

СУХАЯ И ВЛАЖНАЯ ГРАНУЛЯЦИЯ. ПРИМЕНЯЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

Процесс грануляции (гранулирования) является важным, иногда неотъемлемым процессом в производстве твердых лекарственных форм. На современном фармацевтическом рынке в России и за рубежом в настоящее время представлено большое количество применяемого для проведения этого процесса оборудования, которое постоянно совершенствуется и модернизируется, отвечая последним требованиям фармацевтической индустрии.

Грануляция (гранулирование) – направленный укрупнение частиц, т.е. процесс превращения порошкообразного материала в частицы (гранулы) определенной величины.

Цели грануляции заключаются в следующем:

- предотвращение расслоения многокомпонентных таблетлируемых масс;
- улучшение сыпучести порошков и их смесей;
- обеспечение равномерной скорости поступления порошка в матрицу таблеточной машины;
- обеспечение большей точности дозирования;
- обеспечение равномерного распределения активного компонента, а следовательно, большей гарантии лечебных свойств каждой таблетки.

Расслоение таблетлируемой массы обычно происходит за счет разницы в размерах частиц и разницы в значениях удельной плотности входящих в ее состав лекарственных и вспомогательных компонентов. Такое расслоение возможно при различного рода вибрациях таблеточных машин и их воронок. Расслоение таблеточной массы – опасный и недопустимый процесс, вызывающий почти полное выделение компонента с наибольшей удельной поверхностью из смеси и нарушение ее дозировки. Грануляция предотвращает эту опасность, поскольку в процессе получения гранул происходит слипание частиц разных размеров и удельной плотности. Образующийся гранулят при условии равенства размеров получаемых гранул приобретает достаточно постоянную насыпную плотность. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и обладают лучшей сыпучестью.

Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетлируемой массы в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы и, следовательно, уменьшения трения между частицами при движении.

В настоящее время существуют два способа грануляции:

- сухая грануляция, или грануляция размолом;
- влажная грануляция.

СУХАЯ ГРАНУЛЯЦИЯ

Сухая грануляция – это способ, при котором порошкообразный материал (смесь лекарственных и вспомогательных веществ) подвергается уплотнению с получением гранулята. Сухая грануляция

применяется в тех случаях, когда влажная грануляция влияет на стабильность и/или физико-химические характеристики лекарственного вещества, а также когда лекарственное и вспомогательные вещества после проведения процесса влажной грануляции плохо сжимаются.

Если лекарственные вещества подвергаются во время сушки физическим изменениям (плавление, размягчение, изменение цвета) или вступают в химические реакции, их брикетируют, т.е. из порошка прессуют брикеты на специальных брикетировочных прессах с матрицами большого размера (25x25 мм) под высоким давлением. Полученные брикеты измельчают при помощи мельниц, фракционируют с применением сит и прессуют на таблеточных машинах таблетки заданной массы и диаметра.

Следует отметить, что при изготовлении таблеток сухая грануляция используется реже, чем влажная грануляция или прямое прессование.

Основные стадии процесса сухой грануляции:

1. смешивание порошков;
2. компактирование;
3. измельчение;
4. просеивание;
5. опудривание;
6. смешивание.

Некоторые стадии могут отсутствовать.

Грануляцию брикетированием можно использовать также, когда ЛВ обладает хорошей прессуемостью и для него не требуется дополнительного связывания частиц связующими веществами.

Количество прописей, в которых рекомендовано использование добавок сухих связующих веществ с последующим непосредственным прессованием, значительно увеличилось.

Наиболее известным методом сухой грануляции является метод компактирования, при котором происходит компактирование сухого порошка, придание ему формы гранул под некоторым давлением (рис. 1). В настоящее время, применяя способ сухой грануляции, в состав таблетлируемой массы вводят сухие связующие вещества (например, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленоксид), обеспечивающие под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных.

На рис. 2 приведены схемы механизмов агломерации частиц. Сцепление частиц друг с другом происходит под влиянием сил различной природы. На первом этапе действуют силы молекулярные,

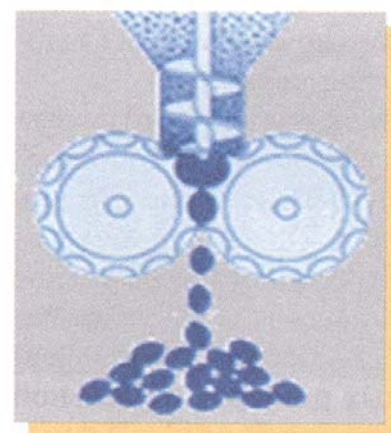


Рис. 1. Метод компактирования

электростатические, магнитные. Затем происходит формирование связей между частицами, после чего начинают действовать капиллярные силы. На втором этапе происходит процесс агломерации за счет образования твердых мостиков в результате спекания частиц, частичного плавления или кристаллизации растворимых веществ.

Далее происходит образование твердых мостиков между частицами за счет химической реакции, процесса затвердевания связующих веществ или кристаллизации нерастворимых веществ (рис. 2).

Процесс сухой грануляции осуществляется на специальном оборудовании.

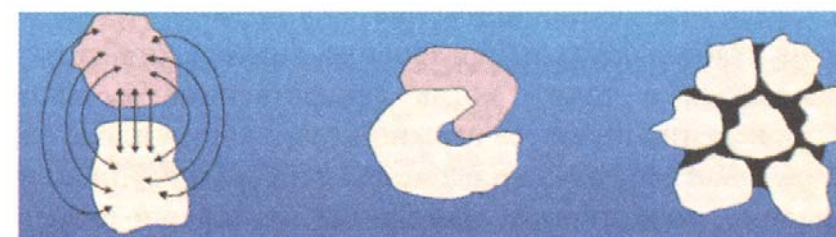
Комбинированная установка совмещает процессы компактирования, измельчения и разделения полученных гранул (рис. 3).

Принцип работы **пресс-гранулятора** (рис. 4) заключается в следующем: вращаясь в разные стороны, валки 1 и 2 захватывают порошкообразную смесь и продавливают ее через отверстия в стенке полых валков. Внутри полых валков нож 4 срезает полученные гранулы.

ВЛАЖНАЯ ГРАНУЛЯЦИЯ

Влажной грануляции подвергают порошки, имеющие плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами. В обоих случаях в массу добавляют связующие растворы, улучшающие сцепление между частицами. Грануляция, или протирание влажной массы, производится с целью уплотнения порошка и получения равномерных зерен – гранул, обладающих хорошей сыпучестью.

I этап



- Молекулярные силы
- Электростатические силы
- Магнитные силы

Формирование связей

Капиллярные силы

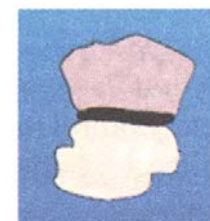
II этап

Твердые мостики



- Мостики спекания
- Частичное плавление
- Кристаллизация растворимых веществ

Твердые мостики



- Химическая реакция
- Затвердевание связывающих веществ
- Кристаллизация нерастворимых веществ

Рис. 2. Схема механизмов агломерации частиц при сухой грануляции

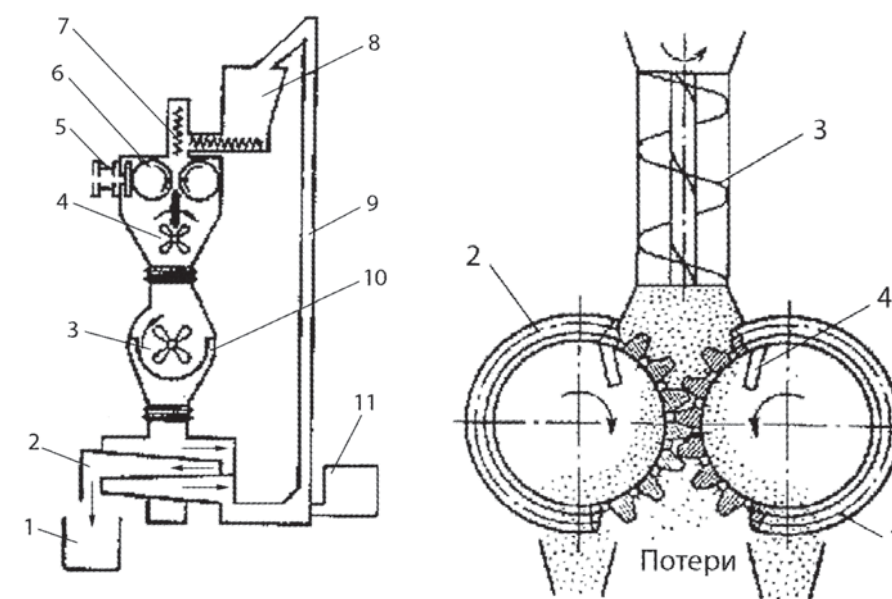


Рис. 3. Комбинированная установка: 1 – емкость; 2 – вибратор; 3 – гранулятор; 4 – измельчитель; 5 – регулирующее устройство; 6 – валковый пресс; 7 – шнек; 8 – смеситель; 9 – трубопровод для подачи исходных веществ в смеситель; 10 – сетка гранулятора; 11 – питатель

Рис. 4. Пресс-гранулятор: 1, 2 – прессующие валки; 3 – вертикальный шнек; 4 – нож

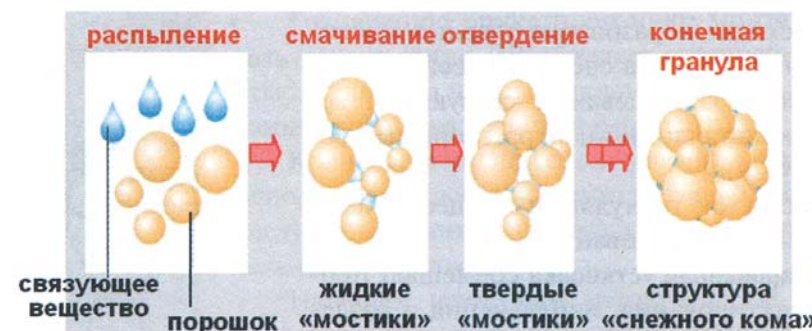


Рис. 5. Схема механизма влажной грануляции

Влажная грануляция включает последовательные стадии:

- измельчение веществ в тонкий порошок и смешивание сухого лекарственного вещества со вспомогательными веществами;
- перемешивание порошков с гранулирующими жидкостями;
- грануляция;
- сушка влажных гранул;
- опудривание сухих гранул.

Измельчение и смешивание проводятся в мельницах и смесителях различных конструкций, представленных ранее. Полученный порошок просеивают через сита. Для того чтобы порошок гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. Для этого проводят перемешивание порошков с гранулирующими жидкостями. Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально (исходя из физико-химических свойств порошков) и указывается в регламенте. Если увлажнителя мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много – масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой. Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, плотную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся на отдельные комочки при сдавливании.

Связующие вещества необходимы для того, чтобы связать частицы порошка и предотвратить нарушение поверхности готовых таблеток, т.е. повысить прочность таблеток и устойчивость к разрушениям.

Схема механизма влажной грануляции показана на рис. 5. Связующая (гранулирующая) жидкость попадает на твердые частицы порошка, смачивая его и образуя жидкие «мостики». При обезвоживании смеси активного и вспомогательных веществ с гранулирующей жидкостью связующие жидкие «мостики» постепенно превращаются в твердые «мостики» и в результате образуются агломераты (конечные гранулы, имеющие структуру «снежного кома»).

Соединение частиц происходит за счет молекулярных, электростатических и капиллярных сил. Образование «мостиков» может происходить за счет химической реакции.

Влажная грануляция остается наиболее широко используемым методом изготовления смесей для производства таблеток. Имеется не менее четырех различных вариантов метода:

1. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ с использованием раствора связующего.
2. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ со связующим и чистым растворителем.
3. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ и части связующего с использованием раствора оставшейся части связующего.
4. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ с использованием части раствора связующего с последующим добавлением оставшейся части сухого связующего в готовый гранулированный материал.

Имеется целый ряд факторов, которые определяют, какой именно из методов следует использовать. Для многих рецептов при использовании метода 1 получаются таблетки с более быстрым временем распада и более быстрым высвобождением лекарственного вещества, чем при использовании метода 2. Во многих случаях метод 1 приводит к получению немного более твердых таблеток, чем метод 2. Метод 3 применяется тогда, когда нельзя использовать метод 1 (например, когда таблетлируемая смесь не может впитать необходимое количество жидкости). В случае возникновения трудностей, связанных со временем распада, рекомендуется использовать метод 4.

СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

К гранулирующей жидкости предъявляют некоторые требования, одно из них заключается в том, что гранулирующая жидкость не должна растворять активное вещество. В качестве гранулирующей жидкости может использоваться вода, водный раствор этанола, ацетон и метиленхлорид. В качестве связующих агентов для влажной грануляции в современном фармацевтическом производстве используют широкий спектр веществ, например: крахмала (5–15 % г/г), производные крахмала, производные целлюлозы, которые улучшают пластичность гранул, а также желатин (1-3 % г/г) и ПВП (3-10 % г/г).

Наиболее распространенным и эффективным связующим веществом при влажной грануляции в современной фармацевтической промышленности является такой синтетический полимер, как Коллидон (ПВП), различные марки которого (Коллидон 25, 30 и 90P) широко представлены на рынке. Гранулы, полученные с ПВП – твердые, легко сыпучие, формируют более твердые таблетки с низкой хрупкостью. Полимер ПВП улучшает растворимость активного вещества путем образования комплексов. Кроме того, ПВП действует как ингибитор кристаллизации.

Закономерности, представленные ниже, выявлены отделом тонкой химии компании **BASF**. Они рассмотрены на примере Коллидона. Влажная грануляция с использованием Коллидона 25, Коллидона 30 и Коллидона 90F обычно приводит к получению более твердого гранулированного материала с лучшими характеристиками сыпучести, чем при использовании других связующих – с меньшей истираемостью и более высокой прочностью связывания.

Содержание используемого полимера в гранулирующей жидкости может варьироваться в пределах: Коллидон 25 – 2–5 %; Коллидон 30 – 2–5 %; Коллидон 90F – 1-3%.

Кроме Коллидона существует большое количество веществ, применяемых в фармацевтической промышленности в качестве связующих. Рассмотрим два из них.

Пласдон® Повидон – это серия синтетических водорастворимых гомополимеров N-винил-2 пирролидона. Полимеры Пласдон обладают отличной способностью

к склеиванию, хорошими пленкообразующими свойствами, поверхностно-активными свойствами и высокой растворимостью в воде и многих растворителях, используемых в фармацевтических целях. Благодаря данной комбинации свойств эти полимеры широко используются в ряде лекарственных препаратов. Полимеры Пласдон давно применяются в качестве связующих агентов при влажной грануляции.

Plasdone®S-630 Copovidon – это синтетический 60:40 линейный полимер N-винил-2 пирролидона и винилацетата. Обладая уникальными свойствами Plasdone S-630 хорошо подходит в качестве связующего агента для таблеток при применении прямого прессования и сухой грануляции, а также в качестве связующего агента для влажной грануляции.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ

В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.



Издательский Дом предлагает
«Медицинский бизнес»



КНИГА

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Стоимость 1500:00 руб. НДС не облагается. Получатель: ООО «Медицинский бизнес», ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч. № 40702810500010000927. Банк получателя: Банк «КредитМосква» (ОАО) г. Москва БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501 Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790136-99. Тел./факс: 673-56-25 E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru