

Непрерывное влажное гранулирование и сушка в псевдооживленном слое – экспериментальное исследование новой уникальной системы

Робин Майер (Robin Meier), руководитель научно-производственного отдела

Аннотация

Непрерывное влажное гранулирование и сушка уже долгое время являются актуальными темами для фармацевтической разработки и промышленности. Тем не менее сушилка псевдооживленного слоя постоянного действия, в которой можно было бы реализовать длительный процесс и которая соответствовала бы требованиям к качеству, описанным в данной статье, на сегодня на рынке нет. В статье в общих чертах изложены результаты исследования процесса непрерывного гранулирования и сушки, проведенного с использованием новой научно-исследовательской системы (QbCon® 1). Особое внимание в исследовании уделено сушилке и полученным гранулам.

Результаты испытаний показывают, что сушилка имеет очень узкий и воспроизводимый диапазон распределения времени нахождения в ней гранул, что обеспечивает однородность высушивания гранул различного размера. При осуществлении процесса в течение нескольких часов достигается постоянство таких качественных характеристик, как влажность и размеры гранул. Изменение скорости подачи гранул в сушилку при постоянстве всех остальных параметров позволило определить граничные значения параметров технологического процесса для заданной комбинации технология / состав, которые в основном зависят от размеров кипящего слоя.

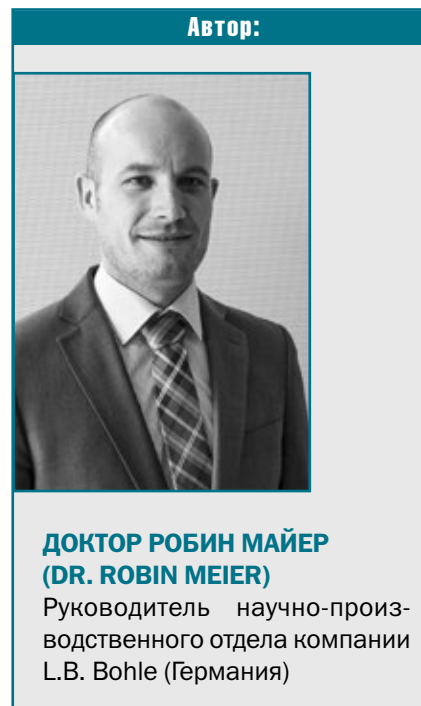
Благодаря возможности отслеживать ход процесса во время производства, установка QbCon® 1, в которой реализован

инновационный подход к сушке, является идеальным оборудованием для внедрения непрерывного процесса влажного гранулирования.

Введение

Появление Руководства FDA, в котором описаны процессно-аналитические технологии, и Руководств ICH Q8, Q9 и Q10, посвященных вопросам фармацевтической разработки, управления рисками и систем качества, стало толчком к стремительному росту популярности концепции непрерывного фармацевтического производства. Ожидается, что благодаря внедрению непрерывных производственных процессов фармацевтическая отрасль получит много преимуществ.

Возможность более тщательно проводить мониторинг производственного процесса с помощью процессно-аналитических технологий и, таким образом, постоянно производить продукты высокого качества является ключевым аспектом вышеприведенных концепций и имеет много других преимуществ, таких как повышение безопасности пациента, снижение затрат, более глубокое понимание процесса, более эффективный контроль процесса и т. д. Свойством непрерывного процесса является то, что до определенного момента требуется только увеличение времени производства, а не увеличение объемов оборудования, но так как любая разработка начинается в лаборатории, то существует потребность в компактном оборудовании лабораторного размера, которое можно использовать для



производства небольших количеств продукта.

Гранулирование и сушка гранул также играют важную роль в непрерывном производстве, поскольку предпосылки к гранулированию (необходимость улучшения текучести, предотвращения сегрегации, уменьшения пылеобразования и т. д.) не обязательно исключаются в ходе непрерывного процесса. Тем не менее в настоящее время на рынке нет сушилки непрерывного действия, которая соответствовала бы требованиям, предъявляемым к качеству фармацевтического производства. Во-первых, небольшое время нахождения гранул в сушилке в сочетании с узкими пределами распределения этого времени является важным для целенаправленной отбраковки несоответствующей продукции, которая позволит избежать необходимости отклонять

большую часть серии, как это часто происходит при обратном смешивании. Во-вторых, узкие пределы распределения времени нахождения гранул улучшают прослеживаемость материала при непрерывном процессе, облегчая и упрощая прослеживаемость продукции от готовых таблеток до сырья или от сырья до готовых таблеток.

Другими важными требованиями, предъявляемыми к качеству сушилки, являются равномерная воспроизводимая сушка всех гранул (особенно если это гранулы разных размеров) на протяжении всего процесса, небольшие размеры рабочей камеры, обеспечивающие минимальный объем в процессе сушки, и, особенно, длительный срок эксплуатации фильтров отработанного воздуха, позволяющий не прерывать процесс сушки и даже не менять фильтры. На рынке представлены несколько сушилок для гранул полунепрерывного и квазинепрерывного действия (с несколькими сушильными камерами, работающими параллельно) производства различных компаний, но ни одна из них не соответствует всем требованиям к качеству, приведенным выше. Кроме того, сушилки полунепрерывного действия не могут приносить такую же ожидаемую прибыль, как сушилка полностью непрерывного действия, что обусловлено уменьшением количества не соответствующей спецификации продукции. Из-за большого объема материала, который остается в нескольких камерах при полунепрерывном процессе сушки, невозможно отбраковать строго определенное количество продукта. Более того, в случае каких-либо сомнений в качестве, возникающих из-за обратного смешивания, необходимо полностью забраковать часть серии.

В ходе данного исследования была изучена и описана инновационная сушилка полностью непрерывного действия, разрабо-

танная с учетом всех вышеперечисленных требований, предъявляемых к качеству. Сушилка является частью научно-исследовательской установки QbCon® 1, использование которой впервые позволяет реализовать абсолютно непрерывное производство гранул методом влажного гранулирования и сушки в лабораторных масштабах с помощью полностью интегрированного механического и автоматического блока.

В ходе испытания на долговечность исследовано функционирование процессов гранулирования и сушки, а также продемонстрирована пригодность установки для осуществления полностью непрерывного процесса. С этой целью на протяжении всего процесса анализировали критические параметры качества гранул, а процесс оценивали с учетом граничных значений его параметров.

Материалы и методики

Для гранулирования использовали смесь порошков (в соотношении 80 : 17 : 3), состоящую из α-лактозы моногидрата (Granulac 200 производства компании Meggle, Вассербург, Германия), микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101, компания FMC BioPolymer, Филадельфия, штат Пенсильвания, США) и повидона (Kollidon 30, компания BASF, Людвигсхафен, Германия). В качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную.

Для оценки распределения времени пребывания гранул в сушилке использовали голубой водорастворимый краситель FD & Cblue No.1.

Производство гранул / Описание установки QbCon® 1

В лабораторном смесителе (LM 40 производства компании L.V. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Энигерло, Германия) смешивали три порошка со скоростью 15 об/мин. Гранулы производили в ходе полностью непрерывного

процесса. QbCon® 1 (рис. 1) (L.V. Bohle) – это установка с полностью интегрированным программным обеспечением и типовыми процессами, состоящая из нескольких узлов производства компании L.V. Bohle (дозатор для жидкостей, влажное гранулирование, сушка, автоматизация) и компании Gericke (загрузка порошковых материалов). Загрузка порошков и жидкости, влажное гранулирование и сушка возможны в ходе одной полностью непрерывной стадии процесса без остановок. Контроль и мониторинг процесса от начала до конца осуществляется с помощью сенсорной панели. Номинальная производительность системы составляет 0,5 – 2,5 кг/ч, но ее можно значительно увеличивать, например, при использовании материала с высокой плотностью, или если для гранулирования требуется небольшое количество жидкости, или если изначально задана высокая остаточная влажность. В данном исследовании смесь порошков (состав смеси приведен выше) загружали в гравиметрический дозатор для порошковых материалов (GZD 150.12 special, компания Gericke, Регенсдорф, Швейцария), а затем ее подавали в первую зону двухшнекового гранулятора QbCon® 1 со скоростью 1 кг / ч. Гранулирующую жидкость загружали во вторую зону гранулятора с помощью насоса высокого давления с использованием форсунки, имеющей внутренний диаметр 0,25 мм. Скорость загрузки жидкости контролировали с помощью расходомера Кориолиса (она составляла 4 г/мин), что приводило к получению гранул, имеющих влажность 24 %. При двухшнековом гранулировании порошок и жидкость непрерывно загружали в емкость, где одновременно вращаются два шнека. Для получения гранул, выгружаемых из гранулятора по окончании процесса, оба компонента непрерывно перемещаются, смешиваются и разделяются. Вид рабочей

зоны гранулятора представлен на рис. 2. Скорость вращения шнека двухшнекового гранулятора установки QbCon® 1, оснащенного шнеками диаметром 25 мм и длиной, равной 20 диаметрам, составляла 50 л/мин.

Шнек в основном состоит из двойных скребковых конвейерных элементов. После загрузки жидкости использовали перемешивающий элемент, состоящий из пяти отдельных дисков, расположенных с углом смещения 45°. С его помощью обеспечивали равномерное распределение жидкости в гранулах. Длина перемешивающего элемента – 25 мм. Перед самым выходным отверстием была установлена другая зона перемешивания такой же длины и с таким же углом смещения.

Влажные гранулы выходят из двухшнекового гранулятора и напрямую попадают на распределительную пластину сушилки непрерывного действия, где немедленно подвергаются воздействию горячего воздуха и перемещаются в направлении выходного отверстия посредством вибрационного возбуждения.

Флюидизация гранул вследствие воздействия воздуха и вибрации минимальна и вызывает их перемещение только в горизонтальной плоскости. Температура и объем подаваемого воздуха в ходе испытаний составляли 80 °С и 20 м³/ч соответственно.

Настройка параметров перемещения гранул и параметров потока воздуха осуществляется независимо, вследствие чего воздействие сушки на гранулы можно контролировать путем регулировки потока воздуха, температуры подаваемого воздуха и скорости перемещения. Поверхность фильтра отработанного воздуха благодаря принципиально новой процедуре очистки постоянно остается незагрязненной. Следовательно, впервые возможно осуществлять непрерывное гранулирование без остановки процесса. Су-



Рис. 1. QbCon® 1 – полностью интегрированная система непрерывного действия для производства гранул

хие гранулы выгружаются из установки QbCon® 1 посредством пневматического клапана, после чего их можно исследовать или подвергать дальнейшей обработке. Специально разработанный механический интерфейс зонда ближней инфракрасной области или любого другого аналогичного зонда также позволяет осуществлять контроль качества автоматически (in line) в ходе процесса и, таким образом, контролировать процесс с точки зрения качества гранул (например, влажность, содержание действующих веществ или температура продукта).

Содержание остаточной влаги

Остаточную влажность гранул оценивали путем определения потери массы при высушивании отобранных проб (около 3 г). Для этого использовали анализатор влажности (HR73 Halogen Moisture Analyzer, компания Mettler Toledo, Колумбус, Огайо, США) при температуре сушки 105 °С. Критерием окончания те-



Рис. 2. Вид рабочей зоны гранулятора, который входит в состав установки QbCon® 1

ста являлась потеря массы менее 1 мг в течение 60 с. Исследования проводили трижды для каждого образца.

Для проверки однородности сушки различных фракций гранул в ходе испытаний сухие гранулы делили на четыре класса по раз-

меру при помощи тестовых сит с диаметром отверстий 1,4 мм, 1,0 мм и 0,5 мм.

Распределение гранул по размерам

Для исследования распределения гранул по размерам использовали фотооптический анализатор (CPA 2-1, компания Haver und Boecker, Эльде, Германия). Проба высушенных гранул, отбираемая каждые 10 с, загружалась в зону измерения с помощью автоматического вибропитателя, в котором камера линейного сканирования определяла размер гранул и автоматически передавала данные подключенному к ней программному обеспечению для обработки. Для оценки 10%, 50% и 90% квантилей распределения размеров использовали Q3-распределение.

Распределение времени нахождения

Распределение времени нахождения гранул в сушилке непрерывного действия оценивали с помощью прибора ExtruVis 3 (компания ExtruVis, Ридштадт, Германия). Прибор состоит из промышленной камеры, кольцевого светильника для постоянной подсветки пространства, которое необходимо фиксировать с помощью камеры, и специального программного обеспечения для анализа данных. В ходе процесса во входное отверстие сушилки непрерывного действия с определенной периодичностью вручную загружали порции влажных гранул, предварительно окрашенных в голубой цвет, которые затем продвигались вместе с белыми гранулами по направлению к разгрузочному отверстию. Чтобы фиксировать распределение окрашенных гранул среди белых, прямо перед разгрузочным отверстием была установлена камера ExtruVis. Подключенное программное обеспечение рассчитывало вероятностное распределение времени нахождения

гранул в сушилке как функцию времени ($E(t)$) на основании количества окрашенных гранул на выходе из сушилки. Подробное описание прибора можно найти в публикациях Майера (Meier) и соавторов. Частота измерений, составляющая примерно 20 образований в 1 с, позволяет производить надежное автоматическое (in line) определение распределения времени нахождения в сушилке. Среднее время нахождения гранул в сушилке подсчитывают путем деления области под кривой времени нахождения пополам.

Ход исследования

Основной фокус данного исследования был сосредоточен на процессе сушки в установке QbCon® 1. Первоначально с помощью данных, полученных в ходе процесса, который описан выше, проводили длительное исследование: через регулярные интервалы времени в течение 2,5 ч отбирали пробы, которые изучали с точки зрения различных аспектов качества.

Затем изменяли условия сушки: регулировали скорость перемещения гранул в сушилке, одновременно сохраняя все другие параметры процесса и состава неизменными.

Цель эксперимента – определить граничные значения параметров процесса сушки в заданных условиях в зависимости от времени нахождения гранул в сушилке.

Анализ результатов

В целом было отмечено, что исследование процессов непрерывного гранулирования и сушки можно проводить без остановки процесса или вмешательства в него. Критические параметры процесса загрузки, гранулирования и сушки были постоянными на протяжении всего времени исследования. Особенно заметным было то, что фильтры отработанного воздуха были покрыты лишь

тонким слоем мелкой фракции гранул. Такой тонкий слой продукта на фильтре можно объяснить чрезвычайно низкой флюидизацией гранул в сушилке. Благодаря этому интервал между процедурами очистки фильтров для продукта можно уменьшить до 20 мин. Фильтры можно очищать полностью, какие-либо остатки продукта после очистки отсутствуют.

Остаточная влажность – это критический параметр качества высушенных гранул. Широкий разброс значений и слишком высокое остаточное содержание влаги могут привести к несоответствиям на следующих стадиях процесса, например, загрязнению поверхностей сит, неоднородности состава таблеток или к проблемам с непрерывной загрузкой гранул. Остаточная влажность полученных гранул после непрерывной сушки в течение тестового периода длительностью 2,5 ч представлена на рис. 3. Первоначальная влажность сырья составляла 1,28 %. В ходе испытания остаточная влажность гранул колебалась от 1,02 до 1,38 % и составляла в среднем $1,21 \pm 0,11$ %. Такой разброс средней величины приемлем при измерении остаточной влажности с помощью метода определения потери массы при высушивании и считается очень низким. С точки зрения оценки влажности высушенных гранул, можно получить постоянный и воспроизводимый результат, что чрезвычайно важно при осуществлении непрерывного процесса. Сушка была настолько эффективной и продуктивной, что влажность некоторых гранул была ниже, чем влажность сырья. Это может быть очень существенно для чувствительных к влаге продуктов. Если остаточная влажность слишком низкая, то для ее повышения можно изменить параметры процесса – установить более короткое время сушки (то есть время нахождения), более низкие температуры и скорость воздуха.

Для дальнейшей обработки гранул, кроме остаточной влажности, важно постоянство их распределения по размерам. На рис. 4 представлены 10, 50 и 90% квантили распределения размеров гранул. Напомним, в результате осуществления непрерывных процессов гранулирования и сушки получаются гранулы постоянного размера, что происходит в основном благодаря небольшому разбросу величин в 10% квантиле (среднее значение – 298 мкм) и в размерах гранул средней фракции (среднее значение – 726 мкм). Разброс значений в 90% квантиле типичен для двухшнекового гранулирования и, безусловно, является самым большим в данном исследовании, но глобально он совсем невелик и имеет относительное стандартное отклонение 6%. Таким образом, разброс значений в 90% квантиле (среднее значение – 1805 мкм) является приемлемым. Кроме того, гранулы слишком большого размера обычно отсеивают после стадии сушки для получения более узкого диапазона распределения размеров.

Период, в течение которого влажные гранулы подвергаются воздействию потока высушивающего воздуха, обусловлен временем нахождения гранул в сушилке. Вследствие этого постоянное распределение времени нахождения является чрезвычайно важным для достижения постоянных результатов сушки. Несмотря на то, что остаточная влажность и размеры гранул указывают на постоянное время нахождения, большой интерес как для масштабирования системы, так и для разработки концепций удаления несоответствующих материалов из рабочей зоны в ходе полностью непрерывного процесса вызывает подробное исследование характера изменения времени нахождения гранул в сушилке непрерывного действия. В связи с этим на рис. 5 представлено распределение времени нахождения

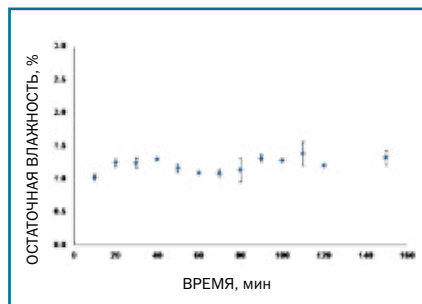


Рис. 3. Содержание остаточной влаги в полученных гранулах после непрерывной сушки в течение 2,5 ч; $n = 3$, среднее \pm стандартное отклонение

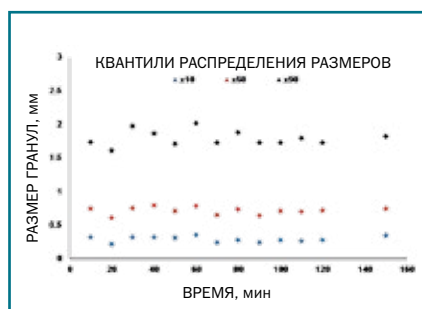


Рис. 4. Квантили распределения размеров гранул после непрерывной сушки в течение 2,5 ч

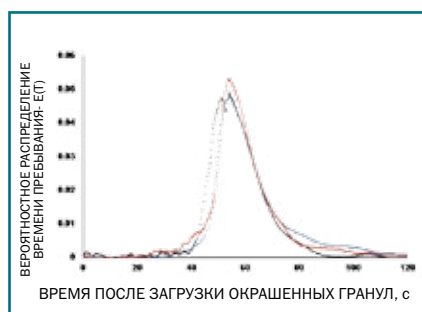


Рис. 5. Измеренное распределение времени пребывания гранул в сушилке непрерывного действия, время: $t = 0$ мин (красные точки), $t = 75$ мин (черные точки) и $t = 150$ мин (синие точки)

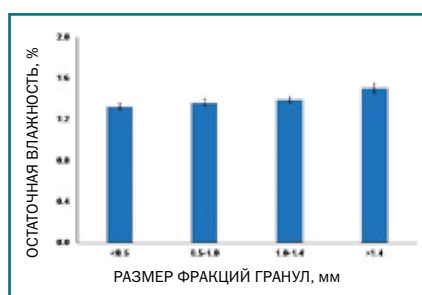


Рис. 6. Остаточное содержание влаги в высушенных гранулах разного размера; $n = 3$, среднее \pm стандартное отклонение

гранул в сушилке в начале, середине и в конце испытания на долговечность. Не удивительно, что кривые практически конгруэнтны – результаты, приведенные выше, свидетельствуют именно об этом. Среднее время нахождения гранул в сушилке в ходе трех тестов составило соответственно 57, 61 и 63 с, что является очень коротким для процесса непрерывной сушки. Сохранение такой низкой остаточной влажности демонстрирует эффективность потока сушильного воздуха, проходящего через гранулы. Важным параметром, который характеризует перемещение и перемешивание в системе, является не только среднее время нахождения гранул, но также ширина диапазона распределения времени нахождения. Небольшой диапазон измеренных распределений идеален для сушилки непрерывного действия. Для обеспечения одинаковой эффективности сушки необходимо стремиться к достижению одинаковой скорости перемещения всех гранул в сушилке. Следствием широкого диапазона распределения времени нахождения гранул в сушилке может стать различное содержание влаги в образце. Кривые имеют почти симметричные оси, что свидетельствует о незначительном уровне обратного перемешивания в сушилке.

Учитывая эти факторы, необходимо исследовать однородность процесса сушки образца. Визуально невозможно определить какие-либо различия между скоростью перемещения крупных и мелких частиц. На рис. 6 представлены данные об остаточной влажности гранул различных размеров из одной пробы, которая отличается незначительно. Только гранулы самой большой фракции имеют немного более высокую влажность, что является обычным для сушки в псевдооживленном слое и не слишком значимым в рамках данного исследования.

Для дальнейшей оценки установки QbCon® 1 и определения граничных значений параметров процесса для данного состава и производительности скорость перемещения гранул увеличивали или уменьшали путем регулировки вибрационного питателя. В результате в сушилке образовывались слои гранул различной толщины, а распределение времени нахождения варьировало в длину и ширину. Данные этого эксперимента представлены на рис. 7. Среднее время нахождения варьировало от 49 до 229 с, а кривые были в высокой степени симметричными. Особенно выраженным было распределение времени нахождения гранул в сушилке, которое имеет самое большое среднее значение. Большой промежуток времени между первым и последним появлением окрашенных гранул в исследовании времени распределения позволяет предположить, что гранулы в пробе вряд ли будут однородно сухими. Иллюстрация этого предположения представлена на рис. 8, остаточная влажность гранул изображена как функция среднего времени нахождения гранул в сушилке. При среднем времени нахождения, увеличивающемся от 49 до 148 с, остаточная влажность гранул снижается с 1,37 до 0,65 %. Тем не менее если среднее время нахождения гранул в сушилке увеличить до 229 с и одновременно расширить кривую времени, то остаточная влажность снова будет возрастать. Кроме того, появится очень большой разброс значений при относительном стандартном отклонении 41%. Если время нахождения гранул слишком большое, то толщина слоя гранул в сушилке увеличивается, в результате чего поток воздуха, проходящий через гранулы, становится более слабым и менее равномерным. Эти два влияющих на процесс параметра чрезвычайно важны для разработки процесса с заданными характеристиками.

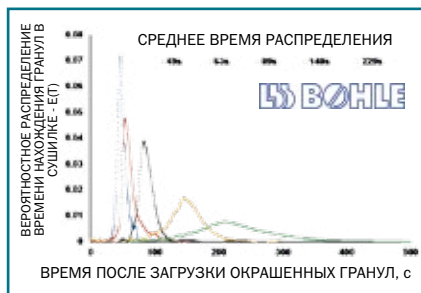


Рис. 7. Измеренное распределение времени нахождения гранул в сушилке непрерывного действия при различных скоростях движения. На легенде диаграммы представлено рассчитанное на основании кривых прогрессии среднее время нахождения

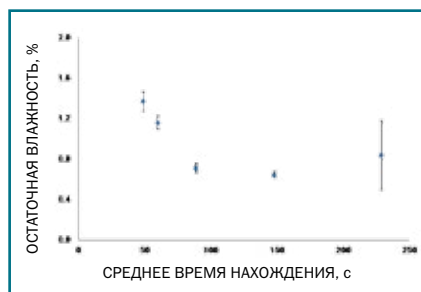


Рис. 8. Остаточное содержание влаги в полученных гранулах как функция среднего времени нахождения; n = 3, среднее ± стандартное отклонение

Заключение

Экспериментально исследована новая система лабораторного размера для непрерывного производства и сушки гранул. На основании результатов данного исследования выявлен огромный потенциал инновационного процесса сушки в кипящем слое. Благодаря очень короткому времени нахождения гранул в сушилке и узкому диапазону распределения времени нахождения была обеспечена постоянная и непрерывная сушка гранул различных размеров. Распределение размеров частиц также было постоянным в ходе всего времени процесса. На сегодня эти результаты уникальны для непрерывного влажного гранулирования и демонстрируют превосходство данной технологии над другими известными процессами. С учетом различ-

ных скоростей движения гранул в сушилке можно определить граничные значения параметров процесса для заданных состава и производительности на основании времени нахождения и остаточной влажности. Критичным параметром, который необходимо контролировать, оказалась высота слоя гранул. Учитывая возможность автоматически контролировать процесс in line, а также используемый инновационный способ сушки, установка QbCon® 1 признана идеальным оборудованием для фармацевтических компаний в целях внедрения процесса непрерывного влажного гранулирования. ■

LB BOHLE



Контактная информация:

Компания L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
Тобиас Боргерс (Tobias Borgers),
Маркетинг / связи с общественностью
Industriestraße 18, 59320 Ennigerloh, Germany
Тел.: +49 (0) 2524-9323-150
Факс: +49 (0) 2524-9323-399
t.borgers@lbbohle.de, www.lbbohle.de

ООО «Михаил Курако» – представитель L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH в СНГ

Россия, 107076, г. Москва, ул. Краснобогатырская, 89, стр. 1, офис 447.
Тел.: +7 (495) 280-04-00
kurako@kurako.ru
www.kurako.com

Украина, 01001, г. Киев, ул. Лютеранская, 3, офис 11.
Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04), факс: +380 (44) 270-56-17.
kurako@kurako.com