

Primerjava in razvoj naprav za oblaganje delcev

Comparison and development of particle coating devices

Matevž Luštrik, Rok Dreu, Stane Srčič

Povzetek: Tehnologija oblaganja delcev je proces, ki ga v farmacevtski industriji uporabljamo že več desetletij. Delce oblagamo z namenom prekritja neprijetnega okusa učinkovine, zaščite pred svetlobo, vlago in zračnim kisikom, iz estetskih razlogov, boljše sprejemljivosti s strani uporabnikov ter z namenom prirejanja sproščanja. V članku smo proces oblaganja delcev predstavili z vidika procesne opreme. Za oblaganje lahko uporabljamo različno opremo, ki jo širše gledano, delimo na bobne za oblaganje in vrtnčnoslojne naprave. V prvem delu so tako predstavljene nekatere najpomembnejše izboljšave na področju bobnov za oblaganje, v drugem pa sama tehnologija z vrtnčenjem skupaj z nekaterimi podvrstami naprav, ki so pripomogle k učinkovitejšemu nanašanju obloge, hkrati pa so omogočile izdelavo enakomerno obloženih delcev visoke kakovosti.

Ključne besede: oblaganje delcev, bobni za oblaganje, tehnologija z vrtnčenjem

Abstract: Particle coating technology is a process that is being used in pharmaceutical industry for many decades. Particles are coated with the purpose of taste masking of unpalatable substances, protection from light, moisture and oxygen from the atmosphere surrounding the particles, aesthetic reasons, better acceptance by users and modified release. In this article the coating process is presented in term of process equipment. Various process equipment can be used for particle coating, which is in general divided to coating drums and fluid bed devices. The first part comprehends some of the most important improvements in drum coating technology. Additionally the fluid bed technology is described together with certain device subtypes that have enabled more efficient coating deposition and production of high quality and uniformly coated particles.

Keywords: particle coating, coating drums, fluidized bed technology

1 Uvod

Proces oblaganja delcev je poznan že stoletja. Prva pisna poročila segajo v čas med 9. in 11. stoletjem in govorijo o oblaganju delcev s sluzjo trpotca ter oblaganju delcev s srebrom. Prav tako zapisi iz tistega časa omenjajo nanašanje oblog iz medu ali sladkorja z namenom prekrivanja neprijetnega okusa uporabljenih zdravilnih učinkovin. Pogosto so za ljudi iz višjih slojev prebivalstva izdelovali farmacevtske oblike, katere so v oblogi vsebovale srebro ali celo zlato. Kot delce pojmuje material, ki vstopa v proces oblaganja. V največji meri s tem mislimo na oblaganje tablet, z razvojem tehnologije pa so omogočili oblaganje tudi manjših delcev (pelet, zrnč oz. granulata).

Veliko težavo pri oblaganju delcev so že v začetku predstavljale naprave v katerih je potekal postopek oblaganja. Pri tem so se srečevali s težavami kot so: nedoločeno in neenakomerno gibanje delcev, neenakomerno dodajanje tekočine za oblaganje, neenakomerno in nezadostno sušenje tekom procesa oblaganja, kar je posledično vodilo do lepljenja delcev med seboj in na stene naprave in onemogočalo oblaganje manjših delcev (pod 1 mm).

Prekrivanje okusa je bilo vse do leta 1950 glavni namen procesa oblaganja. V tem času pa so se pojavile prve naprave, v katerih so s pomočjo ventilatorjev in grelnikov zraka dosegli učinkovit prenos toplote. To je skupaj z razvojem in uporabo polimernih pomožnih snovi, omogočilo izdelavo zelo tankih oblog (filmsko oblaganje) ter s tem številne nove možnosti uporabe. Z izrazom filmsko oblaganje (angl. film coating) označujemo proces, pri katerem je debelina nanešene obloge med 10 μm in 200 μm . Na delce lahko nanesemo tudi obloge debelejšje od 200 μm , v katere je praviloma poleg pomožnih snovi vključena še zdravilna učinkovina in ga zato lahko označimo z izrazom oblaganje z učinkovino (angl. layering).

Obloga in njena debelina igrata pomembno vlogo pri prekrivanju neprijetnega okusa učinkovine, pri zaščiti pred svetlobo, vlago in zračnim kisikom. Pri izdelavi oblik s podaljšanim sproščanjem, pa je poleg debeline obloge pomembna tudi njena enakomernost in zveznost tekom celotne površine delca. Na kakovost obloge ima velik vpliv tako izbira vhodnih materialov (jedra, pomožne snovi), kot tudi lastnosti naprave v kateri poteka proces. Tekom zadnjih desetletij smo bili priča številnim tehnološkim izboljšavam in novostim na področju

prenosa toplote in gibanja zraka, razvoju sistemov za razprševanje ter uporabi novih materialov, ki so skupaj prispevali k boljši učinkovitosti naprav za oblaganje. Vendar smo kljub številnim izboljšavam naprav, še vedno omejeni s fizikalnimi lastnostmi tekočine za oblaganje, kot so stični kot, viskoznost in površinska napetost. V primeru, ko imata viskoznost in površinska napetost visoki vrednosti, stični kot pa je majhen, se poveča težnja po zlepljanju delcev in tvorbi aglomeratov. V nasprotnem primeru pa smo lahko priča nizkim izkoristkom procesa oblaganja. Posebno pozornost moramo nameniti procesom oblaganja, pri katerih disperzni medij tekočine za oblaganje predstavlja hlapno organsko topilo. Uporaba tovrstnih topil lahko privede do nastanka eksplozivne atmosfere, kar moramo upoštevati tudi pri izbiri procesne opreme. Ta mora biti eksplozijsko varna, kar pomeni, da mora biti celotna naprava načrtovana in izdelana tako, da preprečimo kakršno koli pojavljanje isker. Poleg tega morajo njene stene zdržati tlak (komercialno dosegljive naprave vzdržijo tlak do 12 barov), ki se ustvari ob morebitni eksploziji ter imeti vgrajene varnostne ventile za uravnavanje tlaka znotraj naprave (1, 2).

2 Vrste naprav za oblaganje delcev

Naprave za oblaganje delcev razdelimo na bobne za oblaganje (angl. pan coaters) in na naprave, ki temeljijo na tehnologiji z vrtinčenjem (angl. fluidized bed coaters).

Nadalje bobne za oblaganje delimo na:

- bobne, ki se vrtijo okoli osi nameščene pod kotom (angl. pans rotating around inclined axes),
- bobne, ki se vrtijo okoli vodoravne osi (angl. pans rotating around horizontal axes),
- bobne, katerih os vrtenja je nameščena navpično (angl. pans rotating around vertical axes).

Prav tako naprave, ki temeljijo na tehnologiji z vrtinčenjem delimo na različne podvrste in sicer na:

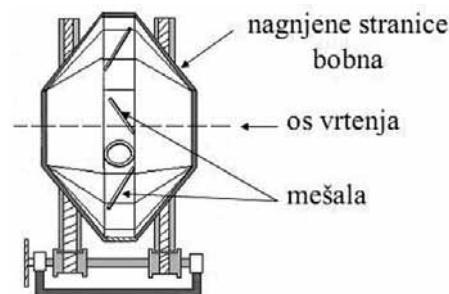
- naprave za oblaganje delcev, kjer prihaja do gibanja delcev, ki je podobno gibanju tekočine (angl. fluidized),
- izmetavanja delcev (angl. spouted),
- naprave, ki omogočajo kontinuirano proizvodnjo (angl. continuous processing) (1,3,4).

2.1 Bobni za oblaganje

Proces oblaganja se je najprej uveljavil v živilski industriji, kjer je bil omejen predvsem na oblaganje delcev s sladkorjem v velikih vrtečih se posodah (bobnih). Ta tehnika se je hitro prenesla na področje izdelave farmacevtskih oblik, ker je bilo na ta način mogoče prekriti neprijeten okus zdravilnih učinkovin. Zaradi majhne mehanske obremenitve delcev so se bobni za oblaganje izkazali za učinkovite predvsem pri oblaganju kapsul in tablet. Začetek razvoja naprav za oblaganje delcev predstavljajo bobni, ki se vrtijo okoli osi nagnjene pod kotom. V procesu oblaganja delci zaradi vrtenja posode neprenehoma prihajajo v stik s tekočino za oblaganje, ki se v procesu sušenja pretvori v trdno oblogo (1,4).

Z namenom povečanja stične površine med delci in zrakom za sušenje so os vrtenja bobna premaknili v vodoravno smer. V primerjavi z bobni z nagnjeno osjo gibanja, je pri tovrstnih napravah čas stika med delci in zrakom daljši, kar skrajša čas sušenja in tako omogoča oblaganje večje količine delcev (4).

Glavni pomanjkljivosti, ki ju srečamo pri bobnih za oblaganje, sta neučinkovito gibanje delcev in nezadostno sušenje zaradi neenakomernega pretoka zraka, kar lahko povzroča zadrževanje delcev v t.i. mrtvih predelih naprave in tako onemogoča enakomerno nanašanje obloge na celotno količino delcev. Poleg tega pa neenakomerno sušenje lahko povzroča nepravilnosti v oblogi, kot so neenakomerna debelina obloge in neosušena površina delcev, ki v skrajnem primeru privede do zlepljanja delcev in tvorbe aglomeratov. Eden izmed osnovnih pristopov k izboljšanju gibanja delcev znotraj bobnov, ki se vrtijo okoli osi nameščene vodoravno oz. nagnjene pod kotom, je bila vgradnja mešal in/ali lopatic (4). Tako je Keil leta 1965 v svojem patentu opisal boben za oblaganje z vgrajenim mešalom (5). Kasneje je to idejo prevzel tudi Pellegrini in leta 1969 predstavil boben, vrteč se okoli vodoravne osi, z vgrajenim sistemom mešal ter nagnjenimi stranicami. Tako je pripomogel k intenzivnejšemu gibanju delcev ob straneh naprave in s tem še dodatno izboljšal stik delcev s snovjo za oblaganje ter zrakom za sušenje (slika 1) (6).



Slika 1: Pellegrinijeva naprava.

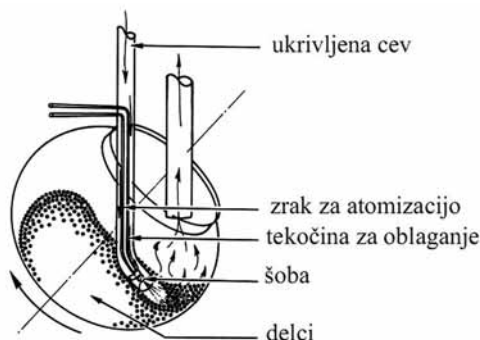
Figure 1: Pellegrini drum coater.

Z razvojem novih materialov (to so predvsem polimeri, katerih osnovo predstavljajo derivati akrilne kisline ali celuloze) se je pojavila potreba po napravah, ki bi omogočale nanašanje tanjših (filmskih) oblog. Poleg sistema razprševanja (šob) je pri filmskem oblaganju izrednega pomena učinkovito sušenje. Tako so v 50-tih letih prejšnjega stoletja predstavili naprave, katerih glavna značilnost je bila perforirana stena bobna. Uvajanje zraka skozi stranice bobna za oblaganje in vgrajenih perforiranih mešal, je zagotavljalo zelo učinkovito sušenje, mešanje ter odpravo predelov, kjer je bilo gibanje delcev omejeno (mrtve cone) (7, 8).

Tovrstne naprave so uporabljali predvsem za oblaganje večjih delcev, medtem ko je bilo oblaganje delcev manjših od odprtine luknjic v steni bobna skoraj nemogoče zaradi zamašitve ali prehoda le-teh. V izogib temu so razvili posebne dušilne lopute, ki so med oblaganjem majhnih delcev delno prekrile perforirane dele bobna (9,10).

Strunck je patentiral tudi posebno ukrivljeno cev (angl. immersion tube), skozi katero je bilo mogoče neposredno vstaviti v plast delcev in tako hkrati dovajati kapljevino za oblaganje in zrak za sušenje (slika 2). Z uporabo takšne cevi izboljšamo izkoristek in enakomernost

oblaganja, po drugi strani pa zaradi trenja med cevjo in delci prihaja do drošenja in neenakomernega gibanja (11, 12).



Slika 2: Boben za oblaganje z vstavljenno ukrivljeno cevjo za dovod zraka za sušenje in tekočine za oblaganje.

Figure 2: Coating drum with inserted immersion tube for drying air and coating liquid supply.

2.1.1 Bobni za kontinuirano oblaganje

V želji po proizvodnji večje količine izdelkov konstantne kakovosti, varnosti in učinkovitosti in težav prisotnih pri prenosu tehnologije z laboratorijskega na industrijski nivo, se je pričel razvoj naprav za kontinuirano oblaganje. V začetku so poskušali s povezovanjem posameznih bobnov med seboj z napravami za transport materiala iz enega bobna v drugega. Danes so bobni za kontinuirano oblaganje sestavljeni iz podolgovatega ohišja, v katerega je vgrajen valj, ki se vrti okoli osi nameščene horizontalno. Na vsaki strani ima odprtino skozi katero je mogoče dodajati neobložene oz. odvzemati že obložene delce. Po celotni dolžini so nameščene šobe za razprševanje raztopine obloge. Prednosti kontinuiranega oblaganja so: zmanjšana variabilnost produkta v primerjavi s serijsko proizvodnjo, celoten proces poteka znotraj ene naprave (primerno tudi za oblaganje z učinkovinami, pri katerih moramo biti ob rokovanju še posebej pazljivi; manj je tudi čiščenja), skrajšan čas proizvodnje (ni »mrtvega« časa med posameznimi procesnimi fazami), zmanjšane izgube, zaradi visoke stopnje avtomatizacije je potrebnega manj ročnega dela, zaradi svoje geometrije pa zavzamejo tudi manj prostora. Poleg prednosti pa imajo omenjene naprave tudi nekatere pomanjkljivosti. Tako je ta postopek primeren le za izdelavo velikih količin produkta pri čemer moramo upoštevati tudi stroškovno upravičenost. V primeru oblaganja delcev s široko porazdelitvijo velikosti, se težko doseže enakomerno razprševanje tekočine za oblaganje po vseh delcih, zaradi česar je težko določiti optimalno hitrost razprševanja in čas trajanja postopka oblaganja (2).

2.2 Tehnologija z vrtnčenjem

V farmaciji se tehnologija z vrtnčenjem (angl. fluidised bed technology) uporablja za različne postopke kot so: oblaganje z raztopinami, suspenzijami, praškastimi delci (pomožnimi snovmi in/ali zdravilnimi učinkovinami), filmsko oblaganje, sušenje, granuliranje z dograjevanjem, direktno izdelavo pelet in mešanje. Tehnologija z vrtnčenjem omogoča, da se trdni delci v mnogih pogledih obnašajo kot tekočina. Ta proces imenujemo fluidizacija (angl. fluidisation). Do tega pride zaradi vpihovanja zraka, usmerjenega navzgor, skozi plast trdnih

delcev. V toku zraka se delci dvignejo in ostanejo večino časa ločeni drug od drugega (13).

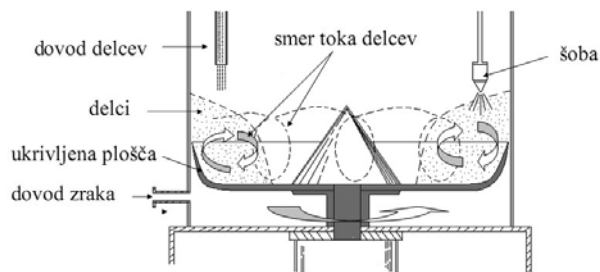
Komore, ki temeljijo na tehnologiji z vrtnčenjem, se med seboj razlikujejo po vzorcu gibanja vhodnega zraka in delcev ter smeri razprševanja kapljic. Njihov razvoj je narekovala uporaba za različne namene kot so: oblaganje, granuliranje, peletizacija in sušenje.

2.2.1 Razprševanje od zgoraj

Najpreprostejšo izvedbo tehnologije z vrtnčenjem predstavlja komora za razprševanje od zgoraj, ki ima obliko obrnjenega in prisekanega stožca. Napravo so razvili iz vrtnčno slojnega sušilnika (angl. fluid bed dryer). Zgornji, širši del, predstavlja ekspanzijski prostor, na spodnjem delu je nameščena perforirana plošča in/ali mrežica gostega tkanja preko katere uvajamo zrak za fluidizacijo. Opisana naprava je primarno namenjena izdelavi granulata (angl. top spray fluid bed granulator). Delci s tokom zraka potujejo proti šobi nameščeni na določeni oddaljenosti od plošče/mrežice, ki je nameščena na dnu komore, kar omogoča razprševanje proti smeri zračnega toka. Pri oblaganju je pomembno, da ga izvajamo pri nižjem položaju šobe, kjer sta številčna gostota in hitrost delcev največja ter razdalja potovanja razpršene kapljice do delca najmanjša. Tovrstna komora zaradi manj definirane toka zraka in posledično poti delcev ni primerna za izdelavo funkcionalnih oblog, pri katerih je zahtevana enakomernost in zveznost nanosa (npr. gastrozestentnih), jo pa uporabljamo pri nanašanju oblog za prekrivanje neprijetnega okusa učinkovin (14).

2.2.2 Tangencialno razprševanje - rotorska komora

Rotorska komora sestoji iz spodnjega dela z vrtečo ploščo, šobe in ekspanzijskega dela. Zaradi toka zraka in mehanske sile rotorske plošče se delci gibljejo zelo homogeno, kar se odraža tudi v enakomernosti oblaganja. Šoba je postavljena tangencialno glede na smer gibanja delcev in je med procesom potopljen v delce. Z rotor granulatorji lahko celoten postopek izdelave pelet izvedemo v eni napravi (izdelava jedra, oblaganja in sušenja), kar omogoča tudi enostavnejšo in hitrejšo validacijo opreme (14, 15). Tu velja omeniti tudi t.i. CF granulator (angl. centrifugal tumbling apparatus), ki se od zgoraj opisane naprave loči po obliki vrteče se plošče na dnu naprave. Kot je razvidno iz slike 3, je plošča ob straneh zakrivljena navzgor in tvori obliko nekakšne posode z ravnim dnom. Ta izboljšava zagotavlja intenzivno mešanje večjih količin delcev ter v primerjavi s klasičnimi napravami omogoča izdelavo večjih serij. Pri oblaganju tekočino za oblaganje dovajamo preko navpično nameščene šobe, tako da



Slika 3: CF granulator z ukrivljeno vrtečo ploščo na dnu.

Figure 3: CF apparatus with curved circulating disc at the bottom.

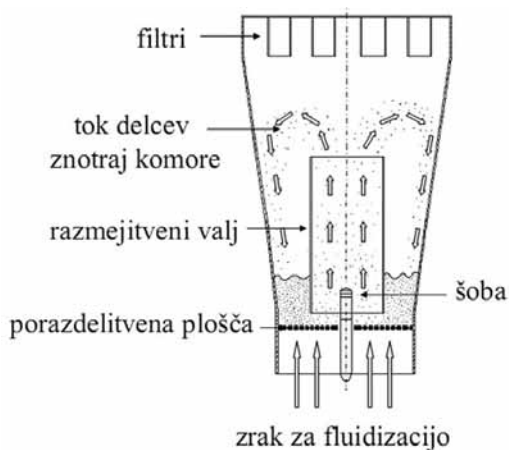
razpršujemo od zgoraj navzdol. Z uporabo sistema za dovajanje prahov je mogoče nanašati tudi praškaste obloge (16).

Zaradi velike vlažnosti delcev prihaja do njihovega lepljenja na stene komore in filtre v zgornjem delu naprave, kar predstavlja eno večjih pomanjkljivosti rotor tehnike (14). Posamezni proizvajalci nudijo rešitev v obliki vgrajenega senzorja vlažnosti, ki je povezan s sistemom za razprševanje. S tem je zagotovljena avtomatska prilagoditev hitrosti razprševanja tekočine za aglomeracijo/oblaganje in zraka za sušenje glede na vlažnost vsebine v napravi (17).

2.2.3 Razprševanje od spodaj

Kot pove že samo ime, je pri tovrstnih napravah šoba nameščena na spodnji strani naprave, kar omogoča razprševanje tekočine v smeri toka zraka. Leta 1953 je Dale Wurster razvil in patentiral napravo za oblaganje s pomočjo katere je lahko na tablete, suspendirane v toku toplega zraka, razprševal disperzijo za oblaganje (18).

V patentih iz let 1957 in 1963 je opisal napravo in način izdelave granulata znotraj ene same procesne komore. Tako je v omenjeni napravi zaradi toka zraka lahko potekalo mešanje prahov in sušenje končnega produkta po dodatku raztopine za granulacijo (19, 20). Naprava je predstavljala osnovo t.i. Wursterjevi komori, ki se od ostalih vrtničnoslojnih naprav loči predvsem po sredinskem razmejitvenem valju in konfiguraciji odprtin v porazdelitveni plošči (slika 4) (21).

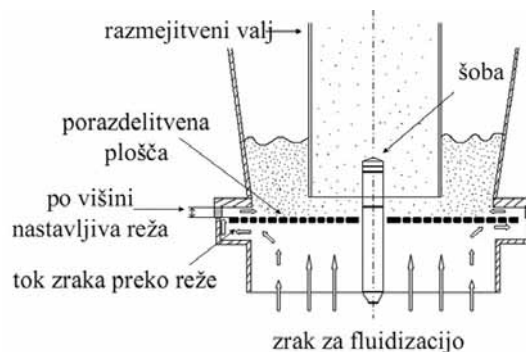


Slika 4: Wursterjeva komora s prikazanim tokom delcev.

Figure 4: Wurster process chamber with represented particle motion.

Za oblaganje manjših delcev (pelete, granule) predstavlja oblaganje v Wursterjevi napravi metodo izbora. Pri oblaganju večjih delcev (tablet) pa Wursterjevo napravo uporabljamo le redko, saj zaradi intenzivnega gibanja pogosto prihaja do krušenja nanešene obloge in jeder. Specifična razporeditev odprtin v porazdelitveni plošči Wursterjeve naprave zagotavlja tok zraka tudi ob stenah v spodnjem delu komore. Ker je tu tok zraka relativno šibek, se ustvarjajo področja, kjer se delci zadržujejo dlje časa in tako ne vstopajo v območje razprševanja. Težavo so najprej poskušali odpraviti z uporabo porazdelitvene plošče z večjimi odprtinami na obodu, kar pa se je pri oblaganju določenih snovi (predvsem večjih delcev) izkazalo za neučinkovito (22). Težavo so rešili z vpihovanjem zraka skozi režo, nameščeno tik nad

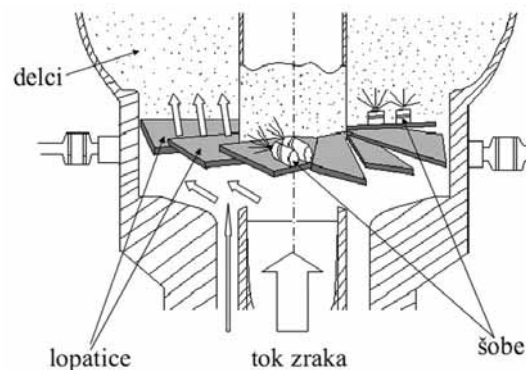
porazdelitveno ploščo. S tem so delce usmerili stran od stene naprave, proti razmejitvenemu valju in zagotovili enakomerno oblaganje vseh delcev. Edina pomanjkljivost te modifikacije je v uporabi komprimiranega zraka iz zunanjega vira (potreba po dodatni opreml, zrak ni enake temperature, enake vlažnosti kot zrak za fluidizacijo) (23). To so odpravili z namestitvijo obkoda, ki je skozi režo omogočal vpihovanje zraka za fluidizacijo. Višino reže oz. velikost odprtine za vpihovanje je moč nastavljati ter s tem uravnati pretok zraka (slika 5) (24).



Slika 5: Modificirana Wursterjeva naprava z nastavljlivo režo tik nad porazdelitveno ploščo, ki zagotavlja tok zraka za usmerjanje delcev stran od stene komore.

Figure 5: Modification of Wurster fluidized bed apparatus with adjustable gap located directly above distribution plate to guide particles away from walls of the process chamber.

Pri oblaganju se pogosto srečamo tudi s problemom prehajanja delcev v območje še ne dokončno izoblikovanega curka kapljic tekočine, kar zmanjšuje učinkovitost in izkoristek oblaganja zaradi lokalne aglomeracije. Aglomeraciji so se uspešno izognili z namestitvijo posebnega valja (ščita) okoli šobe, ki onemogoča prezgodnje prehajanje delcev v območje razprševanja ter zagotavlja, da je tok zraka okoli šobe nemoten in brez delcev (25, 26).



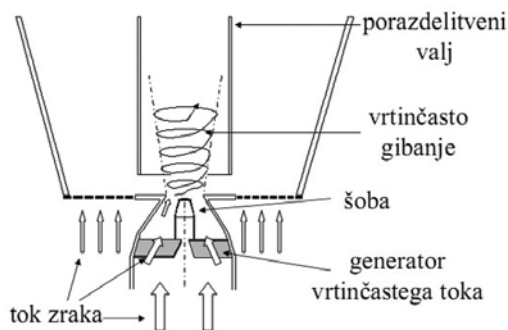
Slika 6: Spodnji del naprave za oblaganje delcev z radialno nameščenimi lopaticami za usmerjanje toka zraka in šobami za razprševanje tekočine za oblaganje.

Figure 6: Lower part of coating apparatus with radially installed gas guiding walls and coating liquid spray nozzles.

Med napravami za razprševanje od spodaj velja omeniti Hüttlinovo napravo, ki ima namesto porazdelitvene plošče nameščen sistem lopatic za usmerjanje zraka. Nameščene so radialno glede na steno komore in tako tvorijo nekakšno statično mešalo. Zrak, ki prihaja s spodnje strani, se zaradi "mešala" zvrtniči in ustvari posebno vrtnično plast (angl. swirl). Drugo posebnost predstavljajo šobe za razprševanje, ki so nameščene med posameznimi lopaticami (slika 6). Zaradi vrtničastega gibanja delcev v komori, sta procesa oblaganja in sušenja izredno učinkovita, tako da ne prihaja do nenadzorovanega gibanja ter odlaganja (lepljenja) delcev na stene naprave (27).

Idejo o uporabi posebne vrtnične plasti (swirl) za oblaganje manjših delcev z namenom zmanjšanja pojavljanja aglomeracije in enakomernejšega oblaganja, srečamo tudi pri napravah drugih proizvajalcev. Tako je Walter leta 1998 v svojem patentu opisal napravo, katere oblika je enaka klasični komori za razprševanje od spodaj, le da je namesto porazdelitvene plošče vgradil poseben generator vrtničastega toka (slika 7). Ta se od Hüttlinovega izuma razlikuje po obliki in številu lopatic za usmerjanje toka zraka, vrtničasta plast pa je omejena le na območje okoli šobe in vzdolž razmejitenega valja. Poleg tega se premer odprtine generatorja vrtničastega toka za vstop zraka v komoro proti vrhu naglo zmanjšuje, kar še dodatno poveča hitrost zraka na njegovem izhodu in s tem zagotavlja še izrazitejše vrtnčenje (28, 29).

Leta 2004 je Hüttlin predstavil napravo za oblaganje delcev, pri kateri je dno sestavljeno iz številnih med seboj prekrivajočih se obročev. Med dvema sosednjima obročema je reža, skozi katero v napravo vpihujemo zrak za fluidizacijo (30). Zaradi nagnjenih stranic naprave, se ob steni tok zraka ter posledično tudi delcev, usmeri navzgor. Gravitacijska sila delce po dosegu določene višine usmeri navzdol proti sredini naprave. Znotraj naprave se tako ustvari posebno harmonično in krožno gibanje, kar zmanjša trenje med delci in izboljša razprševanje tekočine za oblaganje.



Slika 7: Spodnji del vrtničnoslojne naprave za oblaganje delcev z vgrajenim generatorjem vrtničastega toka, ki ustvarja vrtničasto gibanje zraka znotraj razmejitenega valja.

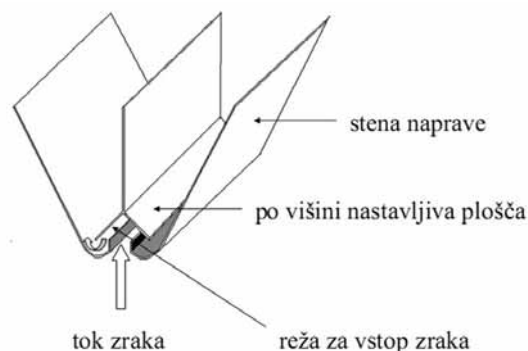
Figure 7: Lower part of the fluidised bed coating apparatus with swirl generator, which generates a swirling air motion inside of internal draft tube.

Napravo je nato dodatno izboljšal z namestitvijo reže okoli šobe, skozi katere je vpihoval zrak vzporedno glede na dno ter s tem okoli šobe

ustvaril tok zraka, ki je preprečeval prezgodnje zahajanje delcev v območje razprševanja (31).

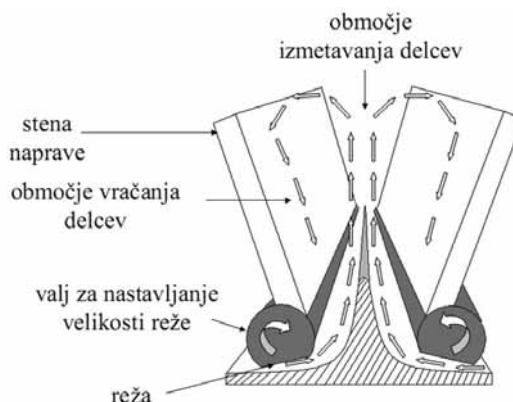
2.2.4 Naprave za oblaganje, ki temeljijo na tehnologiji izmetavanja

Naprave za oblaganje, ki temeljijo na tehnologiji izmetavanja delcev (angl. spouted bed coaters), so razvili kot alternativo klasičnim napravam s področja tehnologije z vrtnčenjem. Zaradi posebnega, pulzirajočega toka delcev so te naprave učinkovite tudi pri oblaganju delcev večjih od 2 mm. Za razliko od vrtničnoslojnih naprav zrak tu ne vstopa skozi porazdelitveno ploščo, temveč z veliko hitrostjo (1 - 30 m/s) skozi napravo za uravnavanje toka zraka, katere ima poleg oblike procesne komore največji vpliv na vzorec in hitrost gibanja delcev. Konstruirana je lahko kot sredinsko nameščena odprtina na dnu komore ali pa kot reža vzdolž celotne naprave. Z različnimi konstrukcijskimi spremembami naprave za uravnavanje toka zraka so izboljšali tok delcev med oblaganjem. Tako so razvili napravo, pri kateri vstopni del predstavlja ozka reža vzdolž dna naprave preko katere je



Slika 8: Shema naprave za izmetavanje delcev z nastavljivo režo vzdolž celotne naprave, preko katere vstopa zrak za fluidizacijo.

Figure 8: Scheme of spouted bed apparatus with adjustable gap for fluidisation air intake down the process chamber.



Slika 9: Naprava z nastavljivo režo v obliki valja.

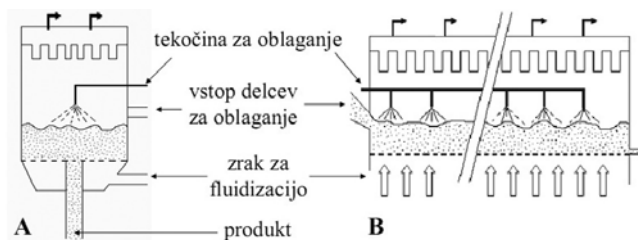
Figure 9: Spouted fluidizing chamber with gap formed by turnable cylinder.

nameščen nastavek, ki omogoča prilagajanje odprtine za vstop zraka (slika 8). Pomanjkljivost omenjene naprave je kopičenje okruškov obloge in praškastih delcev na reži, kar lahko vpliva na vzorec gibanja zraka (32). Pri modifikaciji zgoraj omenjene naprave, so med stene naprave na spodnjem delu vgradili prisekan valj, ki z obračanjem določa velikost reže in tako uravnava pretok zraka (slika 9). S tem so rešili tudi težavo lepljenja delcev na režo za vpihovanje zraka (33).

Jacob je s sodelavci oblikoval napravo, v katero je zrak vpihoval v aksialni smeri skozi režo na dnu naprave (34). Premer naprave se je proti vrhu hitro povečeval, s tem pa je naglo padala tudi hitrost zraka za izmetavanje delcev. Vse to je omogočilo nadzorovano krožno gibanje delcev. Šobo za razprševanje je bilo moč namestiti iz zgornje ali spodnje strani ter tako doseči optimalno razprševanje tekočine za oblaganje. S povezovanjem takšnih naprav med seboj so izdelali tudi napravo za kontinuirano oblaganje (35).

2.2.5 Naprave za kontinuirano oblaganje delcev

Ravno tako kot v primeru oblaganja delcev v bobnih, so tudi na področju tehnologije z vrtnčenjem vodilo razvoja naprav za kontinuirano oblaganje (angl. continuous processing) predstavljale težave pri serijski izdelavi delcev (variabilnost med serijami, možna kontaminacija produkta med prenosom iz ene v drugo napravo, majhne proizvodnje serije). Začetek razvoja je predstavljala vgradnja naprav za dovajanje začetnih jeder in sistemov za odvajanje produkta iz klasične naprave za serijsko proizvodnjo (angl. batch processing) (slika 10A). Tovrstne naprave lahko imenujemo tudi monocelične naprave za kontinuirano oblaganje (angl. monocell continuous fluid bed), kajti celoten proces poteka le v eni procesni komori. Prave naprave za kontinuirano oblaganje delcev so se pojavile z razvojem t.i. horizontalnih vrtnčnoslojnih naprav. Te si lahko predstavljamo kot eno samo zelo dolgo procesno komoro, brez vmesnih pregrad, vzdolž katere po celotni dolžini vpihujemo zrak za fluidizacijo ter preko številnih šob razpršujemo tekočino za oblaganje (slika 10B). Vstop delcev poteka na eni, izstop pa na drugi strani naprave. Delci se vzdolž naprave pomikajo zaradi vibriranja, nagibanja naprave, tekočih trakov ali zraka za fluidizacijo. Za doseg ustreznosti debeline obloge je potreben določen čas oblaganja, ki ga lahko dosežemo le z zadostno dolžino procesne naprave. Dolžina tovrstnih naprav lahko meri od nekaj metrov pa vse do več deset metrov (36).



Slika 10 : Monocelična (A) in horizontalna (B) naprava za kontinuirano oblaganje delcev.

Figure 10: Monocell (A) and horizontal (B) continuous coating apparatus.

Proti koncu 90-tih let prejšnjega stoletja so se številni izdelovalci procesne opreme odločili skrajšati dolžino naprav za kontinuirano

oblaganje, pojavila pa se je tudi želja, da bi v eni napravi izvajali več različnih procesov. Zato so razvili t.i. večcelično napravo. V takšni napravi lahko v vsakem predelu ustvarimo različne procesne pogoje (različna hitrost in/ali temperatura zraka za fluidizacijo, hitrost razprševanja, vrsta disperzije za oblaganje). Med posameznimi predeli delci potujejo zaradi zraka za fluidizacijo. Ena izmed pomanjkljivosti teh naprav je oblaganje delcev s široko distribucijo velikosti, saj le s tokom zraka za fluidizacijo težko zagotovimo enakomerno gibanje vseh delcev (36).

Temu se je uspešno izognil Liborius, ko je predstavil večcelično napravo, ki je bila sestavljena iz več povezanih procesnih enot. Tovrstno proizvodnjo lahko označimo kot pol-kontinuirani proces, kajti postopek najprej poteka v eni napravi, iz katere se po končani operaciji s pomočjo pnevmatskega transporta prenese v naslednjo (37).

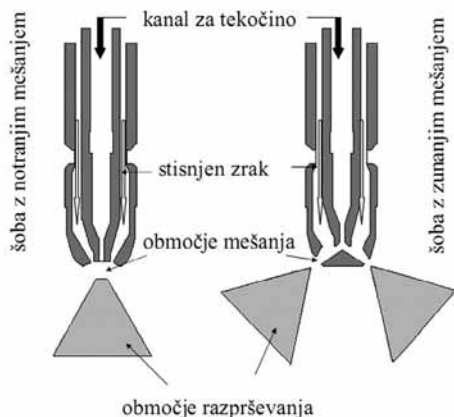
3 Načini dodajanja tekočine za oblaganje

Poleg same konstrukcijske izvedbe naprave za oblaganje ima eno ključnih vlog pri procesu oblaganja, način dodajanja tekočine za oblaganje. Pri tem je bistvenega pomena, da na vse delce tekom celotnega postopka oblaganja enakomerno nanese enako količino tekočine.

Pri bobnih za oblaganje lahko tekočino za oblaganje dodajamo na različne načine. V začetku so tekočino dodajali s polivanjem. To pomeni, da so skozi odprtino bobna na delce polili določeno količino tekočine, ki se je nato zaradi intenzivnega gibanja delcev razporedila po njihovi površini. Po določenem času, ki je bil potreben za sušenje, so postopek ponovili. To so ponavljali dokler niso dobili obloge želene debeline. Takšen način dodajanja je primeren le za izdelavo debelejših in predvsem sladkornih oblog. Neenakomerno dodajanje tekočine ter neenakomerno sušenje delcev je velikokrat vodilo v nastanek aglomeratov. Prav tako ta metoda ni primerna za izdelavo tanjših (filmskih) oblog. Z uporabo šob za razprševanje tekočine so se zgoraj omenjenim težavam uspešno izognili. Danes v večini procesov oblaganja (to še posebno velja za naprave, ki temeljijo na tehnologiji z vrtnčenjem) tekočino za oblaganje na delce razpršujemo s pomočjo različnih šob. Glavna naloga šob je, da tekočino razpršijo v majhne kapljice in da zaradi neprekinjenega dodajanja tekočine za oblaganje zagotavljajo konstantno rast debeline obloge.

Običajno pri oblaganju uporabljamo hidravlične ali pnevmatske šobe. Prve lahko opišemo kot šobe, pri katerih ne potrebujemo zraka, temveč le črpalko za potiskanje tekočine. S pomočjo črpalke dosežemo visok tlak tekočine (50 – 150 barov), kar povzroči njeno atomizacijo na izhodu šobe. Za pnevmatske oz. binarne šobe je značilno, da so povezane s črpalko za dovajanje tekočine in dovodom stisnjenega zraka. Na koncu binarne šobe prihaja tekočina za oblaganje v stik z hitrim tokom zraka v ekspanziji, kar zaradi močnih strižnih sil povzroči razbitje na drobne kapljice. Uporabljamo jih lahko za oblaganje s suspenzijami, disperzijami in visoko viskozniimi tekočinami, saj je verjetnost zamažitve zaradi večje odprtine na koncu šobe v primerjavi s hidravličnimi, precej manjša. Poznane pa so tudi ternarne šobe, pri katerih dodaten komprimiran zrak ustvarja mikro klimo okoli stožca atomizirane tekočine.

Šobe lahko ločimo tudi glede na mesto stika med tekočino (pri večfaznih šobah lahko pride do mešanja več tekočin) in stisnjenim zrakom (slika 11). Pri večini binarnih šob se ta zgodi tik nad kapico šobe z odprtino, zato jim pravimo tudi šobe z zunanjim mešanjem (angl. external mixing nozzle). Lahko pa do stika pride že znotraj šobe (šobe z notranjim mešanjem – angl. internal mixing nozzle).



Slika 11: Šoba z zunanjim ter notranjim mešanjem.

Figure 11: External and internal mix jet nozzle.

Pomembna lastnost šob je tudi oblika curka tekočine, ki ga ustvarijo na izhodu. Oblika curka vpliva na močenje in porazdelitev kapljic tekočine na delcih ter ima pomemben vpliv na proces oblaganja. Vpliva lahko na poroznost, gostoto in enakomernost debeline obloge. Poznamo šobe, katere ustvarjajo curek podoben obroču (angl. hollow cone pattern), stožcu (angl. full cone pattern) ali sploščenemu krogu (angl. flat jet pattern). Obročast curek je zaželen predvsem pri procesu močenja in aglomeracije, medtem ko sta ostali dve obliki primernejši v procesu oblaganja (38).

4 Zaključek

Izdelava farmacevtskih oblik s postopkom oblaganja predstavlja pomemben del proizvodnje v farmacevtski industriji. Zato ne preseneča veliko število objavljenih patentov s področja razvoja, nadgradnje in optimizacije naprav za oblaganje. V zadnjih desetletjih so bile izdelane tudi številne študije s področja razumevanja in poznavanja posameznih procesnih dejavnikov, ki vplivajo na potek oblaganja, pa vendarle je predpogoj za uspešno voden proces še vedno procesna oprema. Danes razvoj temelji predvsem na avtomatizaciji in računalniškem vodenju že znanih izvedenk naprav. Moderne naprave za oblaganje delcev so tako opremljene z napravami za samodejno polnjenje začetnih jeder, odvajanje končnega produkta, z različnimi sistemi avtomatskega čiščenja (angl. CIP – cleaning in place) in številnimi senzorji, ki omogočajo spremljanje postopka v realnem času.

5 Literatura

1. Lehman K, Brögmann B. Tablet coating. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York, 1995; 14: 355-384

2. Seitz JA, Metha SP, Yeager JL. Tablet coating. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and practice of industrial pharmacy. Lea&Febiger, Philadelphia, 1986; 346-373
3. http://www.glatt.com/e/04_maschinen/04_02_02.htm (2009)
4. Felton AL. Film Coating of oral solid dosage forms. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York 1995; 1: 337-349
5. Keil H. Drageekessel. DE1198187 (1965)
6. Pellegrini P. Candy apparatus for coated confectionary. US patent 3438353 (1969)
7. Seits JA. Aqueous Film Coating. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York 1995; 1: 337-349
8. Miyata K, Samura Y, Motoyama S et al. Coating apparatus. US patent 4799449 (1989)
9. Hostetler VB. Tablet Coating apparatus. US patent 3601086 (1971)
10. Forster E. Method and Apparatus for the batchwise coating of particles. US patent 4581242 (1986)
11. Porter SC. In: Gennaro AR. (Ed). Remington: The science and practice of pharmacy, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995; 93: 1650-1675
12. O'Hara D, Marjeram J. Continuous feed tablet coating system. WO patent 2006108280 (2006)
13. Mathur LK. Fluid-Bed Dryers, Granulators and coaters. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York, 1992; 6: 171-195
14. Ghebre-Sellassie I, Knoch A. Peletization techniques. In: Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York, 1995; 11: 369-394
15. Glatt W, Bauer K. Fluidized bed apparatus. US patent 4323312 (1982)
16. Takei H, Kurita K, Akiyama H, Yamanaka K. Centrifugal tumbling granulating-coating apparatus. US patent 5582643 (1996)
17. Vrečer F. Izdelava pelet v vrtničnoslojnim granulatorju. Zbornik posvetovanja tehnološke sekcije – Sodobni tehnološki trendi k oblikovanju zdravil, 1996: 77-86
18. Wurster DE. Method of applying coatings to edible tablets or the like. US patent 2648609 (1953)
19. Wurster DE, Wis M. Means for applying coatings to tablets or like. US patent 2799241 (1957)
20. Wurster DE, Wis M. Granulating and coating process for uniform granules. US patent 3089824 (1963)
21. Wurster DE, Wis M, Lindolf JA. Particle coating apparatus. US patent 3241520 (1966)
22. Cole CG. Coating pans and coating columns. In: Cole GC, Hogan J, Michael A. Pharmaceutical coating technology, Francis and Taylor, Philadelphia, 1995: 229-232
23. Jones DM, Smith RA, Kennedy JP et al. Apparatus for coating tablets. US patent 6579365 (2003)
24. Bender M. Wurster fluid bed coater with fluidizing gas distribution plate bypass. US patent 11478903 (2008)
25. Jones DM. Fluidized bed with spray nozzle shielding. US patent 5437889 (1995)
26. Bender MP. Wurster fluid bed coater with agglomeration enhancement screen. US patent 7147717 (2006)
27. Hüttlin H. Fluidized bed apparatus for the product and/or further treatment of granulate material. US patent 4970804 (1990)
28. Walter K. Apparatus for coating solid particles. US patent 5718764 (1998)
29. Heng PWS, Chan LW, Tang ESK. Use of swirling airflow to enhance coating performance of bottom spray fluid bed coaters, Int J Pharm Sci 2006; 327: 26-35
30. Hüttlin H. Device for treating particulate material. US patent 2004/0013761 (2004)
31. Hüttlin H. Apparatus for treating particulate material. US patent 2006/0112589 (2006)
32. Moeri L, Kuenne HJ, Krell L et al. Apparatus for radiative layer drying of adhesive granular and thermolabile materials. DE patent 3400397 (1984)
33. Moeri L, Heinrich S, Krueger G et al. Adjustable gas-flow device for jet bed apparatuses. DE patent 10004939 (2001)
34. Jacob M, Rümpler K, Waskow M. Method and device for introducing liquids into a flow of solids a spouted bed apparatus. EP patent 1622711 (2003)
35. Jacob M, Rümpler K, Waskow M. Fluidized bed apparatus for batch-by-batch or continuous process control and method for operating a fluidized bed apparatus. US patent 7241425 (2004)
36. Teunou E, Poncelet D. Batch and continuous fluid bed coating – Review and state of the art, J Food Eng 2002; 53: 325-340
37. Liborius E. Continuous multi-cell process for particle coating providing for particle recirculation in the respective cells. US patent 5648118 (1997)
38. Dybdahl HP, Bach P, Jensen AD. Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A Review. Chem Eng Sci 2008; 63: 3821-3842