CHEMICKÝ PRŮMYSL

MOKRÁ GRANULACE PŘI VÝROBĚ LÉČIV

ZDENĚK BĚLOHLAV[a], LUCIE BŘENKOVÁ[a], PETR DURDIL[b], JIŘÍ HANIKA[c], PAVEL ŘÁPEK[b], VÁCLAV TOMÁŠEK[b]a MIKULÁŠ LEHOCKÝ[b]

[a]Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, [b]Zentiva a.s. Praha, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, [c]Ústav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6
zdenek.belohlav@vscht.cz

Došlo 14.10.04, přijato 8.11.04.

Klíčová slova: granulace, tabletování, léčivo

Obsah

1. Úvod
2. Mechanismus mokré granulace
3. Promíchávané granulátory
4. Průběh a řízení granulace
5. Příkon motoru hlavního míchadla
6. Teplota granulované směsi
7. Citlivost mokré granulace na vlastnosti účinné látky
8. Přenos dat z poloprovozního granulátoru do provozního měřítka
9. Závěr

1. Úvod

Granulací se obecně označuje proces spojování částic jemných prášků do větších aglomerátů, které obvykle vykazují vyšší porozitu. Důvodem granulování práškových směsí je dosažení větší a rovnoměrnější velikosti částic. Zgranulovaná směs umožňuje popř. zlepšuje tabletování, briketování, balení, vytlačování a stlačování materiálů, snižuje prašnost původních směsí a umožňuje výrobu materiálů s požadovanými fyzikálními vlastnostmi, např. hustotou a rozpustností.

Granulace je široce využívána ve farmaceutickém průmyslu při tabletování léčiv[1]. Úkolem granulace je zajistit výrobu tablet požadovaných vlastností, hlavně pevnosti, rozpadu a oděru tablet. V procesu mokré promíchávané granulace se nejprve suchá směs účinné látky a pomocných látek důkladně promíchá a následně zvlhčí rozpouštědlem, případně předem připraveným roztokem pojiva. K rozpouštění pojiva se nejčastěji používá voda, pojivo tvoří např. kollidon (polyvinylpyrolidon) nebo předželovaný škrob. Intenzivním hnětením vlhké lepivé směsi dochází postupně během několika minut k tvorbě granulí.

Při zevrubném hodnocení procesu mokré granulace by se mohlo zdát, že optimalizace provozních parametrů, přenos dat z laboratorního nebo poloprovozního měřítka do provozních podmínek a řízení procesu nejsou obtížné úlohy. Při mokré granulaci totiž neprobíhají chemické reakce ani fázové přeměny, relativně krátký proces není doprovázen intenzivní výměnou tepla. Současně je po chemické stránce přísně kontrolována a stabilizována kvalita používaných surovin. Ve skutečnosti je však mokrá granulace mimořádně citlivá na velikost a tvar krystalů účinné látky, na způsob postřiku a množství přidávané kapaliny, teplotu vsádky (zejména s ohledem na rychlost rozpouštění některých pojiv), rychlost otáček míchadla při hnětení granulované směsi a na míře zaplnění nádob granulátorů. Výsledkem proměnlivosti uvedených faktorů je rozdílná rychlost granulace u jednotlivých vsádek, která komplikuje v provozních podmínkách řízení a hlavně optimální ukončení procesu.

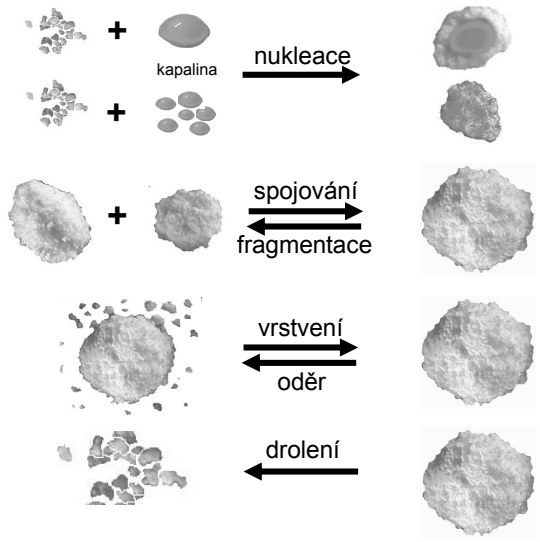
2. Mechanismus mokré granulace

Mokrá granulace představuje komplex simultánně probíhajících a vzájemně se ovlivňujících procesů. Nejdůležitější z nich je vznik, růst a rozpad granulí. Na začátku procesu je granulovaný materiál složen převážně z jemných suchých částic, které při promíchávání aglomerují pouze vlivem elektrostatických a van der Waalsových sil. Jakmile je prášková směs zvlhčena, vznikají zárodky vlhkých granulí. Následným hnětením vlhké směsi obsahující rozpuštěné pojivo dochází k intenzivnímu růstu a zpevňování granulí. Současně však v promíchávané směsi probíhá rozpad granulí, zvláště těch největších. V závěrečné fázi mokré granulace přechází granulovaná směs do pseudostacionárního stavu, charakterizovaného přibližnou rovnováhou procesů růstu a rozpadu granulí. Výsledkem jsou relativně pevné, středně velké granule.

Vznik a růst granulí

Granule vznikají během procesu granulace nukleací a zvětšují se spojováním nebo vrstvením[2] (obr. 1). Ke vzniku granulí dochází již při homogenizaci suché práškové směsi a hlavně během přidávání kapaliny do promíchávaného prášku. Růst granulí je soustředěn především do fáze intenzivního hnětení vlhké směsi.

Vznik zárodků granulí v suché práškovité směsi je důsledkem tření mezi částicemi a vysvětluje se obvykle účinkem elektrostatických a van der Waalsových sil.



Obr.1. **Vznik granulí nukleací, spojováním a vrstvením, rozpad granulí fragmentací, oděrem a drolením**

Jakmile je suché práškového lože zvlhčeno kapalinou (vlhčivem), dochází na základě vzniku kapalinových můstků k tvorbě zárodků vlhkých granulí. Nukleace může probíhat dvěma různými mechanismy[3,4]. Pokud dochází ke kontaktu pevných částic s jemnými kapkami vlhčiva, přilnou kapky vlhčiva k povrchu částic. Pokud jsou naopak kapky vlhčiva větší než pevné částice, nukleace probíhá vnořením menších částic do větší kapky.

Při spojování granulí se střetnou dvě menší granule a vytvoří jednu vetší granuli. K spojování dochází vlivem rozpuštěného pojiva a částečně i samotného vlhčiva. Spojování granulí proto ovlivňuje především lepivost a množství pojiva.

K růstu granulí dochází také vrstvením – nalepováním drobných částic na povrch větší granule. Stejně jako na spojování granulí mají i na vrstvení dominantní vliv vlastnosti a množství pojiva.

R o z p a d g r a n u l í

Opakem růstu granulí je jejich rozpad[5]. Rozpad může nastat drolením, fragmentací nebo oděrem (obr. 1). Na rozdíl od růstu granulí mohou všechny mechanismy rozpadu probíhat nejen v granulátoru, ale i při sušení nebo při následné manipulaci s již usušeným granulátem[6].

Srážky granulí s hlavním míchadlem popř. se stěnou granulátoru vedou nejčastěji k rozpadu granulí drolením. Granule se vlivem nárazu rozdrolí zpět na jemnější částice.

Fragmentace je způsobena převážně účinkem sekacích nožů umístěného na boku pláště granulátoru. Sekací nůž rozděluje velké granule na dvě menší granule.

K oděru dochází vlivem vzájemné kolize granulí, kontaktem granulí s míchadlem a se stěnou granulátoru. Z povrchu atakované granule se oddělují jemné částice a zároveň se pozvolna zmenšuje a mění tvar původní granule.

3. Promíchávané granulátory

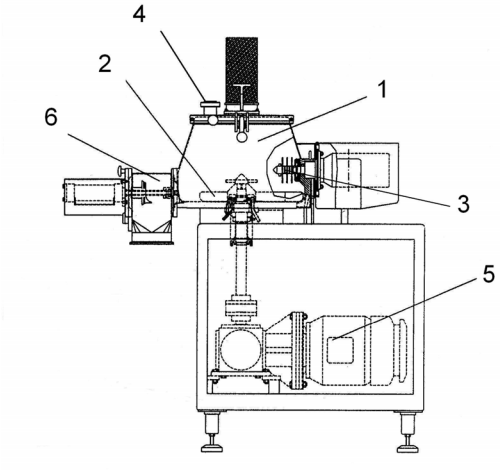
K mokré granulaci léčiv se v průmyslu používají hlavně míchané granulátory, řídčeji granulátory s fluidním ložem[7]. Na rozdíl od fluidních granulátorů, které mohou zároveň plnit funkci sušárny nebo sloužit k obalování tablet, jsou promíchávané granulátory využitelné jen pro mokrou granulaci nebo pouze pro homogenizaci směsí látek.

Promíchávaný granulátor tvoří válcovitá, v horní části kónicky zúžená nádoba o objemu asi 0,1 až 1,2 m^3, opatřená dvěma typy míchadel (obr. 2). U dna granulační nádoby je umístěno hlavní, velké lopatkové míchadlo, které zajišťuje při 80 až 200 otáčkách/min homogenizaci vsádky, promíchání s vlhčivem a hnětení granulované směsi. Druhé, relativně malé míchadlo s ostrými sekacími noži a s 2500 až 3000 otáčkami/min je upevněno ve svislé poloze na boku granulátoru. Kromě zrychlení promíchávání granulované směsi ve vertikálním směru se toto míchadlo uplatňuje hlavně při rozmělňování hnětené hmoty na granulátová zrna. Ve víku nádoby granulátoru je otvor pro nastřikování kapaliny, která je do granulační nádoby dopravována peristaltickým čerpadlem.

4. Průběh a řízení granulace

Řízení a optimální ukončení provozní granulace je obvykle založeno na sledování příkonu motoru hlavního míchadla, který je úměrný odporu granulované směsi, a také na vizuálním posouzení výsledného granulátu obsluhou[8]. Z hlediska řízení lze proces mokré granulace rozdělit do 4 stupňů:

1. V prvním stupni, počáteční homogenizaci, se nejprve suchá účinná látka promíchává s práškovitými pomocnými látkami. Jednotlivé složky směsi se dokonale promísí a zároveň se rozdrobí případné hrudky.



Obr. 2. **Schéma promíchávaného granulátoru**; 1 – granulační nádoba, 2 – hlavní míchadlo, 3 – sekací nože, 4 – přívod kapaliny, 5 – pohon granulátoru, 6 – vypouštěcí prostor

Otáčky hlavního míchadla jsou v této fázi nastavovány pouze v rozmezí 80 až 100 otáček/min.

2. V dalším stupni granulace dochází k postřiku práškového lože vlhčivem popř. roztokem pojiva při nezměněných otáčkách hlavního míchadla. Kapalina je do granulované směsi vstřikována tryskou umístěnou ve víku granulátoru. V této fázi dochází ke smočení povrchu částic a jejich následnému spojování v důsledku kapalných můstků mezi práškovitými částicemi.
3. Následuje druhá fáze homogenizace vedená stále při nízkých otáčkách hlavního míchadla. Kapalina je během tohoto stupně rovnoměrně distribuována do celého objemu granulované směsi. Při nerovnoměrné distribuci kapaliny by mohlo docházet k saturaci pouze části vsádky a granule více nasycené by měly tendenci růst rychleji než sušší granule. Výsledkem by byla nežádoucí, silně nerovnoměrná distribuce velikosti částic granulované směsi.
4. V posledním stupni granulace se obvykle skokově zvyšují otáčky hlavního míchadla na 150 až 200 otáček/min. Tím je zajištěno intenzivní hnětení granulované směsi a následný růst a zpevňování granulí. Granulace je obvykle ukončena na základě dosažení určité hodnoty příkonu motoru hlavního míchadla.

Vznik, postupné zvětšování a zpevňování granulí během procesu mokré granulace lze sledovat vizuálně (obr. 3). Pokud není granulátor ihned po dosažení optimální hodnoty příkonu motoru hlavního míchadla vypnut, přechází systém s relativně konstantní velikostí granulí v poměrně krátké době do nestabilního stavu (obr. 4). Vytvoří se hutná kompaktní vrstva, která klade silný odpor pohybu hlavního míchadla a obvykle vyřazuje z činnosti sekací nože. Vzniklý granulát je znehodnocen, případně musí být použito speciálního mlýnu, ve kterém se vzniklé hroudy rozmělní pro následné sušení.

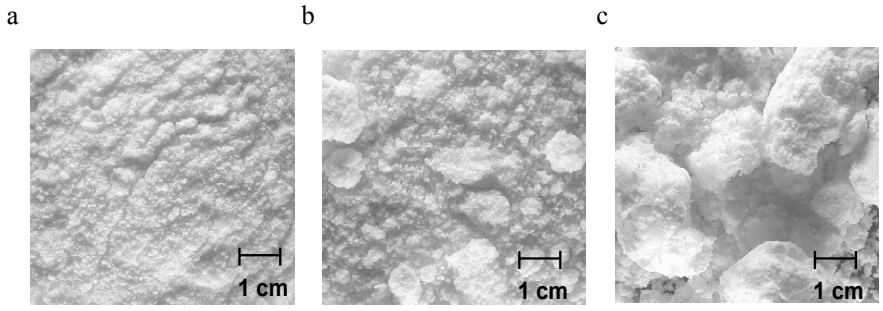
5. Příkon motoru hlavního míchadla

Dosažení určité hodnoty příkonu nebo přírůstku příkonu motoru hlavního míchadla je pro detekci optimálního konce granulace v provozních podmínkách využíváno především pro relativní jednoduchost a spolehlivost této měřící metody[9]. Během granulace příkon motoru roste jako důsledek zvyšujícího se odporu míchané směsi v důsledku postupně se tvořících hutných granulí. Příklad časové závislosti příkonu motoru hlavního míchadla je uveden na obr. 5. Při postřiku granulované směsi dochází k mírnému nárůstu příkonu z důvodu tvorby zárodků granulí. Prudký nárůst příkonu ve stupni vlastní granulace je způsoben skokovým zvýšením otáček hlavního míchadla a exponenciální nárůst v závěrečném stupni granulace intenzivní tvorbou hutných granulí. Jakmile příkon dosáhne určité hodnoty, je proces granulace ukončen.

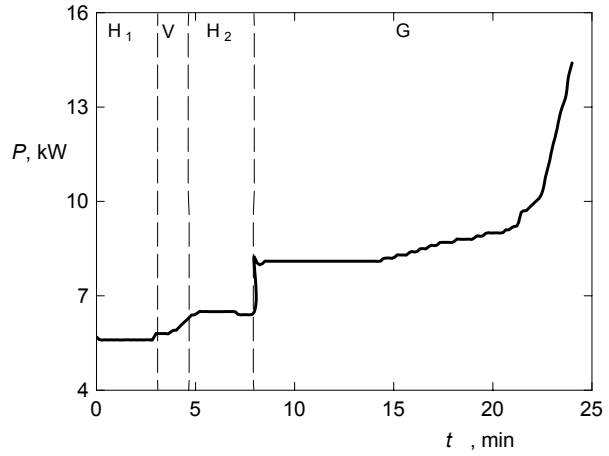


Obr. 4. **Přegranulovaná směs**

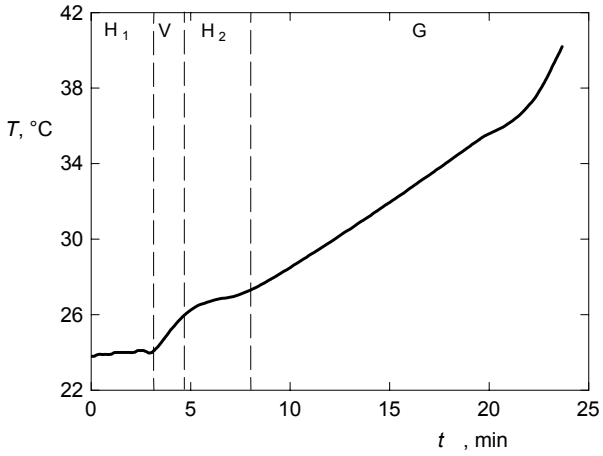
Příkon motoru hlavního míchadla granulátorů je obvykle měřen wattmetrem připojeným k motoru míchadla. Hodnoty jsou zaznamenávány počítačem a pro kontrolu lze příkon také vizuálně odečítat z analogového měřícího přístroje vestavěného v ovládacím panelu. Nespornou výhodou měření příkonu je jeho závislost pouze na míře zgranulování směsi. Případné zkrácení nebo naopak prodloužení doby granulace např. vlivem rozdílných fyzikálních vlastností zpracovávaných surovin nemá proto na příkon motoru výraznější vliv.



Obr. 3. **Vzhled směsi během procesu mokré granulace**; a) granulovaná směs po zvlhčení, b) poločas granulace, c) konec granulace – optimální složení granulované směsi



Obr. 5. **Časový profil příkonu motoru hlavního míchadla při granulaci**; P – příkon motoru, t – čas, H_1 –první fáze homogenizace, V – vlhčení, H_2 – druhá fáze homogenizace, G – vlastní granulace



Obr. 6. **Časový profil teploty granulované směsi**; T – teplota, t – čas, H_1 – první fáze homogenizace, V – vlhčení, H_2 – druhá fáze homogenizace, G – vlastní granulace

6. Teplota granulované směsi

Během procesu mokré granulace dochází podobně jako u měření příkonu k nárůstu teploty[10]. Granulovaná směs se při hnětení zahřívá především následkem disipace mechanické energie hlavního míchadla. Na druhé straně přechází část tepla přes stěnu granulátoru do jeho okolí.

V provozních a poloprovozních podmínkách je teplota granulované směsi obvykle měřena odporovým teploměrem umístěným na vnitřní straně pláště granulátoru. Takto snímané hodnoty teplot jsou však často velmi nepřesné z důvodu značné tepelné setrvačnosti čidla. Náhradním způsobem měření tepelných projevů při homogenizaci a granulaci je měření teploty vnějších povrchů stěn granulátorů[11]. Tato metoda je založena na ověřeném předpokladu, že odpor k přestupu tepla na vnější straně granulátoru (rozhraní stěna-vzduch) je řádově větší než odpor na straně vsádky (rozhraní stěna-granulovaná směs) a odpor tenké ocelové stěny granulátoru. Lze proto předpokládat, že teplota vsádky a stěny granulátoru je velmi podobná. K měření teploty pláště granulátoru je vhodný odporový teploměr s velmi rychlou odezvou. Umístění čidla teploměru ve spodní části granulátoru byla určena na základě určení maxima teplotního pole na plášti granulátoru infračervenou termokamerou.

Ukázka teplotního profilu je na obr. 6. Během fáze homogenizace je teplota vsádky téměř konstantní. Teplota výrazně stoupá většinou až při postřiku granulované směsi, tzn. při zhutňování míchané směsi. Po zvýšení počtu otáček hlavního míchadla a při související intenzivní tvorbě granulí v závěru vlastní granulace začne teplota podobně jako příkon motoru hlavního míchadla prudce narůstat.

Teplotu granulované vsádky by bylo možné použít podobně jako příkon motoru hlavního míchadla k detekci optimálního ukončení granulace. Teplota vsádky však není tak citlivým ukazatelem stupně zgranulování směsi jako příkon motoru. Navíc je úměrná době vlastní granulace vsádky, která vykazuje v běžné provozní praxi značný rozptyl (běžně např. 8 až 15 minut). Teplota by se mohla uplatnit jako detektor optimálního ukončení granulace pouze v případě, že by byly důsledně stabilizovány všechny vlastnosti zpracovávaných surovin a množství přidávaného vlhčiva v jednotlivých vsádkách.

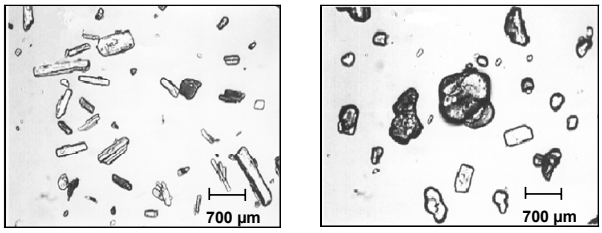
7. Citlivost mokré granulace na vlastnosti účinné látky

K výrobě daného léčiva se často používá účinná látka od různých výrobců. Pokud účinná látka tvoří hlavní součást léčiva, mají její vlastnosti dominantní vliv i na průběh mokré granulace. U účinných látek se určuje tvar částic, distribuce velikosti částic, sypná a setřesná hustota[8,12]. V rámci poloprovozních testů v Zentivě a.s. bylo zjištěno[11,13], že chování granulované směsi je odlišné jednak při použití účinné látky od různých výrobců, jednak při odběru účinné látky z různých míst skladovacích obalů.

Účinná látka od různých výrobců

Příklad vlastností účinné látky od dvou různých výrobců je uveden v tab. I. Z tabulky je zřejmé, že se jedná z fyzikálního hlediska o zcela odlišné látky. Z mikroskopických fotografií na obr. 7 plyne, že krystaly účinné látky od výrobce č. 1 mají pravděpodobně důsledkem užití různých způsobů krystalizace jehličkovitý a částice účinné látky od výrobce č. 2 spíše kulovitý tvar. Jehličkovitý nebo kulovitý tvar krystalů je tak příčinou nižší popř. vyšší sypné hustoty účinných látek, zároveň však jehličkovité částice vykazují větší specifický povrch než částice kulovité.

Distribuce velikosti částic účinné látky od obou výrobců je znázorněna na obr. 8. Účinná látka od výrobce č. 1 obsahovala větší podíl velmi jemných částic do 90 μm na rozdíl od účinné látky s převládající velikostí částic mezi 125 až 250 μm od výrobce č. 2 .

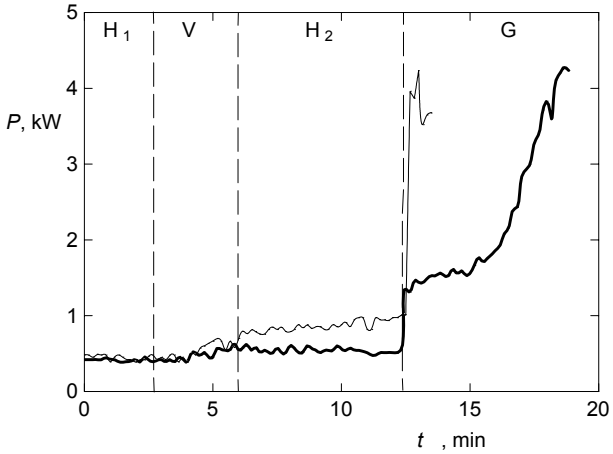


Obr. 7. **Vzhled krystalů účinné látky od různých výrobců**; vlevo – výrobce č. 1, vpravo – výrobce č. 2

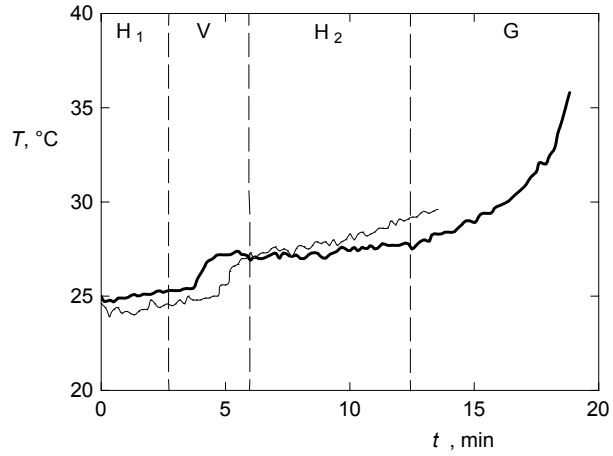
Tabulka I
Vlastnosti účinné látky od dvou různých výrobců

Výrobce č.	Sypná hustota, [g.l^{-1}]	Setřesná hustota [g.l^{-1}]
1	505	625
2	595	725

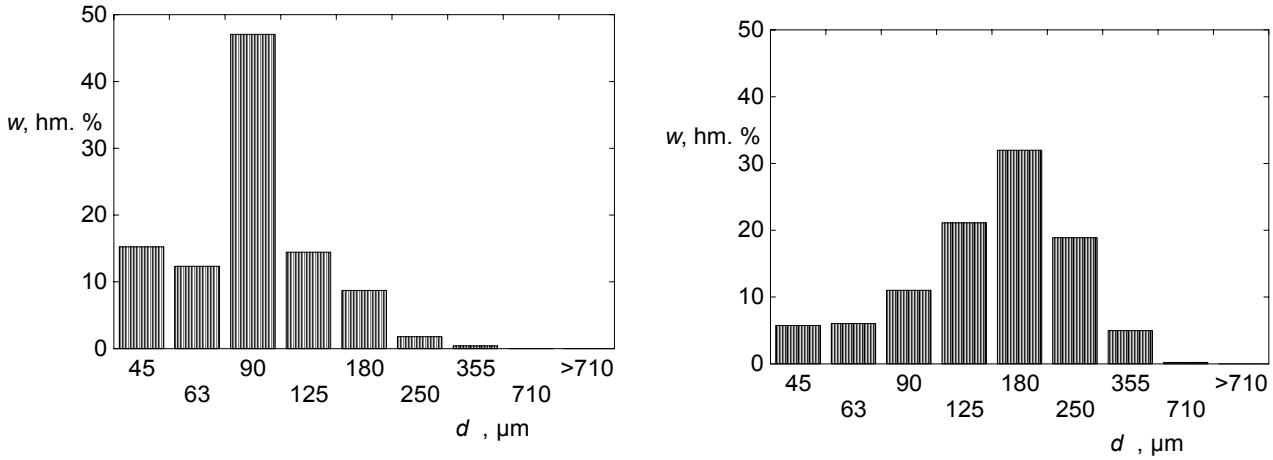
Odlišný tvar a rozdílná distribuce velikosti částic jsou klíčovými parametry určujícími optimální množství vlhčiva[13]. Větší množství kapaliny vyžaduje účinná látka od výrobce č. 1, která má vyšší podíl částic s větším specifickým povrchem. K smočení takového povrchu je tudíž nutné větší množství vlhčiva. Opačné vlastnosti vykazuje účinná látka od výrobce č. 2. Tyto závěry byly potvrzeny časovými průběhy příkonu motoru hlavního míchadla a teploty vsádky během poloprovozní granulace obou účinných látek se stejným množstvím vlhčiva (obr. 9 a 10). U směsi s účinnou látkou od výrobce č. 2 došlo ve fázi vlastní granulace během krátké doby k prudkému nárůstu příkonu motoru. Na druhé straně se velmi krátká doba granulace projevila pouze mírným nárůstem teploty granulované směsi. Zatímco pro směs s účinnou látkou od výrobce č. 1 bylo přidané množství vlhčiva z hlediska průběhu granulace optimální, relativně menší specifický povrch



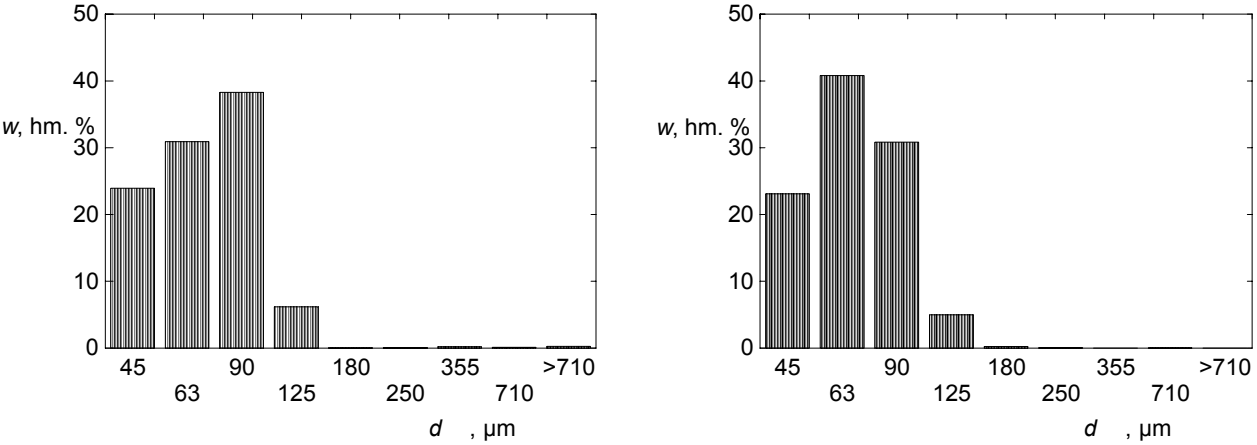
Obr. 9. **Časový profil příkonu motoru hlavního míchadla při poloprovozní granulaci směsí s účinnou látkou od různých výrobců**; P – příkon motoru, t – čas, ▬ výrobce č. 1, — výrobce č. 2



Obr. 10. **Časový profil teploty vsádky při poloprovozní granulaci směsí s účinnou látkou od různých výrobců**; T – teplota, t – čas, ▬ výrobce č. 1, — výrobce č. 2



Obr. 8. **Distribuce velkosti částic účinné látky od různých výrobců**; w – hmotnostní podíl částic, d – velikost ok síta, vlevo – výrobce č. 1, vpravo – výrobce č. 2



Obr. 11. **Porovnání distribuce velikosti částic účinné látky odebrané z různých míst skladových obalů**; vlevo – horní vrstva soudku, vpravo – dno soudku

účinné látky od výrobce č. 2 vedl k přebytku vlhčiva, a tím i ke vzniku nekvalitního, příliš vlhkého granulátu.

Velikost částic v různých místech skladovacích obalů

Za účelem posouzení vlivu místa odběru účinné látky ze skladovacích obalů na distribuci velikosti částic byly odebírány vzorky účinných látek z horního okraje, středu a dna 50 kg skladovacích soudků[11,13]. Účinné látky měly mírně hrudkovitý charakter a již pouhým vizuálním posouzením obsahovala většina vzorků ze dna obalů méně hrudek a více jemných částic. Na obr. 11 je uveden příklad výsledků sítových analýz vzorků odebraných z horní vrstvy a dna soudku. Ve vzorku ze dna soudku je vyšší podíl jemných částic než ve vzorku z jeho horního okraje. Příčinou rozdílné distribuce velikosti částic je pravděpodobně segregace částic podle jejich velikosti během dopravy a manipulace s obaly.

Různá distribuce velikosti částic účinné látky ve skladovacích obalech výrazně ovlivní průběh granulace podobně jako tvarová a rozměrová různorodost částic účinných látek od různých výrobců. Účinná látka ze dna obalu s vyšším podílem jemných částic než z horního okraje bude mít větší specifický povrch částic a vyžadovat tak větší přídavek vlhčiva. Negativní vliv segregace částic v obalech je v provozních podmínkách eliminován použitím relativně velké vsádky, zahrnující obvykle obsah několika soudků účinné látky. Rozdílné chování a výsledné vlastnosti granulované směsi se však mohou projevit při odběru menšího množství účinné látky ze skladovacího obalu pro malé várky či pro laboratorní nebo poloprovozní experimenty.

8. Přenos dat z poloprovozního granulátoru do provozního měřítka

Optimální složení granulované směsi, množství přidávané kapaliny a optimální provozní parametry jsou v průmyslové praxi obvykle zjišťovány v poloprovozních granulátorech[14,15] geometricky velmi podobných provozním aparátům. Pro úspěšný přenos dat z poloprovozních do provozních podmínek by však měla být zachována nejen geometrická podobnost granulátorů, ale zajištěn také stejný stupeň zaplnění použitých granulátorů, stejná obvodová rychlost hlavního míchadla, stejné pořadí a trvání jednotlivých stupňů granulace.

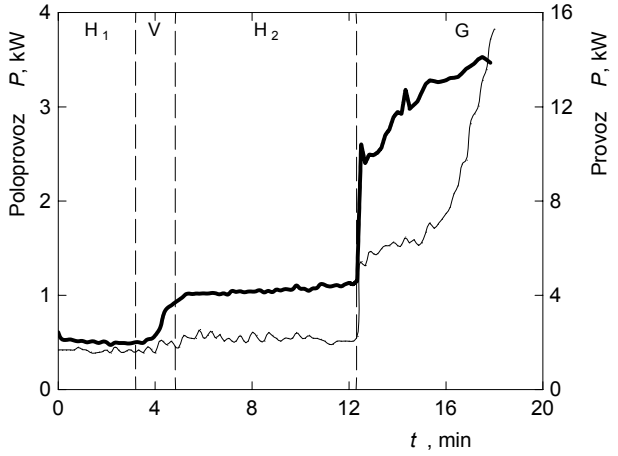
Příklad porovnání příkonových a teplotních profilů v provozním a poloprovozním granulátoru při granulaci identické suroviny je uveden na obr. 12 a 13. Časový profil příkonu motoru hlavního míchadla se pohybuje u každého granulátoru v jiné oblasti hodnot, vykazuje různou stabilitu a tvar jako důsledek odlišného způsobu měření příkonu motoru. Nárůst teploty vsádky je naopak velmi podobný v provozním i poloprovozním měřítku[16]. I když poměr povrchu a objemu granulátoru je u provozního zařízení menší než u poloprovozního granulátoru, vzhledem k téměř adiabatickému režimu granulátorů (viz. kap. 6) neovlivňuje tento poměr výrazně celkovou bilanci tepla.

9. Závěr

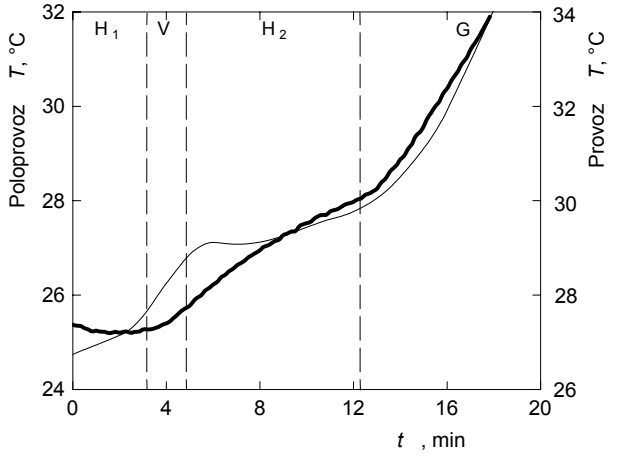
Měření příkonu motoru hlavního míchadla představuje nejspolehlivější provozní metodu sledování průběhu mokré promíchávané granulace a detekce dosažení optimálního složení granulované směsi. Sledovat lze i teplotu vsádky, která však není tak citlivá na aktuální stav granulované směsi jako příkon a je navíc závislá na celkové době promíchávání směsi. Na druhé straně příliš malý nebo naopak příliš velký nárůst teploty během granulace indikuje nedostatečné nebo naopak přebytečné zvlhčení granulované směsi.

Volba optimálního množství vlhčiva a následně i průběh mokré granulace léčiv jsou silně ovlivněny tvarem a velkostí částic účinných látek. Rozdíly v tvaru a velikosti částic lze očekávat nejen u stejných surovin od jednotlivých výrobců, ale i u stejných šarží účinných látek v různých místech skladovacích obalů.

Úspěšný přenos dat z poloprovozních do provozních



Obr. 12. **Porovnání časových profilů příkonu motoru hlavního míchadla v provozním a poloprovozním granulátoru**; P – příkon motoru, t – čas, ▬ provoz, — poloprovoz



Obr. 13. **Porovnání časových profilů teploty granulovaných směsí v provozním a poloprovozním granulátoru**; . T – teplota,

podmínek vyžaduje geometrickou podobnost granulátorů a také zajištění stejného stupně zaplnění použitých granulátorů, stejné obvodové rychlosti míchadel a shodného pořadí a délky trvání jednotlivých stupňů granulace.

LITERATURA

1. Chalabala M.: *Technologie léků.* Galén, Praha 2001.
2. Hapgood K. P., Lister J. D., Smith R.: AIChE J.*49*, 350 (2003).
3. Litster J. D., Hapgood K. P., Michaels J. N., Sims A., Roberts M., Kameneni S. K., Hsu T.: Powder Technol. *114*, 32 (2000).
4. Hapgood K. P., Litster J. D., Biggs S. R., Howes T.: J. Colloid Interface Sci. *253*, 353 (2002).
5. Ramaker J.S.: *Dissertation*. Rijkuniversitet Groningen, Groningen 2001.
6. Dries K., Vegt O., Girard V., Vromans H.: Powder Technol. *133*, 228 (2003).
7. Shaefer T.: Acta Pharm. Suec. *25*, 205 (1998).
8. Faure A., York P., Rowe R. C.: Eur. J. Pharm. Biopharm. *52*, 269 (2001).
9. Betz G., Burgin P. J., Leuenberger H.: Int. J. Pharm. *252*, 11 (2003).
10. Holm P., Shaefer T., Kristensen H. G.: Powder Technol. *43*, 213 (1985).
11. Bělohlav Z., Břenková L., Durdil P., Hanika J., Lehocký M., Řápek P., Tomášek V.: *Chisa 2004, Prague, 22-26 Aug. 2004,* CD-ROM of Full Texts, F5.2.
12. Kibbe A.H.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, London 2000.
13. Bělohlav Z., Břenková L., Durdil P., Hanika J., Lehocký A., Řápek P., Tomášek V.: Chem. Listy *98*, 587 (2004).
14. Litster J. D.: Powder Technol. *130*, 35 (2003).
15. Levin M.: *Pharmaceutical Process Scale Up.* Decker, New York 2002.
16. Bělohlav Z., Durdil P., Hanika J., Přechová O., Řápek P., Skálová V., Tomášek V.: Chem. Listy *97*, 747 (2003).

Z. Bělohlav[a], L. Břenková[a], P. Durdil[b], J. Hanika[c], R. Lehotský[b], P. Řápek[b], and V. Tomášek[b] *([a]Institute of Chemical Technology, Prague, [b]Zentiva-Léčiva Co., Prague, [c]Institute of Chemical Process Fundamentals, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague):* **High-Shear Wet Granulation Process in Drug Production**

The authors resume the most important knowledge on the mechanism, course and control of industrial wet granulation of pharmaceuticals in stirred granulators. Measurement of main impeller power input, conditions and consequences of heat transfer in granulation, sensitivity of the process to the shape and size of particles of active substance and transfer of data from a pilot-plant granulator to plant conditions are discussed more in detail. The most reliable method of monitoring the course of wet stirred granulation and for detection of the optimum state of granulated mixture is the measurement of main impeller power input. In addition to the input, also the batch temperature can be monitored which, however, depends more on the total time of stirring than on the actual state of the granulated mixture.The selection of an optimum amount of moisture and, subsequently, also the course of wet granulation are affected by the shape and size of particles of active substances. Their shape and size can differ with manufacturers and also depending on storage package. The successful data transfer from pilot-plant to plant conditions requires not only geometrical similarity but also the same process parameters.