

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológia Intézet**

és

Richter Gedeon Nyrt.

Ph.D. értekezés tézisei

**GRANULÁLÁSI ÉS SZÁRÍTÁSI TECHNIKÁK ÖSSZEHASONLÍTÁSA
EGY NAGY HATÓANYAGTARTALMÚ TERMÉK TULAJDONSÁGAIN
KERESZTÜL**

Hegedűs Ágota

Szeged

2007

Bevezetés

A porok granulálása a szilárd gyógyszerformák előállításának alapvető műveleti eleme. A gyógyszeriparban a granulálás egyedülálló kihívásokat jelent, amelyek a hatóanyag egységességének, továbbá a szemcseméret, nedvességtartalom, térfogattömeg, porozitás, szilárdság és préselhetőség, vagyis az egyenletes fizikai tulajdonságok biztosításában nyilvánulnak meg.

Az utóbbi húsz évben a gyógyszeripar számos granulálási eljárást dolgozott ki. Ezek az eljárások jelentős előnyökkel rendelkeznek, a folyamat hatékonyságának növelésére törekednek, azonban a termékminőségnek és a hatósági elvárásoknak is meg kell felelniük. Nagy jelentősége van ennek például az erős hatású hatóanyagokat tartalmazó készítmények esetében, melyeket ún. „egyterű” („single pot” vagy “one pot”) berendezésekben is gyárthatunk. Ez nagyobb biztonságot nyújt a működtető személyzet számára, mivel egy készülékben történik a granulálás és a szárítás műveleti lépése is.

Cél

Munkám során azt tűztem ki célul, hogy nagyüzemi méretben egy hagyományos örvényáramú granulálóról (Diosna P400) és fluidizációs szárítóra (Glatt WSG-200) kidolgozott technológiát egy ún. „egyterű” örvényáramú granuláló és vákuumszárítóra (Collette Ultima Pro 600) átdolgozzak. Mivel a berendezések között jelentős különbségek vannak, és kísérleteimet nem előzték meg labor és pilot méretű tapasztalatok, ezért a nagyüzemi méretre való tekintettel két lépésben szándékoztam a technológiát megújítani. Először a granulálást, majd a szárítási lépéssel együtt a teljes folyamatot.

Céлом tehát egyrészt az volt, hogy nagyüzemi méretben egy nagy hatóanyag-tartalmú termék esetében, különböző felépítésű örvényáramú granuláló berendezésekben zajló folyamatokat, és az ilyen módon készült granulátumok és tabletták tulajdonságait hasonlítsam össze. Kísérleteimet Diosna P400 és Collette Ultima Pro 600 ipari méretű örvényáramú granulálóban végeztem. Tanulmányoztam az azonos töltettérfogattal rendelkező berendezésekben készült granulátumok mikroszkópos és makroszkópos struktúráját. Céлом volt továbbá, hogy optimalizáljak és reprodukáljak egy robosztus technológiát, amellyel gyártott granulátumok és az ebből készült tabletták hasonló fizikai tulajdonságokkal rendelkeznek mindkét gyártó berendezés beállítási paramétereinek esetén.

Ezt követően további céлом az volt, hogy egy örvényáramú granulálóval készült és különböző módon, fluidizációval és vákuum-mikrohullámmal szárított granulátumok és

azokból préselt tabletták tulajdonságait hasonlítsam össze. Kísérleteimet ebben az esetben Collette Ultima Pro 600 örvényáramú granuláló és vákuumszárító berendezésben és Glatt WSG 200 fluidizációs granuláló és szárító berendezésekben végeztem.

Anyagok

A készítmény hatóanyagként 50 % metronidazolt tartalmaz. A granulálófolyadék: Polividon K-30 vízben oldva. A további segédanyagok: kukoricakeményítő, mint töltőanyag; hidrofíll kolloid szilícium-dioxid és glicerin, mint nedvességmegkötő-anyag; mikrokristályos cellulóz, talkum és magnézium-sztearát, mint a tablettázást elősegítő segédanyagok.

Azonos összetétellel és gyártási mérettel (150 kg) dolgoztam.

Berendezések

- Diosna P400 hagyományos örvényáramú granuláló
- Glatt WSG 200 fluidizációs granuláló és szárító
- Collette Ultima Pro 600 egyterű örvényáramú granuláló és vákuum szárító.

Módszerek

-Kb. 25 g minta *szemcseméreteloszlását* Hosokawa Alpine 200 LS légsugárszítával határoztam meg, amely 5 szitából álló szitasorozatot tartalmaz.

-*Öntött és tömörített térfogattömeg (sűrűség)*: 100 ml granulátumot öntöttem egy skálával ellátott 250 ml-es letárazott mérőhengerbe, majd megmértem a granulátum tömegét és meghatároztam az öntött térfogattömeget g/ml-ben: ρ_t

100 ml, ismert tömegű granulátum tömörített térfogattömeget Stampfvoluméter 2003-mal (J. Engelsmann Apparatebau, Ludwigshafen, Germany) mértem, kb. 200 – 300 leütés után (amikor már elérte a konstans értéket) leolvastam a granulátumoszlop tömörített térfogatát, majd meghatároztam a térfogattömeget g/ml-ben: ρ_T

Carr index: Az anyag gördülékenysége jellemezhető a tömörődéssel, a tömörödés mértéke kifejezhető az öntött és a tömörített sűrűség viszonyával, amely kifejezhető a Carr indexszel a következő összefüggés szerint:

$$\text{Carr index (\%)} = \frac{\rho_T - \rho_t}{\rho_T} \cdot 100$$

ahol a ρ_T = tömörített sűrűség

ρ_t = öntött sűrűség

-A granulátumok *porozitása* (ε) mind a granulátumszemcsék, mind a tablettá tulajdonságait befolyásolja. A porozitás a szemcsék sűrűségének (ρ_{part}) és tömörített sűrűségének (ρ_T) viszonyával fejezhető ki a következő összefüggés szerint:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_T}{\rho_{\text{part}}}\right) \cdot 100$$

A szemcsék sűrűségének (ρ_{part}) meghatározásához Stereopycnometer SPY-5 (Quantachrome Corp.) készüléket használtam.

-*Száritási veszteség* meghatározására 2 g granulátum nedvességtartalmát határoztam meg 70 °C-on tömegállandóságig, Mettler Toledo HR73 típusú halogén nedvesség-meghatározó készüléket használtam.

-Energiaszperziv röntgenspektrométerrel ellátott JEOL JSM-5600LV típusú pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltam a granulátumok *morfológiai* tulajdonságait.

-Tablettázás: A granulátumokat 500 mg tömegű tablettákra préseltem Courtoy R190 Ft típusú 36 bélyegzős tablettázógépen, a tablettázógép fordulatszáma 65/perc volt, az alkalmazott főnyomóerő 16 ± 1 kN. A tabletták átlag és egyedi tömegét, magasságát, szilárdságát (Pharmatest WHT-2ME), kopását (Pharmatest PT-TD) és szétesését (Pharmatest PTZ-E) vizsgáltam a tablettázási folyamat során ötször. A tabletták tömegszórását 20 tablettá tömegének relatív szórásával határoztam meg.

-*Hatóanyagtartalom*, granulátum *homogenitás* vizsgálatot (BUA) és a *kioldódás* vizsgálatot spektrofotometriás (UV-VIS), a *tisztaságvizsgálatot* TLC módszerrel végeztem.

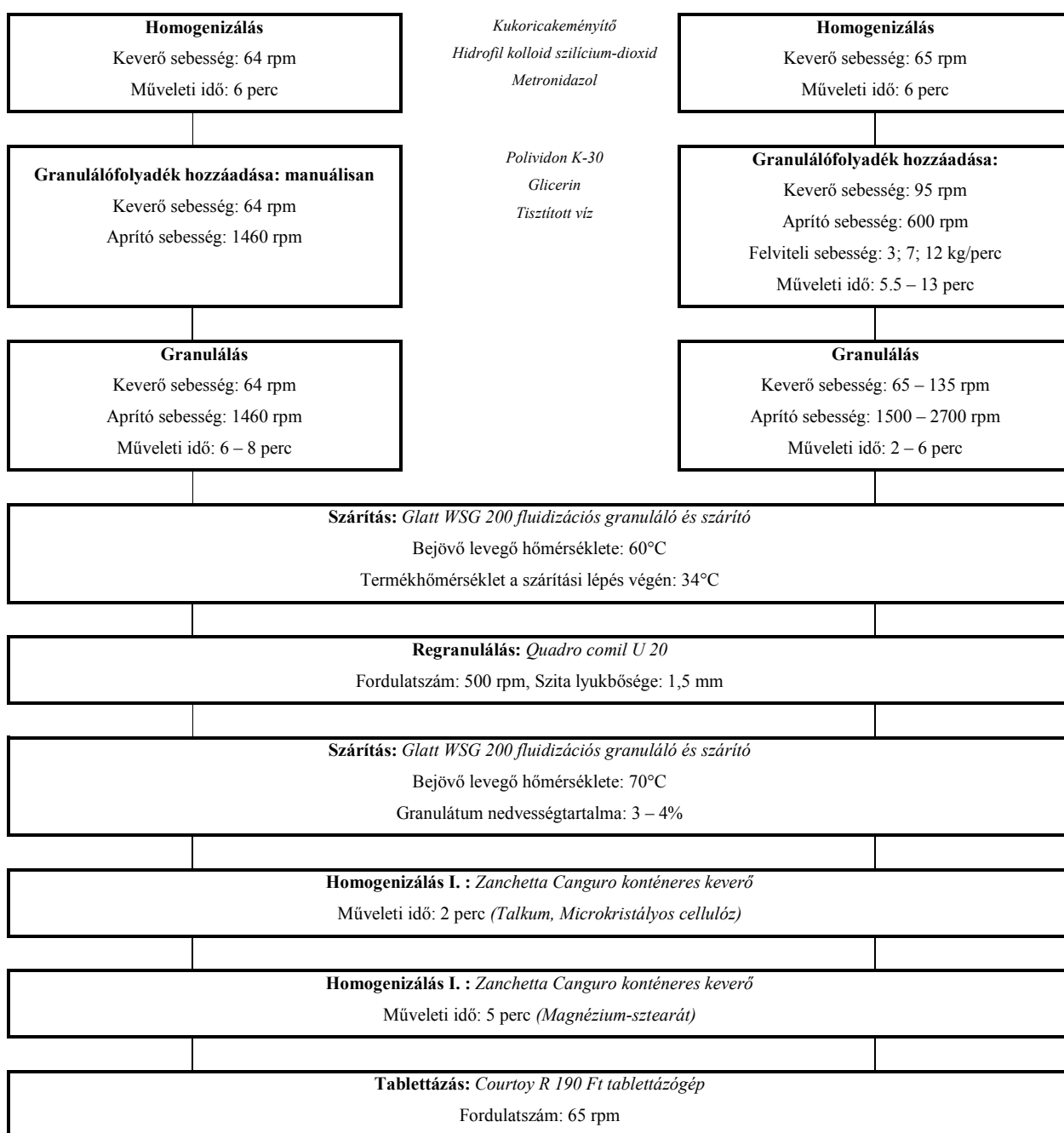
Eredmények

-Különböző típusú örvényáramú granulálók hatása a granulátumok fiziko-kémiai tulajdonságaira

Az 1. ábrán a két különböző típusú örvényáramú granulálóban és fluidizációs szárítóban készült granulátumok gyártásának folyamatábrája látható.

Diosna P 400

Collette Ultima Pro 600



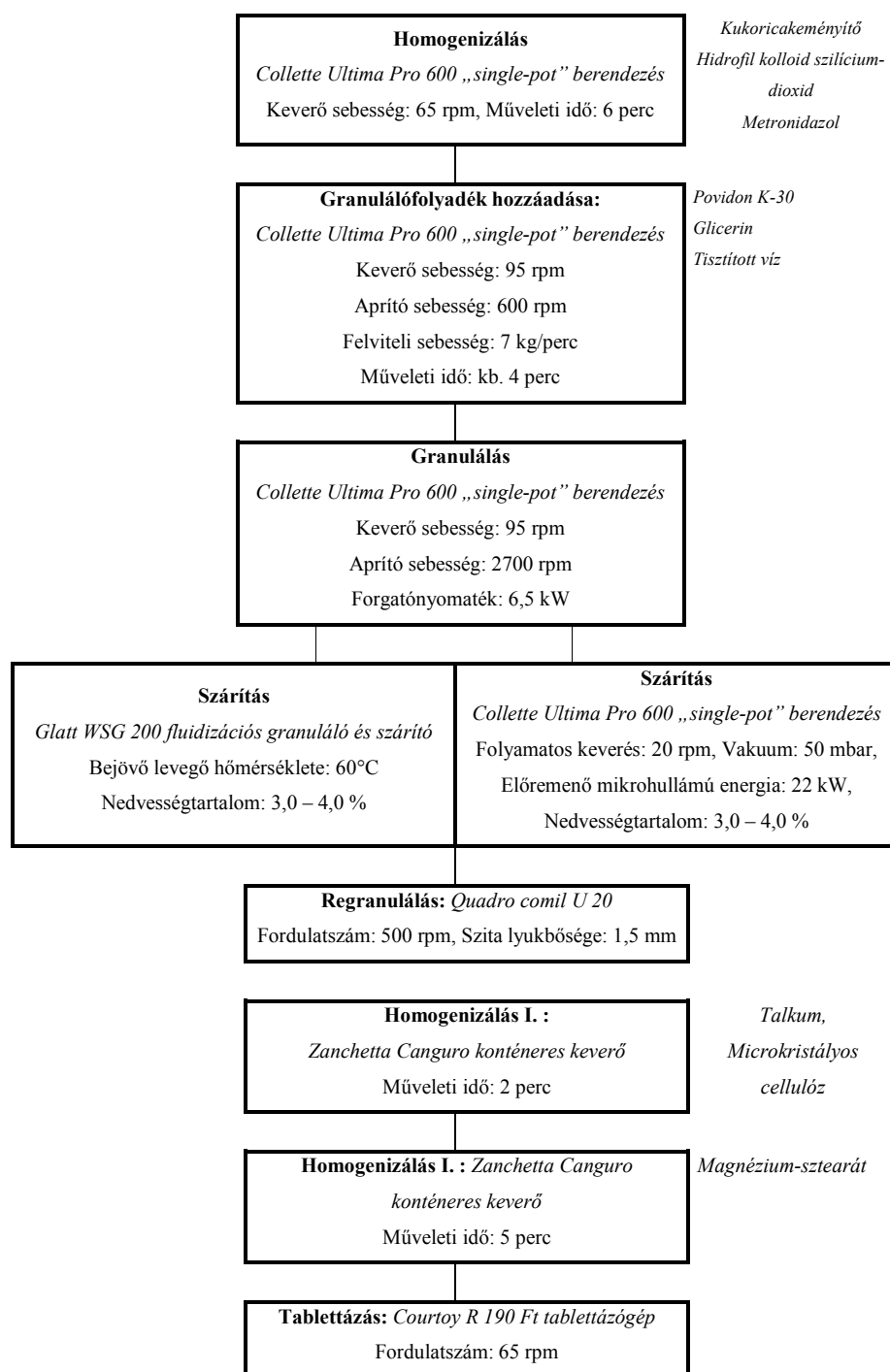
Megállapítottam, hogy két különböző felépítésű örvényáramú granuláló esetén melyek azok a paraméter tartományok, amelyek a technológiák transzferálhatóságát biztosítják.

Ipari méretben megállapítottam azokat az optimális tartományokat (keverő: 80 – 135 rpm; aprító: 600 – 2700 rpm; ideális kötőanyag folyadék mennyiség: 26 kg; nedvesítési idő: 5,5 - 13 perc/porlasztási sebesség 3 – 12 kg/perc; keverési idő a granulálás során: 2 – 6 perc.), amely értékhatárokon belül a megfelelő termék gyártható úgy, hogy a szárítás művelete továbbra is ugyanazon fluidizációs szárító berendezésben zajlik. A kísérletek során bebizonyosodott, hogy a két berendezés hasonló elven működik ugyan a granulálás tekintetében, mégis az eltérő geometriai tulajdonságok más technológiai beállításokat igényelnek ahhoz, hogy a végtermék közel azonos fizikai tulajdonságokkal rendelkezzen.

Az így készült granulátumok textúrája jelentős különbségeket mutat, de a mért fizikai paraméterekben ez az eltérés ilyen mértékben már nem tapasztalható. A Collette Ultima 600 örvényáramú granulálóban a gyártás jól szabályozható, kellően robosztus és jól reprodukálható, így a Diosna P 400 berendezés felszereltségéből adódó, a gyártások során fellépő individualitások kiküszöbölhetők.

-A fluidizációs és vákuum-mikrohullámú szárítás vizsgálata

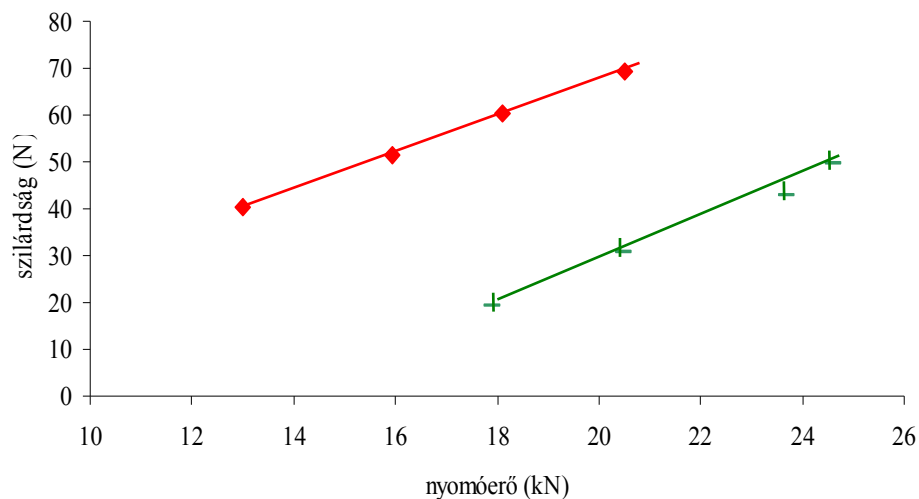
A 2. ábrán ugyanazon örvényáramú granulálóban és két különböző szárítási technikával készült granulátumok gyártásának folyamatábrája látható.



A nedves granulálás után alkalmazott szárítási technológiákat a gyógyszeriparban különböző szempontok szerint választják meg, úgymint például a hatóanyag tulajdonságai, az oldószer típusa, műveleti idő stb. Gondos mérlegelést és vizsgálatokat igényel a célnak legmegfelelőbb technika kiválasztása. Két egymástól elvben eltérő szárítási technikát, a fluidizációs és a vákuum-mikrohullámú szárítást választottam ki, illetve az így készült granulátumok és tabletták tulajdonságai kerültek hasonlítottam össze.

A hagyományos örvényáramú granuláló berendezésben granulált és vákuumtérben szárított szemcséknek alacsonyabb a porozitás értéke, magasabb a laza és a tömörített térfogattömege a szárítás sajátossága miatt, szférikuságuk azonban megmarad, ellentétben a fluidizációs technikával szárított szemcsékkel. A granulátumok ezen tulajdonságai a tabletták tulajdonságait is meghatározzák és nagyobb nyomóerő alkalmazását teszik szükségessé a vákuum-mikrohullámmal készült granulátumoknál, amely 3. ábrán látható. Ugyanakkor az egyedi tömegeloszlásra, szétesési időre nincsenek hatással.

A kétféle szárítás típus különböző elvéből fakadó mérhető fizikai különbségek ellenére, melyek azonban jól kezelhető granulátumot jelentettek, mindkét szárítási technika alkalmas az általunk vizsgált összetétel gyártására nagyipari méretben.



3. ábra Összefüggés a nyomóerő és a szilárdság között
vákuum-mikrohullámmal szárított granulátum (+)
fluidizációval szárított granulátum (◆).

Összefoglalás

Célom a kutatás során az volt, hogy egy nagyüzemi hagyományos örvényáramú granulálással készülő fluidizációs technikával szárított termék technológiáját transzferáljam összetétel változtatás nélkül "single pot" típusú berendezésre. A "single pot" vagy "one pot" típusú berendezésben zárt térben, egy technológiai berendezésben zajlik a teljes gyártás, a granulálás és az ezt követő szárítás is. A granulálási folyamat tekintetében kísérleteimet eltérő geometriai tulajdonságokkal bíró hagyományos örvényáramú és "single pot" berendezésben végeztem. A szárítás nem fluidizáció elvén zajlik, hanem vákuum és mikrohullám segítségével. Dolgozatomban tehát azt tűztem ki célul, hogy a granulátumok és tabletták elsősorban fizikai tulajdonságain keresztül az eljárások közötti hasonlóságokra és különbségekre rávilágítsak.

Meállapítottam, hogy:

A granulátumok aggregálódási folyamatát jelentősen befolyásolja a berendezés geometriai tulajdonsága, valamint a keverő- és az aprítóidom elhelyezkedése és alakja.

A szemcsék minőségi tulajdonságait csak több fizikai vizsgálattal lehet objektíven jellemezni.

Metronidazol tartalmú granulátum esetén a fluidizációs (mozgóréteges) szárítási mód esetén a termék átlagos szemcsemérete (D_{50}) kisebb, mint a vákuum-mikrohullám szárítás alkalmazásánál.

Vizes rendszerek esetén azonban a vákuum-mikrohullámú szárítás műveleti ideje jelentősen hosszabb a fluidizációs szárítással szemben. A fluidizációs szárítás sebességét vákuum-mikrohullámú szárítási technikával nem lehet elérni.

A vákuum-mikrohullámú szárítás esetén a száraz granulátum szemcsék szférikusabbak, geometriailag szabályosabb képet mutatnak, ezt a szemcsék egymáson történő súrlódása okozza.

A fluidizációs szárítás során a szemcsék ütközéséből fakadó töredezés nagyobb szemcseméret csökkenést okoz, mint a vákuum-mikrohullámú szárítás hosszabb műveleti idejéből és az egyenletes hőmérsékleteloszlást biztosító folyamatos keverésből adódó erodeálódó hatás.

Az aggregátumok textúráját jelentősebben befolyásolja a szárítási mód, mint a granulálási folyamat.

A vákuum-mikrohullámú szárítással készült granulátum porozitás értéke alacsonyabb, mint a fluidizációs szárítással készülté, melynek magyarázata a nedvesség eltávozásának módja.

Az alacsonyabb porozitású termék esetén magasabb préserőt kell alkalmazni.

A porozitásból fakadó különbségek a préselés során szilárdság és magasság különbségeket eredményeznek.

Robosztus technológiák esetén a szárítási mód kiválasztásánál az anyagi rendszerek minőségét és stabilitásra gyakorolt hatását is figyelembe kell venni.

Gyakorlati hasznosíthatóság

A gyógyszeripari cégek gyakran néznek szembe azzal a ténnyel, hogy a régi akár egy-két évtizedes technológiák megújítása szükséges, és az új technológiát alá kell támasztaniuk kísérleti eredményekkel. A gyógyszeripari cégek célja, a GMP követelmények figyelembevételével gazdaságosabb és technológiailag jobban szabályozott folyamatok megvalósítása. A „single-pot” rendszerű örvényáramú granulálók előnyei közé tartozik, hogy a teljes folyamat egy berendezésben történik, érvényesülnek a GMP követelmények, rövidül a teljes folyamat technológiai ideje, a beépített programszerű tisztítási rendszerekkel jó tisztíthatóság és a megfelelő biztonságtechnikai megoldások.

Kísérleteim célja azon összefüggések keresése volt, amelyek a technológiai transzferek során felfedezhetők és a termék minőségét befolyásolják. Ipari körülmények között a technológiai transzferek igen gyakoriak. A gyógyszeriparban tehát nemcsak az anyagi rendszerek viselkedésére kell, hogy figyelmet szenteljen, hanem az alkalmazott berendezések és ezek által a végtermékre gyakorolt hatására is. Összehasonlítottam a gyúrás és a szárítás alatt lejátszódó folyamatok szerepét azonos és különböző elven működő ipari berendezések esetén, miközben egy ma is forgalomban levő készítmény technológiai paramétereit is optimalizáltam a transzfer során. Egyúttal lehetőség nyílt egy viszonylag új technológiai kultúra működési mechanizmusának megismerésére, amelynek tapasztalatait a későbbi transzferek során is hasznosítani lehet.

Közlemények

- I. Kelen Á., **Hegedűs Á.**, Nagy T., Máthé Z., Hódi K.: A mikrohullám alkalmazásának előnye hőérzékeny agglomerátumok szárítása esetén, Acta Pharm. Hung. **2003**, 73, 65-70
- II. Kelen Á., Ress S., Nagy T., **Hegedűs Á.**, Bódis A., Erős I., Hódi K.: Mikrohullámú vákuumszárítás során kialakuló hőeloszlás követésének lehetősége, Acta Pharm. Hung. **2005**, 75, 17-22
- III. **Hegedűs, Á.**, Kelen, Á., Pintye-Hódi, K.: The effect of different drying techniques on the porosity parameters of granules at production scale, Eur. J. Pharm. Sci. **2005**, 25/Suppl. 1, S114-115
- IV. **Hegedűs, Á.**, Pintye-Hódi, K.: Comparison of the effects of different drying techniques on properties of granules and tablets made on a production scale. Int. J. Pharm. **2007**, 330, 99-104
- V. **Hegedűs, Á.**, Pintye-Hódi, K.: Influence of the type of the high-shear granulator on the physico-chemical properties of granules. Chem. Eng. and Processing. **2007**, 46, 1012-1019

Előadások, poszterek

- I. Kelen Á., **Hegedűs Á.**: A mikrohullámú vákuumszárítás előnye a kritikus nedvességtartalomnál alacsonyabb nedvességtartalom elérésében (E-25). XIV Országos Gyógyszer technológiai Konferencia, Hévíz, 2002
- II. **Hegedűs Á.**, Máthé Z., Kelen Á., Bódis A.: Technológiai megújítási lehetőségek örvényáramú granulálás esetén (P-46). Congressus pharmaceuticus XII., Budapest 2003.

- III. Kelen Á., **Hegedűs Á.**, Máthé Z., Nagy T., Bódis A., Hódi K.: A mikrohullám alkalmazása hőérzékeny agglomerátumok szárítása során (E-58). Congressus pharmaceuticus XII., Budapest 2003.
- IV. Kelen Á., **Hegedűs Á.**, Máthé Z., Angyal N., Nagy T., Bódis A., Hódi K.: A konvenkciós és mikrohullámú energiaközlés a gyógyszeripari vákuumszárítás során (E-6). Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Eger 2003.
- V. Máthé Z., Kelen Á., **Hegedűs Á.**, Nagy T., Bódis A.: Optimalizációs paraméterek meghatározása szilárd gyógyszerformák méretnövelése során (E-9). Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Eger 2003.
- VI. Kelen Á., Rész S., Nagy T., **Hegedűs Á.**, Erős I., Hódi K., Bódis A.: Mikrohullámú elektromágneses tér 3D-os térképezése a gyógyszer technológiában (P-7). Gyógyszer az Ezredfordulón V. Konferencia, Sopron, 2004.
- VII. A. Kelen, E. Pallai-Varsányi, A. Dávid, **A. Hegedus**, K. Pintye-Hodi: Select the most suitable diluent to formulate a “heat sensitive” active encase of microwave vacuum drying. Eur. J. Pharm. Sci. Vol. 25/S1. 25-27. 2005.