



Серия сухих грануляторов BRC – компакторы BRC 25 и BRC 100

Введение

Непрерывная сухая грануляция уже в течение многих десятилетий является общепризнанной технологией в фармацевтической промышленности. Ее применяют не только в отношении влаго- и термочувствительных материалов, но также для больших объемов или растительных продуктов. В отличие от классического метода влажной грануляции, для непрерывной сухой грануляции не требуется сложная система сушки, что позволяет исключить крупные капиталовложения в технологическое оборудование и производственные помещения

и требует лишь небольших производственных затрат.

Кроме того, в случае высокой производительности также применим быстрый процесс уплотнения роликами, что позволяет производить различные продукты и партии разных размеров на одной машине [1]. На рынке уже представлены различные сухие грануляторы, которые оборудованы двумя роликами уплотнения. Они могут быть установлены горизонтально, вертикально или под наклоном. В зависимости от поставщика ролики отличаются по ширине, диаметру и свойствам поверхности. Кроме того, роли-

ковые компакторы разделяют на компакторы с фиксированным зазором и компакторы с подвижным зазором. При этом роликовые компакторы с подвижным зазором отвечают самому современному уровню техники. Только такой тип технологической обработки обеспечивает однородную пористость полоски при постоянном усилии уплотнения. Стадия грануляции, когда полоски переходят в готовые гранулы, как правило, интегрирована в оборудование роликового компактора и осуществляется в один или два этапа [2, 3]. Учитывая это, компания L.V. Böhle разработала но-

Для достижения устойчивого состояния во время запуска процесса требуется минимальное время, а соответствующий зазор обеспечивается в течение всего времени производства.

Интегрированное управление ПИД-контуром минимизирует отклонения зазора во время обработки и обеспечивает постоянную пористость гранул

вый сухой гранулятор с электро-механическим роликовым приводом и объемными роликовыми валами. Для достижения устойчивого состояния во время запуска процесса требуется минимальное время, а соответствующий зазор обеспечивается в течение всего времени производства. Интегрированное управление ПИД-контуром минимизирует отклонения зазора во время обработки и обеспечивает постоянную пористость гранул.

Грануляция обеспечивается с помощью конического сита (Bohle Турбо сито 200, L.V. Bohle), которое мягко превращает полосу в готовые гранулы даже при использовании высокой производственной скорости. Благодаря разным настройкам сита достигается желаемое распределение частиц по размерам. Цель данного исследования – определить и доказать функциональность нового передового сухого гранулятора.

Материалы и методы

Для роликового уплотнения использовали порошковую смесь (1 : 1), состоящую из лактозы (Granulac 200, Meggle, Германия) и микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101, FMC, США). Для смазки добавляли 0,5 % магния стеарат (Pharma VEG, Vaerlocher, Германия). Вспомогательные вещества предварительно смешивали в бункерном смесителе (PM 600, L.V. Bohle), после чего однородную смесь обрабатывали на роликовом компакторе (BRC 100, L.V. Bohle) при разном усилии уплотнения и разных настройках сита.

Для испытаний по уплотнению были использованы гладкий

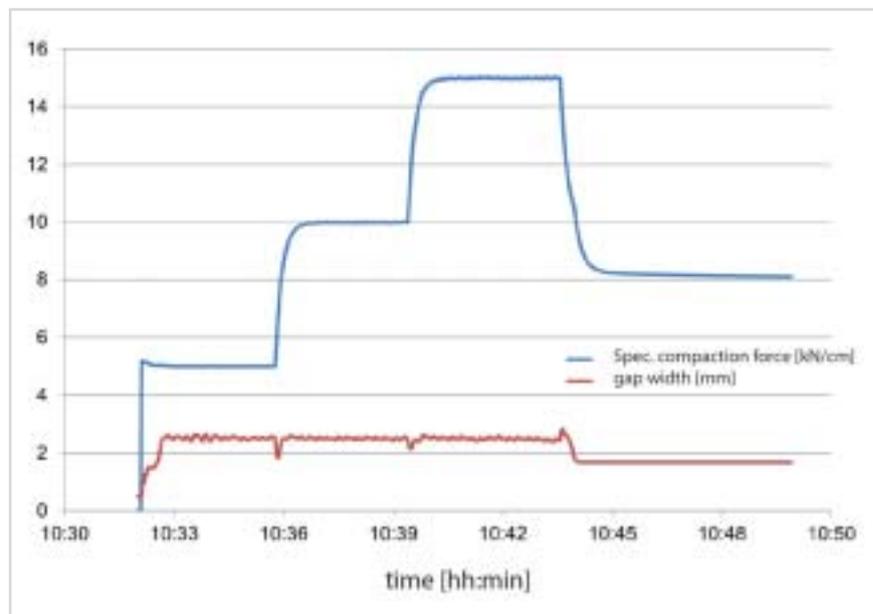


Рис. 1. Ширина зазора с течением времени при повышении значения усилия уплотнения

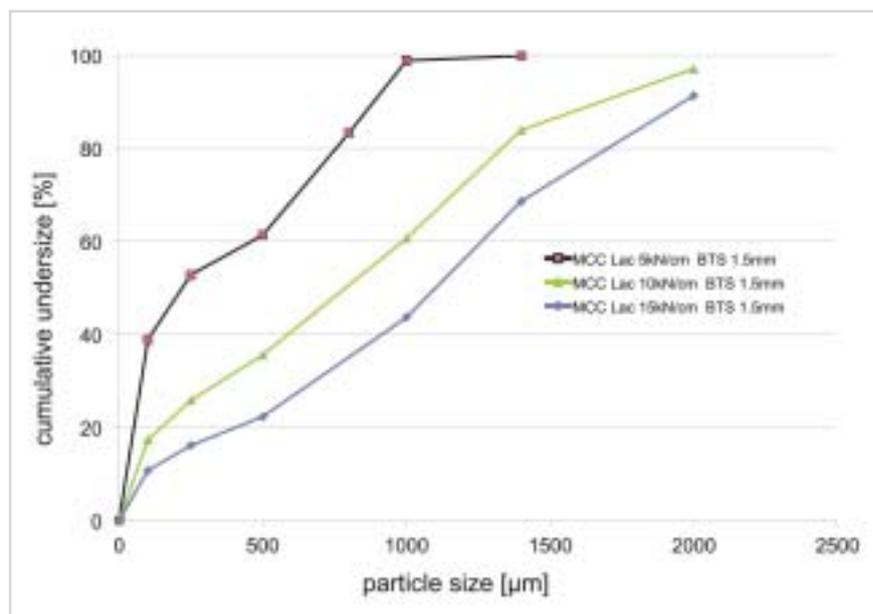


Рис. 2. Влияние усилия уплотнения на размер частиц гранул

ведущий ролик и рифленый вспомогательный ролик шириной 100 мм. Отбор проб производили после запуска технологического процесса и достижения устойчивого рабочего состояния. Образцы готовых гранул были вручную повторно отобраны и проанализированы в двух параллельных испытаниях путем механического просеивания

(Haver EML 200 digital, Haver & Boecker, Германия).

Усилие уплотнения

Влияние усилия уплотнения на размер частиц готовых гранул было проанализировано при скорости вращения ролика 2 об / мин и 300 об / мин для рашпильного сита 1,5 мм и ширине зазора 2,5 м. Процесс начался с активи-

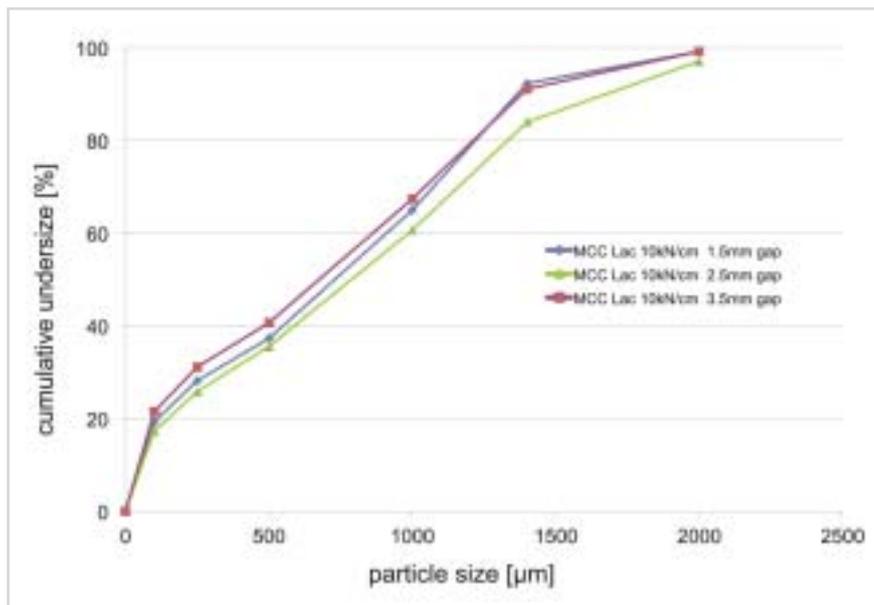


Рис. 3. Влияние ширины зазора на размер частиц гранул

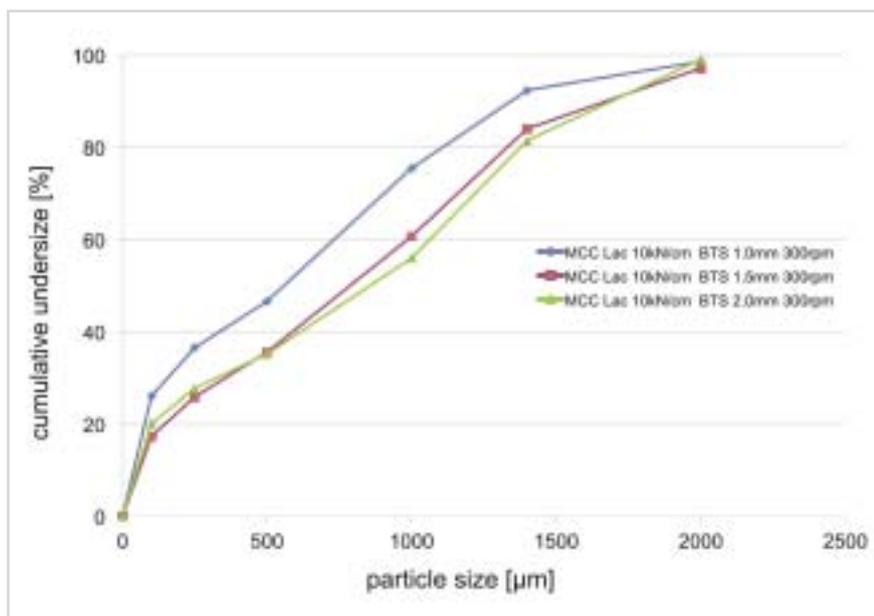


Рис. 4. Влияние размера сита на распределение размера частиц гранул

зации управления ПИД-контуром для системы подачи. Устойчивое состояние было достигнуто в течение 40 с при постоянном заданном усилии уплотнения и постоянной ширине зазора (рис. 1).

Таким образом, минимальные потери продукта можно было обнаружить благодаря быстрому управлению контуром. Во время обработки усилие уплотнения постепенно увеличивалось, а следу-

ющий уровень усилия быстро достигался в течение нескольких секунд. Отклонения от заданного усилия уплотнения были ниже $\pm 0,1$ кН / см и, соответственно, $\pm 0,1$ мм для зазора. Таким образом, оба параметра можно было считать постоянными во время всего процесса обработки. Размер частиц гранул увеличивался при более высоком уровне усилия уплотнения [4]. После измельче-

ния через рашпильное сито 1,5 мм количество мелких частиц (размер частиц <100 мкм) находилось в пределах от 39 % для гранул, обработанных при усилии уплотнения 5 кН / см, до 11 % для гранул, полученных при усилии уплотнения 15 кН / см (рис. 2).

Уплотнение при таком высоком уровне усилия привело к большему количеству крупных гранул (более чем 2000 мкм). Таким образом, для минимизации этих крупных фракций гранул рекомендован меньший размер сита (от 1 до 1,5 мм).

Ширина зазора

Пропускная способность материала во время роликового уплотнения может быть увеличена благодаря большей ширине зазора. В литературе есть сообщения, что большая ширина зазора при постоянном уровне усилия уплотнения приводит к более мелкому размеру гранул [4]. Этот эффект нельзя было наблюдать при уплотнении порошковой смеси при усилии 10 кН / см (рис. 3). При скорости вращения ролика 2 об / мин и скорости сита 300 об / мин (рашпильное сито 1,5 мм) было достигнуто сопоставимое распределение размера частиц гранул, хотя ширина зазора была увеличена с 1,5 до 3,5 мм. Однородное применение усилия уплотнения по всей ширине ролика могло стать одной из причин одинакового размера гранул. Таким образом, пропускная способность материала могла быть легко увеличена без изменения свойств гранул.

Настройка сита

Применимое усилие уплотнения влияет, во-первых, преимущественно на размер частиц гранул. Во-вторых, настройка интегрированного устройства грануляции (Bohle Турбо сито 200) определяет окончательное распределение частиц по размеру. При увеличении размера сита получают более крупные гранулы (рис. 4). Рашпильные сита с размером отверстий 1,5 и 2 мм обеспечивают аналогичное распределение размера частиц гранул при скорости сита 300 об / мин. Для сравнения, рашпильное сито

Выбор правильного размера сита может влиять на окончательное распределение размера частиц гранул. Еще одной возможностью регулировать настройку сита является изменение скорости его ротора. В отличие от традиционных вращающихся сит, конические сита обеспечивают высокую пропускную способность материала уже при низких значениях скорости сита

размером 1 мм обеспечивает более мелкие гранулы с большим количеством мелких частиц.

В конечном счете все три типа сит обеспечили приемлемое количество мелких частиц благодаря мягкому способу измельчения рашпильным ситом во время грануляции. Выбор правильного размера сита может влиять на окончательное распределение размера частиц гранул. Еще одной возможностью регулировать настройку сита является изменение скорости его ротора. В отличие от традиционных вращающихся сит, конические сита обеспечивают высокую пропускную способность материала уже при низких значениях скорости сита. Чтобы оценить влияние скорости сита на окончательный размер гранул, уплотнение было выполнено при конкретном усилии уплотнения 10 кН / см, скорости ролика 2 об / мин и увеличении значений скорости сита для одного размера сита (рашпильное сито 1,5 мм). При более высокой скорости сита количество мелких частиц уменьшилось (рис. 5).

Это можно объяснить тем фактом, что при более высокой скорости ротора полоскам нужно меньше времени для прохождения через сито. Во время грануляции возникает меньше трения, что приводит к уменьшению количества мелких частиц. Таким образом, изменение скорости сита – это еще одна возможность регулировать необходимое распределение размера частиц готовых гранул.

Заключение

Результаты этого исследования доказывают функциональность

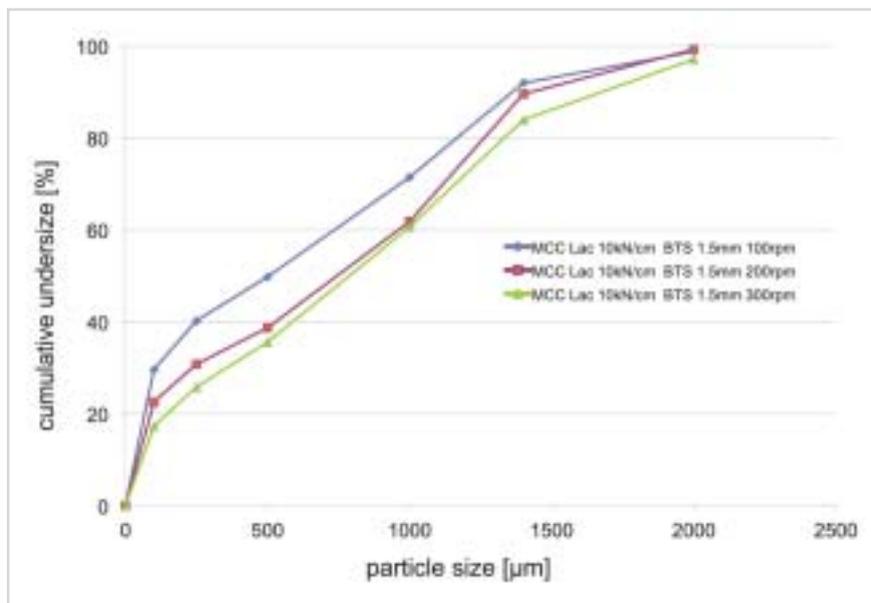


Рис. 5. Взаимосвязь между скоростью сита и распределением размера частиц гранул

Литература

1. Miller RW. Достижения в фармацевтических конструкциях системы подачи роликового компактора. Фармацевтические технологии 1994, 18, 154 – 162.
2. Kleinebudde P. Уплотнение роликом / сухое гранулирование: применение в фармацевтике. Европейский журнал по фармакологии и биофармацевтике 2004, 58, 317 – 326.
3. Teng Y, Qiu Z., Wen H. Системный подход к разработке рецептур и технологического процесса с использованием роликового уплотнения. Европейский журнал по фармакологии и биофармацевтике 2009, 73, 219 – 229.
4. Serno P, Kleinebudde P, Кноп К. Гранулирование, арв-основы. Изд-во Editio Cantor 2007.

роликового компактора BRC 100, благодаря которому стало возможным точно производить типичную рецептуру плацебо-гранул с незначительными потерями материала во время запуска процесса. Кроме того, пример подтверждает, что подходящие настройки сита обеспечивают возможность получения требуемого размера гранул путем изменения размера и скорости сита.

При разработке серии машин BRC инженеры Bohle сфокусировали внимание на том, чтобы сделать масштабирование с BRC 25 на BRC 100 как можно проще, что достигается за счет

одинаковой формы ролика и идентичного управления в обеих машинах.

Сухие грануляторы серии BRC доступны для пробных испытаний в обоих сервисных центрах, расположенных в Германии и США. ■



Контактная информация:

L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
 +49 2524-93-23-0
 +49 2524-93-23-399
 www.lbbohle.de