение рабочей камеры, как в RotoCube (IMA S.p.A., Италия), использовались для обеспечения опадания гранулята под собственным весом. Специальную конструкцию перемешивающих лопастей применяют практически все производители. В этом контексте хочется упомянуть лопасти HTG / HBG (Huttlin Top-Drive / Bottom-Drive Granulator) в сочетании с округлой формой дна (Robert Bosch GmbH, Германия). Однако отработка на лабораторном и пилотном оборудовании и масштабирование на производственное оборудование технологических режимов, нивелирующих данную проблематику, является трудоемким и длительным процессом.

Если оборудование не позволяет осуществлять в нем сушку, то гранулированную массу выгружают из смесителя-гранулятора, при необходимости пропускают через калибратор и либо выгружают на стеллажи полочной сушки, либо перемещают в псевдооживленную сушку. Грануляция в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига с последующей калибровкой гранулята и сушкой в псевдооживленном слое получила широкое применение в фарминдустрии (рис. 5). Сушка в псевдооживленном слое в сравнении с грануляторами с высоким усилием сдвига позволяет эффективно осуществлять сушку при более щадящих режимах, минимизируя деструктивное механическое

воздействие перемешивающих лопастей и исключаящее импульсное воздействие вакуума.

Сравнение процесса грануляции в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига и грануляторах псевдооживленного слоя

Сравнивая эти процессы, необходимо обратить внимание на гораздо большее механическое воздействие в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига на гранулируемую массу. Воздействие вращающихся перемешивающих лопастей и высокоскоростного чоппера значительно уплотняет гранулируемую массу, обеспечивая более плотный контакт между смоченными связующим раствором частицами. В результате полученный гранулят в сравнении с псевдооживленным слоем имеет более высокую плотность и относительно низкую пористость. Эти характеристики оказывают влияние на однородность смеси, текучесть, прессуемость, скорость дезинтеграции гранул и растворения АФИ.

Оборудование для приготовления связующего раствора для грануляции

Формирование гранул из увлажненной массы является ключевым этапом технологического процесса, поэтому нужно обратить особое внимание на потенциальное влияние связующего раствора на воспроизводимость технологических параметров. В качестве растворителя в зависимости от спецификации используемого оборудования можно применять либо воду, либо органические растворители,



Рис. 6. Рабочая часть диспергатора ULTRA-TURRAX (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Германия) слева и пропеллерная мешалка (MGT Liquid & Process, Израиль) справа

либо комбинации органических растворителей с водой. В качестве связующего вещества, как правило, используют такие полимеры, как, например, поливинилпирролидон (ПВП), производные целлюлозы (ГПМЦ, ГПЦ, ЭЦ, МЦ), амилозу и амилопектин. Приготовление связующего раствора сводится к растворению полимера и получению раствора с необходимой вязкостью. Воспроизводимость вязкости раствора от серии к серии может зависеть от точности взвешивания полимера и растворителей. Так, например, вязкость полимеров в различных растворителях существенно отличается в зависимости от содержания влаги в полимере и способа приготовления раствора.

Дело в том, что использование диспергатора (рис. 6) в отличие, например, от пропеллерной мешалки (рис. 6 и 7) может привести к разрыву полимерной цепочки и уменьшению вязкости связующего раствора. При наличии сомнений относительно пригодности используемого оборудования пролить свет на ситуацию может изучение зависимости вязкости раствора от типа оборудования, скорости и длительности смешивания / диспергирования.

Масштабирование стадии влажной грануляции в смесителях-грануляторах с высоким усилием сдвига

Как правило, компании-производители смесителей-грануляторов с высоким усилием сдвига могут предложить линейку обо-



Рис. 7. Смеситель с пропеллерной мешалкой POLYMIX® PX-SR 90 D (KINEMATICA AG, Швейцария)

рудования, включающую лабораторную, пилотную и промышленную установку. Ряд компаний предлагают свои методики по масштабированию технологических режимов.

При разработке рецептуры и режимов грануляции преимущественно учитывают: размер частиц гранулируемого материала, свойства связующего вещества (вязкость раствора, поверхностное натяжение, угол контакта), концентрацию связующего вещества в растворе, соотношение

связующего вещества к гранулируемой массе, влажность гранулируемой массы, способ введения связующего вещества, влияние скорости и длительности воздействия перемешивающих лопастей и чоппера.

При масштабировании технологических режимов принимают во внимание изменение геометрических размеров, для масштабирования центробежной скорости – импеллера и чоппера с целью масштабирования их механического воздействия на гранулируемую массу. Помимо этого, для разработки режимов грануляции и их масштабирования часто используют так называемую «конечную точку грануляции» (granulation end-point). На кривой зависимости (потребляемой мощности двигателя вала перемешивающих лопастей от времени грануляции) конечной точке грануляции соответствует значение, близкое к максимуму потребляемой мощности.

Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига – это высокотехнологичное оборудование, представленное на рынке фармацевтического оборудования палитрой моделей от различных производителей. Несмотря на подобный принцип работы, оборудование, предлагаемое разными производителями, а также модели от одного и того же производителя отличаются рядом инженерных изысканий, польза которых в зависимости от продукта и поставленных технологических задач может оказаться разной. ■

