

СОВМЕЩЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ СОВМЕЩЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

На фармацевтическом рынке производители оборудования стараются модернизировать существующие установки и сконструировать новые усовершенствованные модели, отвечающие современным требованиям фармацевтического производства. Эти требования заключаются в эргономичности, гибкости, перенастраиваемости™. Для сокращения производственных площадей модульно сконструированные установки с коротким сроком ввода в эксплуатацию и быстрой заменой компонентов аппарата внедряются в современное производство.

Таким образом, основополагающий принцип для многих производителей современного оборудования – собрать все элементы аппарата в концепцию единого модуля, что позволит значительно экономить ресурсо- и энергопотребление, производственные площади. Так, в одном аппарате может объединяться несколько процессов: процесс смешивания и гранулирования, сушки и опудривания.

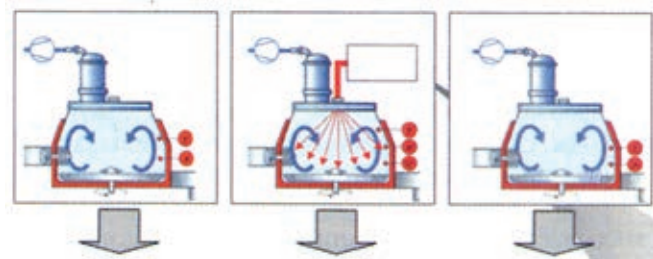
Основные стадии совмещенных процессов – это смешивание компонентов, увлажнение смеси раствором связующего вещества, грануляция, сушка гранулята и внесение опудривающих веществ. Все эти процессы могут протекать в одном аппарате.

Совмещенные процессы сложны в эксплуатации, контроле и управлении, но эта технология дает ряд значительных преимуществ, а именно: собственно совмещение (единица оборудования), минимизация площади, минимизация потребления электроэнергии, уменьшение потребления вспомогательных материалов, минимизация рабочего времени и количества обслуживающего персонала, легкость промывания и других обработок. Положительные стороны использования этой технологии выводят ее на высокий уровень и делают наиболее распространенной и востребованной в современной фармацевтической индустрии.

Специализированное оборудование (сушилки, мельницы, контейнеры, гра-нуляторы) может быть выстроено в технологическую цепочку. Например, для обеспечения равномерного гранулометрического состава материала вертикальные грануляторы часто используются совместно с роторным ситом GSF.

Процесс грануляции легко модифицируется. Существуют различные варианты проведения совмещенного процесса грануляции и сушки (рис. 1):

- грануляция под вакуумом, двойная теплозащитная рубашка. Большие преимущества способа заключаются в бережном высушивании продукта в вакууме до 10 мбар и сравнительно малом технологическом пространстве, которое быстро и легко очищается;
- гранулятор с двойной теплозащитной рубашкой и дополнительной микроволновой сушкой;
- гранулятор с подачей сушащего газа со стороны лезвий ротора.



Грануляция под вакуумом. Двойная теплозащитная рубашка
Гранулятор с двойной теплозащитной рубашкой и дополнительной микроволновой сушкой
Гранулятор с подачей сушащего газа со стороны лезвий ротора

Рис. 1. Модификации проведения совмещенного процесса грануляции и сушки

На примере сушилки-гранулятора рассмотрим совмещенный процесс грануляции и сушки. Сушильная камера представляет собой вертикальную трубу с расширяющейся сепарационной частью (рис. 2). Нижняя часть камеры заканчивается фланцами, между которыми вставлена сетка (газораспределительная решетка 12) для осуществления процесса псевдооживления высушиваемого материала. Грануляция происходит в сепарационной части сушильной камеры. Гранулятор 6 представляет собой шнековый экс-трудер, который продавливает пластичную массу через перфорированную сетку 3 с заранее заданными размерами отверстий. Снятие гранул производится вращающимися ножами, расположенными под сеткой. Влажные гранулы, свободно падая в вертикальной части сушильной камеры, подсушиваются в восходящем потоке нагретого воздуха и, попадая на газораспределительную решетку 12, досушиваются, находясь в состоянии псевдооживления. Мелкие частицы, образующиеся в кипящем слое, встречаясь с влажными гранулами в вертикальной части аппарата, оседают на них, в результате значительно уменьшается унос частиц.

В установке (рис. 2) предусмотрена система газоочистки: отработанный воздух проходит через циклон 8 и рукавный фильтр 9. Предварительная подсушка в падающем слое влажных гранул повышает их прочность на истирание, а также позволяет экономнее использовать теплоноситель.

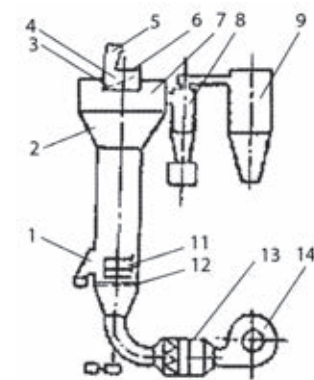


Рис. 2. Сушилка-гранулятор: 1 – разгрузочное устройство; 2 – суженная часть сепарационного пространства сушильной камеры; 3 – перфорированная сетка; 4 – продавливающее устройство; 5 – бункер; 6 – гранулятор; 7 – расширенная часть сепарационного пространства; 8 – циклон; 9 – рукавный фильтр; 10 – вертикальная часть сушильной камеры; 11 – мешалка; 12 – газораспределительная решетка; 13 – калорифер; 14 – вентилятор

В установке непрерывного действия выдача гранулята начинается через несколько минут после ее включения. Процесс сушки характеризуется высокой равномерностью.

ГРАНУЛЯЦИЯ И СУШКА В ПСЕВДООЖИЖЕННОМ СЛОЕ

Грануляция в псевдооживленном слое (ПС) позволяет совместить операции смешивания, грануляции, сушки и опудривания в одном аппарате. Поэтому способ грануляции в ПС все чаще применяется в современной фармацевтической промышленности.

Процесс заключается в смешивании порошкообразных ингредиентов во взвешенном слое с последующим их увлажнением гранулирующей жидкостью при продолжающемся перемешивании.

Псевдооживленный слой образуется, когда направленный вверх воздух поднимает слой твердых частиц, который начинает «кипеть» подобно жидкости (рис. 3). Слой находится в состоянии псевдооживления. Силы, действующие на частицы, пребывающие в состоянии псевдооживления, находятся в равновесии. Частицы в псевдооживленном слое смешиваются настолько эффективно, что температура по всей высоте псевдооживленного слоя остается постоянной.

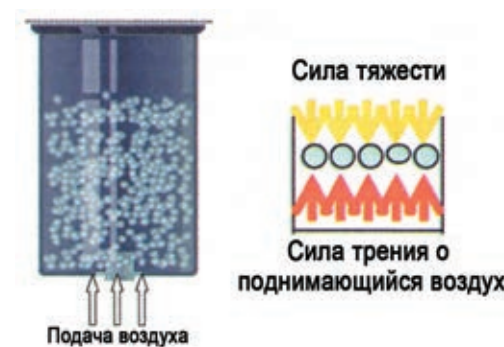


Рис. 3. Схема образования псевдооживленного слоя

Общая конструкция аппарата псевдооживленного слоя, в котором происходит смешивание таблеточных смесей, грануляция и сушка, представлена на рис. 4. Процесс в аппарате ПС состоит из четырех стадий:

1. **Смешивание** – первая технологическая операция, влияющая на качество гранулята. Равномерность смешивания зависит от аэродинамического режима работы аппарата, соотношения компонентов в смеси, формы и плотности частиц.
2. На стадии **добавления гранулирующей жидкости** происходит комкование частичек гранулируемой массы за счет склеивающих сил как самой жидкости, таки раствора, образующегося при смачивании этой жидкостью поверхностного слоя обрабатываемого материала.
3. На стадии **сушки** комки превращаются в твердые агломераты, частично разрушающиеся в результате трения между собой и со стенками аппарата. Процесс гранулирования в псевдооживленном слое происходит одновременно с сушкой получаемых гранул горячим воздухом. Сушка готового гранулята проводится до оптимального значения влажности.
4. **Опудривание** высушенного гранулята происходит в том же аппарате. Полученные высушенные гранулы могут иметь шероховатую поверхность, что затрудняет в дальнейшем их высыпание из загрузочной воронки в матрицу таблеточной машины в процессе таблетирования. Кроме этого, гранулы могут прилипать к матрице и пуансонам таблет-пресса, что может вызвать как нарушение веса, так и появление некоторых дефектов в таблетках. Чтобы избежать этих нежелательных явлений прибегают к операции «опудривания» гранулята. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонкоизмельченных веществ на поверхность гранул в периодическом режиме. Путем опудривания в таблеточную массу вводят скользящие и разрыхляющие вещества.

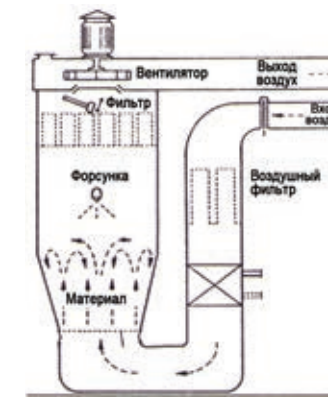


Рис. 4. Общая конструкция аппарата псевдооживленного слоя

Образование и рост гранул в псевдооживленном слое происходит за счет двух физических процессов: комкования при смачивании и слипания с последующей агломерацией. Качество гранул и их фракционный состав зависят от многих факторов, определяющих ход процесса грануляции, основными из которых являются скорость оживающего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, а также температура в слое.

Существует две гипотезы о механизме образования гранул в псевдооживленном слое:

- центрами грануляции в мелкодисперсном порошке являются капельки гранулирующей жидкости;
- центрами грануляции являются частицы определенной величины, внесенные в дисперсный состав порошка.

В обоих случаях предусматривается наличие мелкодисперсного порошка, находящегося в псевдооживленном состоянии, и гранулирующей жидкости, распыленной до необходимой степени дисперсности.

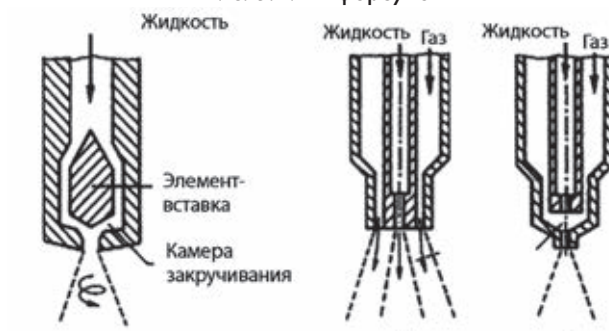
Гранулирующая жидкость распыляется с помощью форсунок, являющихся очень важной частью любого совмещенного оборудования грануляции и сушки в псевдооживленном слое. В производстве используются форсунки различных типов (рис. 5).

Различают: одножидкостные форсунки, в которых распыляется только жидкость и требуется высокое давление; двухжидкостные, в которых происходит смешивание и распыление жидкости с воздухом, причем смешивание осуществляется во внешней среде (форсунки с внешним смешиванием) или внутри форсунки (форсунки с внутренним смешиванием) – рис. 6.

В зависимости от типа форсунки применяют разные режимы распыления. Тот или иной тип форсунки используется при различных давлениях смеси и в зависимости от консистенции конечного продукта.



Рис. 5. Типы форсунок



Одножидкостная форсунка Двухжидкостная форсунка

Рис. 6. Типы форсунок: а – двухжидкостная форсунка с внешним смешиванием; б – с внутренним смешиванием

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ СОВМЕЩЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

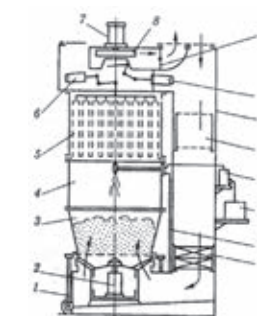


Рис. 7. Схема аппарата типа СГ: 1 – тележка с исходными компонентами; 2 – пневмоцилиндр; 3 – продуктовый резервуар; 4 – распылитель; 5 – рукавные фильтры; 6 – встряхивающее устройство; 7 – электродвигатель; 8 – вентилятор; 9 – шибер; 10 – устройство перекрывающее заслонки; 11 – корпус; 12 – воздушные фильтры; 13 – дозирующий насос; 14 – емкость; 15 – калорифер

Аппарат типа СГ производства НПО «Фарммедоборудование» используется для грануляции порошков в кипящем слое, последующей сушки и опудривания (рис. 7). Данный процесс является периодическим. Корпус аппарата 11 выполнен из трех цельносварных секций, последовательно смонтированных друг с другом. Принцип действия заключается в следующем: в продуктовый резервуар 3 в соответствии с рецептурой загружается 30 кг таблеточной смеси, подлежащей грануляции. Тележка с исходными компонентами 1 закатывается в аппарат и поднимается. Устанавливаются температура воздуха, необходимая для грануляции, задается время перемешивания, грануляции и сушки, а также цикличность и периодичность встряхивания рукавных фильтров 5. Включается вентилятор 8 с помощью шибера 9, который регулирует расход псевдоожижающего воздуха, устанавливается необходимая степень псевдооживления обрабатываемой массы. Через заданные промежутки времени закрывается заслонка 10 перед вентилятором, включается привод 6, встряхивающий рукавные фильтры 5, и через определенные промежутки времени автоматически включается форсунка и дозирующий насос 13, подающий гранулирующую жидкость, – происходит грануляция таблеточной смеси. Затем система распыления отключается и начинается сушка гранулята. По окончании всего цикла грануляции автоматически выключается вентилятор 8 и прекращается подача воздуха в калориферную установку. Продуктовый резервуар 3 опускается и гранулят поступает на таблетирование.

Во избежание уноса воздух поступает с небольшой скоростью. Это колесный аппарат, поэтому очень удобен для транспортировки.

Технические характеристики аппарата типа СГ:

- разовая загрузка: 30–100 кг;
- продолжительность грануляции и сушки: 25–120 мин;
- температура сушки: 20–80 °С;
- потребляемая мощность: 20 кВт.

Преимущества этого аппарата состоят в сокращении производственного цикла и производственных площадей, уменьшении количества применяемого оборудования и снижении трудоемкости процесса.

Современные аппараты СГ-30 оснащены программным пультом управления, гранулирующая жидкость распыляется с помощью пневматических форсунок.

Однако специфика каждого лекарственного препарата такова, что по отработанной технологии грануляции с использованием установки СГ другое вещество в данном режиме гранулироваться не будет. В такой ситуации требуется вновь отработать режимы, определять количество, качество, скорость подачи гранулирующей жидкости и т.д.

Грануляторы псевдооживленного слоя периодического действия фирмы Glatt представлены на рис. 8. В таких аппаратах происходит совмещение процессов грануляции, агломерации, сушки и нанесения покрытия, с использованием верхнего и нижнего распыления гранулирующей жидкости.

Для грануляции в периодическом режиме сухой исходный продукт загружается в приемный контейнер. Там он перемешивается в турбулентном потоке нагретого газа с поддержанием во взвешенном состоянии и агломерируется (гранулируется) путем распыления подводящего связующего вещества. Затем продукт высушивается до определенной остаточной влажности в процессе, характеризующем высокими коэффициентами тепло- и массопередачи.



Рис. 8. Грануляторы псевдооживленного слоя периодического действия фирмы Glatt

Размер партий в различных аппаратах периодического действия с кипящим слоем составляет от 20 г до 1500 кг.

Иновацией в технологии псевдооживленного слоя стала разработка компанией Glatt **днища SpinFlow**, которое придает псевдооживленному слою дополнительное вращательное движение (рис. 9). Благодаря возникающим тангенциальным силам достигается более вы-

сокая плотность гранулята, хорошая текучесть, равномерный гранулометрический состав и уменьшение образования тонкодисперсной пыли.



Рис. 9. Днище SpinFlow Glatt

Конструкция этого днища является основой для оптимального производственного процесса грануляции в установке псевдооживленного слоя и позволяет получать идеальные гранулы (рис. 10) для последующих технологических операций.



Рис. 10. Гранулы, полученные в аппаратах ПС с разным типом днищ

Днище SpinFlow позволяет повысить эффективность именно на тех стадиях производства, где это необходимо, а именно:

- более интенсивное и эффективное смешивание продукта увеличивает скорость распыления, что ускоряет процесс грануляции;
- минимальное количество неоднородной фракции часто позволяет отказаться от процедуры просеивания на грануляторе с псевдооживленным слоем;
- более высокая плотность гранулята потенциально позволяет повысить пропускную способность таблеточного пресса.

Грануляторы псевдооживленного слоя непрерывного действия фирмы Glatt. На рис. 11 представлена установка непрерывного псевдооживления GFG 500, которая позволяет осуществлять процессы грануляции и сушки. За счет разделения зоны приточного воздуха на несколько отделений технологический воздух может подаваться в процесс с различной скоростью потока и при разной температуре.

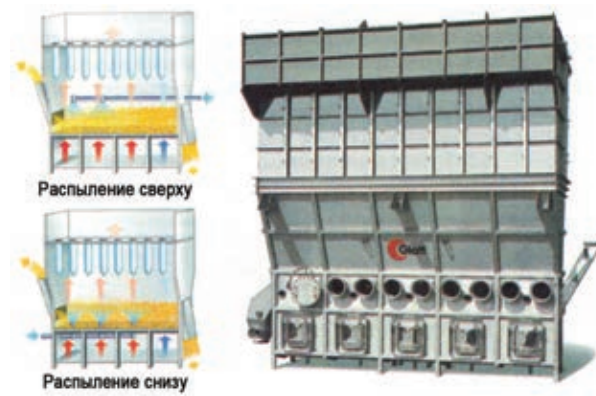


Рис. 11. Установка непрерывного псевдооживления GFG 500 Glatt

Благодаря такой гибкости и разному расположению форсунок в различных зонах могут создаваться совершенно разные условия. Возможно проведение нижнего и верхнего распыления. Над первыми двумя отделениями приточного воздуха происходит агломерация порошка, над третьим агломерат высушивается, а над четвертым – охлаждается. Готовый продукт выгружается в конце технологической камеры – противоположном от входа продукта.

ГРАНУЛЯЦИЯ И СУШКА РАСПЫЛЕНИЕМ

Такой вид грануляции целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контакта гранулируемого продукта с воздухом, по возможности непосредственно из раствора (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения). Это обусловлено коротким временем сушки (от 3 до 30 °С), низкой температурой материала (40–60 °С) и высокой температурой носителя, что обеспечивается высокими относительными скоростями и высокими значениями движущей силы процесса сушки.

Существуют два способа проведения этого процесса:

- распыление суспензий наполнителей с добавлением склеивающего вещества и разрыхлителя. Количество твердой фазы в суспензии может быть 50–60 %. Полученные гранулы затем смешивают с тонкодисперсными лекарственными веществами и, если необходимо, со вспомогательными веществами, не введенными в состав суспензии;
- распыление растворов или суспензий, состоящих из лекарственных и вспомогательных веществ.

Схема технологии грануляции распылением представлена на рис. 12. При необходимости получения гранул из жидких исходных веществ (грануляция распылением) частицы в псевдооживленном слое не подвергаются агломерации, а покрываются слоями вновь и вновь до тех пор, пока не получится зерно желаемой величины (структура «луковицы»).

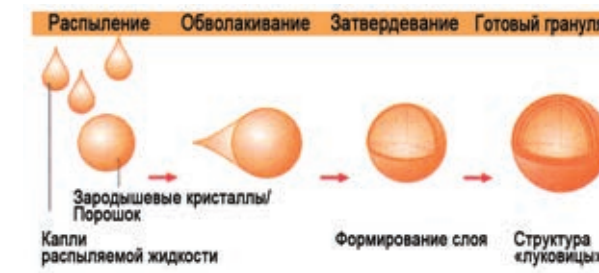


Рис. 12. Схема технологии грануляции распылением

Грануляция распылением в псевдооживленном слое представляет собой высыхание жидкостей (растворов, суспензий, расплавов) при одновременном формировании гранул. Центры кристаллизации для гранул могут быть созданы заранее (привнесенные зародыши) или образуются в псевдооживленном слое во время истирания и разрушения (центры кристаллизации, являющиеся затравкой из кристаллизующего материала). Распыленная жидкость покрывает центры кристаллизации с последующим высушиванием. По сравнению с агломератами гранулы, полученные распылением, плотнее и прочнее.



Рис. 13. Установка непрерывной грануляции и сушки AGT 2700 Glatt

Современное оборудование для проведения процесса грануляции и сушки распылением разработала фирма Glatt. На рис. 13 представлена разработанная этой фирмой установка AGT 2700 Glatt. В такой установке исходный материал в жидкой форме подвергается сушке при одновременном формировании гранул.

Установка AGT 2700 Glatt имеет круглое вихревое днище. Весь псевдооживленный слой постоянно перемешивается. Скорость подачи газа в установке высокая, что позволяет гранулировать также и клейкие материалы. Образующаяся пыль осаждается на внешних фильтрах и возвращается в технологический процесс. Выгрузка продукта осуществляется в середине технологического отделения через разгрузочную трубу. Все зоны рабочей камеры равно удалены от выпуска, а образующиеся комки своевременно удаляются. Размер частиц определяется скоростью потока воздуха для выгрузки продукта.

В установках для грануляции распылением в периодическом процессе подрешетный продукт предыдущей партии загружается в качестве исходного материала. В непрерывном процессе подрешетный продукт непрерывно отделяется от товарного продукта и возвращается в процесс в качестве материала затравки.

В результате грануляции распылением получают круглые пеллеты с компактной структурой, хорошей растворимостью и высокой стойкостью к истиранию.

Рассмотрев все способы проведения процесса грануляции, можно провести сравнение гранул, полученных грануляцией в псевдооживленном слое, распылительной сушкой в псевдооживленном слое, грануляцией в установке с большим усилием сдвига и в результате компактирования (рис. 14).

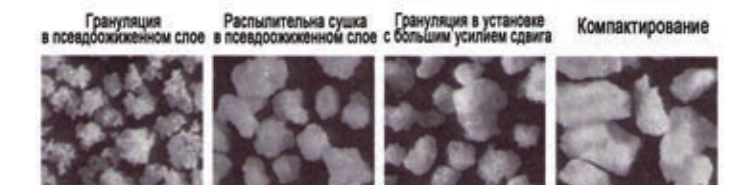


Рис. 14. Сравнение гранул, полученных разными способами грануляции

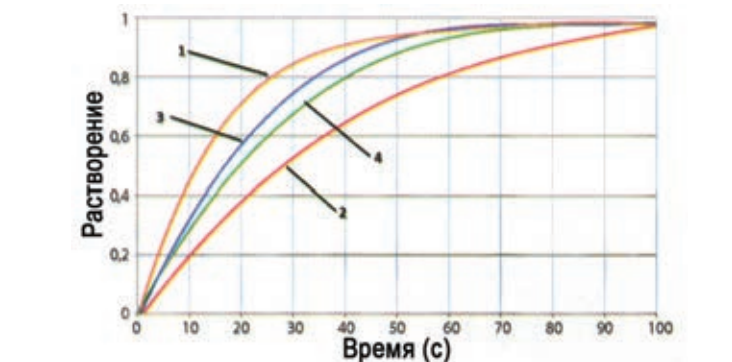


Рис. 15. Скорость растворения гранул, полученных разными способами грануляции: 1 – при грануляции в ПС; 2 – распылительной сушкой в ПС; 3 – на установках с большим усилием сдвига; 4 – компактированием

На рис. 15 показано сравнение скорости растворения гранул, полученных разными способами грануляции.

На основании представленных зависимостей можно сделать вывод, что большей скоростью растворения обладают гранулы, полученные в установках псевдооживленного слоя.

Подготовлено по материалам книги «Иновационные технологии и оборудование фармацевтического производства»