



Нанесение оболочек на поверхность твердых лекарственных форм (ТЛФ): таблеток, капсул, кристаллов, гранул, пеллет для формирования дополнительного слоя со свойствами, отличными от предыдущего, для получения дополнительных преимуществ широко используется в фармацевтической отрасли

КРАТКИЙ ОБЗОР



применяемых в промышленности технологий

нанесения оболочек для твердых пероральных лекарственных форм

Причины нанесения оболочек могут быть весьма разнообразны. К основным из них относятся:

- Защита от воздействия факторов окружающей среды, в частности от света, кислорода, влаги, механических повреждений и т. п.
- Использование цветных оболочек для облегчения идентификации и улучшения внешнего вида.
- Введение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в состав оболочки во избежание химической несовместимости или для обеспечения последовательного высвобождения АФИ.
- Облегчение процесса фасовки таблеток благодаря использованию высокоскоростного оборудования.
- Маскировка неприятного вкуса.
- Облегчение проглатывания таблеток и капсул.

- Защита определенных отделов пищеварительного тракта от воздействия АФИ.
- Обеспечение модифицированного высвобождения АФИ: высвобождение в тонкой или толстой кишке, рН-зависимое или время-зависимое высвобождение.

Отмечая преимущества от нанесенных оболочек, необходимо отметить, что данный процесс является достаточно трудоемким, длительным и требует участия высококвалифицированного персонала.

Традиционно к оболочкам предъявляется ряд требований. Во время нанесения оболочки не должны слипаться, они должны быть стабильными и достаточно прочными для осуществления последующих стадий производства и транспортировки. К основным типам оболочек относят сахарную, пленочную и прессованную, в то время как основными промышленно применимыми методами нанесения оболочек являются:

1. Нанесение оболочек методом дражирования.
2. Нанесение пленочных оболочек в установках барабанного типа.
3. Нанесение оболочек методом плавления в установках барабанного типа.
4. Нанесение оболочек в установке центробежного типа.
5. Нанесение оболочек в установке роторного типа.
6. Нанесение пленочных оболочек в псевдооживленном слое.
7. Нанесение оболочек методом распыления расплава в псевдооживленном слое.
8. Нанесение прессованного покрытия.
9. Нанесение электростатического покрытия.

К основным факторам, влияющим на процесс нанесения оболочек, относят: свойства ядер, состав и свойства оболочки, выбранный метод нанесения, используемое оборудование и пара-

метры процесса, оборудование для автоматизации процесса и вспомогательное оборудование. Остановимся более подробно на методах нанесения и используемом оборудовании.

Нанесение оболочек методом дражирования

Нанесение сахарных оболочек методом дражирования долгое время доминировало над другими методами и до сих пор широко используется в пищевой промышленности. В фармацевтической отрасли на сегодняшний день к данному методу прибегают достаточно редко. Внедрению и использованию этого метода на отечественных предприятиях способствовали результаты исследования в области технологии производства дражированных таблеток, выполненные профессором Петром Дмитриевичем Пашневым. Основным компонентом оболочки является сахар в сочетании с пластификатором и другими функциональными вспомогательными веществами.

Для реализации метода используют дражировочный котел и предварительно приготовленную сахарную суспензию (рис. 1). Ядра засыпают в котел, устанавливают соответствующий угол наклона и приводят котел в движение с заданной скоростью. Затем обеспечивают подачу сухого теплого и отвод отработанного воздуха – нагревают таблетки. Порциями подливают в котел сахарную суспензию, дают время для высыхания и отверждения компонентов сахарной суспензии на поверхности ядер, после чего повторяют процедуру до получения желаемого прироста массы таблеток. После нанесения сахарного покрытия для придания таблеткам блеска в котел к теплым таблеткам добавляют воск или глянцевальную мастику. Таблетки охлаждают и выгружают из котла.

Данный метод имеет ряд недостатков: толстая и неравномерная оболочка, длительный процесс нанесения оболочки, относительно высокая стоимость, высокий процент потерь / отходов, сложности, связанные с автоматизацией процесса.



Рис. 1. Дражировочный котел и емкость для приготовления суспензии

Нанесение пленочных оболочек в установках барабанного типа

В отличие от сахарного покрытия, основным компонентом пленочного покрытия является полимер, а в состав пленкообразующего раствора / суспензии, как правило, дополнительно входят пластификатор, пигмент и растворитель. В качестве растворителя часто выступает вода или изопропанол. Для нанесения пленочной оболочки в рабочей камере на движущиеся таблетки непрерывно распыляется пленкообразующая суспензия, в то время как в камеру подается осушающий, а из камеры – отработанный газ. Пленочные оболочки являются более современными и на сегодняшний день наиболее часто используемыми в фармацевтической отрасли. Пленочные оболочки, в отличие от сахарных, повторяют контуры и рельеф лекарственной формы (что в



Рис. 2. Форсунки установки GS Evolution компании IMA

том числе важно для таблеток с логотипом) и могут с успехом использоваться в количестве от 1 % массы ядра.

Для нанесения пленочного покрытия изначально использовали дражировочные котлы, которые благодаря развитию инженерной мысли и автоматизации впоследствии эволюционировали в более надежные и удобные установки барабанного типа для нанесения пленочных покрытий. Большие изменения претерпели также форсунки для распыления и система их позиционирования (рис. 2), форма котла / барабана и его направляющих, система загрузки / разгрузки и очистки.

При попытке оптимизации теплообменного процесса нанесения пленочного покрытия конструкторы пытались максимально эффективно использовать осушающий воздух, параллельно обеспечивая более быстрый отвод влаги, принесенной вместе с суспензией. Появились модели установок с погружающимися в слой движущихся таблеток перфорированными лопастями, а также барабанов с перфорированным дном (рис. 3).



Рис. 3. Перфорированные лопасти установки GS HT-HE-HP производства компании IMA

Нанесение оболочек методом плавления в установках барабанного типа

Установки с неперфорированным барабаном могут использоваться для нанесения оболочек методом плавления. В данном случае в качестве основного компонента непрерывной фазы оболочки выступает легкоплавкий компонент.

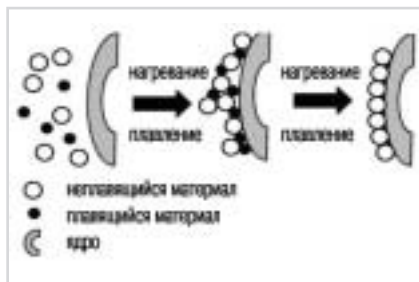


Рис. 4. Устройство для дозирования пленкообразующего порошка в установке GS HT-HE-HP производства компании IMA (слева) и принципиальная схема образования пленки методом плавления

Смесь компонентов оболочки подается в барабан установки при помощи специального дозирующего устройства, а процесс образования пленки регулируется температурой входящего воздуха (рис. 4).

Нанесение оболочек в установке центробежного типа

К основному преимуществу установок центробежного типа в сравнении с барабанными можно отнести относительно низкое механическое воздействие на

ядра. Установки центробежного типа обеспечивают движение ядер снизу вверх по расширяющейся сверху стенке чашеобразной камеры за счет центробежной силы (рис. 5). После достижения верхнего края камеры ядра направляются на внутренний усеченный конус, сужающийся книзу, по которому перемещаются по затухающей спирали сверху вниз. Под внутренним усеченным конусом на центральной вертикальной оси рабочей камеры расположена форсунка с углом распы-

ления 360°. Капли распыленной суспензии пленочного покрытия встречаются с ядром, находящимся в свободном падении. В рабочую камеру снизу вверх подается теплый осушающий воздух, а сверху отводится отработанный. Установки центробежного типа встречаются на фармацевтических предприятиях относительно реже. Данный тип установок больше подходит для нанесения оболочек на таблетки и капсулы.

Нанесение оболочек в установке роторного типа

Рабочая камера установок роторного типа состоит из неподвижного вертикального цилиндра – статора и вращающейся в его основании чаши (или диска) – ротора (рис. 6). Ядра приводятся в движение за счет центробежной силы ротора, отбрасывающего ядра к стенкам рабочей камеры, которые через какое-то время под силой тяжести возвращаются обратно на край вращающейся чаши. Могут использоваться как форсунки, находящиеся в плоскости

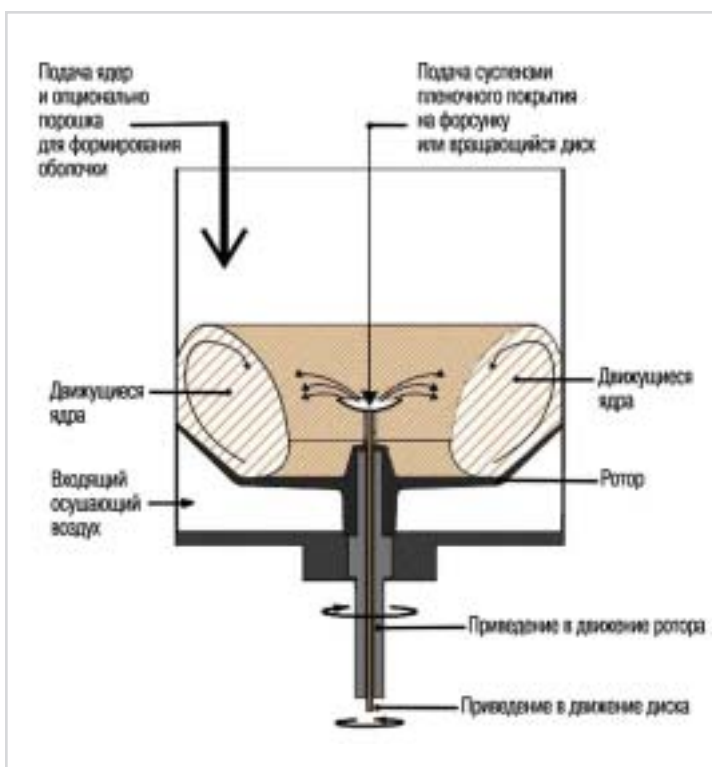
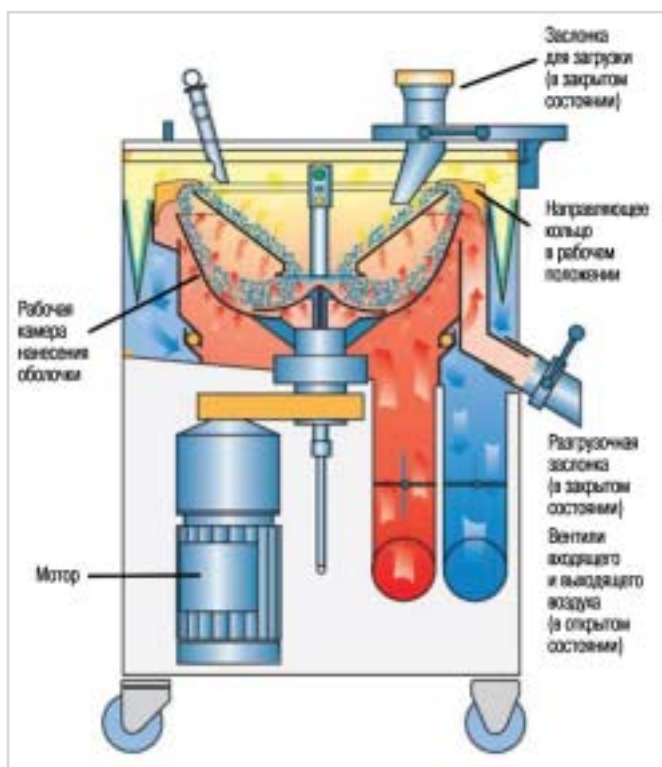


Рис. 5. Схема нанесения пленочного покрытия в центробежной установке VCC 5 производства компании Diosna

Рис. 6. Принципиальная схема нанесения оболочек с использованием установки роторного типа производства компании Hoortman equipment & engineering b.v.

неподвижной цилиндрической стенки, которые направлены по ходу движения таблеток, так и форсунка с углом распыления 360° или вращающийся диск на центральной вертикальной оси цилиндрической камеры. Данный тип установок подходит для нанесения оболочек на таблетки, капсулы, микротаблетки, пеллеты и гранулы, но встречается на предприятиях довольно редко.

Нанесение пленочного покрытия в псевдооживленном слое

Установки псевдооживленного слоя с успехом применяют для нанесения пленочных покрытий на небольшие таблетки, пеллеты, гранулы и кристаллы. Современное оборудование для нанесения пленочных покрытий в псевдооживленном слое, как правило, отличается конструкцией воздухо-распределительного диска, типом и расположением форсунок, обеспечивающих верхнее, нижнее или тангенциальное распыление (рис. 7).

Нанесение оболочек методом распыления расплава в псевдооживленном слое

Установки псевдооживленного слоя могут с успехом применяться для нанесения оболочек, состоящих преимущественно из легкоплавких компонентов, чаще всего липидов. С этой целью в специальной емкости с рубашкой готовится расплав, который передается на форсунку к рабочей камере установки псевдооживленного слоя по обогреваемым шлангам. В рабочую камеру через форсунку распыляется расплав, а через воздухо-распределительный диск поступает охлажденный воздух. После распыления на частицу попадает капля расплава, которая затем растекается и отвердевает.

Метод нанесения прессованной оболочки

Предварительно готовится таблетка-ядро. Для изготовления таблетки с прессованным покрытием в матрицу большого размера помещают половину смеси оболочки, затем сверху на загруженную смесь по центру механическим способом – таблетку-ядро.

После предварительного прессования оставшееся пространство заполняют второй половиной смеси оболочки и прикладывают основное усилие прессования. Для производства используют специальные таблеточные прессы (рис. 9). К дизайну таблеток с прессованным покрытием чаще всего прибегают, чтобы разделить несовместимые компоненты (одно в ядре, другое в оболочке). Для минимизации контакта между ядром и прессованным покрытием на ядро может быть дополнительно нанесена инертная оболочка. Примером таблетки с прессованным покрытием (рис. 8) может служить комбинированный препарат артезуната и амодиахина (Arsucam®).

Нанесение электростатического покрытия

При использовании электростатического метода нанесения порошков для покрытия распыляют через зону сильного электрического поля при высокой концентрации свободных ионов. Проходя через эту зону, частицы заряжаются. Процесс заряда частиц порошка в электрическом поле коронного разряда описывается формулой Потенье. На величину заряда частиц наиболее сильно влияют сила поля, размер и форма частиц порошка, а также количество времени, которое частица проводит в зоне электрического поля. Данный метод пока не получил широкого применения в фармацевтической отрасли, хотя в смежных отраслях успел себя хорошо зарекомендовать.

Благодаря своим разнообразным свойствам, главным образом зависящих от входящих в состав полимеров, пленочные оболочки на сегодняшний день наиболее широко используются в производстве ТЛФ. Диапазон выбора установок для нанесения пленочных оболочек весьма широк. Промышленные установки отличаются между собой как принципиальными конструкторскими подходами, так и различными деталями, что дает возможность заказчику выбрать наиболее подходящее оборудование, соответствующее его требованиям. Следует отметить,



Рис. 7. Воздухораспределительный диск с расположением форсунок, обеспечивающих тангенциальное распыление в установке Bohle Uni Cone BUC

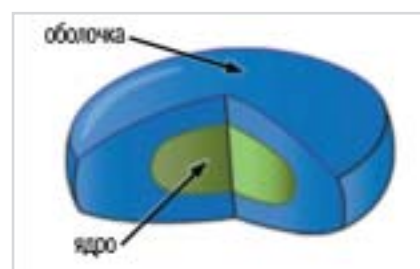


Рис. 8. «Таблетка в таблетке»



Рис. 9. Модуль таблеточного прессы производства компании Kikusui для реализации «таблетки в таблетке»

что приверженность к типу установок для нанесения оболочек, как правило, отличается в разных регионах. В большей степени это обусловлено исторически сложившейся географией влияния компаний-производителей, практическим опытом компаний-пионеров и маркетинговой активностью компаний, промотирующих оборудование в данном регионе. ■

По материалам зарубежной прессы подготовил **Валентин Могилук**
Valentyn.Mohilyuk@gmail.com

