

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЯ НА МИКРОСФЕРЫ

*Н.В. Меньшутина, декан, **Е.А. Ершова, аспирант,

***А.О. Касимова, аспирант

*факультет Высоких ресурсосберегающих и информационных технологий

**кафедра Химической технологии биомедицинских препаратов

***кафедра Кибернетики химико-технологических процессов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

e-mail: ershovazhenya@yandex.ru

Работа посвящена исследованию процесса нанесения пленочного покрытия Kollicoat MAE 100P на микросферы. В ходе данной работы исследовано влияние основных технологических параметров проведения процесса на характеристики покрытых микросфер. С помощью статистических методов обработки экспериментальных данных была получена математическая модель, позволяющая количественно определить свойства микросфер, исходя из технологических параметров процесса нанесения покрытия.

The aim of this paper was to investigate the process of coating microspheres with Kollicoat MAE 100P film. In this study the influence of the main technological parameters of the coating process on the properties of coated microspheres was investigated. A mathematical model was developed using statistical methods of processing experimental data. This model allows calculating quantitatively the properties of coated microspheres on the basis of coating process parameters.

Ключевые слова: нанесение пленочного покрытия, Kollicoat MAE 100P, Hüttlin MycroLab, микросферы, статистическая модель.

Key words: film coating, Kollicoat MAE 100P, Hüttlin MycroLab, microspheres, statistic model.

Введение

Целью работы является получение математической модели процесса нанесения покрытия на микросферы в псевдооживленном слое. В данной работе была использована установка Hüttlin MycroLab для проведения процесса нанесения пленочного покрытия на микросферы.

Микросферы являются агломератами мелкодисперсных порошков или гранул размерами от 50 до 1500 мкм. Использование микросфер позволяет сделать процесс создания и производства твердых лекарственных форм более гибким. Они способны свободно течь и компактироваться без каких-либо затруднений, что предопределяет однородность и воспроизводимость средней массы таблеток и капсул. В связи с тем, что микросферы имеют идеальную сферическую форму и минимальную удельную поверхность, они идеально подходят для нанесения покрытий.

Микросферы, входящие в состав твердой лекарственной формы, при ее попадании в организм свободно распределяются в желудочно-кишечном тракте в виде отдельных частиц, что максимизирует абсорбцию и снижает пик изменения концентрации лекарственного вещества в плазме крови. Следовательно, существует возможность минимизировать потенциальные побочные эффекты, не снижая при этом биодоступности лекарственного вещества. В то же время можно избежать высоких локальных концентраций, как в случае одноэлементных лекарственных форм и, следовательно, раздражений в локальных областях желудочно-кишечного

тракта [1].

Основной причиной широкого использования продуктов, состоящих из отдельных микросфер, является стремительное увеличение популярности оральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением лекарственного вещества. Твердые лекарственные формы с контролируемым высвобождением чаще всего применяются как для доставки лекарственного вещества в определенную область желудочно-кишечного тракта, так и для поддержания действия активного вещества в течение продолжительного периода времени. В случае микросфер вышеперечисленные цели могут быть достигнуты использованием покрывающих материалов (в основном, различных полимеров), обеспечивающих описанные свойства, или созданием микросфер, имеющих матричную структуру [2].

Экспериментальные исследования

В представленной работе микросферы, состоящие из микрокристаллической целлюлозы (SyntaPharma), диаметром 750 мкм покрывались полимером Kollicoat MAE 100P (BASF). В качестве красителя был использован Тропеолин 0 («Анил»).

Полимер Kollicoat MAE 100P является сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1 и может быть использован для получения кишечнорастворимых таблеток, капсул, гранул и кристаллов.

Планирование эксперимента

Процесс нанесения покрытия на микросферы является одним из самых сложных в

химико-фармацевтической промышленности в связи с тем, что качество покрытия зависит не только от свойств полимера и микросфер, но и от факторов проведения процесса нанесения покрытия. Поэтому для математического моделирования процесса нанесения покрытия необходимо введение ряда упрощений, что может привести к неадекватности модели реальному объекту. В таких случаях прибегают к построению формальных математических моделей с использованием статистической обработки данных.

Для повышения эффективности эксперимента и получения достоверных результатов в данной работе были применены методы планирования эксперимента. Планирование

эксперимента позволяет варьировать одновременно все факторы и получать количественные оценки основных эффектов и эффектов взаимодействия, в то же время интересующие эффекты определяются с меньшей ошибкой, чем при традиционных методах исследования.

В качестве плана построения эксперимента был выбран план второго порядка с варьированием факторов на трех уровнях. Количество экспериментов описывается уравнением: $N = 2^k + 2k + n_0$ [3].

Выбранные для исследования факторы и интервал их варьирования представлены в табл. 1. Матрица планирования экспериментов приведена в табл. 2.

Таблица 1. Исследуемые факторы и интервал их варьирования.

Исследуемые факторы	Условное обозначение	Уровни факторов		
		-1	0	+1
Концентрация суспензии, % полимера	X_1	20	25	30
Расход суспензии, мл/мин	X_2	0.7	1.5	2.3
Температура входящего воздуха, °С	X_3	40	50	60

Таблица 2. Матрица планирования.

№ опыта	X_1	X_2	X_3
1	+1	+1	+1
2	-1	+1	+1
3	+1	-1	+1
4	-1	-1	+1
5	+1	+1	-1
6	-1	+1	-1
7	+1	-1	-1
8	-1	-1	-1
9	+1	0	0
10	-1	0	0
11	0	+1	0
12	0	-1	0
13	0	0	+1
14	0	0	-1
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0

Методика проведения эксперимента

Приготовление полимерной суспензии: краситель Тропеолин 0 в количестве 0.5% от общей массы загрузки был добавлен при интенсивном перемешивании (250 об/мин) в воду. Затем медленно ввели полимер Kollicoat MAE 100P в количестве, необходимом для приготовления суспензии заданной концентрации согласно табл. 2, и перемешивали в течение 2 ч. При высоком пенообразовании суспензия выстаивалась 30 мин.

Нанесение пленочного покрытия проводилось на установке Mucrolab (Hüttlin). Перед началом каждого опыта установка прогревалась в течение 20 мин: температура входящего воздуха 60°C, расход входящего воздуха 40 м³/ч.

После предварительного прогрева в камеру засыпали 250 г микросфер, затем устанавливали необходимые параметры процесса нанесения покрытия: объемный расход входящего воздуха 35 м³/ч, давление сжатого воздуха на форсунке 1 бар и давление микроклимата (поток воздуха для предотвращения налипания полимера на форсунку) 0.5 бар.

Температура входящего воздуха и расход суспензии в каждом опыте устанавливались согласно табл. 2. После окончания распыления продукт высушивали в камере в течение 10 мин при 60°C.

По окончании каждого опыта определялись следующие характеристики продукта: гранулометрический состав, остаточная влажность, истинная и насыпная плотности, сыпучесть и структура поверхности покрытых микросфер. Кроме того, оценивалась эффективность проведения процесса по массе нанесенного полимера.

Исследование эффективности процесса нанесения покрытия

Эффективность процесса определялась как отношение нанесенной массы полимера к наносимой. По полученным данным рассчитано регрессионное уравнение (1).

$$Y_1 = 80.79 + 2.83X_2 - 1.47X_3 + 1.37X_1X_2 - 0.9X_2X_3 - 0.97X_1X_3 - 0.95X_1^2 - 3.15X_2^2 - 1.66X_3^2 \quad (1)$$

На основании уравнения (1) были построены графики зависимости эффективности процесса от технологических параметров, из которых следует, что на эффективность процесса основное влияние оказывают расход

покрывающей суспензии (X_2) и температура входящего воздуха (X_3). Причем снижение температуры ведет к повышению эффективности процесса. Данный эффект можно объяснить тем, что распыленная суспензия при низкой температуре успевает достичь поверхности микросферы, тогда как при высоких температурах она может высыхать, не достигнув частицы.

График зависимости эффективности процесса от расхода суспензии и температуры входящего воздуха приведен на рис. 1.

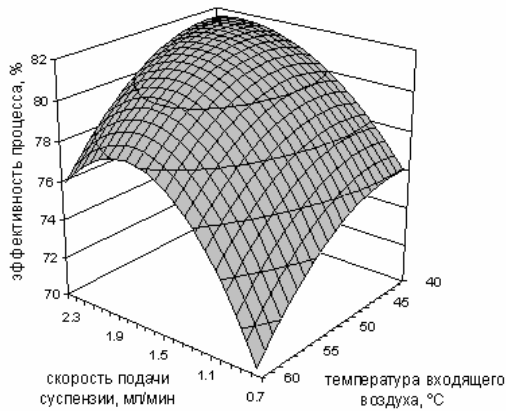


Рис. 1. График зависимости эффективности процесса от расхода суспензии и температуры входящего воздуха.

На основании уравнения (2) был построен график зависимости остаточной влажности от расхода суспензии и температуры входящего воздуха, приведенный на рис. 2, который отображает типовую закономерность.

Анализ насыпной плотности покрытых микросфер

Регрессионное уравнение (3), рассчитанное по экспериментальным данным, приведено ниже.

$$Y_3 = 0.8544 - 0.0055X_1 - 0.004X_2 + 0.0075X_3 + 0.005X_2X_3 \quad (3)$$

При анализе уравнения (3) можно отметить, что коэффициенты при параметрах процесса не значительны, из чего следует, что параметры процесса нанесения покрытия не оказывают существенного влияния на насыпную плотность покрытых микросфер.

Анализ сыпучести покрытых микросфер

Сыпучесть определялась как время, необходимое для истечения 50 г материала из отверстия диаметром 10 мм, и рассчитывалась как отношение массы микросфер ко времени истечения. На сыпучесть основное влияние оказывает температура входящего воздуха, что показано в уравнении (4).

$$Y_4 = 16.09 - 0.77X_3 - 0.06X_1X_2 + 0.09X_1X_3 + 0.85X_3^2 \quad (4)$$

Согласно уравнению (4) при увеличении

Анализ остаточной влажности покрытых микросфер

Остаточная влажность продукта определялась на анализаторе влажности при температуре 110°C. На основании экспериментальных данных получено регрессионное уравнение (2), из которого следует, что остаточная влажность продукта зависит от всех трех факторов.

$$Y_2 = 1.30 - 0.08X_1 + 0.23X_2 + 0.04X_3 + 0.06X_1X_2 + 0.09X_1X_3 + 0.29X_1^2 + 0.19X_2^2 + 0.66X_3^2 \quad (2)$$

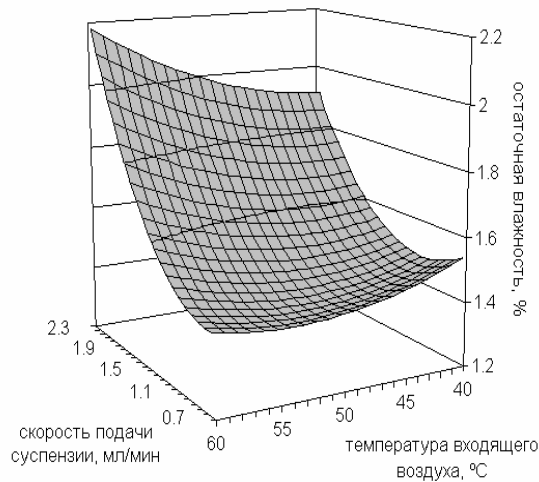


Рис. 2. График зависимости остаточной влажности покрытых микросфер от расхода суспензии и температуры входящего воздуха.

температуры входящего воздуха происходит снижение сыпучести покрытых микросфер (рис. 3). Данный эффект может быть объяснен тем, что при высокой температуре происходит увеличение вязкости полимерной суспензии за счет более интенсивного испарения влаги, что снижает эффект растекания суспензии на поверхности частицы и соответственно увеличивает возможность образования неровностей и шероховатостей в полимерном покрытии.

Анализ поверхности покрытых микросфер

Поверхность покрытых микросфер оценивалась визуально по изображениям, полученным при помощи оптического микроскопа и цифровой фотокамеры. Фотографии микросфер для опыта № 6 представлены на рис. 4.

Использование покрывающей суспензии с высокой концентрацией полимера Kollicoat MAE 100P при высоких скорости подачи и температуре входящего воздуха приводит к получению неоднородного покрытия (опыт № 1). Данный эффект может быть следствием того, что вязкая суспензия при попадании на поверхности микросферы не растекается, а высыхает. Однородное пленочное покрытие было получено при использовании суспензии полимера Kollicoat MAE 100P с концентрациями 20% (опыты № 2, 6, 8, 10) и 25% (опыты № 12, 15). Важно отметить, что при увеличении скорости подачи суспензии необ-

ходимо повышать температуру входящего

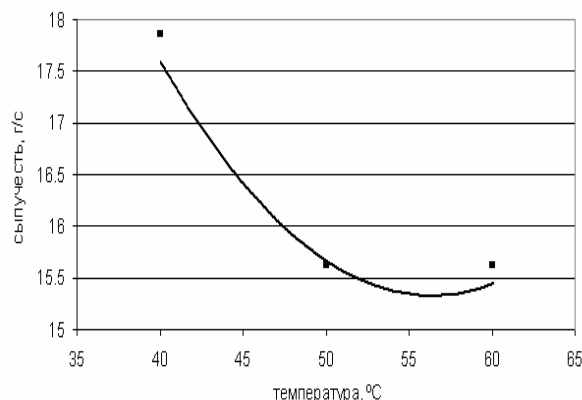


Рис. 3. График зависимости сыпучести от температуры входящего воздуха. — — расчетные значения; ■ — опытные данные.

При анализе уравнений регрессии и поверхности микросфер, покрытых полимерной пленкой, был выявлен противоречивый характер влияния факторов: например, при повышении температуры входящего воздуха уменьшается количество агломератов, но в то же время снижается эффективность нанесения покрытия. В связи с этим для определения условий, обеспечивающих получение продукта с заданными характеристиками, была использована функция желательности Харрингтона.

Для этого все данные были переведены в частые функции желательности, а затем была пересчитана средняя геометрическая функция желательности. На основе статистической обработки этих данных было получено уравнение регрессии (5).

$$D = 0.44 - 0.07X_1 + 0.02X_2 - 0.04X_3 + 0.03X_1^2 - 0.03X_1X_2 + 0.03X_1X_2 \quad (5)$$

воздуха, и наоборот.

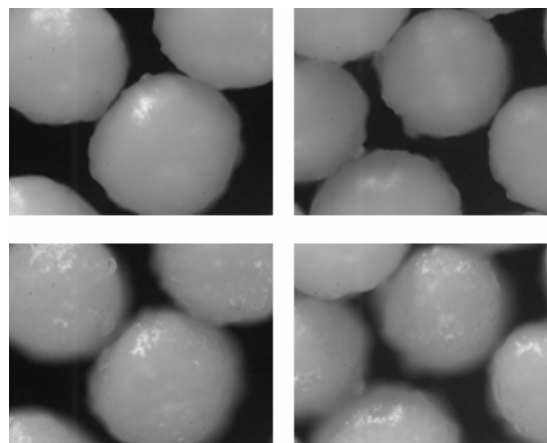


Рис. 4. Фотографии поверхности покрытых микросфер, опыт № 6.

Оптимальные условия проведения процесса получения микросфер с нанесенной полимерной пленкой в области варьируемых факторов были определены при помощи метода Нелдера–Мида (метода деформированных многогранников).

Оптимальные условия проведения процесса соответствуют условиям опыта № 6, а именно: концентрация суспензии полимера 20% ($X_1 = -1$); скорость подачи суспензии 2.3 мл/мин ($X_2 = +1$); температура входящего воздуха 40°C ($X_3 = -1$).

Таким образом, в результате работы была разработана математическая модель, которая позволяет определить влияние параметров проведения процесса на технологические свойства покрытых микросфер. По полученным при обработке экспериментальных данных уравнениям регрессии были определены оптимальные параметры проведения процесса нанесения покрытия на микросферы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Turton, R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms / R. Turton // Powder Technology. – 2008. – № 181. – P. 186–194.
2. Vertommen, J. Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor / J. Vertommen, P. Rombaut, R. Kinget // Int. J. Pharm. – 2003. – № 146. – P. 21–29.
3. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.