

Технологии промышленного анализа для мониторинга и контроля процесса влажной грануляции с высоким усилием сдвига

Использование аналитических методик, в том числе основанных на новейших технологиях, позволяет определять характеристики, от которых напрямую зависит качество готовых таблеток.

Тим Фримен, президент компании *Freeman Technology Inc.*

Процессы грануляции обычно используют в ряде отраслей для преобразования свойств порошковых смесей, часто с целью производства оптимизированного полуфабриката для последующей обработки. Влажная грануляция с высоким усилием сдвига (HSWG) является гибкой, эффективной и воспроизводимой технологией и предпочтительным выбором для целого ряда фармацевтических применений. Сочетая короткое время обработки со способностью производить плотные, однородные гранулы, HSWG особенно подходит для производства оптимизированной массы для таблетирования и является неотъемлемым этапом во многих процессах производства пероральных препаратов в твердых лекарственных формах.

Важным аспектом предпринимаемых в настоящее время усилий по повышению эффективности фармацевтического производства является определение подходящей аналитики технологического процесса (PAT), которая обеспечивает лучшее понимание процессов, а также мониторинг и контроль ключевых операций, таких как, например, HSWG. Это особенно важно сейчас, когда фармацевтическая промышленность внедряет непрерывное производство, которое, как правило, предполагает более высокую степень контроля за процессами, чем производство продукции партиями. Мониторинг и контроль HSWG осложняется тем, что гранулы, как правило, являются промежуточным, а не финальным продуктом произ-

водственного процесса. Научиться контролировать критические параметры процесса (CPP) для HSWG, чтобы изготовить таблетку с заданными критическими показателями качества (CQA) после нескольких последующих этапов обработки, – весьма сложная задача.

В данной статье рассмотрены процесс HSWG и его преимущества (особенно в контексте производства таблеток), а также проанализированы стратегии для определения характеристик получаемых гранул. Особое внимание уделено использованию аналитических методик, включая новейшие технологии для непрерывных измерений в ходе технологического процесса, позволяющие определять общие характеристики порошка в целом, а не просто отдельных частиц. Такие технологии позволяют охарактеризовать параметры, непосредственно влияющие на качество готовых таблеток, что делает их особенно ценными для мониторинга и контроля влажной грануляции с высоким усилием сдвига.

Преимущества грануляции

Одной из основных причин гранулирования тонкодисперсной порошковой смеси является улучшение ее сыпучести. Частицы тонкодисперсных порошков обычно характеризуются высокой силой сцепления и низкой текучестью, что может негативно отразиться на их рабочих характеристиках при последующих этапах обработки или во время использования продукта. Более крупные гранулы, напротив, имеют тен-

денцию течь свободнее, обеспечивая более высокую эффективность производства. Кроме того, грануляция обеспечивает ряд других важных преимуществ:

- Повышенная гомогенность и пониженная вероятность сегрегации компонентов. Это может быть особенно полезно для обеспечения однородности готового продукта, например, в смесях для таблетирования, содержащих активный фармацевтический ингредиент (API) в низкой концентрации, и / или очень тонкодисперсных API, диспергированных в наполнителях с гораздо более крупными частицами.
- Более плотные частицы с более низким уплотняемым объемом. Более крупные и плотные частицы, содержащие воздух, можно эффективнее уплотнять по сравнению с более мелкими, обладающими более высокой силой сцепления. Следовательно, грануляция позволяет уменьшить объемы хранения, необходимые для эквивалентной массы продукта.
- Пониженное пылеобразование. Уменьшение количества выделяемой пыли может стать значительным преимуществом с точки зрения повышения безопасности производства и снижения рисков для здоровья работников, особенно во время работы с сильнодействующими API.
- Улучшенное прессование. Достижение оптимального уровня прессования при подаче гранулированного сырья может существенно повысить производительность на последующих этапах производства.

Кроме того, влажная грануляция с высоким усилием сдвига обладает рядом других преимуществ для применения в различных областях фар-

мацевтики. Как и другие технологии влажной грануляции, она пригодна для обработки широкого спектра материалов и практически для любой дозировки лекарств. HSWG позволяет обойтись без длительной обработки и минимизировать использование связующих веществ. Также с ее помощью можно гранулировать определенные виды материалов, обладающих высокой силой сцепления, для которых не подходит грануляция с низким усилием сдвига. Кроме того, HSWG позволяет производить более плотные, менее рыхлые гранулы, чем при использовании процессов с низким усилием сдвига¹. Эти преимущества объясняют популярность данного вида грануляции в фармацевтической отрасли, однако практическая реализация HSWG может оказаться довольно сложной.

Хотя HSWG по своей природе является простым процессом, она ставит перед производителями две основные проблемы, которые влияют на ее практическое применение. Первая из проблем заключается в сложности масштабирования производства. Различия в геометрии оборудования и / или динамике процесса усложняют применение оптимизированных условий обработки при увеличе-

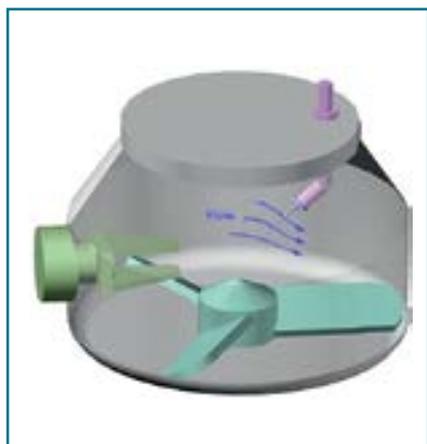


Рис. 1. Схема влажной грануляции в грануляторе с высоким усилием сдвига, представляющая лопастную вращающуюся мешалку, измельчитель и встроенный датчик для наблюдения за процессом



Рис. 2. Схема датчика силы сопротивления потока для измерения в реальном времени сил потока в обрабатываемом материале

нии объемов. Например, в гранулятор большего объема может потребоваться добавить 22 % воды, чтобы достичь той же конечной точки, которую гранулятор меньшего объема достигает при добавлении 26 % воды. Это большая проблема при разработке процессов для производства коммерческих партий продукции, которые могут пройти через несколько увеличений объемов производства на пути к коммерциализации, что может усложнить раннее планирование проектируемого пространства.

Второй проблемой является точное обнаружение конечной точки, в которой гранулы достигли состояния, оптимального для их предполагаемого применения. Здесь возникают проблемы, потому что гранулы являются промежуточным, а не конечным продуктом в большинстве применений. Например, при таблетировании разработка корреляции критических параметров процесса для HSWG и качества таблеток зависит от результатов статистического планирования эксперимента (DoE), которое включает обработку гранул с помощью таблеточного пресса и оценку критических показателей качества готового продукта (например, количественный химический анализ, масса, твердость, растворение и дезинтеграция). Этот длительный итеративный подход является неоптимальным при эффективной разработке и масштабировании производственного процесса и, в конечном счете, с точки зрения постоянной оптимизации и / или контроля за HSWG.

Определение методики аналитики технологического процесса (PAT),

Понимание процесса HSWG

При влажной грануляции в грануляторе с высоким усилием сдвига (рис. 1) сухие ингредиенты соединяются с жидким связующим веществом с образованием относительно крупных гранул, которые обычно сушат и размалывают перед использованием.

Первым этапом является смешивание всех сухих ингредиентов, в том числе связующего вещества в форме порошка. Добавление растворителя, как правило, воды, позволяет растворить связующее вещество (при его наличии) и смочить частицы, что способствует их слипанию. Затем увеличивают скорость вращения лопастной вращающейся мешалки и измельчителя, чтобы начать процесс

влажного перемешивания и образования гранул. При перемешивании в грануляторе преобладающее значение имеют работа и скорость лопастной мешалки, тогда как измельчитель служит для измельчения более крупных комков и ускорения процесса.

На свойства полученных гранул влияют:

- скорость вращения лопастной мешалки / измельчителя;
- пропорция добавленной воды / раствора;
- общее количество добавленной воды / раствора;
- время грануляции.

Контроль этих переменных дает желаемый результат грануляции.

при помощи которой возможно измерять во время грануляции параметр, который надежно и адекватно определяет по количественным показателям качество полученных гранул, дает возможность существенно упростить процесс разработки. С целью поддержки использования HSWG как стадии производства, предшествующей таблетированию, требуется методика PAT, при помощи которой можно измерять переменные, которые напрямую коррелируют с критическими параметрами качества готовой таблетки. Благодаря этому устраняется необходимость полного исследования готового продукта для оценки качества гранул.

Выбор PAT для HSWG

При рассмотрении вопроса о том, как наилучшим образом оценить качество продукта, полученного в результате HSWG, одним из подходов является четкое измерение свойств самих гранул, таких, например, как размер частиц. Типичные цели этапа HSWG в процессе таблетирования состоят в том, чтобы улучшить текучесть смеси, уменьшить / исключить сегрегацию и улучшить сжимаемость, чтобы обеспечить высокую производительность при прессовке и качество конечного продукта. Размер частиц может влиять на все эти показатели, но также на них влияют и многие другие параметры. Например, сыпучесть порошков зависит от многих свойств составляющих частиц, включая форму, плотность, текстуру поверхности, пористость и твердость / рыхлость, которые могут зависеть от условий грануляции. Поэтому рассмотрение только одной существенной переменной может оказаться неоптимальным, если речь идет об установлении четких связей между показателями прессования и качеством таблеток.

Альтернативная стратегия заключается в непосредственном измерении свойств сыпучего порошка, таких как текучесть гранулируемой массы или выходящих гранул. Динамическое испытание порошка

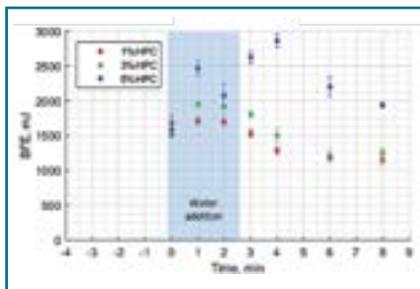
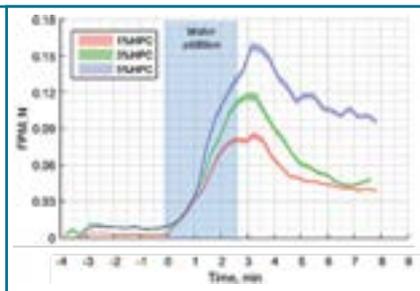


Рис. 3. Встроенный датчик сил сопротивления потока (а) отслеживает протекание процессов HSWG с помощью метода, аналогичного динамическим испытаниям потока порошка способом «у-потока» (b): а) измерение внутри потока (сила импульса (FPM), Н); б) измерение у-потока (базовая энергия текучести (BFE), мДж)

представляет собой метод непрямого измерения, с помощью которого количественно определяют текучесть порошка путем измерения осевых и вращательных сил, действующих на лезвие при его вращении через образец порошка². Во время проведения динамического испытания сухие или увлажненные порошки можно измерять при полной и умеренной нагрузке, в аэрированном или даже псевдооживленном состоянии для имитации среды процесса и получения необходимых данных о нем. Кроме того, в дополнение к сыпучести динамические порошковые тестеры способны измерять другие свойства сыпучего порошка, которые имеют непосредственное отношение к количественному определению качества гранул. К ним относятся сжимаемость и проницаемость.

Результаты экспериментальных исследований с использованием HSWG в целях приготовления оптимизированных смесей для таблетирования показали, что свой-

ства готовых таблеток можно прогнозировать по данным динамических измерений влажных гранул³. Выявлена прямая зависимость между основной энергией текучести (мерой свойств ограниченного потока при низком напряжении) влажной массы, высушенных гранул и твердостью готовых таблеток. Эта работа свидетельствует о потенциале измерений насыпного порошка для определения требований PAT к HSWG. Поэтому внедрение новых, одинаково успешных методов для измерений в процессе производства в режиме реального времени, которые работают по схожим принципам, является важным достижением для отрасли.

Новая PAT для HSWG

Основные элементы датчика силы сопротивления потока для контроля грануляции непосредственно в потоке представлены на рис. 2. Устройство опрашивания с оптическим датчиком обрабатывает и анализирует сигнал с датчика, а также дополнительно измеряет температуру, чтобы внести автоматическую коррекцию любого связанного с температурой смещения в базовой линии измерения. Датчик обычно имеет диаметр всего 1 – 4 мм и может быть установлен непосредственно внутри гранулятора.

Материал, проходящий мимо датчика, вызывает отклонение, величину которого можно точно определить с помощью расположенных на внутренней поверхности датчика чувствительных волоконно-оптических тензодатчиков, генерирующих данные о величине максимального импульса (Force Pulse Magnitude – FPM). В грануляторе FPM достигает максимума при каждом прохождении лопасти вращающейся мешалки, подавая синусоидальный сигнал. Фильтрация и усреднение этого сигнала дают сглаженный поток данных о FPM, который обеспечивает надежное и высокочувствительное измерение сил потока в обрабаты-

ваемом материале. Эти динамические измерения гранулируемой массы в режиме реального времени напрямую коррелируют с такими свойствами, как размер и плотность гранул, которые изменяются в течение процесса HSWG.

Этот подход сродни использованию данных о мощности, потребляемой двигателем вращающейся мешалки, для мониторинга грануляции и является традиционным при коммерческом производстве, но на несколько порядков более чувствителен.

Практические преимущества технологии:

- Минимальное вмешательство в технологический процесс.
- Дифференциальное измерение, которое не подвержено смещению базовой линии.
- Относительная нечувствительность к прилипанию технологического материала к поверхности сенсора.
- Высокая надежность / минимальное обслуживание (благодаря отсутствию движущихся элементов).
- Высокая частота измерений (до 500 выборок в 1 с) для мониторинга в реальном времени.

На рис. 3 представлены данные измерений с использованием встроенного датчика силы сопротивления потока (Lenterra Flow System, Lenterra Inc.) для мониторинга хода HSWG при производстве трех партий фармацевтического состава плацебо с различными уровнями содержания гидроксипропилцеллюлозы (HPC)⁴. Добавление воды в сухую смесь связано с выраженным увеличением FPM, достигающей пика

вскоре после окончания периода добавления воды, выделяя конечную точку грануляции, которую обычно определяют как происходящую вскоре после завершения добавления воды. Данные четко дифференцируют гранулы, полученные при использовании 1, 3 и 5 % HPC, и показывают, что более высокое содержание связующего материала приводит к образованию более прочных гранул.

Для сравнения базовую энергию текучести (BFE) измеряли во время того же испытания с использованием динамического измерителя потока порошка (FT4 Powder Rheometer, Freeman Technology) (рис. 3). Эти результаты подтверждают тенденции, аналогичные полученным при измерении FPM, что свидетельствует о возможности использования встроенного в поток датчика для измерения параметров гранулируемой массы, которые напрямую коррелируют с качеством готовых таблеток. Это подчеркивает значительный потенциал данного метода в качестве встроенной в линию технологии PAT, которую можно использовать в режиме реального времени дополнительно к динамическому тестированию порошка с помощью метода «у-потока» для оптимизации процессов HSWG.

Перспектива новых технологий

Основная цель внедрения PAT заключается в том, чтобы побудить фармацевтическую индустрию использовать инновационные технологии для повышения эффективности производства. Определение наиболее эффективных аналитических методов для мониторинга и контроля параметров

критических процессов, таких как HSWG, имеет жизненно важное значение для эффективного развития производственных процессов, наращивания объемов производства, мониторинга и контроля. Несмотря на то что HSWG широко используют в промышленности, данный процесс сложно масштабировать для наращивания объемов производства и трудно эффективно контролировать.

Новая встроенная в линию технология, которая позволяет в реальном времени измерять силу потока внутри гранулируемой массы, очень эффективна для мониторинга грануляции и демонстрирует значительный потенциал для чувствительного и точного обнаружения конечных точек в режиме реального времени. В отличие от классического подхода к измерению свойств одной гранулы, с помощью этой технологии количественно определяют поведение потока массы порошка в зависимости от технологических параметров, таких как содержание воды, состав или условия грануляции. В этом отношении она очень хорошо дополняет динамическое испытание порошка в режиме реального времени, которое, как уже было отмечено, имеет важное значение для оптимизации HSWG, особенно при производстве таблеток. Доставляя данные, которые могут быть напрямую соотнесены с критическими параметрами качества готовых таблеток, эта технология дает возможность оптимизировать и ускорить развитие как непрерывного производства таблеток, так и производства партиями и в дальнейшем обеспечить непосредственную поддержку передовых методик контроля. ■

Список литературы:

1. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd Edition*, ed D. M. Parikh, Informa Healthcare, 2010.
2. Freeman T. (2014) *Choosing a Powder Tester*. Freeman Technology e-book.
3. Freeman T. (2014) *In Pursuit of Wet Granulation Optimization*. Pharmaceutical Manufacturing.
4. Narang A.S. (2016) PAT for High Shear Wet Granulation: Wet Mass Consistency Reported by In-Line Drag Flow Force Sensor Is Consistent With Powder Rheology Measured by At-Line FT4 Powder Rheometer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 105:185 – 187.