



RESEARCH ARTICLE
3. Medical sciences
УДК 615.072

Corresponding Author: Brkich Galina Eduardovna - Head of the Center of pharmaceutical technology of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology
E-mail: brkich@yandex.ru

©Brkich G.E.- 2022

Received: 07.04.2022 | Accepted: 20.05.2022

Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-22-26>

WET GRANULATION TECHNOLOGY IN INDUSTRIAL PHARMACY

Brkich G.E.

First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ТЕХНОЛОГИЯ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ

Бркич Г.Э.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Abstract. This review discusses wet granulation technology, a process that helps particles of different materials bind to each other, thereby reducing the possibility of separation of materials in subsequent processing steps during their processing and increasing the likelihood of proper dosage uniformity in the dosage form.

Granulation is a size-enlarging process in which individual particles of a powder, usually composed of several different components, are combined together to form a larger, structured particle in which the original particles may differ. Granulation makes it possible to change the properties of the solid granular material.

Increasing the particle size reduces the potential hazard or harmful effects of the dust. The structure of the granules improves the flowability and compaction of the powder, and also helps to ensure the uniformity of the composition of the powder mass in the case of mixing materials.

Wet granulation is a particle size coarsening process widely used in the manufacture of dosage forms. There are several reasons for wet granulation of pharmaceutical mixtures. An increase in particle size leads to an improvement in fluidity. The wet granulation process physically binds the mixed particles, thereby reducing the chance of separation of substances and causing possible dosing uniformity problems. Another reason for granulation is to reduce the possibility of separation of the pharmaceutical substance and/or excipients.

Granulation technology always guarantees good flow properties and a uniform bulk density of the powder before compression, which is especially important in pharmaceutical development, and also reduces the risk of delamination by creating multi-component granules with a more uniform composition compared to a powder mixture.

Key words: pharmaceutical technology, wet granulation, industrial pharmacy, scaling.

Аннотация. В данном обзоре обсуждается технология влажного гранулирования – процесса, который помогает частицам различных материалов связываться друг с другом, благодаря чему снижается возможность расслоения материалов в последующих технологических стадиях при их обработке и повышается вероятность надлежащей однородности дозирования в лекарственной форме. Гранулирование – процесс увеличения размера, в котором отдельные частицы порошка, обычно нескольких отличающихся компонентов, объединяются вместе для образования более крупной структурно оформленной частицы, в которой исходные частицы могут отличаться. Гранулирование предлагает возможность изменить свойства твердого зернистого материала. Увеличение размера частиц снижает возможную опасность или вредное воздействие пыли. Структура гранулы может улучшить сыпучесть и свойства уплотнения порошка и способствовать обеспечению однородности состава массы порошка в случае использования смеси материалов. Влажное гранулирование – процесс укрупнения размера частиц, широко используемый в производстве лекарственных форм. Имеется несколько причин для влажного гранулирования фармацевтических смесей. Увеличение размера частиц приводит к улучшению текучести. Процесс влажного гранулирования физически связывает смешанные частицы, тем самым снижая вероятность того, что вещества отделяются и вызывают возможные проблемы с однородностью дозирования. Другая причина гранулирования заключается в уменьшении возможности расслоения фармацевтической субстанции и/или вспомогательных веществ. Технология гранулирования всегда гарантирует хорошие свойства текучести и однородную насыпную плотность порошка до уплотнения, что особенно важно при фармацевтической разработке, а также снижает риск расслоения за счет создания многокомпонентных гранул с более однородным составом по сравнению с порошкообразной смесью.

Ключевые слова: фармацевтическая технология, влажное гранулирование, промышленная фармация, масштабирование.

Введение. Гранулирование – процесс увеличения размера, в котором отдельные частицы порошка, обычно нескольких отличающихся компонентов, объединяются вместе для образования более

крупной структурно оформленной частицы, в которой исходные частицы могут отличаться. Гранулирование предлагает возможность изменить свойства твердого зернистого



материала. Увеличение размера частиц снижает возможную опасность или вредное воздействие пыли [1-3].

Структура гранулы может улучшить сыпучесть и свойства уплотнения порошка и способствовать обеспечению однородности состава массы порошка в случае использования смеси материалов. Гранулирование одного или нескольких лекарственных и вспомогательных веществ является одной из первых стадий в производстве пероральных лекарственных форм.

Технология гранулирования всегда гарантирует хорошие свойства текучести и однородную насыпную плотность порошка до уплотнения, что особенно важно при таблетировании, а также снижает риск расслоения за счет создания многокомпонентных гранул с более однородным составом по сравнению с сухой смесью [1-4].

В данном обзоре обсуждается технология влажного гранулирования – процесс, который помогает частицам различных материалов связываться друг с другом, благодаря чему снижается возможность для расслоения материалов в последующих технологических стадиях при их обработке и повышается вероятность надлежащей однородности дозирования в лекарственной форме.

Технология влажного гранулирования, где для образования влажных агломератов используется жидкость, которые затем подвергаются сушке, имеет множество преимуществ с точки зрения понимания научной теории, лежащей в основе влажного гранулирования.

Результаты и обсуждения. Влажное гранулирование – процесс укрупнения размера частиц, широко используемый в производстве лекарственных форм. Имеется несколько причин для влажного гранулирования фармацевтических смесей [1-5]:

- процесс универсален;
- доступное оборудование;
- увеличение размера частиц приводит к улучшению текучести и сыпучести.

Другая причина гранулирования заключается в уменьшении возможности расслоения фармацевтической субстанции и/или вспомогательных веществ. Процесс влажного гранулирования физически связывает смешанные частицы, тем самым снижая вероятность того, что одно вещество отделяется и вызывает возможные проблемы с однородностью дозирования.

Обычно тонкоизмельченные порошки обладают значительными силами сцепления между частицами компонентов порошка, которые направлены на задержку текучести. За счет увеличения размера частиц эти силы сцепления становятся менее выраженными по сравнению с массой частицы, тем самым улучшая текучесть исходного порошка.

Стадия влажного гранулирования включает следующие операции [1-3]:

- смешивание порошков;
- увлажнение порошков раствором связывающих веществ и перемешивание;
- грануляция;
- сушка влажных гранул;
- обработка сухих гранул.

В промышленной фармации используется не менее четырех различных вариантов метода влажной грануляции:

В первом варианте грануляцию смеси лекарственного и вспомогательного вещества проводят с использованием связующего раствора.

Во втором варианте добавляется чистый растворитель.

В третьем варианте грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ и части связующего проводится с использованием раствора оставшейся части связующего.

В четвертом – грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ с использованием части раствора связующего с последующим добавлением оставшейся части сухого связующего в гранулированный материал [2-5].

Имеется целый ряд факторов, которые определяют, какой именно из методов следует использовать. Для многих составов при использовании первого варианта метода получается лекарственная форма с более быстрым временем распада и более быстрым высвобождением действующего вещества, чем при использовании второго варианта. Третий вариант применяется тогда, когда нельзя использовать первый или второй – когда порошковая смесь не может впитать необходимое количество жидкости. В случае возникновения трудностей, связанных со временем растворения лекарственной формы, рекомендуется использовать четвертый вариант.

Многие исследователи предлагают разнообразные способы более объективного контроля процесса влажного гранулирования с большими сдвиговыми усилиями [5-7].



Процессы влажного гранулирования часто проводят, как периодические процессы, используя мешалки с большими сдвиговыми усилиями. Влажное гранулирование также можно проводить и на другом оборудовании, например, планетарных мешалках, псевдооживленных слоях или экструдерах, на мешалках с большими сдвиговыми усилиями являются наиболее распространённым типом оборудования в фармацевтической промышленности.

В мешалке с большими сдвиговыми усилиями, расположенная по центру лопастная мешалка с верхним приводом, используется для смешивания и уплотнения гранулята. Резак вращается с большой скоростью и помогает дробить очень большие гранулы. Для добавления гранулирующего агента используется форсунка. Жидкость может содержать жидкое связывающее вещество или это может быть вода, в случае, когда в состав было уже введено сухое связывающее вещество.

Гранулирование в мешалке с большими сдвиговыми усилиями начинается с добавления сухой порошковой смеси и сухого смешивания лопастной мешалкой в течение короткого периода времени. При вращающихся лопастной мешалке и резаке, начинается добавление жидкой фазы.

После того, как было добавлено требуемое количество жидкости, начинается фаза «грануляции влажной массы», где лопастная мешалка и резак продолжают вращаться, в то время как добавление жидкости прекращается. Точку, в которой процесс гранулирования останавливается трудно определить с научной точки зрения и эти исследования по определению конечной точки продолжаются.

Важная составляющая влажного гранулирования с большими сдвиговыми усилиями вращается вокруг процесса масштабирования. Многие из технологических параметров, например, скорость лопастной мешалки, количество добавляемой воды, скорость добавления воды и время грануляции влажной массы определяются методами планирования эксперимента. Однако динамика технологии сильно меняется по мере использования более крупных грануляторов. Следовательно, подобное планирование эксперимента проводится на каждом уровне масштабирования.

В этих экспериментах расходуются большие трудовые ресурсы, а также производитель несет большие убытки за счет стоимости сырья, если

проводится в ограниченных количествах гранулирование запатентованных действующих веществ. Это особенно относится к самым крупным масштабам производства, где размеры партии могут составлять ориентировочно 1000 л.

Процесс масштабирования в фармацевтической промышленности управляется двумя факторами:

- стоимостью фармацевтической субстанции, которая обычно достигает нескольких тысяч долларов на килограмм материала;

- строгими спецификациями продукта, как определено различными этапами клинических исследований [2, 7-9].

Применительно к фармацевтической промышленности модель влажного гранулирования разрабатывают, как высокорентабельный, гибкий процесс, сопровождающий фармацевтическую разработку лекарственного препарата высокого качества.

Процесс разработки и масштабирования от лабораторного уровня до полупромышленного или промышленного масштаба в целом занимает две стадии [7-9].

Разработка технологии и оптимизация состава лекарственной формы отрабатываются в небольшом лабораторном грануляторе обычно на 1 л с использованием нескольких сот граммов действующего вещества в ряде опытов, отличающихся друг от друга деталями.

Главная цель этих экспериментов – исследовать проектное поле технологических параметров, например, общего количества связывающего вещества и скорости его добавления, скорости вращения лопастной мешалки, общего времени гранулирования, высоты заполнения гранулятора сухим порошком и определения конечной точки.

Это исследование должно привести к технологии, которая дает гранулы требуемого размера и соответствующее распределение пористости в гранулах, что позволяет их спрессовывать в лекарственную форму с требуемыми характеристиками качества, включая характер изменения прочности – сжатие и профили растворения.

После того, как на лабораторном уровне проектное поле исследовано, и оптимизирован состав лекарственной формы, проводят масштабирование до полупромышленного или промышленного масштабов. Шаблон процесса, главным образом, разрабатывается на лабораторном уровне и воспроизводится в более



крупном масштабе, что дает продукт с аналогичными характеристиками качества [6-9].

В области исследования сушки гранул в псевдооживленном слое, получаемых методом влажного гранулирования, имеется теоретический, технический подход к оценке режимов псевдооживления, если известны распределение размеров частиц и оборудование для управления воздушными потоками. Для предсказания технологических параметров свойств псевдооживления в сушилке с псевдооживленным слоем используется полуэмпирический подход, в котором для благоприятного сравнения имитационных процессов с экспериментом необходимы данные по теплопереносу.

Основываясь на распределении гранул по величине среднего диаметра, технологическая карта показывает, что предложенное оборудование подходит или нет для приведения гранул в псевдооживленное состояние в требуемом режиме кипения. Для отдельного продукта, поступающего в сушилку с псевдооживленным слоем известны такие характеристики гранул, как содержание влаги и распределение гранул по размерам. Диапазон объёмных скоростей потока осушающего газа и размеры воздухозаборного отверстия полученные от производителя оборудования.

Масштабирование параметров находится в непосредственной зависимости от дизайна оборудования, то есть от конструктивных особенностей оборудования, на котором были получены фактические режимы технологического процесса, и оборудования, на котором данный технологический процесс необходимо воспроизвести в большем масштабе. На сегодняшний день компании – производители

оборудования все чаще предлагают программное обеспечение для проведения масштабирования.

Однако программное обеспечение для масштабирования режимов технологического процесса не является «панацеей» для трансфера процесса влажной грануляции. Полученные при помощи программного обеспечения режимы впоследствии оптимизируются в процессе грануляции или пересматриваются после завершения стадии и оптимизируются для производства последующей серии. В случае отсутствия программного обеспечения успех трансфера стадии грануляции – сушки всецело зависит от опыта задействованного персонала. Поэтому обучению персонала при приобретении нового оборудования необходимо уделять должное внимание [2, 6-9].

Выводы. Имеется несколько направлений, где существующие на сегодняшний день знания о влажном гранулировании недостаточны, – текучесть порошка, включая скорости сдвига и скорости столкновений, испытываемые гранулами, и лучшее понимание механизма дробления гранул. Оба этих направления находятся в центре внимания технологов-разработчиков.

Влажное гранулирование, применяемое в основном в фармацевтической промышленности, в настоящее время серьезно эволюционирует. Непрерывное гранулирование так же требует новых усилий для разработки, происходящего в реальном времени, технологического контроля и аналитической технологии – особенно для оценки размера гранул и пористости. Уже существует технология измерения гранулометрического состава в реальном или около реального времени. Разработка контроля реального процесса также повлияет на более традиционное серийное гранулирование.

REFERENCES

- [1]. Meshkovsky, A.P. Pharmaceutical development is a necessary prerequisite for validation / A.P. Meshkovsky // Pharmacy. - 2008. - No. 8. – P. 6–11.
- [2]. D.J.am Ende. Production of medicines from R&D to production: Per. from English/ [D.J.am Ende et al.]; under the editorship of V. V. Beregovykh. –SPb. TsOP "Professiya", 2015. -1280 with ill.
- [3]. Mogilyuk, V. Practical aspects of tablet production technology transfer: wet granulation in a fluidized bed / V. Mogilyuk, E. Reztsov // Pharmaceutical industry. - 2010. - No. 5. – P. 84–88.
- [4]. Lyapunov, N.A. Modern methodology of pharmaceutical drug development / N.A. Lyapunov,

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1]. Мешковский, А.П. Фармацевтическая разработка – необходимая предпосылка валидации / А.П. Мешковский // Фармация. – 2008. – №8. – С. 6–11.
- [2]. Д.Дж.ам Энде. Производство лекарственных средств от R&D до производства: пер. с англ./ [Д.Дж.ам Энде и др.]; под редакцией В. В. Береговых. –СПб. ЦОП «Профессия», 2015. – 1280 с ил.
- [3]. Могилук, В. Практические аспекты трансфера технологии производства таблеток: влажная грануляция в псевдооживленном слое / В.



- E.P. Cornerless // Pharmaceutical industry. - 2013. - No. 1. - P. 79–86.
- [5]. Rzhessky S.E. Development of a new laboratory method of wet granulation / S.E. Rzhessky, N.E. Orobey, M.Yu. Shatseva // Bulletin of Pharmacy. - 2014. - No. 1 (63). - pp. 21-26
- [6]. Iveson SM, Litster JD, Hapgood KP, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. Powder Technol. 2001; 117(1–2): 3–39.
- [7]. Schæfer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effects of binder particle size. Int. J. Pharmaceut. 1996; 139:139–148.
- [8]. Scott AC, Hounslow MJ, Instone T. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. Powder Technol. 1999; 113:215–213.
- [9]. Levin M. Wet granulation: end-point determination and scale up. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, 2006, pp. 4078–4098.
- Могилюк, Е. Резцов // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – №5. – С. 84–88.
- [4]. Ляпунов, Н.А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – №1. – С. 79–86.
- [5]. Ржеусский С.Э. Разработка нового лабораторного метода влажного гранулирования / С.Э. Ржеусский, Н.Е. Оробей, М.Ю. Шацева // Вестник фармации. - 2014. - № 1 (63). - С. 21-26
- [6]. Iveson SM, Litster JD, Hapgood KP, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. Powder Technol. 2001; 117(1–2): 3–39.
- [7]. Schæfer T, Mathiesen C. Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effects of binder particle size. Int. J. Pharmaceut. 1996; 139:139–148.
- [8]. Scott AC, Hounslow MJ, Instone T. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. Powder Technol. 1999; 113:215–213.
- [9]. Levin M. Wet granulation: end-point determination and scale up. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, 2006, pp. 4078–4098.

Brkich G.E. – SPIN ID: 6677-0344 ORCID ID: 0000-0002-3469-9062

For citation: Brkich G.E. WET GRANULATION TECHNOLOGY IN INDUSTRIAL PHARMACY // Medical & pharmaceutical journal «Pulse». - 2022. - Vol.24. №5. - pp. 22-26. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-22-26>.

Для цитирования: Бркич Г.Э. ТЕХНОЛОГИЯ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". - 2022. - Т.24. №5. - С. 22-26. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-22-26>.