

ИССЛЕДОВАНИЕ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ТАБЛЕТКИ В АППАРАТАХ БАРАБАННОГО ТИПА — “COATER”

Санкт-Петербургская Химико-Фармацевтическая Академия

Для нанесения пленочных покрытий на таблетки весьма перспективными являются барабанные аппараты типа “coaters” — с перфорированными барабанами для подвода теплоносителя. Эти аппараты находят все более широкое применение в фармацевтической промышленности. Разработкой этих аппаратов занимается целый ряд ведущих европейских фирм: “Glatt”, “Manesty”, “Pharma”, “Ohara”, “NR”, “Driam” [1].

Особенностью этих конструкций является наличие вращающегося перфорированного барабана, в котором создается более низкая скорость движения частиц (таблеток, гранул) в слое при оптимальном перемешивании всего материала. Это позволяет получать высокое качество покрытия (без сколов и повреждений поверхности).

Несомненным достоинством этих аппаратов является возможность нанесения покрытий на самые разные формы — от гранул (пеллет) до крупных таблеток. Эти установки позволяют наносить дражированные, суспензионные и пленочные оболочки [2, 3]. Однако при выборе аппарата для нанесения покрытий на таблетки необходимо учитывать комплекс факторов, характеризующих процесс. В связи с этим необходимо изучить влияние отдельных технологических параметров как на сам процесс, так и на качество покрытия таблеток, и прежде всего на равномерность покрытия таблеток.

Экспериментальные исследования проводили на установке фирмы “Manesty Coater XL” (Англия).

В состав установки входят: корпус с перфорированным барабаном, форсунка для распыления покрывающей жидкости, перистальтический насос для подачи жидкости на форсунку, расходомер жидкости, двигатель барабана, панель управления, контрольно-измерительные приборы и автоматика, шкаф воздухоподготовки с калорифером и системой очистки приточного и отработанного воздуха, а также два шкафа электропитания.

Установка для нанесения покрытия на таблетки “Manesty Coater XL” имеет два съемных барабана — большой (промышленная установка) и малый (лабораторная установка), рассчитанные на загрузку 10,0 и 2,0 кг соответственно. Опыты проводили на модельных таблетках и таблетках циклоферона.

В барабан загружали предварительно взвешенные и обеспыленные в обеспылителе “Varispeed Stainless Steel Deduster 25” таблетки и закрывали фронтальную дверь. В емкость для раствора загружали отмеренное количество пленкообразующего раствора. Перед нанесением покрытия слой таблеток предварительно прогревали в течение 10 – 15 мин до установления параметров, при которых можно было бы начинать про-

цесс нанесения покрытия. Прогрев осуществляли при небольшой скорости вращения барабана (6 – 7 об/мин).

Давление воздуха внутри барабана, температуру, а также отрицательное давление в барабане (разрежение) устанавливали на панели управления и контролировали в ходе процесса.

Масса исходного слоя таблеток в опытах изменялась в пределах 1,5 – 2,0 кг.

Расход покрывающего раствора изменяли в пределах 20 – 40 мл/мин. Расход теплоносителя (воздуха) изменяли от 340 до 380 м³/ч. Скорость вращения барабана изменяли в пределах 8 – 12 об/мин. Давление сжатого воздуха (избыток), подаваемого на форсунку, варьировали в пределах 1,1 – 1,3 ати.

Температуру воздуха на входе в аппарат поддерживали в диапазоне 65 – 70 °С (температура устанавливается в соответствии со спецификациями производителей полимеров), температуру на выходе — в диапазоне 40 – 41 °С. Положение форсунки 15 – 20 см по отношению к таблеточному слою. Отрицательное давление в барабане (разрежение) составляло –38 ... –50 Па. Длительность процесса составляла в среднем 45 мин.

В процессе покрытия таблеток “плацебо” наносили 2 % оболочки при использовании водного раствора метилцеллюлозы, 8 % оболочки при использовании Kollicoat MAE 30DP.

Если считать, что “coater” является аппаратом идеального перемешивания по гидродинамической структуре потоков, то для теоретического анализа процесса нанесения покрытия на таблетки можно использовать подход, основанный на применении уравнения Фоккера-Планка для описания эволюции функции распределения таблеток по массам покрытия на них [4]. Этот подход успешно себя зарекомендовал при анализе нанесения покрытий на таблетки в аппаратах с псевдоожиженным слоем.

Поэтому в данной работе равномерность покрытия таблеток оценивалась по аналогии — по величине коэффициента диффузии b в “пространстве масс покрытия таблеток” [4], а также по величине вариации v функции распределения таблеток по массам покрытия на них, которая определялась как отношение дисперсии распределения σ к средней массе покрытия u . Уменьшение этих параметров функции распределения свидетельствует о повышении равномерности покрытия таблеток. Обработка результатов эксперимента проводилась по методике, разработанной в СПХФА [5].

Предварительные экспериментальные исследования показали, что на равномерность нанесения пле-

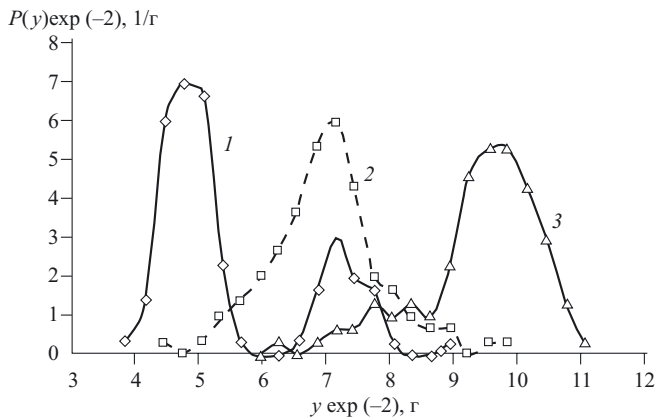


Рис. 1. Эволюция плотности функции распределения модельных таблеток по массам покрытия на них в течение процесса покрытия водным раствором метилцеллюлозы. Время покрытия: 1 – 15, 2 – 30, 3 – 45 мин.

ночного покрытия в “coaters” наибольшее влияние оказывают следующие факторы: расход покрывающего раствора; масса слоя исходных таблеток; частота вращения барабана; расход нагретого воздуха; давление сжатого воздуха (избыток), подаваемого на форсунку для распыла раствора.

Что касается температуры входящего воздуха, то диапазон изменения этого параметра мал, так как верхний уровень его ограничен термостабильностью таблеток лекарственных препаратов, а нижний связан с уменьшением производительности аппарата.

Результаты исследования кинетики процесса покрытия таблеток при постоянных значениях всех факторов представлены на рис. 1. С увеличением длительности процесса функция распределения смещается в сторону больших масс, стремясь к нормальному закону распределения, растет и дисперсия распределения. Оценка равномерности покрытия по изменению вариации показала, что с течением времени равномерность покрытия возрастает (значения вариации v и коэффициента диффузии b уменьшаются).

Исследование влияния частоты вращения барабана показало, что увеличение скорости вращения в пределах от 8 до 12 об/мин способствует более равномерному покрытию таблеток (рис. 2), так как улучшается перемешивание таблеток в слое. Однако при этом появляются и таблетки с дефектами на поверхности из-за интенсивности соударений друг с другом. Результаты исследования влияния расхода нагретого воздуха показали, что увеличение расхода в указанных ранее пределах способствует более равномерному покрытию таблеток, так как улучшается перемешивание в слое (рис. 3). Но при этом средняя масса покрытия таблеток незначительно снижается из-за уноса мелких капель раствора из аппарата. Аналогичные результаты наблюдаются и при повышении давления сжатого воздуха, подаваемого в форсуночное устройство. Увеличение массы слоя таблеток и повышение расхода покрывающего раствора приводит к снижению равномерности покрытия таблеток.

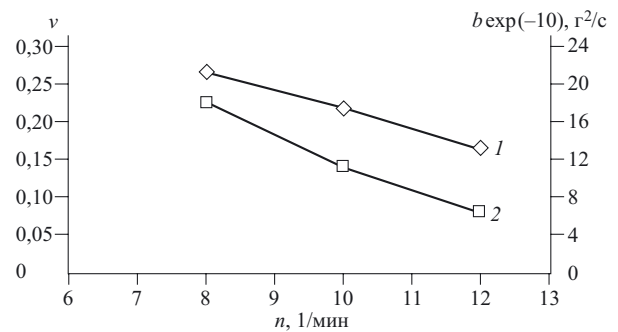


Рис. 2. Влияние частоты вращения барабана на равномерность покрытия модельных таблеток: 1 — зависимость вариации v от частоты вращения барабана; 2 — зависимость коэффициента диффузии b от частоты вращения барабана.

Учитывая, что равномерность покрытия оценивается по вариации функции распределения по массам покрытых таблеток, то при проведении экспериментального исследования и оценки величины коэффициента диффузии b целесообразно получить зависимость на основе регрессионного анализа для определения вариации.

В связи с этим, в работе был использован метод математического планирования эксперимента, позволяющий получить уравнение регрессии для определения величины вариации v [6].

Кроме того, для уменьшения количества экспериментов с целью экономии дорогостоящих материалов и времени обработки результатов в работе использовали не полный факторный эксперимент, а применили дробную реплику 2^{5-2} . Условия эксперимента записывали в виде таблицы, в которой строки соответствовали различным опытам, а столбцы — значениям исследуемых факторов в кодированных переменных. При этом условия каждого из опытов представляли собой сочетание определенных уровней всех факторов. По результатам эксперимента рассчитывали коэффициенты уравнения регрессии.

В качестве основных факторов, влияющих на процесс, были выбраны следующие: расход раствора; расход воздуха; масса исходного материала (таблеток); частота вращения барабана; давление сжатого воздуха, подаваемого на форсунку.

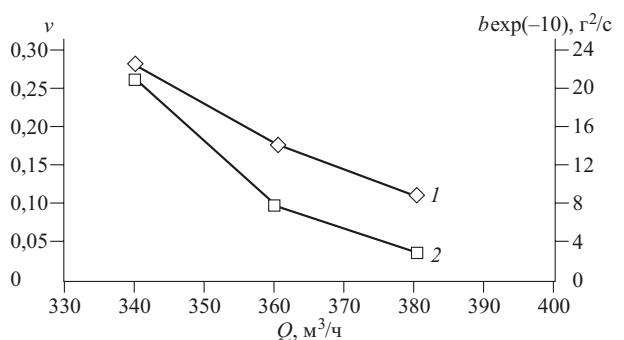


Рис. 3. Влияние расхода нагретого воздуха на равномерность покрытия модельных таблеток: 1 — зависимость вариации v от расхода нагретого воздуха; 2 — зависимость коэффициента диффузии b от расхода нагретого воздуха.

Таблица 1
Уровни варьирования факторов при нанесении пленочного покрытия на модельные таблетки в аппарате типа "coater"

Кодиру- ванные значения факторов	Наименование факторов	Основной уровень (нулевой)	Интервал варьирова- ния	Нижний уровень (-)	Верхний уровень (+)
X_1	Расход раство- ра (мл/мин)	30	10	20	40
X_2	Масса слоя (г)	1750	250	1500	2000
X_3	Скорость вра- щения бараба- на (об/мин)	10	2	8	12
X_4	Расход воздуха (м ³ /ч)	360	20	340	380
X_5	Давление сжа- того воздуха (избыток) на форсунку (ати)	1,2	0,1	1,1	1,3

Влияние концентрации раствора на качество покрытия не оценивали, так как в работе [7] показано, что этот параметр на равномерность покрытия таблеток не влияет, а ее изменение связано с вязкостью раствора, при значительном повышении которой возникают трудности с подачей раствора. Поэтому все опыты проводили при концентрациях, способных обеспечить достаточно хорошую текучесть раствора.

Уровни варьирования факторов представлены в табл. 1.

В качестве функции отклика (критерия минимизации в данном случае) принята вариация функции распределения v .

Матрица планирования дробного факторного эксперимента (ДФЭ) типа 2^{5-2} и результаты представлены в табл. 2.

Обработка результатов экспериментального исследования позволила определить величину коэффициентов уравнения регрессии и их значимость.

Для данного процесса уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$v = 0,277 - 0,072X_1 - 0,04X_2 - 0,076X_4 - 0,05X_5.$$

Проведенная оценка адекватности уравнения регрессии реальному процессу по критерию Фишера показала справедливость принятой гипотезы.

Таблица 2
Матрица планирования и результаты ДФЭ типа 2^{5-2}

№ опыта	Матрица планирования					Функция отклика	
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y^p	Y^p
1	-1	-1	-1	-1	+1	0,474	0,415
2	+1	+1	-1	-1	-1	0,265	0,291
3	-1	-1	+1	+1	-1	0,286	0,363
4	+1	-1	+1	-1	+1	0,281	0,271
5	-1	+1	+1	-1	+1	0,273	0,335
6	+1	-1	-1	+1	+1	0,112	0,119
7	-1	+1	-1	+1	+1	0,242	0,183
8	+1	+1	+1	+1	-1	0,162	0,139

Учитывая, что в проведенных опытах по покрытию модельных таблеток была получена удовлетворительная равномерность покрытия, с невысоким значением вариации распределения по массе и диапазон варьирования некоторых параметров ограничен, крутое восхождение не проводили.

В заключение следует отметить, что по результатам проведенного экспериментального исследования можно сделать вывод о том, что рассматриваемый процесс покрытия в аппарате барабанного типа по физической сущности и по влиянию основных факторов, характеризующих процесс, аналогичен нанесению покрытия в аппаратах с псевдооживленным слоем. Поэтому для теоретического анализа рассматриваемого процесса применимы подходы, используемые при анализе таких процессов в аппаратах с псевдооживленным слоем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Техническая информация компании Colorcon*, (2001).
2. Грэм С. Маклауд, *Медицинский бизнес. Фармтехнологии*, № 6 – 7, 84 – 85 (2001).
3. *Manesty XLTM. Материалы выставки "Фарм. Тех-2000"*, Москва, Россия 28 / 11 / 00 – 2 / 12 / 00.
4. Е. В. Флисюк, С. П. Налимов, Л. С. Ефимова, С. А. Минина, *Деп. в ВИНТИ АН СССР 24.02.89*, № 1271 – В89.
5. С. П. Налимов, Е. В. Флисюк, Л. С. Ефимова, С. А. Минина, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(11), 1381 – 1383 (1989).
6. С. Н. Саутин, А. Е. Пунин, *Теоретические основы планирования эксперимента*, Ленинград (1978).
7. Н. И. Рошин, *Автореф. дисс. канд. фарм. наук.*, Ленинград (1983).