

# ВЛАГОАКТИВИЗИРОВАННАЯ ГРАНУЛЯЦИЯ – ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

■ Н.Б. Дёмина, д.ф.н. ■ С.А. Скатков, к.ф.н. ■ М.Н. Анурова, к.ф.н.

Кафедра фармацевтической технологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Грануляция в технологии промышленного производства лекарственных препаратов занимает весьма существенное место. Связано это не только с традициями, но и с необходимостью оптимизации технологических свойств, таких например, как, сегрегация и сыпучесть порошкообразных продуктов. Хорошо известны традиционные методы грануляции: влажная и сухая. Существующие ограничения их использования стимулируют развитие новых методов. Так в отечественной и зарубежной профессиональной литературе описаны и уже применяются в фармацевтической промышленности: пневматическая сухая грануляция (PDG), грануляция замораживанием, технология пенной грануляции (FBT), грануляция плавлением, термоадгезионный процесс грануляции (TAGP), грануляция паром, технология Granulex, влагоактивизированная грануляция [1-3].**

**Т**ехнология влагоактивизированной грануляции (ВАГ) в силу своих преимуществ представляет значительный интерес. Она была разработана с целью минимизации проблем влажной грануляции, таких как необходимость использования значительного количества гранулирующей жидкости, длительность и энергоёмкость процесса перемешивания увлажненной массы, безразличие компонентов смеси к сильному увлажнению, необходимость в большинстве случаев использования гранулоформирующих аппаратов, длительная стадия сушки гранулята, сопровождающаяся неблагоприятным воздействием температуры на активные фармацевтические ингредиенты и громоздким аппаратным оформлением процессов воздухоподготовки и воздухоочистки.

В 1987 Улла с соавторами [4] опубликовали работу о новом простом процессе гранулирования, назвав его влагоактивизированной грануляцией, при которой для активации агломерации и формирования гранул используется минимально необходимое количество влаги. В сухую смесь активной субстанции с «гранулоформирующими» вспомогательными веществами (наполнители, сухие склеивающие) при перемешивании вводят путем распыления увлажняющую жидкость (воду) для образования агломератов - гранул. Их «осушение» осуществляется добавлением в смеситель при непрерывающемся перемешивании «подсушивающих» вспомогательных веществ, обладающих хорошей сыпучестью, сорбирующих и перераспределяю-

щих влагу в получаемом продукте, например, диоксид кремния или микрокристаллическую целлюлозу. Конечная влажность продукта, обычно, не превышает финишной влажности гранул, полученных традиционной влажной грануляцией. Поэтому, в дополнительной термической сушке гранулы, как правило, не нуждаются. В результате получают компактные гранулы с хорошим фракционным составом, сыпучестью и прессуемостью. При необходимости, на заключительном этапе добавляют дезинтегранты и скользящие. Схематично процесс влагоактивизированной грануляции представлен на рисунке 1.

числе склеивающего вещества. Вследствие небольшого объема и высокой дисперсности капель, влага распределяется в ограниченном пространстве, определяя размеры агломератов, а в последующем – гранул (3). Процесс образования агломератов обусловлен действием капиллярно- адсорбционных сил сцепления между частицами. Увлажненные агломераты в силу большей плотности и сдвига слоев порошка при перемешивании перемещаются вглубь гранулируемой массы и процесс повторяется (4 и 5). В дальнейшем формирование гранул включает стадии уплотнения, истирания, окатывания и т.д.

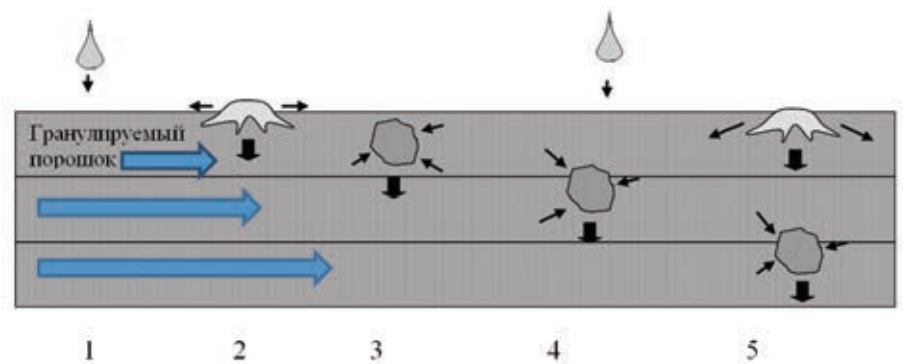


Рис. 1. Схема образования гранул.

Капля увлажняющего агента падает на слой гранулируемого порошка (1). Под действием капиллярных сил влага начинает распространяться во все стороны, заполняя поры между отдельными частицами (2) и образуя жидкофазные мостики. В тонких слоях между частицами протекает растворение компонентов порошкообразной смеси, в том

Учитывая простоту и экономичность ВАГ, следует ожидать, что данный метод получит широкое распространение. Основными технологическими вопросами при реализации метода являются составление рецептуры и аппаратное оснащение процесса, обеспечивающее требуемые характеристики тонкого распыления увлажнителя и перемешивание по-



Рис. 2. Схема влажноактивированной грануляции

рошковой смеси, что сегодня технически вполне доступно.

Процесс ВАГ позволяет придать порошкообразным материалам технологические преимущества, свойственные гранулам, минуя трудоемкие и энергос затратные стадии. Использование данной технологии исключает сильное увлажнение смеси и последующее нагревание при сушке, что важно для термочувствительных лекарственных субстанций. Процесс ВАГ успешно используется рядом известных фирм, например, Bristol-Myers Squibb (США).

Сравнение условий процесса влажной и влажноактивированной грануляции представлено в таблице 1.

На кафедре фармацевтической технологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова в лабораторных условиях изучена возможность получения гранулята сухих экстрактов методом ВАГ. Процесс гранулирования проводили на лабораторном обдуваторе при 60 об/мин. Объектами служили лекарственные субстанции: экстракты мирры, босвеллии, листьев березы, травы солянки холмовой (см. таблицу 2).

В качестве увлажняющего агента использовали воду очищенную. В таблице 3 приведены вспомогательные вещества, использованные в проведенных исследованиях.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Известно, что сухие экстракты растений часто обладают не удовлетворительными технологическими свойствами: плохо сыпятся, комкуются, гигроскопичны, часто – термочувствительны. Поэтому, применение нового способа грануляции для таких объектов особенно актуально.

По сравнению с традиционной влажной грануляцией, ВАГ позволила минимизировать объем гранулирующей жидкости (вода очищенная).

В эксперименте было достаточно 1-4% увлажняющего агента от сухой массы гранулируемых порошков. Точный объем увлажнителя определяли экспериментально, для каждой модельной смеси, в смесителе с лопастной мешалкой по изменению мощности на валу двигателя.

Полученные грануляты растительных экстрактов не требовали сушки, тем самым был ускорен технологический процесс и сокращено количество технологических стадий.

Во всех случаях гранулы имели однородный фракционный состав: 99% гранулированных экстрактов имели размер частиц от 100 до 315мкм. В то же время, несмотря на преобладание мелкой фракции, сыпучесть образцов, полученных методом ВАГ, была хорошей - 7,2-8,9 г/сек, гранулы имели форму, близкую к изодиаметричной. Показатель уплотняемости гранулятов - около 0,32, финишная влажность 2-3,6% (зависит от исходной влажности сухого экстракта и его содержания в грануляте).

Примерные рекомендуемые составы гранулятов приведены в таблице 4. Количество сухого экстракта составляло 30-65% гранулируемой смеси. Разбавители Pearlitol SD 100 или Starlac вводили в смесь при необходимости, однако без них гранулы также формировались.

Анализ рецептуры свидетельствует о том, что количество экстракта можно варьировать в достаточно широких пределах. Некоторые экстракты способны образовывать агломераты и без наполнителя и связующих, что перспективно в случае большой дозировки. При низких дозировках экстракта в качестве разбавителей хорошие результаты показали Starlac, состоящий из 85% лактозы моногидрата и 15% кукурузного крахмала и Pearlitol SD 100. Эти продукты не

гигроскопичны, поэтому не увеличивают требуемое количество увлажняющего агента, необходимое для агломерации гранулируемой смеси, в то же время не препятствуют связыванию частиц в агломераты под воздействием влаги.

Использование микрокристаллической целлюлозы в процессе ВАГ в качестве адсорбирующего влагу вещества известно. В настоящей работе показана возможность применения для перераспределения влаги Plasdone S - 630 или Lycotab DSH как самостоятельно, так и в присутствии Avicel® PH 200 LM. В рецептуру также водили Aerosil® 200 Pharma или Syloid 244 FP в качестве дополнительных адсорбентов излишней влаги и скользящих вещества. Во всех случаях полученные грануляты обладали хорошими технологическими характеристиками.

**ЛИТЕРАТУРА:**

- Himanshu K.S., Basuri T., Thakkar J.H., Patel C.A.. Recent advances in granulation technology. Int.J.Pharmsci.Rev. Res. 2010;5(3):008.
- Ullah I., Wang J., Chang S.Y., Wiley G.J., Jain N.B., Kiang S. Moisture-Activated Dry Granulation-Part I: A Guide to Excipient and Equipment Selection and Formulation Development. Pharm Tech 2009;33(11):62-70.
- Ullah I., Wang J., Chang S.Y., Wiley G.J., Jain N.B., Kiang S. Moisture-Activated Dry Granulation Part II: The Effects of Formulation Ingredients and Manufacturing-Process Variables on Granulation Quality Attributes, Pharm Tech 2009;33(12):42-51.
- Ullahl. Moistureactivateddrygranulation// Pharm. Technol. 1987. №11 (9).p.45-48.

Таблица 1. Сравнение условий процесса влажной и влажноактивированной грануляции

Условия процесса	Влажная грануляция	Влажноактивированная грануляция
Количество увлажняющего агента	20-50% массы сухой порошковой смеси	1-8% массы сухой порошковой смеси
Формирование гранул	Как правило требуется дополнительное гранулоформирующее устройство	Формируются в процессе влажноактивации при перемешивании порошковой смеси
Сушка гранул	Требуется. Сложное аппаратное оснащение энергоёмкими системами воздухоочистки.	Не требуется. Осушение гранул и перераспределение влаги в порошковой смеси осуществляется с помощью добавления сорбирующего агента
Внешний вид гранул	Обычно неправильной формы, большой диапазон размеров	Мелкие, округлой формы, с хорошими технологическими характеристиками
Стадия фракционирования	Требуется	Не требуется
Экономичность процесса	Длителен, требует сложного аппаратного оформления, больших энергетических затрат	Экономичен, не требует сложного оборудования, протекает быстро

Таблица 2. Растительные экстракты, использованные в эксперименте

Сухой экстракт	Растительное сырье	Производитель, страна
Экстракт мирры	Камеде-смола Commiphora mukul, сем. Burseraceae	Naturex, Франция
Экстракт босвеллии	Камеде-смола Boswellia serrata, сем. Burseraceae	Naturex, Франция
Экстракт листьев березы	Betula pendula, сем. Betulaceae	ВИЛАР, Россия
Экстракт солянки холмовой	Salsola collina, сем. Chenopodiaceae	Фитос, Россия

Таблица 3. Вспомогательные вещества, использованные в технологии ВАГ сухих экстрактов

Торговое название	Состав	Производитель, страна
Aerosil 200	Коллоидный кремния диоксид	PharmaEvonic Degussa, Германия
AvicelPH 200LM	Микрокристаллическая целлюлоза	BioPolymer, Бельгия
LycatabDSH	Частично гидролизованный крахмал	Roquette, Франция
Pearlitol 100 SD	Маннит	Roquette, Франция
Plasdone S-630	Сополимер винилпирролидона и винацетата	ISP, США
Starlac	Лактоза моногидрат 85% Кукурузный крахмал 15%	Roquette, Франция
Syloid 244 FP	Кремния диоксид	W. R. Grace & Co.-Conn., США

Таблица 4. Составы гранулятов на одну единицу лекарственной формы (таблетки, капсулы)

Состав	Функции ингредиентов	Количество, %
Сухой экстракт	Активный фармацевтический ингредиент	30-65%
Avicel PH 200 или Plasdone S - 630 или Lycotab DSH	влагоадсорбирующее сухие связующие, влагоперераспределяющие	30%
Pearlitol SD 100 или Starlac*	Разбавители, сухие связующие	до 35%
Kollidon CL**	Дезинтегрант	0 - 2,5%
Aerosil® 200 Pharma или Syloid 244 FP	Скользящие, влагоперераспределяющие	1-5%

\*вводится в состав при необходимости  
\*\*вводится в случае последующего таблетирования