

Системы с псевдооживленным слоем **Bohle BFS**, многофункциональное оборудование для сушки, грануляции и нанесения покрытия

Система с псевдооживленным слоем хорошо известна и используется в фармацевтической промышленности более 50 лет [1]. Используемая первоначально только в качестве сушильной установки после процесса влажной грануляции, она постепенно заменила классическую сушилку в фармацевтическом производстве. В настоящее время сушка в псевдооживленном слое может по-прежнему считаться первоклассной технологией в области фармацевтических процессов сушки. С помощью дополнительных распыляющих форсунок сушилки с псевдооживленным слоем превратились в грануляторы с псевдооживленным слоем, таким образом, можно выполнять влажное гранулирование в одном дискретном устройстве.

Для использования в этих целях форсунки были установлены сверху для распыления на влажные частицы (верхний распылитель). В последующих разработках это же устройство использовалось для нанесения покрытия на таблетки или другие частицы с помощью дополнительной вставки [2], при этом, распыляющие форсунки были установлены на дне сушилки с псевдооживленным слоем (нижний распылитель).

Такой способ обработки использовался в фармацевтической промышленности в течение десятилетий. Позднее появились другие инновации, например, роторные или фонтанирующие системы с псевдооживленным слоем. Однако такие конструкции можно найти только в узкоспециализированных секторах применения. Наиболее перспективной модификацией было создание устройства с псевдооживленным слоем с тангенциально расположенными форсунками. Такой способ обработки теперь считается самым современным по нескольким причинам:

По сравнению с классической конструкцией с верхним распылением, сушилки с тангенциальным распылением обеспечивают возможность сушки, гранулирования и нанесения покрытия в одном устройстве, без каких-либо изменений в настройках или дополнительных вставок.

Поскольку влажные частицы, гранулы или небольшие таблетки перемещаются тангенциально при достаточно низком уровне жидкости, большой объем расширения не требуется, как при использовании классического оборудования с верхним распылением. Такая конструкция значительно уменьшает установочную высоту оборудования с псевдооживленным слоем и требует меньшей производственной площади,



Рис. 1 Сушилка с псевдооживленным слоем Bohle BFS 240, включая HMI.



Рис. 2 Модуль Bohle Uni Cone BUC® с тангенциальными распыляющими форсунками в машине BFS 30

тем самым, сокращая производственные затраты.

С учетом вышесказанного, компания L.V. Bohle разработала системы с псевдооживленным слоем Bohle с тангенциально расположенными распыляющими форсунками и модулем Bohle Uni Cone BUC® [3]. Оборудование предусмотрено для партий размером от 1 до 500 кг. Благодаря конструкции, устойчивой к давлению 12 бар, всегда

возможно выполнение процессов на органической и водной основе. Короткое время перемещения продукта и эффективная очистка обеспечивают возможность для дополнительной экономии времени и затрат на производство. Все машины имеют одинаковую геометрическую форму конструкции, что обеспечивает легкую процедуру масштабирования.

На Рис. 1 показано стандартное устройство с псевдооживленным слоем промышленного масштаба, включая соответствующий HMI.

Модуль Bohle Uni Cone BUC® (Рис. 2) представляет собой специальную воздушораспределительную пластину с прорезями и конусом смещения. Эти характеристики обеспечивают полное псевдооживление частиц, что гарантирует высокую однородность покрытия без сдваивания частиц. Помимо экспериментальных испытаний, это тангенциальное движение частиц было проанализировано и проверено с помощью гидродинамического моделирования (CFD) и метода дискретных элементов (DEM) [4].

Цель следующих исследований - показать и доказать универсальность системы с псевдооживленным слоем Bohle для процесса гранулирования и нанесения покрытий.

Исследование Влажная грануляция

Для классического эксперимента по влажной грануляции была выбрана рецептура плацебо, содержащая в себе мелкую лактозу и кукурузный крахмал в качестве наполнителя, а также повидон в качестве влажного связующего вещества (Таблица 1). Для более однородного распределения связующего вещества в конечных гранулах повидон добавляли в качестве

связующего раствора [5]. Эксперимент проводился с BFS 30 (Рис. 2), системой с псевдооживленным слоем экспериментального масштаба, включающей в себя 2 распыляющие форсунки и пригодной для обработки партий размером от 5 до 40 кг (в зависимости от насыпной плотности).

Таблица 1. Состав гранул плацебо (размер партии: 15 кг)

Состав	
Гранулак® 200	85%
Кукурузный крахмал	15%
Коллидон® 25	5%
Гранулирующая жидкость	вода

Таблица 2. Параметры для влажной грануляции рецептуры лактозы в машине BFS 30

Параметры	
Скорость распыления	170 г/мин
Давление распыления	0.7 бар
Объем поступающего воздуха	450 м³/час
Температура поступающего воздуха	70 °С
Температура продукта	26 °С

После фазы подогрева, которая служит также для однородного перемешивания смеси плацебо, была выполнена фаза грануляции при скорости распыления 170 г/мин и давлении распыления 0.7 бар. Объем поступающего

воздуха устанавливался визуально. Затем была проведена сушка при тех же параметрах объема и температуры поступающего воздуха. После процесса грануляции конечные гранулы были пропущены через коническое сито

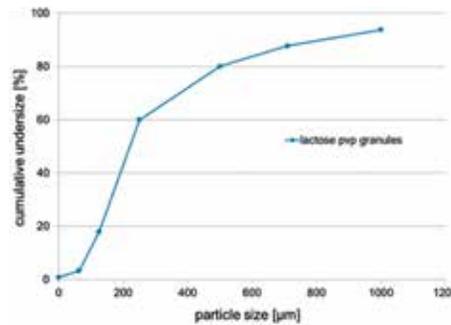


Рис. 3 Распределение частиц по размеру гранул плацебо



Рис. 4 Гранулы лактозы (оптический микроскоп, увеличение: 50x)



Рис. 5 Единичный сферический агломерат лактозы (оптический микроскоп, увеличение: 50 x)

(Турбо сито Bohle BTS 200), используя рашпильную вставку сита 1 мм.

Наконец, результаты гранулометрического анализа показали правильную агломерацию исходного порошка с достаточно узким распределением частиц по размеру и небольшим количеством мелких частиц (Рис. 3). Гранулы лактозы также имели сферическую форму, которая типична для агломератов тангенциальных систем с псевдооживленным слоем (Рис. 4 и 5). Такая форма также обеспечила очень хороший коэффициент Хауснера 1.1 и объемную плотность 0,54 г/мл.

www.lbbohle.com

BOHLE

Лидер в сфере технологий: КОАТЕР BOHLE BFC.

- В центре конструкции – двойная винтовая спираль
- Смешивание в противотоке на двух уровнях
- Максимальная площадь поверхности и длина распыления: соотношение длины к диаметру (L:D) >1
- Предотвращение высыхания наносимого покрытия – нагревается только слой таблеток
- Эффективная очистка CIP барабана под давлением
- Безопасное масштабирование

Получаемые преимущества:

- Увеличение производительности на 40%
- Наилучшая однородность нанесения покрытия (RSD <2%)
- Минимальные потери наносимого покрытия <5%



Протестируйте запатентованный коатер Bohle BFC!

interpack
DÜSSELDORF
GERMANY
04 TO 10
MAY 2017
HALL 17 / B43

Исследование II Нанесение покрытия на гранулы

Целью первого исследования нанесения покрытия на гранулы было - получить многокомпонентную рецептуру капсул с пролонгированным высвобождением, используя машину BFS 30, в контексте изменения состава лекарственного средства. Для производства этого уже имеющегося лекарственного средства использовали классическую систему с псевдооживленным слоем с перегородкой Вурстера, а сушку гранул выполнили в традиционной сушильной установке.

Для изменения состава лекарственного средства взяли в качестве основного компонента 15 кг Cellets® (d = 500 мкм), который на первом этапе покрыли активным слоем и дополнительно на втором этапе покрыли дисперсией полимера с замедленным высвобождением. Первый раствор для покрытия содержал в себе большое количество растворенного API (активный фармацевтический ингредиент) и повидон в качестве влажного связующего вещества (Таблица 3). Вязкий раствор нанесли, используя параметры, приведенные в таблице 4.

Таблица 3. Раствор для нанесения покрытия с API (133% прироста массы)

Состав	
API	22.5%
Коллидон® 30	7.5%
Вода	70.0%

Таблица 4. Параметры для активного нашлаивания в BFS 30 (фаза распыления)

Параметры	
Скорость распыления	100 г/мин
Давление распыления	2.5 бар
Объем поступающего воздуха	900 м³/час
Температура поступающего воздуха	55 °C
Температура продукта	39 °C

После фазы нанесения покрытия была проведена короткая фаза высушивания в течение нескольких минут при тех же параметрах поступающего воздуха. Необходимо было хорошо очистить распылители, прежде чем начать дисперсию полимера с замедленным высвобождением (Таблица 5). Параметры фазы распыления представлены в Таблице 6.

Таблица 5. Дисперсия покрытия с замедленным высвобождением

Состав	
Эудрагит® NE 30D	50.8%
Твин® 80	0.8%
Силоид® 244	4.6%
Вода	43.8%

Таблица 6. Параметры для покрытия с замедленным высвобождением (10% прироста массы)

Параметры	
Скорость распыления	75 г/мин
Давление распыления	1.5 бар
Объем поступающего воздуха	950 м³/час
Температура поступающего воздуха	32°C
Температура продукта	23°C

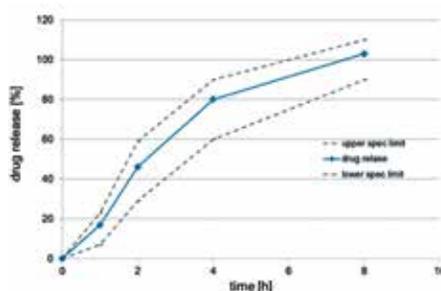


Рис. 6 Растворение лекарственного средства в деминерализованной воде после сушки в псевдооживленном слое в течение 3 часов при температуре 50°C

Сушка также выполнялась на этом же оборудовании в течение 3 часов при объеме поступающего воздуха 950 м³/час и температуре 50°C. Предыдущие опыты, во время которых сушку в сушильной установке сравнивали с сушкой в системе с псевдооживленным слоем, показали, что для получения таких же результатов сушки потребовалось 24 часа обработки в традиционной сушильной установке. Таким образом, благодаря использованию одного и того же оборудования весь технологический процесс не только значительно упростился, но и сократился по сравнению с традиционным способом обработки.

Наконец, было протестировано растворение лекарства в деминерализованной воде, что подтвердило эффективное покрытие с замедленным высвобождением (Рис. 6) и эффективное изменение рецептуры.

Исследование III Нанесение покрытия на гранулы

Третье исследование проводилось с рецептурой гранул с пролонгированным высвобождением, которые обрабатывались в системах с псевдооживленным слоем Bohle (BFS 120 и BFS 240) производственного масштаба. Сперва Cellets® (d=250µm) покрыли

активной субстанцией API и обычным влажным связующим веществом до получения прироста массы 25%.

Второй слой покрытия состоит из полимерного раствора с замедленным высвобождением, содержащего этилцеллюлозу до получения прироста массы 120%. Во время нанесения второго слоя покрытия первую партию нужно было разделить на три подпартии из-за сильного увеличения объема насыпного материала и прироста массы. Конечный размер гранул составил прибл. 700µm. Нанесение покрытия в машине BFS всегда обеспечивало большую выработку продукции (≤0.4% агломератов) даже после обработки в три смены в течение 7 дней. На Рис. 7 показаны конечные гранулы в разрезе: можно увидеть когерентный слой покрытия, а также первоначальный слой API.



Рис. 7 СЭМ-фотографии гранул с замедленным высвобождением (вид в разрезе)

Заключение

Использование технологии тангенциальной сушки в псевдооживленном слое представляет собой передовое достижение в фармацевтическом производстве для нанесения покрытия, грануляции и сушки частиц. Кроме того, с помощью инновационного модуля Bohle Uni Cone BUC® обеспечивается полное псевдооживление частиц, которое гарантирует высокую однородность покрытия и большую выработку конечного продукта благодаря отсутствию эффекта сдвигания частиц.

Справочная информация

- [1] Parikh D.M., Bonck J.A., Mogavero A. Batch fluid bed granulation, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Decker, New York 2007.
- [2] Wurster D.E. Particle coating apparatus, patent application 1964, US 3241520 A22
- [3] Bohle Uni Cone BUC®, registered trademark 2012, No. 01659067
- [4] <http://www.lbbohle.de/en/process-machines/granulation/bohle-fluid-bed-system-bfs>
- [5] Serno P., Kleinebudde P, Knop K. Granulieren, apv- basics, Editio Cantor Verlag 2007