



**Magdalena Turk**

***Optymalizacja warunków powlekania  
minitabletek, tabletek i peletek  
w fazie fluidalnej***

*Praca wykonana  
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
i przedstawiona  
Radzie Wydziału Farmaceutycznego  
w celu uzyskania stopnia  
doktora nauk farmaceutycznych*

*Promotor pracy:  
Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska*

**Gdańsk 2017**

## **Badania finansowane z funduszy:**

*Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, grant PBS1/A7/3/2012*

*Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego 2012-2017*

 Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego

 **KNOW**

Krajowy Naukowy  
Ośrodek Wiodący  
2012-2017

**Praca powstała we współpracy z ośrodkami naukowymi i przemysłowymi w Polsce i za granicą, a szczególne podziękowania Autorka chciałaby złożyć następującym osobom:**

**Prof. Peter Kleinebudde,**

**Dr Klaus Knop,**

**Dr Frederike Foltmann,**

*Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Heinrich Heine University Düsseldorf, Niemcy*

**Prof. Stanko Srčič,**

**Prof. Rok Dreu,**

**Dr Rok Šibanc,**

*Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu w Ljubljanie, Słowenia*

**Prof. Bożenna Kawalec-Pietrenko**

**Dr Piotr Rybarczyk**

*Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska*

**Dr Agata Zyglar,**

**Dr Rafał Łunio,**

*Dział Preformulacji, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma, Starogard Gdański*

# Spis treści

STRESZCZENIE .....	5
ABSTRACT .....	7
WYKAZ SYMBOLI I LITER GRECKICH .....	9
I. WSTĘP .....	11
<i>Powlekanie</i> .....	11
<i>Mechanizm tworzenia filmu</i> .....	12
<i>Polimery stosowane do powlekania</i> .....	14
<i>Składniki mieszanki powlekającej</i> .....	16
<i>Fluidyzacja</i> .....	18
<i>Urządzenia do powlekania w warstwie fluidalnej</i> .....	20
<i>Wyposażenie instalacji do powlekania w warstwie fluidalnej</i> .....	24
<i>Etapy procesu powlekania w warstwie fluidalnej</i> .....	30
<i>Parametry procesu powlekania w warstwie fluidalnej</i> .....	32
<i>Optymalizacja procesu powlekania</i> .....	34
<i>Minitabletki</i> .....	35
II. CELE I ZAŁOŻENIA .....	39
III. METODY .....	41
1. MATERIAŁY .....	41
2. APARATURA .....	42
3. WYKONANIE I BADANIE MINITABLETEK I TABLETEK PLACEBO.....	44
3.1. <i>Skład masy tabletkowej</i> .....	44
3.2. <i>Analiza masy tabletkowej</i> .....	44
3.3. <i>Tabletkowanie</i> .....	45
3.4. <i>Badanie właściwości fizycznych minitabletek i tabletek</i> .....	46
4. WYKONANIE I BADANIE PELETEK PLACEBO.....	48
4.1. <i>Otrzymywanie peletek</i> .....	48
4.2. <i>Badanie właściwości fizycznych peletek</i> .....	49
5. BADANIE MINIMALNEJ PRĘDKOŚCI FLUIDYZACJI.....	49
6. PLANOWANIE EKSPERYMENTU.....	52
7. SYMULACJE KOMPUTEROWE METODĄ CFD.....	53
8. PRZYGOTOWANIE MIESZANIN POWLEKAJĄCYCH.....	54
9. POWLEKANIE MINITABLETEK, TABLETEK I PELETEK .....	55
9.1. <i>Aparat 4M8-Trix (Procept)</i> .....	55
9.2. <i>Aparat Aircoater 025 (Innojet Romaco)</i> .....	57
9.3. <i>Aparat Microlab (Oystar Huttlin)</i> .....	59

---

9.4. Aparat GPCG1 (Glatt) .....	60
10. BADANIE DYNAMIKI RDZENI W APARACIE GPCG1 .....	62
10.1. Czas cyrkulacji rdzeni .....	62
10.2. Stopień wypełnienia przystawki Wurstera .....	64
11. ANALIZA JAKOŚCI POWLECZONYCH RDZENI .....	65
11.1. Ocena wizualna .....	65
11.2. Analiza Ramana .....	65
11.3. Analiza sitowa peletek .....	66
11.4. Jednolitość grubości .....	67
11.5. Barwa .....	70
11.6. Twardość .....	71
IV. WYNIKI .....	72
1. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE NIEPOWLEKANYCH MINITABLETEK PLACEBO .....	72
2. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE NIEPOWLEKANYCH PELETEK PLACEBO .....	75
3. MINIMALNA PRĘDKOŚĆ FLUIDYZACJI .....	76
4. SYMULACJE KOMPUTEROWE METODĄ CFD .....	78
5. POWLEKANIE MINITABLETEK, TABLETEK I PELETEK .....	80
5.1. Dobór parametrów w aparatach 4M8-Trix oraz Aircoater .....	80
5.2. Wydajność .....	90
6. DYNAMIKA MINITABLETEK W KOMORZE GPCG1 .....	92
7. ANALIZA JAKOŚCI OTOCZKI .....	96
7.1. Analiza Ramana .....	96
7.2. Jednolitość grubości- analiza mikroskopowa .....	98
7.3. Jednolitość grubości - Camsizer XT oraz metody mikroskopowe .....	104
7.4. Jednolitość grubości - analiza spektrofotometryczna .....	108
7.5. Barwa .....	111
7.6. Wytrzymałość na zgniatanie .....	114
V. DYSKUSJA .....	116
VI. WNIOSKI .....	123
VII. SPIS RYCIN .....	124
VIII. SPIS TABEL .....	127
IX. LITERATURA .....	128

## STRESZCZENIE

Powlekanie jest powszechnie stosowaną metodą wykorzystywaną do tworzenia i modyfikowania stałych postaci leku. Jedną z metod jest powlekanie w warstwie fluidalnej. Proces ten jest dobrze poznany w odniesieniu do peletek, natomiast mało jest dostępnych informacji na temat powlekania fluidalnego minitabletek oraz tabletek. Minitabletki (1-3 mm) to nowa postać leku, która mogłaby być odpowiedzią na potrzebę dopasowania dawki leku do wieku pacjentów pediatrycznych. Dzięki powlekaniu minitabletek, możliwe byłoby maskowanie smaku, ochrona substancji leczniczej oraz modyfikacja szybkości uwalniania.

Przedmiotem pracy doktorskiej była analiza przebiegu procesu powlekania minitabletek w warstwie fluidalnej oraz porównanie z procesem powlekania większych i mniejszych rdzeni (tabletki i peletki). Kluczowe było wytypowanie najważniejszych parametrów wpływających na proces powlekania minitabletek. Dodatkowo badania koncentrowały się na opracowaniu metod umożliwiających analizę jakości utworzonych otoczek.

Metodą tabletkowania bezpośredniego otrzymano minitabletki (2-3 mm) i tabletki (5 mm) placebo, składające się z laktozy suszonej rozpyłowo, celulozy mikrokrystalicznej, krzemionki koloidalnej i stearylofumaranu sodu. Peletki otrzymano metodą ekstruzji i sferonizacji przy użyciu laktozy, celulozy mikrokrystalicznej oraz roztworu hypromelozy. Dodatkowo korzystano również z handlowych peletek celulozowych. Minitabletki charakteryzowały się wysokim stopniem jednolitości masy (RSD < 1,5%). Wszystkie rdzenie cechowała dobra wytrzymałość mechaniczna (niska ścieralność, wysoka twardość). Z wykorzystaniem spektroskopii Ramana stworzono mapy spektralne powleczonych minitabletek i tabletek, analizując granicę rdzeń-polimerowa otoczka, co potwierdziło podobną strukturę powierzchni rdzeni, bez względu na ich wielkość i stosowane siły podczas prasowania.

Wyznaczono *minimalną prędkość fluidyzacji* ( $u_{mf}$ ) minitabletek i peletek. Małe różnice między wartościami  $u_{mf}$  eksperymentalnymi i obliczonymi dla minitabletek (< 12%) pozwoliły stwierdzić, że podobnie jak dla peletek (< 9%), metoda obliczeniowa może być stosowana w celu optymalizacji tworzenia złoża fluidalnego w czasie powlekania.

Stworzono symulację komputerową ruchu minitabletek i peletek w komorze urządzenia z przystawką Wurstera (GPCG1, Glatt), która pozwoliła ustalić „a priori” zakres prędkości powietrza wlotowego. Eksperymentalnie potwierdzono, że w przypadku minitabletek o średnicy większej niż 2 mm prędkość powietrza wlotowego 8,6 m/s może stwarzać problemy podczas powlekania z zastosowaniem klasycznego dystrybutora (CW).

Do dalszej analizy parametrów procesu powlekania, wykorzystano dwa typy urządzeń z natryskiem dolnym – *Aircoater* (Innojet Romaco) oraz *4M8-Trix* (Procept). Wybór najlepszych parametrów procesu powlekania minitabletek, peletek i tabletek, został przeprowadzony w oparciu

o planowanie eksperymentu (*DoE*) przy zastosowaniu metody Taguchi, co pozwoliło ograniczyć liczbę niezbędnych eksperymentów do 9. Wykazano, że w przypadku minitabletek największy wpływ na grubość filmu w krytycznych miejscach (krawędzie) ma ciśnienie atomizacji (bez względu na rodzaj urządzenia), natomiast dla tabletek jest to temperatura powietrza wlotowego. Budowa dystrybutora w aparacie *Aircoater* umożliwiła zastosowanie niższych prędkości powietrza wlotowego, co może mieć znaczenie przy powlekanii rdzeni o niskiej wytrzymałości mechanicznej.

Porównano dynamikę ruchu minitabletek w komorze *GPCG1* wyposażonej w dwa różne dystrybutory powietrza (klasyczny i wirowy). Potwierdzono tworzenie się „martwych stref” w komorze wyposażonej w klasyczny dystrybutor, co było przyczyną niejednorodnego powlekania minitabletek. Wykazano, że wymiana klasycznego dystrybutora na dystrybutor wirowy, umożliwia poprawę dynamiki ruchu minitabletek i uzyskanie jednolitej otoczki.

Grubość i jednolitość otoczki minitabletek i peletek została zbadana nie tylko przy użyciu powszechnie znanych klasycznych metod mikroskopowych, ale także nowymi technikami, pozwalającymi na zbadanie dużej ilości obiektów w krótkim czasie: przy zastosowaniu urządzenia *Camsizer XT* oraz mikroskopu z programem umożliwiającym automatyczną analizę obrazu (*Leica QWin*). Stwierdzono możliwość wykorzystania aparatu *Camsizer XT* do badania grubości filmu na rdzeniach nie większych niż 2 mm.

Wykazano możliwość zastosowania analizy spektrofotometrycznej *UV-Vis* do badania średniej grubości filmu na minitabletce oraz oceny jednolitości filmu dla poszczególnych jednostek. Przy zastosowaniu skanera oraz specjalnie dedykowanego programu, analizowano jednolitość barwy powleczonych minitabletek w skali barw *hue*, a otrzymane wyniki korelowały z wynikami analizy spektrofotometrycznej.

## ABSTRACT

Coating is a commonly used method for obtaining and modifying of solid dosage forms. Fluid bed coating process is one of the coating techniques that is well understood in case of pellets but there is a lack of information related to minitables and tablets coating performed using this method. Minitables (1-3 mm) are novel dosage forms that could be an answer for a need of the age appropriate dose adjustment in pediatric patients. Taste masking, active substance protection and drug release modification could be possible thanks to minitables coating.

The scope of the dissertation was analysis of the process of minitables fluid bed coating and process comparison with the coating of larger and smaller cores (tablets and pellets). It was important to identify the most critical parameters affecting the coating process of minitables. Additionally, research was focused on the development of methods allowing analysis of the coating layer quality.

Direct compression method was used to produce placebo minitables (2-3 mm) and tablets (5 mm) consisting of: spray dried lactose, microcrystalline cellulose, colloidal silica and sodium stearyl fumarate. Pellets were obtained by extrusion and spheronization using lactose, microcrystalline cellulose and hypromellose solution. Additionally, commercial cellulose pellets were used. Minitables were characterized by a high mass uniformity (RSD < 1.5%). The cores were characterized by good mechanical strength (low friability, high hardness). Spectral maps of the coated minitables and tablets, prepared by Raman spectroscopy, where core-coating border was analyzed, allowed for confirmation of the similar border surface structure, regardless the size of the cores and forces applied during tableting.

The *minimum fluidization velocity* ( $u_{mf}$ ) of minitables and pellets was determined. The small differences between experimental and calculated values for minitables (< 12%) showed that, like for pellets (< 9%), calculation method could be used to optimize fluid bed formation during coating of minitables.

*Computational fluid dynamics* (CFD) simulations of minitables and pellets movement in the Wurster chamber (GPCG1, Glatt) were created to define the range of required inlet air velocity. It has been experimentally confirmed that for minitables larger than 2 mm the inlet air velocity of 8.6 m/s could cause problems during coating with classical Wurster distributor (CW).

Two types of fluid bed coaters: *Aircoater* (Innojet Romaco) and *4M8-Trix* (Procept) were used for further analysis of the coating process parameters. Selection of the optimal parameters for coating of minitables, pellets and tablets was carried out based on *Design of Experiment* (DoE) using the Taguchi method, which allowed for the reduction of the required experiments to nine. The greatest impact on minitables film thickness in critical places (edges) has spraying pressure (regardless of the type of equipment), while for tablets it is an inlet air temperature. The construction

of *Aircoater's* distributor allowed applying of lower inlet air velocity which could be relevant for coating of cores with a low mechanical strength.

The dynamics of minitablets movement in the *GPCG1* chamber was compared while two different air distributors (classical and swirl) were installed. It was confirmed that "dead zones" were created in a chamber equipped with a classical distributor, which caused the non-homogenous coating of minitablets. It has been shown that replacing the classical by swirl distributor improved dynamics of the minitablets movement what resulted in uniform coating.

The film thickness and uniformity of minitablets and pellets has been tested not only by using a standard microscopic method but also by employing a new techniques like *Camsizer XT* and a microscope with automatic image analysis (*Leica QWin*), suitable for testing of a large number of objects in a short time. It was possible to use *Camsizer XT* for film thickness measurement on cores not larger than 2.0 mm.

*UV-Vis* spectrophotometry has been used to investigate mean film thickness on minitablets and evaluate film uniformity between individual units. Using a scanner and specially created program based on the *hue* scale, color uniformity of the coated minitablets was analyzed. The results correlated with the results of classical spectrophotometric analysis.



## WYKAZ SYMBOLI I LITER GRECKICH

### Symbole:

- API* – substancja lecznicza, *active pharmaceutical ingredient*  
*Ar* – liczba Archimedesesa  
*CA* – ciśnienie atomizacji  
*CFD* – obliczeniowa dynamika płynów, *computational fluid dynamics*  
*CI* – wskaźnik zagęszczalności  
*CPE* – wydajność procesu powlekania  
*CW* – klasyczny dystrybutor w aparacie *GPCG1*  
*D* – średnica minitabletek i tabletek  
*d<sub>e</sub>* – średnica zastępcza  
*Do/Di* – średnica zewnętrzna kolumny/ średnica wewnętrzna kolumny  
*DoE* - planowanie eksperymentu, *Design of Experiment*  
*F* – grubość filmu  
*F<sub>teor</sub>* – teoretyczna grubość filmu  
*Fe* – średnica Fereta  
*Fe<sub>min</sub>* – minimalna średnica Fereta  
*Fe<sub>max</sub>* – maksymalna średnica Fereta  
*g* – grawitacja  
*h* – wysokość minitabletek i tabletek mierzona przy krawędzi  
*H<sub>0</sub>* - wysokość złoża nieruchomego  
*H* – wysokość złoża przed fluidyzacją  
*HPMC* - hypromeloza  
*HR* - współczynnika Hausner'a  
*L<sub>mf</sub>* – wysokość złoża na początku fluidyzacji  
*m* – masa próbki  
*m<sub>c</sub>* - całkowita ilość osadzonego materiału po powlekanii  
*MCC* - celuloza mikrokrystaliczna  
*MFFT* - minimalna temperatura tworzenia filmu  
*m<sub>ot</sub>* – ilość zużytej mieszaniny powlekającej  
*M<sub>p</sub>* - masa peletek pozostała na poszczególnych sitach po analizie sitowej  
*MT* - minitabletki  
*MT2.0* - minitabletki o średnicy 2 mm  
*MT2.5* - minitabletki o średnicy 2,5 mm  
*MT3.0* - minitabletki o średnicy 3 mm  
*n* - liczba obserwacji  
*n<sub>c</sub>* - ilość peletek lub minitabletek  
*N* – liczba przejść przez strefę powlekania  
*p* - prawdopodobieństwo  
*P* – peletki  
*P0.7* – peletki o średnicy 0,7-0,8 mm  
*P1.0* – peletki o średnicy 1,0-1,25 mm  
*P<sub>atm</sub>* – ciśnienie atmosferyczne  
*P<sub>c</sub>* – siła kompresji  
*P<sub>G</sub>* – ciśnienie powietrza pod dystrybutorem

$P_{rdz}$  – powierzchnia rdzeni  
 $PD_M$  – prędkość dozowania mieszaniny powlekającej  
 $PPW$  – prędkość powietrza wlotowego  
 $Q_a$  - objętościowe natężenie przepływu powietrza  
 $Q_{sol}$  – objętościowe natężenie przepływu mieszaniny  
 $QbD$  - jakość przez projektowanie, *Quality by design*  
 $Re$  – liczba Reynoldsa  
 $RSD$  – względne odchylenie standardowe  
 $S$  - powierzchnia przekroju poprzecznego złoża  
 $S/N$  – stosunek sygnału do szumu  
 $SW$  – dystrybutor wirowy firmy *Brinox* (Medvode, Słowenia)  
 $t$  – czas potrzebny do jednorazowego przejścia przez strefę powlekania  
 $T$  - całkowity czas powlekania  
 $T_c$  – twardość  
 $T_g$  – temperatura zeszklenia  
 $TP_W$  – temperatura powietrza wlotowego  
 $Tr$  - transmitancja  
 $TS$  – współczynnik twardości minitabletek i tabletek  
 $T5.0$  – tabletki o średnicy 5 mm  
 $U$  – prędkość powietrza  
 $u_{mf}$  – minimalna prędkość fluidyzacji  
 $u_{max}$  - graniczna prędkość fluidyzacji  
 $V$  – wariancja  
 $V_{liq}$  - objętość parafiny  
 $V_{PT}$  – objętość cylindra zajmowana przez peletki/minitabletki  
 $V_t$  - objętość proszku po ubiciu  
 $V_z$  - objętość wypełnionego rdzeniami cylindra  
 $V_0$  – objętość proszku bez ubijania  
 $W$  – wysokość minitabletek i tabletek mierzona w centralnej części  
 $wg_a$  - procentowy przyrost masy rdzeni  
 $wg_t$  - teoretyczny przyrost masy rdzeni  
 $x$  - ilość materiału osadzająca się na rdzeniu po jednokrotnym przejściu przez strefę powlekania  
 $x_{area}$  – średnica zastępcza peletki wyznaczone w aparacie Camsizer XT

#### Litery greckie:

$\Delta P$  – spadek ciśnienia w złożu  
 $\epsilon_0$  – porowatość rdzeni  
 $\epsilon_{mf}$  – porowatość krytyczna złoża  
 $\eta_F$  – lepkość dynamiczna,  
 $\mu$  – lepkość  
 $\rho_F$  – gęstość powietrza w temperaturze pokojowej  
 $\rho_{ot}$  – gęstość otoczki  
 $\rho_s$  – gęstość peletek/minitabletek  
 $\rho_t$  – gęstość po ubiciu  
 $\rho_0$  – gęstość nasypowa  
 $\sigma$  - napięcie powierzchniowe

## I. WSTĘP

### *Powlekanie*

Powlekanie jest podstawowym procesem wykorzystywanym podczas tworzenia stałych postaci leku i polega na nanoszeniu na rdzenie (kryształy, granulaty, tabletki) filmu, w celu otrzymania określonego efektu.

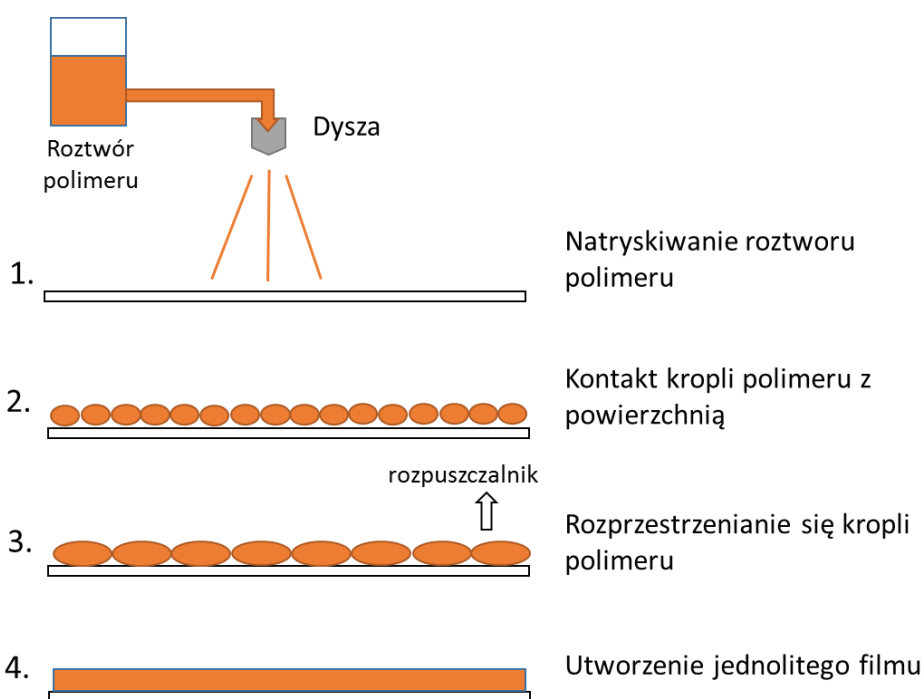
Powlekanie w odniesieniu do leków stosowano już w starożytnym Egipcie, gdzie ręcznie wytwarzane pigułki, walce i stożki pokrywano talkiem, żelatyną, cukrem, a nawet srebrem i złotem. Metoda ta była przez kolejne wieki udoskonalana, natomiast przemysłowe powlekanie pigułek i tabletek z wykorzystaniem cukru rozpoczęło się w połowie XIX wieku. Powlekanie cukrem ma wiele zalet, a główną jest maskowanie gorzkiego lub nieprzyjemnego smaku leków. Tabletki powleczone warstwą cukru charakteryzują się również wysokim połyskiem, gładką powierzchnią i mocno zaokrąglonymi krawędziami, co nadaje im walory estetyczne. Niestety proces produkcji jest trudny (wieloetapowy) i długotrwały (5-8 h), a otrzymana warstwa jest twarda i gruba, może stanowić nawet 50% masy całej tabletki [1].

Powlekanie cukrem jest obecnie rzadko wykorzystywane i prawie całkowicie zastąpione powlekaniami polimerami. Do standardowego maskowania smaku wystarczy naniesienie otoczki polimerowej już w ilości 3-5% masy tabletki. Grubość filmu polimerowego zależy od kształtu rdzenia oraz funkcji, jaką ma pełnić otoczek i wynosi zwykle 10-100  $\mu\text{m}$ . Powlekanie mieszaniną polimeru jest szybsze i łatwiejsze w porównaniu z powlekaniami cukrowymi. Warstwa polimeru, poza maskowaniem smaku spełnia również inne funkcje tj. [2]:

- ochrona substancji leczniczej (API) przed środowiskiem zewnętrznym (światło, wilgoć), co wpływa na zwiększenie stabilności leku,
- maskowanie nieprzyjemnego zapachu,
- nadawanie estetycznego, jednolitego wyglądu,
- ułatwienie identyfikacji powleczonych tabletek (kolorowe, często dodatkowo posiadają nadruk lub tłoczenia) zwiększa bezpieczeństwo farmakoterapii,
- otrzymanie gładziej powierzchni powleczonych tabletek pozwala na łatwiejsze połykanie i zmniejsza ryzyko podrażnienia błony śluzowej, co jest szczególnie istotne dla pacjentów z zaburzeniami połykania [3],
- zwiększenie wytrzymałości rdzenia i brak pylenia w trakcie kolejnych etapów (transport, pakowanie),
- zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii poprzez wprowadzenie leków o opóźnionym oraz przedłużonym uwalnianiu.

## Mechanizm tworzenia filmu

Mechanizm tworzenia filmu polimerowego na powierzchni rdzeni zależy od tego, czy polimer jest w formie rozpuszczonej, czy też w dyspersji. Natryskiwany roztwór polimeru osadza się na powierzchni rdzeni w formie kropeł, które zaczynają się rozprzestrzeniać i łączyć ze sobą. Wraz z odparowywaniem rozpuszczalnika, łańcuchy polimeru zbliżają się do siebie, tworząc żelową konsystencję, która wraz z dalszym odparowywaniem rozpuszczalnika, twardnieje pozostawiając jednolity film (Rycina 1). Lepkość roztworu polimeru ma duży wpływ na przebieg powlekania, a wysoka lepkość wymaga zastosowania wyższego ciśnienia atomizacji. Krople utworzone z lepkich roztworów nie mogą się równomiernie rozprzestrzeniać, co uniemożliwia utworzenie jednolitego filmu [4].

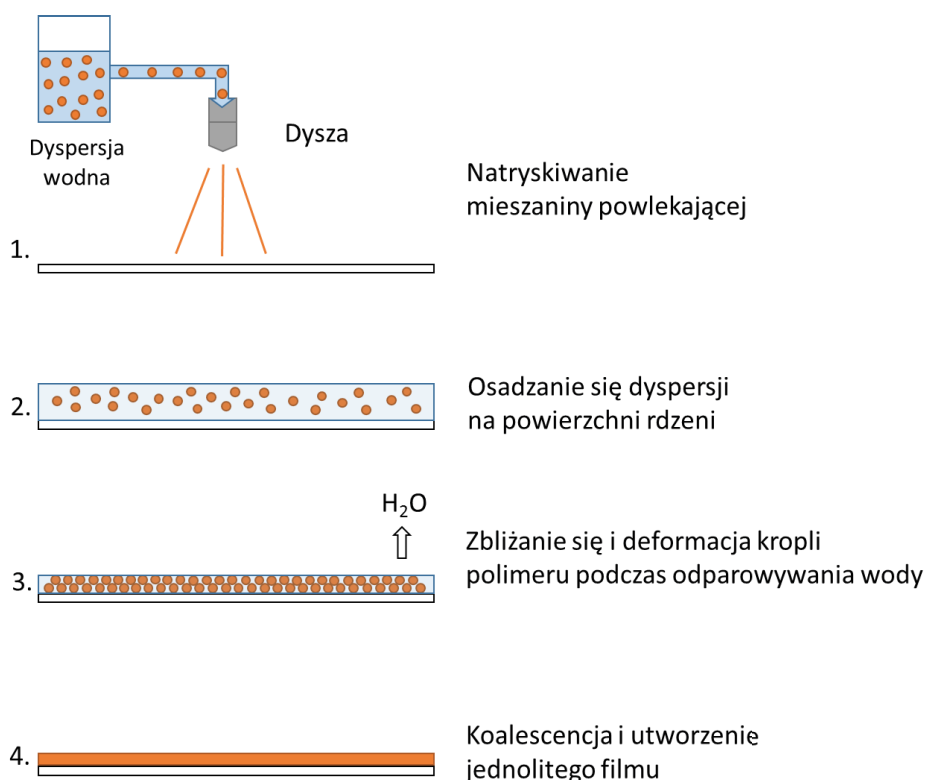


Rycina 1. Proces tworzenia filmu z roztworu polimeru

Właściwości polimeru w roztworach powlekających opisywane są najczęściej przy użyciu temperatury zeszklenia ( $T_g$ ), po przekroczeniu której polimer z formy twardej przechodzi w elastyczną, dzięki czemu możliwa jest adhezja na powierzchni i utworzenie jednolitego filmu. Wartości  $T_g$  mogą być wysokie i często przekraczają  $100^\circ\text{C}$  (np. dla etylocelulozy  $T_g$  wynosi  $130^\circ\text{C}$ ). Dzięki dodatkowi plastyfikatora możliwe jest obniżenie  $T_g$ , co pozwala na prowadzenie procesu powlekania w niższej temperaturze ( $25\text{-}50^\circ\text{C}$ ) [5].

Mechanizm powstawania filmu z wodnych dyspersji jest inny i opiera się na zjawisku koalescencji (Rycina 2). Podczas odparowywania wody z dyspersji, cząstki (krople) polimeru zbliżają się (dzięki siłom międzyfazowym woda-polimer), deformują, a ostatecznie łączą (koalescencja), czego efektem jest utworzenie jednolitego filmu (przy odpowiedniej temperaturze) [4].

Minimalna temperatura tworzenia filmu (*MFFT*) opisuje moment, w którym krople polimeru zaczynają się deformować i łączyć. Wartości poniżej *MFFT* prowadzą do utworzenia nieprzezroczystej, przerywanej warstwy. W przypadku dyspersji wodnych, temperatura procesu powinna być przynajmniej 10°C wyższa od *MFFT*, aby możliwe było utworzenie gładkiego, jednolitego filmu. *MFFT* zależy od rodzaju polimeru, wielkości kropli, jakie tworzy w dyspersji oraz składu formułacji. Również i w tym przypadku obecność plastyfikatora uelastycznia polimer, a jednocześnie obniża *MFFT*, ułatwiając koalescencję [5].



Rycina 2. Proces tworzenia filmu z dyspersji polimeru – zjawisko koalescencji

Dla wielu polimerów koalescencja przebiega szybko, jednak zastosowanie niektórych dyspersji (np. wodna dyspersja etylocelulozy), wymaga przeprowadzenia dodatkowego etapu tzw. *kondycjonowania* (wygrzewanie poprocesowe). Niekompletna koalescencja może prowadzić do zmian w otocze podczas przechowywania, co będzie widoczne w zmienionych profilach uwalniania. Dzięki *kondycjonowaniu*, możliwe jest zakończenie koalescencji [4].

Bez względu na mechanizm tworzenia, kluczowym elementem w powstawaniu filmu jest prędkość odparowywania rozpuszczalnika. Jeśli odparowywanie będzie zbyt wolne, rdzenie ulegną przemoczeniu, co może doprowadzić nawet do ich rozpadu. Szybkie odparowywanie może skutkować wysuszeniem kropli polimeru/dyspersji przed osadzeniem się na powierzchni rdzeni, co uniemożliwia utworzenie filmu. Na prędkość odparowywania rozpuszczalnika może mieć wpływ temperatura,

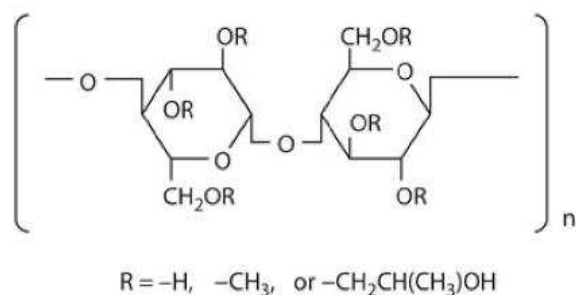
ciśnienie, ruch powietrza oraz poziom wilgotności w komorze. Większość z tych czynników może być kontrolowana podczas prowadzenia procesu powlekania [4].

### Polimery stosowane do powlekania

Głównym składnikiem mieszaniny powlekającej (40-60%) jest polimer, czyli substancja odpowiedzialna za tworzenie filmu. Polimery stosowane do powlekania charakteryzują się określoną rozpuszczalnością, a ich dyspersje i filmy różną lepkością, przepuszczalnością i właściwościami mechanicznymi. Rozpuszczalność polimeru w głównej mierze decyduje o właściwościach funkcjonalnych otoczki i przeznaczeniu powleczonych rdzeni [6].

Polimery rozpuszczalne w wodzie stosowane są głównie do maskowania smaku i zapachu. Wśród nich do najczęściej wykorzystywanych zaliczyć można: *hydroksypropylometylocelulozę (HPMC, hypromeloza)*, *hydroksypropylocelulozę (HPC)*, *alkohol poliwinylowy (PVA)* oraz jego kopolimery z *polietylenoglikolem (PVA/PEG)* lub *poliwinylpirolidonem (PVP/VA)* [7].

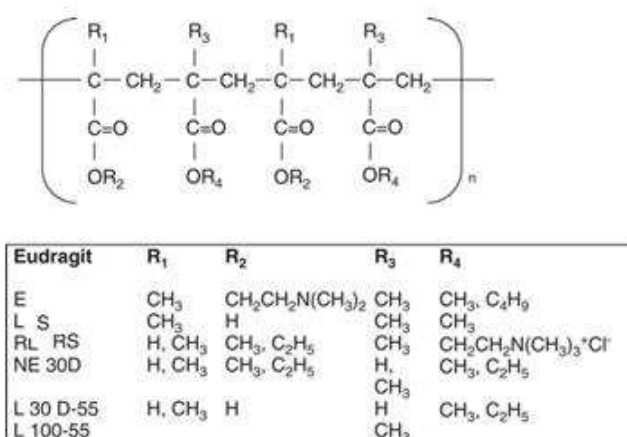
Na szczególną uwagę zasługuje *hypromeloza (Rycina 3)*, której formy o niskiej masie cząsteczkowej oraz lepkości (3, 6 oraz 15 mPa·s) są najczęściej wykorzystywane do powlekania tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu.



Rycina 3. Struktura cząsteczki hypromelozy [5]

Dzięki niskiej lepkości możliwe jest stosowanie mieszanin zawierających 10-15% polimeru. Poza dobrą rozpuszczalnością w wodzie (bez względu na pH), hypromeloza charakteryzuje się rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych, co sprawia, że jest powszechnie wykorzystywana do maskowania smaku i zapachu oraz nadawania estetycznego wyglądu [7]. Nowe odmiany o obniżonej lepkości tzw. *LMW* (2-3 mPa·s), pozwalają na stosowanie mieszanin o większej zawartości polimeru (nawet 20%), co prowadzi do skrócenia czasu powlekania. *LMW* charakteryzuje się jednak mniejszą wytrzymałością i plastycznością w porównaniu z klasyczną *hypromelozą*, więc mogą występować problemy podczas przechowywania powleczonych rdzeni [8].

Pochodne kwasu metakrylowego (Rycina 4), do których zaliczają się polimery o nazwie handlowej *Eudragit* (Evonik) są powszechnie wykorzystywane do powlekania.



Rycina 4. Struktura chemiczna polimerów typu Eudragit [9]

Występują w formie proszku, granulatu, dyspersji wodnych oraz roztworów organicznych. Prędkość przenikania pary wodnej dla polimerów z grupy *Eudragit* jest dużo niższa (100-350 g/m<sup>2</sup>/dzień) w porównaniu z *hypromelozą* (600 g/m<sup>2</sup>/dzień), dzięki czemu nadają większą stabilność podczas przechowywania formułacji wrażliwych na działanie wilgoci. Kationowy polimetakrylan (*Eudragit E*) rozpuszcza się w pH < 5,0, stąd jest chętnie wykorzystywany do maskowania smaku (jest nierozpuszczalny w jamie ustnej, natomiast szybko rozpuszcza się w żołądku) [9]. Ze względu na problemy pojawiające się podczas przygotowywania mieszaniny powlekającej z wykorzystaniem *Eudragit E PO* (proszek) [10], stworzono *Eudragit ReadyMix*, który wymaga jedynie dodania wody i mieszania przez 30-60 min [11].

Pochodne kwasu metakrylowego, które posiadają grupy funkcyjne ulegające dysocjacji (*Eudragit L* oraz *S*), są wykorzystywane do tworzenia otoczek o opóźnionym uwalnianiu tzw. dojelitowych. W niskim pH, grupy pozostają niezdisocjowane, tym samym polimer pozostaje nierozpuszczalny. Podwyższenie pH (> 5-6) prowadzi do utworzenia soli i szybkiego rozpuszczania polimeru. Poza *Eudragit L* i *S* do tworzenia otoczek dojelitowych wykorzystuje się również *octanoftalan hypromelozy (HPMCAP)*, *octanoftalan poliwinylu (PVAP)*, *octanobursztynian hypromelozy (HPMCAS)* [6] [12].

Nierozpuszczalne w wodzie polimery przyczyniają się do powstawania filmów, zapewniających powolne uwalnianie substancji leczniczej, co najczęściej (in-vitro) trwa 6-24 h. Do tej grupy polimerów zalicza się głównie *etylocelulozę*, *kopolimery polimetakrylanów i czwartorzędowych grup amonowych (Eudragit RL* oraz *RS)* oraz *kopolimer octanu poliwinylu i powidonu (PVAc/PVP)* [7].

*Eudragit RL* oraz *RS* to polimery nierozpuszczalne w wodzie, charakteryzujące się różną przepuszczalnością i umożliwiające uwalnianie substancji leczniczej na drodze dyfuzji. Oba polimery tworzą elastyczne filmy o niskim współczynniku przenikania pary wodnej i wysokiej pojemności

barwnika. Dzięki tym właściwościom są wykorzystywane w przemyśle nie tylko do tworzenia postaci o przedłużonym uwalnianiu, ale również do ochrony API przed wilgocią i światłem [12] [13].

W przypadku nierozpuszczalnej *etylocelulozy*, wskazany jest dodatek polimerów (*HPMC*, *HPC*) lub substancji dobrze rozpuszczalnych w wodzie (*laktoza*), dzięki czemu w otoczce tworzą się kanały tzw. *porofory*, umożliwiające dyfuzję substancji leczniczej. Poza zawartością *poroforów* do modyfikacji profilu uwalniania wykorzystuje się również grubość filmu – w przypadku grubszej otoczki uwalnianie jest wolniejsze [13].

Rozpuszczalność polimeru jest najważniejszym parametrem, jednak należy również pamiętać o pozostałych cechach takich jak: lepkość, przepuszczalność oraz wytrzymałość mechaniczna. Niska lepkość polimeru umożliwia transport mieszaniny do dyszy i tworzenie wystarczająco drobnych kropli podczas natrykiwania rdzeni, co pozwala na uzyskanie jednolitego filmu. Niska lepkość zapobiega również zatykaniu dyszy, co zabezpiecza proces przed niepożądanymi przerwami. Stopień przepuszczalności polimeru odpowiada nie tylko za tworzenie postaci o przedłużonym uwalnianiu. Niska przepuszczalność powietrza i wilgoci poprawia stabilność leków i odpowiada za maskowanie smaku i zapachu. Właściwości mechaniczne, takie jak wytrzymałość, elastyczność i adhezja pozwalają na utworzenie wytrzymałego i jednocześnie elastycznego filmu, który bez pęknięć i ubytków wytrzyma stres związany z procesem powlekania i w niezmienionej formie pozostanie przez cały okres przechowywania gotowej postaci [2].

### **Składniki mieszaniny powlekającej**

W skład podstawowej mieszaniny powlekającej, poza polimerem, wchodzi również wiele innych składników tj. plastyfikatory, rozpuszczalniki, barwniki, surfaktanty, czy substancje zapobiegające sklejanemu się rdzeni (antyadhezyjne).

**Plastyfikatory** są nielotnymi substancjami, które powinny mieszać się z polimerem. Wybór odpowiedniego plastyfikatora zależy nie tylko od polimeru, ale również od rodzaju rozpuszczalnika. W przypadku wodnych dyspersji, poza zgodnością z polimerem, plastyfikator powinien również rozpuszczać się w wodzie. Plastyfikator odpowiada za zmianę właściwości fizycznych polimeru, ponieważ wnikać między cząsteczki, zwiększa wolne przestrzenie pomiędzy nimi i wpływa na wzrost elastyczności filmu. Najczęściej stosowanymi plastyfikatorami są: *polietylenoglikole (makrogole)*, *estry (ftalan dietylu, cytrynian trietylu)*, *oleje* i inne *glicerydy*. Wykazano, że rodzaj i stężenie plastyfikatora w mieszaninie powlekającej znacząco wpływa nie tylko na właściwości mechaniczne filmu, ale również na profil uwalniania, poprzez zmianę przepuszczalności otoczki. Warto wspomnieć, że poza wymienionymi plastyfikatorami, na wzrost elastyczności polimeru może wpływać woda, substancje aktywne (np. ibuprofen) i substancje pomocnicze (metylparaben) [5] [6]. Zawartość plastyfikatora w mieszaninie, zależy od wybranej substancji, jednak zazwyczaj



nie przekracza 30%. Wyższy poziom plastyfikatorów w otocze może nie tylko wpływać na profil uwalniania substancji aktywnej, ale również powodować sklejanie powleczonych rdzeni podczas przechowywania [5].

**Rozpuszczalnik** umożliwia stworzenie jednolitego roztworu/dyspersji, który w takiej formie może być natryskiwany na rdzenie. Początkowo korzystano tylko z rozpuszczalników organicznych (metanol, etanol, aceton), charakteryzujących się szybkim odparowywaniem na etapie suszenia. W takim rozpuszczalniku dobrze rozpuszczają się polimery przeznaczone do tworzenia postaci o modyfikowanym uwalnianiu. Niewątpliwą zaletą jest możliwość stosowania niskich temperatur prowadzenia procesu, co jest szczególnie istotne przy termowrażliwych substancjach leczniczych. Używanie rozpuszczalników organicznych ma jednak wiele wad, wśród których można wymienić: toksyczność, zagrożenie ekologiczne, łatwopalność, wysoki koszt nie tylko rozpuszczalnika, ale również urządzeń. Konieczna jest aparatura zabezpieczająca przed wybuchem (tzw. „*ex-proof*”), a pozostałości rozpuszczalnika w otocze muszą być kontrolowane. Liczne problemy doprowadziły do rozpowszechnienia mieszanin opartych na wodzie. Brak rozpuszczalności w wodzie kluczowych polimerów (np. etylocelulozy), rozwiązano dzięki stworzeniu wodnych dyspersji np. *Aquacoat ECD* (FMC Bio Polymer). Należy jednak pamiętać, że rozpuszczalniki organiczne nadal są stosowane, szczególnie podczas powlekania substancji wrażliwych na wilgoć, w przypadku których wykorzystanie wodnych dyspersji jest niemożliwe [5].

**Surfaktanty** dodawane są do mieszanin powlekających w celu poprawy stabilności, emulgowania nierozpuszczalnych w wodzie plastyfikatorów, zwiększenia zwilżalności rdzeni, ułatwienia rozprzestrzeniania się kropli polimeru [5]. Najczęściej stosowane to *polisorbate 80*, *laurylosiarczan sodu (SLS)*, *monooleinian sorbitanu*, które zwykle dodawane są w ilości nieprzekraczającej 1% [7]. Wykazano, że dodatek *monooleinianu sorbitanu* i *polisorbatu 80* do mieszaniny zawierającej *Eudragit L 30 D-55* i nierozpuszczalny w wodzie *cytrynian tributyłu*, znacząco obniżył  $T_g$  w porównaniu z mieszaniną *Eudragit L 30 D-55* zawierającą rozpuszczalny w wodzie *cytrynian trietylu* [14].

Dodatek **barwników** nie tylko uatrakcyjnia wygląd stałych postaci leku, ale również zwiększa rozpoznawalność leków przez pacjentów i opiekunów, co przyczynia się do poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Rozpoznawalny kolor tabletek dodatkowo utrudnia potencjalne fałszowanie leków [5]. Barwniki dzieli się na rozpuszczalne i nierozpuszczalne w wodzie. Najczęściej stosowane barwniki rozpuszczalne w wodzie to *tartrazyna*, *erytrozyna* czy *azorubina*, zawierające 80-93% substancji barwiących [15]. Intensywność uzyskanego koloru jest proporcjonalna do zawartości barwnika w mieszaninie. Wśród barwników rozpuszczalnych w wodzie można wyróżnić również grupę pochodzenia naturalnego np. *antocyjany*, *ryboflawina*. Naturalne barwniki mogą różnić się kolorem pomiędzy seriami i są trudne w standaryzacji, jednak główną wadą jest migracja w otocze i brak stabilności pod wpływem światła, stąd są rzadko wykorzystywane [15]. Barwniki nierozpuszczalne

w wodzie są bardziej stabilne (nie zmieniają koloru pod wpływem światła, temperatury), mają lepsze właściwości kryjące, pozwalają na uzyskanie powtarzalnej barwy i nie tworzą przebarwień, co może mieć miejsce w przypadku barwników rozpuszczalnych w wodzie. Najczęściej wykorzystuje się [5]:

- *tlenki żelaza*, odpowiadające za kolor czarny ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), czerwony ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) i żółty ( $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ),
- *wodorotlenki glinu*, barwiące mieszaniny na niebiesko, pomarańczowo, czerwono i żółto,
- *dwutlenek tytanu*, który odpowiada za kolor biały i jest stabilny nawet w wysokich temperaturach.

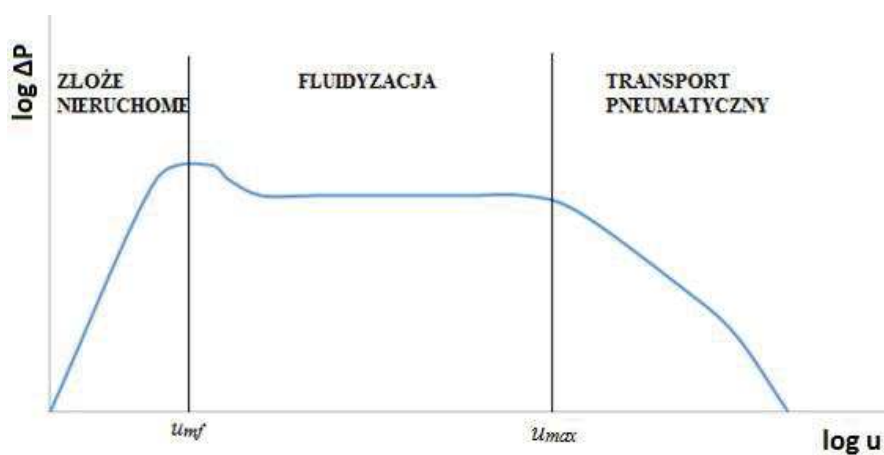
Dzięki *dwutlenkowi tytanu* mieszanina powlekająca przestaje być przejrzysta, co dodatkowo zwiększa stabilność API wrażliwych na światło [7]. Mieszaniny *dwutlenku tytanu* i innych barwników dają pastelowe kolory powleczonych rdzeni [5], natomiast w połączeniu z krzemionką i/lub *tlenkami żelaza* (*Candurin* firmy Merck) nadają perłowy połysk [16].

Dodatek *talku* (50-100% suchego polimeru), który ma właściwości **antyadhezyjne**, zapobiega sklejaniu się rdzeni w czasie powlekania oraz podczas przechowywania. Ze względu na swój biało-szary kolor, stosowany jest również jako barwnik [17]. Hydrofobowe właściwości *talku* mogą prowadzić do obniżenia przepuszczalności otoczki, a tym samym spowolnienia uwalniania API, jednak zastosowanie *talku* o dużych cząstkach, może skutkować odwrotnym efektem (zwiększenie przepuszczalności), poprzez zmniejszenie integralności filmu. Wysokie stężenie *talku* w mieszaninie powlekającej może prowadzić do sedymentacji w zbiorniku oraz przewodach doprowadzających mieszaninę powlekającą, stąd niezbędne jest ciągle mieszanie. Kolejnym problemem jest podwyższone ryzyko zatykania dyszy, które można zminimalizować, stosując większą średnicę dyszy. W przypadku dalszych problemów, jako alternatywne rozwiązanie zalecany jest dodatek *monostearynianu glicerolu* (2-10% masy polimeru) [7]. Poza wymienionym już *talkiem* i *monostearynianem glicerolu*, stosuje się również *krzemionkę koloidalną*, *stearynian magnezu*, *kwasy stearynowe* i *makrogole*, w ilościach 0,5-5%. [6].

## Fluidyzacja

Do powlekania tabletek używa się bębnow perforowanych lub nieposiadających perforacji, natomiast małe rdzenie (50  $\mu\text{m}$ - 2 mm) powlekane są w złożu fluidalnym [5].

Zjawisko fluidyzacji jest procesem, w którym cząstki stałe pod wpływem medium (gaz/woda) zaczynają się poruszać, unosić i zachowywać jak płyn [18]. Proces ten można zaobserwować umieszczając cząstki stałe (proszek, granulat) w komorze z perforowanym dnem tzw. *dystrybutorem*, przez który wprowadzane jest powietrze, co skutkuje stopniowym spadkiem ciśnienia ( $\Delta P$ ) w złożu. Cząstki zaczynają się unosić, gdy powietrze osiągnie określoną prędkość, w której spadek ciśnienia jest największy tzw. *minimalną prędkość fluidyzacji* ( $u_{mf}$ ) (*Rycina 5*).

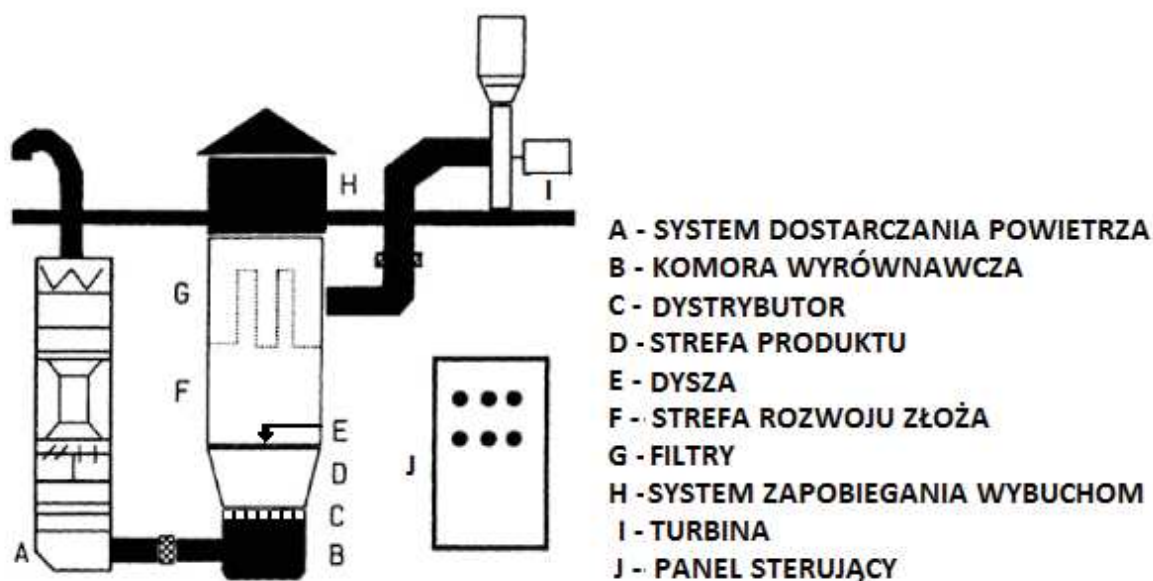


Rycina 5. Wykres zależności spadku ciśnienia i prędkości we fluidyzowanym złożu

W trakcie fluidyzacji spadek ciśnienia jest stały, a przy dalszym zwiększaniu prędkości powietrza wlotowego, po przekroczeniu *granicznej prędkości fluidyzacji* ( $u_{max}$ ), fluidyzacja przeistacza się w *transport pneumatyczny*, podczas którego cząstki wyrzucane są z komory. Prowadząc procesy z wykorzystaniem fluidyzacji nie powinno się przekraczać maksymalnych prędkości powietrza. Jest to dopuszczalne tylko w przypadku rozładunku komory, po zakończonym procesie. Aby kontrolować przebieg fluidyzacji należy wziąć pod uwagę: wielkość, kształt, gęstość rdzeni oraz właściwości zsypane i pojemność komory [19].

Ze względu na możliwość przeprowadzenia kilku procesów w jednej maszynie, producenci chętnie stosują urządzenia wykorzystujące zjawisko fluidyzacji, dzięki czemu oszczędzają czas i koszt produkcji oraz minimalizują ryzyko strat i zanieczyszczenia produktu. W przemyśle farmaceutycznym fluidyzacja jest wykorzystywana najczęściej w procesach: mieszania, granulacji, powlekania i suszenia, stanowiących etapy tworzenia stałych postaci leku np. proszków, granulatów, tabletek [20].

## Urządzenia do powlekania w warstwie fluidalnej



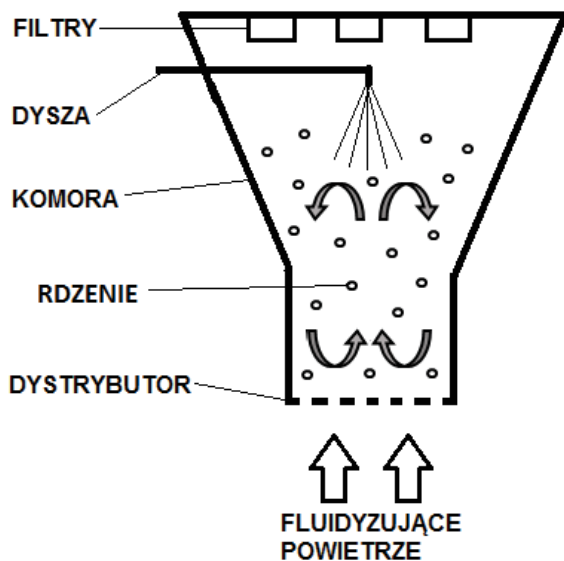
Rycina 6. Schemat instalacji do powlekania w warstwie fluidalnej [5]

Rycina 6 przedstawia instalację do prowadzenia powlekania w warstwie fluidalnej. System dostarczania powietrza (A) odpowiada za filtrowanie, temperaturę oraz wilgotność powietrza doprowadzanego do komory. Po załadunku komory, rdzenie unoszone przez powietrze są powlekane (E) i jednocześnie suszone (F). Strefa produktu (D) powinna być wypełniona przynajmniej w 35-40% jej objętości, ale nie przekraczać 90%. Specyficzny, stożkowy kształt komory do powlekania nie jest przypadkowy. Dzięki temu prędkość powietrza w górnej części komory jest niższa o minimum 50%, co zapobiega uderzaniu o filtry rdzeni rozprędzonych w dolnej części. System filtrów (G) oczyszcza powietrze wydostające się z komory. Cały proces jest kontrolowany przy pomocy panelu sterującego (J) [5].

Powlekanie w warstwie fluidalnej można prowadzić z wykorzystaniem trzech podstawowych systemów zaopatrzonych w: natrysk górny, dolny lub styyczny. Każdy z przedstawionych typów może być również wykorzystywany do prowadzenia granulacji.

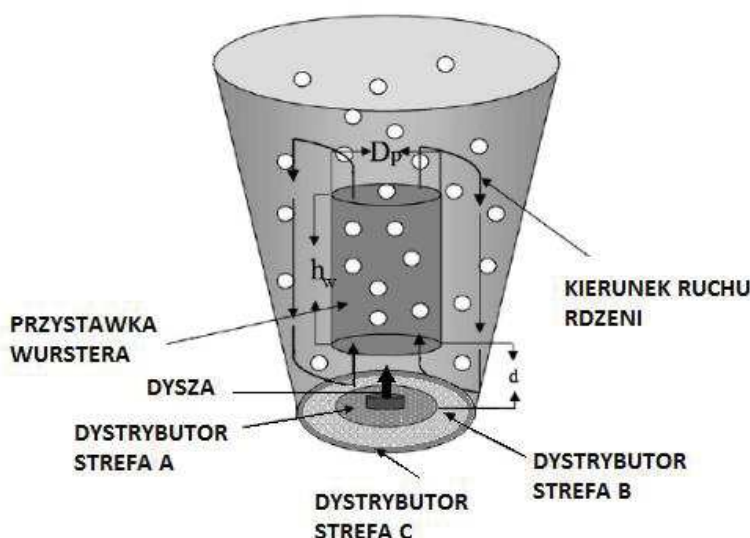
Komory z natryskiem górnym (Rycina 7) najczęściej są wykorzystywane do granulacji, ale możliwe jest również powlekanie małych cząstek o wielkości 50-100  $\mu\text{m}$ , jednak otrzymany film ze względu na prowadzenie procesu w przeciwnym kierunku może być porowaty, stąd metoda ta znajduje zastosowanie raczej tylko do maskowania smaku [21]. System z natryskiem górnym jest stosowany najczęściej z wodnymi dyspersjami. W trakcie powlekania „*top-spray*” mogą mieć miejsce duże straty filmu, ponieważ droga pomiędzy utworzoną kroplą a rdzeniem (peletka, granulat) jest długa i często dochodzi do odparowania rozpuszczalnika, zanim osiągnie powierzchnię docelową. Takie wysuszone drobiny polimeru osadzają się na filtrze, w górnej części komory, utrudniając prowadzenie procesu.

Niewątpliwą zaletą jest swobodny dostęp do dyszy i możliwość oczyszczenia jej bez konieczności wyładunku złoża. Masa wsadu komory z natryskiem górnym wynosi od 0,5 kg do 1000 kg [5].



Rycina 7. Schemat komory do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej z natryskiem górnym

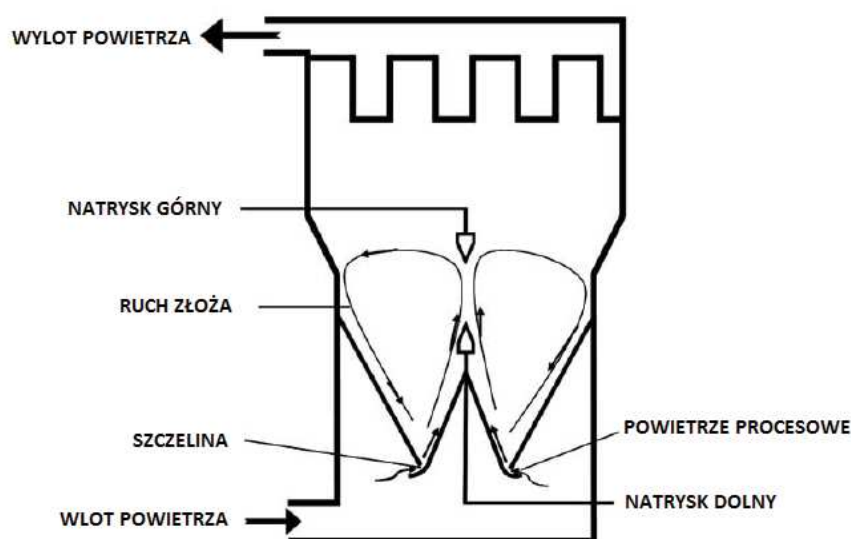
Komora do powlekania wyposażona w przystawkę (Rycina 8), została wprowadzona przez Dale Wurstera w latach 50-tych XX wieku. Urządzenie przeznaczone jest głównie do powlekania drobnych rdzeni (granulaty, peletki). Powlekanie w komorze z przystawką Wurstera, dzięki dyszy, która rozpyla mieszaninę powlekającą zgodnie z przepływem fluidyzującego powietrza, pozwala na otrzymanie jednolitego filmu. Metodę tę stosuje się najczęściej do otrzymywania otoczek funkcyjnych (dojelitowe, przedłużone uwalnianie), gdzie grubość i homogenność filmu wpływa na profil uwalniania substancji leczniczej [21].



Rycina 8. Schemat komory do powlekania w warstwie fluidalnej z przystawką Wurstera.  $D_p$  – średnica przystawki,  $h_w$  – wysokość,  $d$  – odległość od dystrybutora [22]

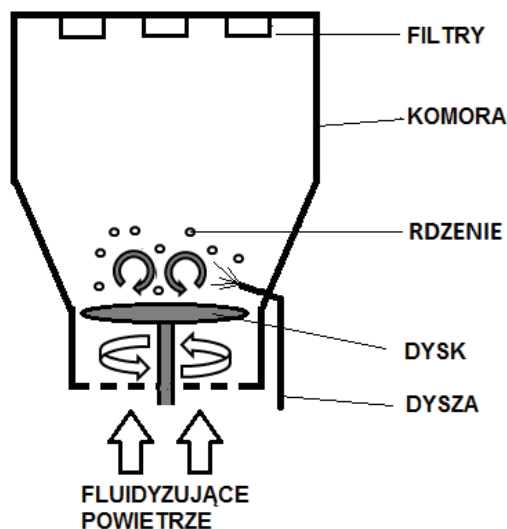
Dzięki specjalnie zaprojektowanemu dystrybutorowi, który w centralnej części posiada dyszę, otoczoną perforacją o dużej średnicy (strefa A), powietrze ma większą prędkość i kieruje rdzenie do przystawki Wurstera, gdzie są powlekane. Rdzenie wyrzucone poza strefę powlekania zaczynają opadać i jednocześnie ulegają suszeniu, ponieważ w tym rejonie jest mniejszy przepływ powietrza, spowodowany mniejszymi otworami w dystrybutorze (strefa B). Dzięki różnicy ciśnień na granicy części A i B (zwięzka *Venturiego*), rdzenie są zasysane i znów dostają się do strefy powlekania, rozpoczynając kolejny cykl. Dodatkowy rząd większych otworów przy samym brzegu dystrybutora (strefa C), zapobiega uderzaniu powleczonych rdzeni o ściany komory i ścieraniu się filmu [21]. Dystrybutory w komorach z przystawką Wurstera mogą mieć różną średnicę i rozmieszczenie perforacji, stąd wybór typu dystrybutora zależy od wielkości powlekaných rdzeni („Typ A” - <math>< 500 \mu\text{m}</math>; „Typ B” – 250-1200  $\mu\text{m}</math>; „Typ C” – 600-1800  $\mu\text{m}</math>; „Typ D” - >1200  $\mu\text{m}</math>) [23]. Odległość przystawki Wurstera od dystrybutora ( $d$ ) może być regulowana, co pozwala na powlekanie rdzeni o różnej średnicy od 100  $\mu\text{m}</math> do kilku milimetrów. Im mniejsze rdzenie, tym niżej może być umieszczona przystawka. Należy jednak pamiętać, że zbyt niskie położenie przystawki utrudnia wejście rdzeni do strefy powlekania i wydłuża czas powlekania. Wsad komory z natrykiem dolnym wynosi od 0,5 kg do 500 kg. Niestety ogromną wadą tego typu urządzeń jest brak dostępu do dyszy bez konieczności wyładunku wsadu [5].$$$$

Nietypowym urządzeniem do powlekania w warstwie fluidalnej jest komora ze złożem tryskającym (Rycina 9), gdzie zamiast standardowego dystrybutora znajduje się szczelina, przez którą do komory dostaje się powietrze o dużej prędkości (1-30 m/s). Komora najczęściej ma kształt stożka z jedną lub dwiema szczelinami na dnie. Możliwe jest tu prowadzenie procesu z natrykiem górnym lub dolnym, a rdzenie mogą mieć średnicę nawet 2 mm, stąd urządzenia te są alternatywą dla standardowych urządzeń do powlekania w warstwie fluidalnej [21].



Rycina 9. Schemat komory z dystrybutor w formie szczeliny i możliwymi lokalizacjami dyszy (natryk górny lub dolny) [21]

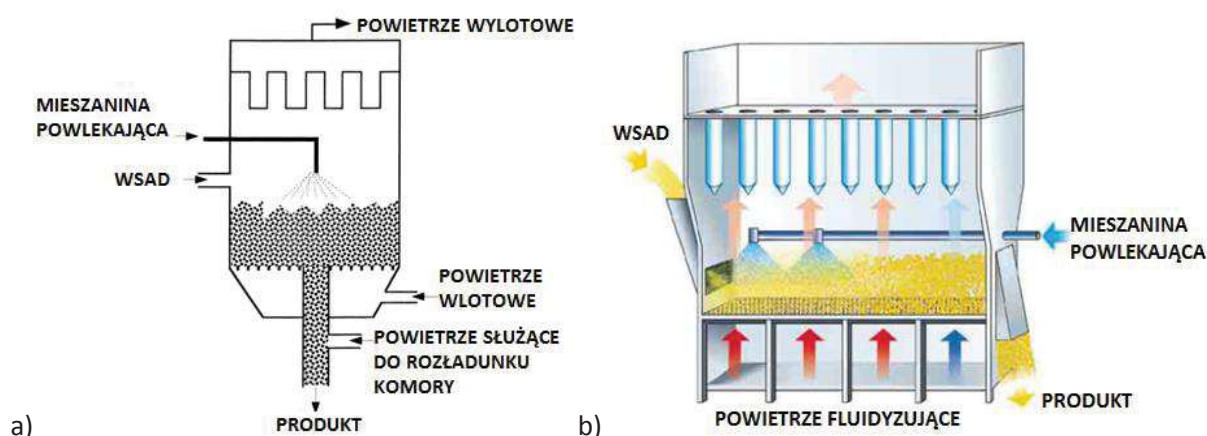
Komora z natryskiem stycznym (Rycina 10) składa się z obrotowego dysku (*rotor*), zastępującego standardowy dystrybutor i wprowadzającego do procesu siłę odśrodkową [5].



Rycina 10. Schemat komory do powlekania/peletyzacji z natryskiem stycznym

W przypadku powlekania w tego typu urządzeniach, niezbędna jest wysoka wytrzymałość mechaniczna rdzeni. Powietrze dostaje się do komory dzięki szczelinie znajdującej się przy ścianie. Dysza umieszczona w ścianie komory, tuż nad dyskiem, rozpyla mieszaninę powlekającą zgodnie z kierunkiem ruchu rdzeni, co pozwala uzyskać film o wysokiej jakości, porównywalnej z efektem powlekania w komorze z przystawką Wurstera. Dodatkowo komora z natryskiem stycznym może być stosowana nie tylko do powlekania, ale również do peletyzacji, ponieważ *rotor* pozwala na produkcję okrągłych peletek. Masa wsadu dla tego typu urządzeń mieści się w zakresie 1-500 kg [5].

W ostatnich latach zainteresowano się możliwością prowadzenia powlekania fluidalnego w systemie ciągłym, który pozwoliłby zwiększyć wydajność prowadzonego procesu oraz rozwiązałby problemy pojawiające się przy przenoszeniu skali. Najczęściej wykorzystywane są komory z natryskiem górnym, które pozwalają także na prowadzenie granulacji, jednak dostępne są również komory z natryskiem dolnym lub z dystrybutorem szczelinowym [24]. Rycina 11 przedstawia schemat urządzenia do powlekania z natryskiem górnym w jednokomorowym systemie ciągłym (a) oraz horyzontalnym, nazywanym również wielokomorowym (b) [24] [25].



Rycina 11. Schemat komory do powlekania w systemie ciągłym: jednokomorowy (a) oraz horyzontalny (b) [24] [25]

Jednokomorowy system ciągły pozwala na prowadzenie procesu w sposób identyczny, jak ma to miejsce w klasycznej komorze. Różnicą jest możliwość załadunku i rozładunku komory, przy użyciu transportu pneumatycznego. W systemie horyzontalnym, rdzenie dostarczane do komory są powlekane przy użyciu natrysku górnego (lub dolnego) i jednocześnie suszone ciepłym powietrzem w pierwszych dwóch segmentach komory. Następnie transportowane są do trzeciego i czwartego segmentu, gdzie następuje dosuszenie i chłodzenie oraz odbiór powleczonych rdzeni [21].

### Wyposażenie instalacji do powlekania w warstwie fluidalnej

Komora do powlekania w warstwie fluidalnej, bez względu na jej rodzaj, nie może funkcjonować bez wyposażenia składającego się z:

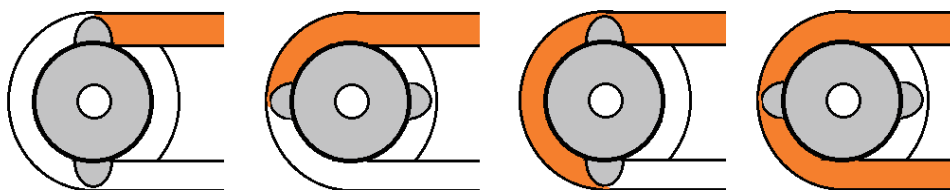
- jednostki obsługi powietrza,
- pompy dozującej mieszaninę powlekającą,
- dyszy,
- filtrów powietrza,
- dystrybutora.

Dodatkowym wyposażeniem, które nie jest standardowo montowane w komorach jest system zapobiegający wybuchom.

Do powlekania w warstwie fluidalnej niezbędne jest powietrze o określonych parametrach, co jest szczególnie istotne w strefach o zmiennej wilgotności powietrza. Za kontrolę tych parametrów odpowiada *jednostka obsługi powietrza (air handling unit, AHU)*, która pozwala na dostarczanie do komory przefiltrowanego powietrza o określonej prędkości, temperaturze i wilgotności, niezależnie od pory roku czy też strefy klimatycznej, dzięki czemu warunki i czas prowadzenia powlekania/suszenia będą niezmiennie [23].



Mieszanki powlekające są dostarczane do komory przy użyciu pomp. Najprostszą i najłatwiejszą w czyszczeniu jest *pompa perystaltyczna*, która składa się z bębna zawierającego system obrotowych rolek (2-8), które transportują stopniowo ciecz, znajdującą się w elastycznym przewodzie (Rycina 12).



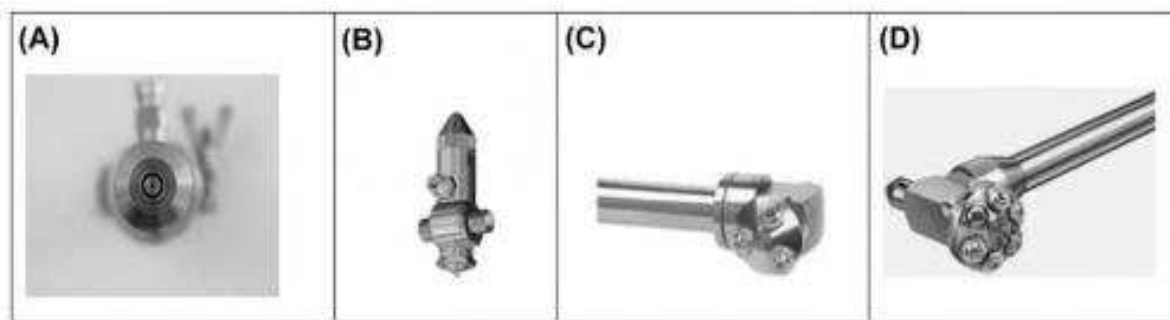
Rycina 12. Schemat pracy pompy perystaltycznej

Pompy perystaltyczne są najczęściej wykorzystywane w komorach pracujących w systemie wielodyszowym, gdzie każda dysza podłączona jest do oddzielnej pompy, zapewniając niezależną pracę i możliwość wyłączenia jednej z pomp w przypadku blokady dyszy. Wadą pompy jest pulsacyjne dozowanie mieszanki powlekającej, niskie ciśnienie oraz brak możliwości pompowania lepkich mieszanin, jednak wady te można dość łatwo wyeliminować, stosując odpowiednie dysze oraz mieszanki o niskiej lepkości, stąd pompy perystaltyczne są najczęściej wykorzystywane w przemyśle [5].

Kolejnym rodzajem jest *pompa zębata*, która składa się z komory o określonej objętości, zawierającej dwa obracające się koła zębate, transportujące mieszaninę. Transport w tym przypadku jest regularny, jednak największą wadą jest stykanie się mieszanki z elementami pompy, co utrudnia późniejsze czyszczenie. Pompy tego rodzaju nie nadają się również do pracy z mieszaninami zawierającymi dużą ilość cząstek stałych (talk, tlenki żelaza), które mogą się osadzić na elementach pompy i przyczynić się do uszkodzeń [5].

*Pompa tłokowa* składa się z komory oraz tłoka poruszającego się ruchem posuwisto-zwrotnym. Ze względu na dużą ilość elementów i utrudnione czyszczenie jest najrzadziej wykorzystywana. Dodatkowo, podobnie jak w przypadku pomp perystaltycznych, może dochodzić do pulsacyjnego dozowania mieszanki [5].

W skład systemu dostarczania mieszanki powlekającej do komory należy zaliczyć dyszę. Najbardziej popularna jest *dysza pneumatyczna* (Rycina 13A), wykorzystująca sprężone powietrze (0,5-6 bar) do atomizacji mieszanki, stąd nazywana jest również powietrzną lub dwupłynną [21].



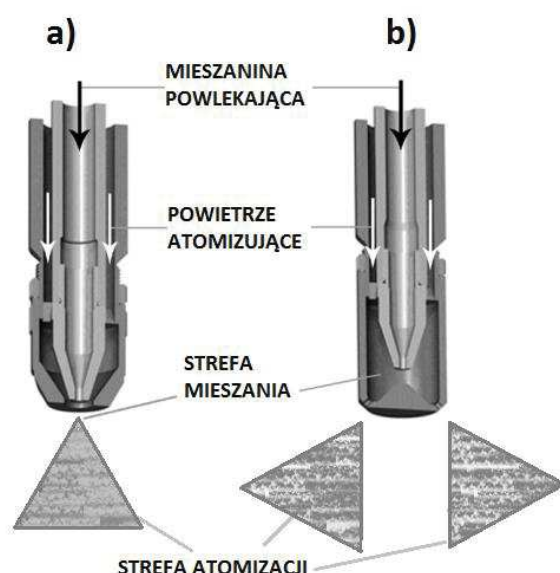
Rycina 13. Podstawowe rodzaje dysz: pneumatyczna (A), hydrauliczna (B), ramię z trzema (C) oraz sześcioma (D) dyszami pneumatycznymi [23]

Kanał doprowadzający mieszaninę powlekającą jest najczęściej otoczony kanałem doprowadzającym sprężone powietrze. Im większe jest ciśnienie powietrza, tym mniejsze krople można osiągnąć na wylocie z dyszy. Najczęściej osiągają one wielkość 10-30  $\mu\text{m}$  [19] [21]. Wielkość kropli ( $d_g$ ) można przewidzieć dzięki równaniu Mastersa (1), gdzie  $\sigma$  oznacza napięcie powierzchniowe (N/m),  $\rho$  – gęstość ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ),  $\mu$  – lepkość ( $\text{kg}/\text{m s}$ ),  $Q_{sol}$  – objętościowe natężenie przepływu mieszaniny ( $\text{m}^3/\text{s}$ ),  $Q_a$  - objętościowe natężenie przepływu powietrza ( $\text{m}^3/\text{s}$ ),  $U$  – prędkość powietrza ( $\text{m}/\text{s}$ ) [19]:

$$d_g = \left[ \frac{585 \times 10^{33} \sqrt{\sigma}}{U \sqrt{\rho}} \right] + 597 \left( \frac{\mu}{\sqrt{\sigma \rho}} \right)^{0,45} \left( \frac{1000 Q_{sol}}{Q_a} \right)^{1,5} \quad (1)$$

Niewątpliwą zaletą dyszy pneumatycznej jest możliwość prowadzenia powlekania nawet przy niskiej prędkości dozowania oraz przy relatywnie dużej średnicy wylotowej dyszy (0,4-1,2 mm). Pojedyncza dysza jest w stanie wydajnie powlekać złożę o masie do 100 kg, dla większych wsadów konieczne jest zastosowanie większej liczby dysz (Rycina 13C, D) umieszczonych na jednym ramieniu lub oddzielnie [23].

Dysze pneumatyczne (Rycina 14) mogą różnić się miejscem, w którym dochodzi do połączenia mieszaniny powlekającej i powietrza, stąd wyróżnić można dysze z zewnętrzną lub wewnętrzną strefą mieszania. Dysze z wewnętrzną strefą mieszania wytwarzają krople o tej samej średnicy, niezależnie od wielkości dyszy, co jest ogromną zaletą podczas przenoszenia skali z laboratoryjnej na produkcyjną. Niestety szybciej ulegają erozji, w przeciwieństwie do dysz z zewnętrzną strefą mieszania. Dysze posiadające zewnętrzną strefę mieszania do atomizacji mieszaniny powlekającej wymagają więcej powietrza, jednak rzadziej się zatykają. Możliwość niezależnej kontroli przepływu powietrza i mieszaniny powlekającej sprawiła, że są częściej wykorzystywane w przemyśle [27].

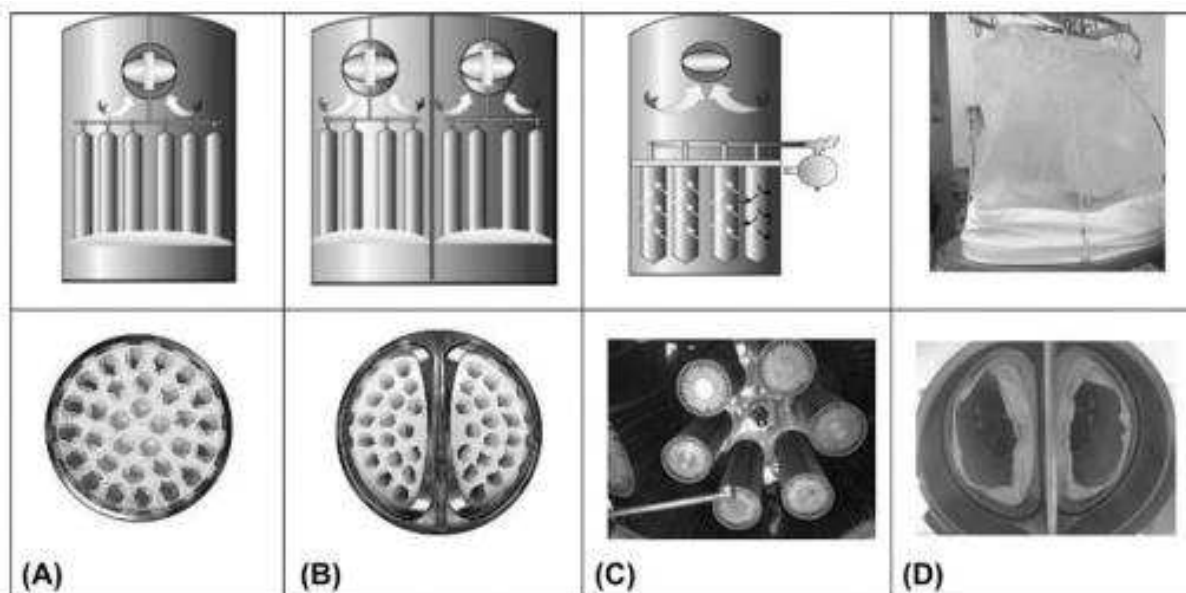


Rycina 14. Dysza pneumatyczna ze strefą mieszania powietrza i płynu powlekającego znajdującą się na zewnątrz (a) lub wewnątrz (b) dyszy [27]

Specjalnym rodzajem dyszy pneumatycznej jest dysza z dodatkowym strumieniem powietrza („mikroklima”) i regulowanym ciśnieniu, pozwalającym na uzyskanie drobnych kropli o zbliżonej wielkości. Dodatkowy strumień powietrza może mieć inną temperaturę, aby zapobiegać blokowaniu dyszy, poprzez formowanie filmu na jej obrzeżach lub we wnętrzu [21]. W dodatkowy strumień powietrza o niskim ciśnieniu wyposażona jest również dysza pneumatyczna w urządzeniu *FlexStream* (GEA, Dusseldorf, Niemcy). Niższe ciśnienie pozwala na stworzenie „wolnej strefy”, w której nie będą znajdować się żadne powlekane cząstki, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko przemoczenia złoża [28].

Kolejnym rodzajem dyszy jest *hydrauliczna* (Rycina 13B), nazywana również jedno płynną, gdzie atomizacja odbywa się dzięki pompowaniu mieszaniny powlekającej pod dużym ciśnieniem (50-150 bar) przez mały otwór wylotowy. Prędkość dozowania mieszaniny powlekającej ma duży wpływ na wielkość kropli. Powlekanie przy niskiej prędkości dozowania mieszaniny jest utrudnione, ponieważ może prowadzić do zatykania dyszy [21].

*Filtry* mają oczyścić powietrze wylotowe i w ten sposób ochronić przed wydostawaniem się z komory pyłów i rdzeni. Najczęściej wykonane są z *poliestru*, *poliamidu*, *nylonu* oraz *politetrafluoroetyleny (PTFE)* o splocie włókien wielkości ok. 20  $\mu\text{m}$ . Rycina 15 przedstawia przykładowe rodzaje filtrów stosowanych podczas powlekania. Filtry jedno (A) oraz dwukomorowe (B) są mechanicznie wytrząsane podczas procesu, natomiast wielokieszeniowe do oczyszczania wykorzystują powietrze o niskim ciśnieniu, które zawraca cząstki do komory procesowej [23].



Rycina 15. Typy filtrów powietrza: jednokomorowy (A), dwukomorowy (B), wielokieszeniowy (C), workowy (D) [23]

*Dystrybutor* umieszczony w komorze umożliwia kontrolę przebiegu fluidyzacji. Dobór odpowiedniego dystrybutora zależy od rodzaju komory, umiejscowienia dyszy, ale przede wszystkim od powlekanych rdzeni. Geometria dystrybutora wpływa na minimalną prędkość powietrza, ponieważ zwiększenie otworów w dystrybutorze, obniża  $u_{mf}$ . Otwory zajmują zwykle 2-30% powierzchni dystrybutora. Dystrybutory w komorach z natryskiem górnym zbudowane są z siatki o drobnych oczkach. W pozostałych typach komór, poza perforowanym dystrybutorem, umieszcza się również sito o wielkości oczek 40-250  $\mu\text{m}$ , aby zapobiec wypadaniu drobnych cząstek przez dystrybutor do komory wyrównawczej. Każdy z podstawowych typów dystrybutora jest udoskonalany i wciąż wprowadza się modyfikacje, aby zapewnić jak najlepszy przepływ powietrza [29].

W komorze (Rycina 16) do granulacji i powlekania *Uni Cone* (Bohle, Ennigerloh, Niemcy) innowacyjna jest budowa dystrybutora, który składa się z promieniście ułożonych szczelin, których szerokość zwiększa się w kierunku od ścian komory do centrum, gdzie znajduje się stożek, odpowiedzialny za zwiększenie wirowego ruchu powietrza w komorze [30].



Rycina 16. Dystrybutor w komorze Uni Cone (Bohle) do granulacji i powlekania [30]

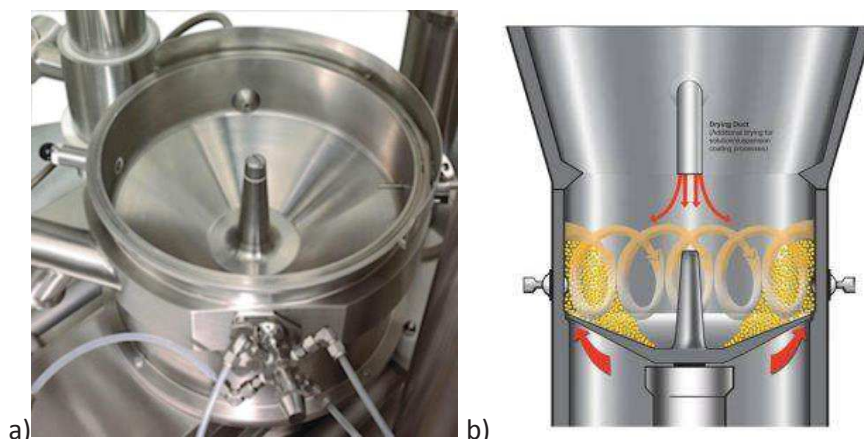
Konstrukcja dystrybutora pozwoliła na zwiększenie wydajności powlekania peletek w porównaniu z komorą z przystawką Wurstera, również przy czasochłonnych procesach, trwających nawet 7 dni. Umieszczenie dysz w ścianach komory (podobnie jak ma to miejsce w komorach z natryskiem stycznym), umożliwia łatwy dostęp i ich szybkie oczyszczenie, bez konieczności rozładunku urządzenia [30].

Modyfikację komory z natryskiem stycznym wprowadziła również w urządzeniach *FlexStream* (Rycina 17) firma GEA (Dusseldorf, Niemcy) [31]. Perforacja dystrybutora w tym urządzeniu przypomina kształtem rybie łuski tworzące okręgi. Takie ustawienie otworów umożliwia stworzenie wirowego ruchu powietrza w komorze oraz zapobiega zatykaniu dystrybutora podczas rozładunku. Wirowy ruch powietrza umożliwia lepszą wymianę ciepła w komorze i pozwala na stosowanie wyższych prędkości dozowania mieszaniny powlekającej, dzięki czemu możliwe jest skrócenie procesu [28].



Rycina 17. Dystrybutor powietrza w komorze FlexStream przeznaczony do powlekania i granulacji [31]

Komora z natryskiem stycznym *Flo-Coater* (Freund-Vector Corporation, Marion, Iowa, USA) posiada wklęsły rotor *Granurex* (Rycina 18) i przeznaczona jest do peletyzacji oraz powlekania [32].



Rycina 18. Dystrybutor powietrza *Granurex* w komorze *Flo-Coater* przeznaczony do peletyzacji i powlekania widok z góry (a) oraz schemat ruchu powietrza w komorze (b) [32]

Rotor *Granurex* sprawia, że możliwe jest otrzymywanie peletek o dużej sferyczności oraz krótsze powlekanie przy niższej prędkości powietrza wlotowego. Powietrze wprawia rdzenie w ruch wirowy, odbywający się w dolnej części komory, co zapobiega narażeniu rdzeni na stres mechaniczny. Dodatkowy strumień powietrza, umieszczony w górnej części komory, pozwala na efektywne suszenie produktu [32].

Do prowadzenia powlekania z wykorzystaniem rozpuszczalników organicznych lub proszków, które w określonej temperaturze mogą być łatwopalne, niezbędne są komory z *systemem zapobiegającym wybuchom* tzw. „*ex-proof*”, które są w stanie powstrzymać wybuch o ciśnieniu nawet 10-12 bar [33].

### ***Etapy procesu powlekania w warstwie fluidalnej***

W trakcie prowadzenia procesu powlekania w warstwie fluidalnej wyróżnia się następujące etapy:

1. Pierwszym jest wybór rdzeni, które powinny charakteryzować się dobrą wytrzymałością mechaniczną (niska ścieralność, odpowiednia twardość), ponieważ powlekanie rdzeni o złej jakości jest bardzo trudne, a w większości przypadków niemożliwe. Rdzenie powinny być odpylone (przy użyciu strumienia powietrza) i zważone przed umieszczeniem w komorze [26].
2. Przygotowanie mieszaniny powlekającej powinno być przeprowadzone odpowiednio wcześniej, ponieważ niektóre składniki wymagają długotrwałego mieszania (nawet 2-3 h). Większość producentów polimerów, gwarantuje stabilność mieszaniny w czasie 24 h przechowywania.

3. Kolejnym etapem jest dokładne sprawdzenie urządzenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na drożność dyszy oraz odpowiednią średnicę jej otworu. Zalecane jest również przeprowadzenie *testu dyszy*, który polega na natrykiwaniu mieszaniny na kartkę papieru, dzięki czemu można sprawdzić prawidłowość i wielkość utworzonych kropli. Dozowanie mieszaniny powlekającej przez pompę również powinno być skalibrowane (ilość gramów przepompowanych w określonym czasie). Wysokość przystawki Wurstera można dobrać przed rozpoczęciem procesu lub na etapie wygrzewania rdzeni. Większość producentów urządzeń do powlekania poleca również przeprowadzenie wstępnego ogrzewania pustego urządzenia, co jest szczególnie ważne przy powlekanii kruchych rdzeni, ponieważ pozwala na skrócenie czasu ich wygrzewania [26].
4. Rdzenie umieszczone w komorze są fluidyzowane przy niskich prędkościach powietrza wlotowego i poddawane wstępnemu wygrzewaniu, co ma na celu podniesienie temperatury powierzchni. Dzięki wstępnemu ogrzewaniu rdzeni, przy kontakcie z mieszaniną powlekającą możliwe będzie utrzymanie temperatury wyższej niż *MFFT* i utworzenie prawidłowego filmu.
5. Kluczowym momentem jest rozpoczęcie dozowania mieszaniny powlekającej, przy określonym ciśnieniu atomizacji. Niezbędne jest kontrolowanie parametrów przebiegu procesu ze szczególnym zwróceniem uwagi na temperaturę produktu. W momencie osiągnięcia stabilnej temperatury produktu, możliwe jest stopniowe zwiększanie prędkości dozowania mieszaniny powlekającej, w celu skrócenia procesu, jednak w takim wypadku należy pamiętać o uważnym monitorowaniu parametrów procesu i ewentualnym podwyższeniu temperatury powietrza wlotowego [26].
6. Po zakończeniu dozowania mieszaniny powlekającej, rozpoczyna się etap suszenia produktu. Suszenie odbywa się na zasadzie transportu ciepła (dzięki zjawisku konwekcji) i masy. Etap prowadzony jest do chwili uzyskania stabilnej temperatury produktu i powietrza wylotowego. Dodatkowym wskaźnikiem suszenia jest wilgotność powietrza wylotowego, gdzie uzyskanie stałej wilgotności powietrza pozwala na zakończenie etapu [19].
7. Chłodzenie powleczonych rdzeni pozwala na stopniowe obniżenie temperatury rdzeni i urządzenia, po czym może nastąpić wyładunek produktu. Podczas prowadzenia procesu z temperaturą produktu poniżej 40°C, etap ten jest najczęściej pomijany.
8. W przypadku niektórych polimerów niezbędne jest również przeprowadzenie wygrzewania poprocesowego (*kondycjonowania*). Wygrzewanie można przeprowadzać w suszarkach komorowych lub urządzeniu, w którym odbywał się proces powlekania, co jest bardziej wydajne, ponieważ pozwala na skrócenie czasu trwania dodatkowego etapu. Czas kondycjonowania zależy od zastosowanej metody oraz rodzaju polimeru i może trwać od 30 minut do 24 godzin. Kondycjonowanie można prowadzić przy odpowiednim poziomie wilgotności w komorze. Wykazano, że w przypadku peletek z teofiliną powleczonych *octanoftalanem celulozy*, kondycjonowane w temperaturze 50°C i wilgotności 75% poprawiło koalescencję i wytrzymałość mechaniczną filmu [34].

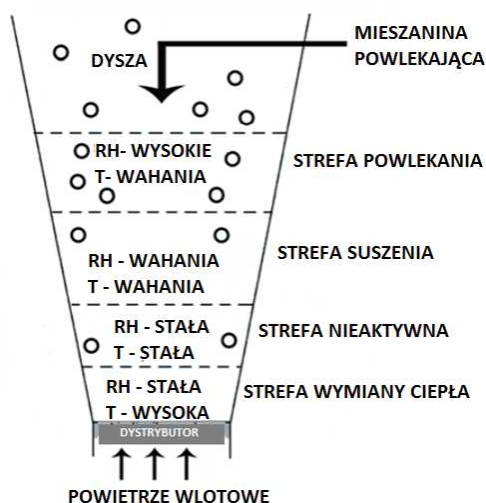
## Parametry procesu powlekania w warstwie fluidalnej

Powlekanie to złożony proces i może na niego wpływać wiele czynników takich jak: charakter rdzeni (średnica, gęstość, porowatość, kształt), rodzaj urządzenia (kierunek natryskiwania rdzeni, rodzaj dystrybutora, geometria komory, siła odśrodkowa, rodzaj dyszy) oraz warunki procesu panujące w komorze [19]. Głównymi parametrami podlegającymi kontroli w komorze są:

- temperatura i wilgotność powietrza wlotowego,
- prędkość powietrza fluidyzującego,
- ciśnienie powietrza atomizującego,
- prędkość dozowania mieszaniny powlekającej,
- temperatura produktu,
- temperatura i wilgotność powietrza wylotowego.

Najważniejszym parametrem procesu powlekania, który należy kontrolować jest temperatura produktu, na którą największy wpływ mają trzy składowe: temperatura powietrza wlotowego, prędkość dozowania mieszaniny powlekającej oraz prędkość powietrza wlotowego. Wymagana temperatura produktu zależy od rodzaju polimeru i jej zakres zwykle nie przekracza 5 stopni, stąd konieczne jest zachowanie równowagi, a wszelkie manipulacje w trakcie procesu są szybko widoczne. Większość nowoczesnych urządzeń posiada sondę pomiarową, badającą temperaturę w złożu, jednak w przypadku starszych urządzeń, możliwa jest analiza danych otrzymanych z pomiaru temperatury powietrza wylotowego.

Temperatura i prędkość dozowania mieszaniny powlekającej (wilgotność panująca w komorze) mają wpływ na czas i wydajność procesu powlekania. Rozkład parametrów zależy od urządzenia, które zostanie wybrane do powlekania [19]. Rycina 19 przedstawia w uproszczeniu rozkład temperatury i wilgotności w komorze z natryskiem górnym.



Rycina 19. Schemat rozkładu temperatury i wilgotności w komorze z natryskiem górnym [35]

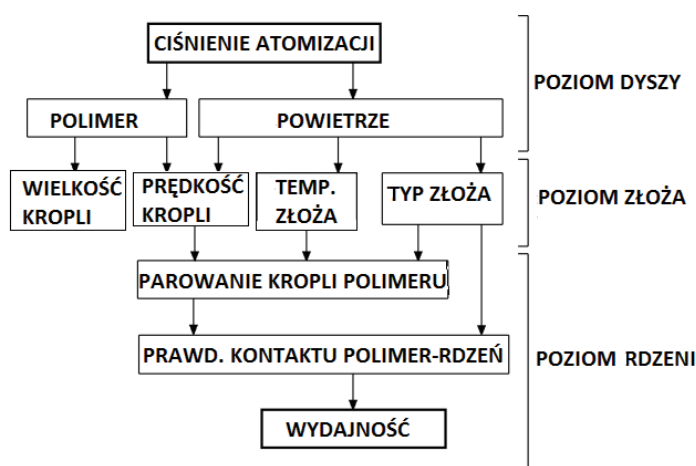


Najwyższa wilgotność i najniższa temperatura w komorze znajduje się w pobliżu dyszy, nazywanej *strefą powlekania*. Wielkość tej strefy to tylko kilka procent całej objętości złoża. Najwyższą temperaturę i duże wahania wilgotności można odnotować w strefie suszenia [35]. Wykazano, że interakcja pomiędzy temperaturą powietrza wlotowego oraz prędkością dozowania mieszanki powlekającej, pozwoliła na uzyskanie 95% wydajności procesu powlekania peletek z nifedypiną w komorze z przystawką Wurstera [36].

Temperatura powietrza wlotowego wpływa na jakość otrzymanego filmu. Wykazano, że peletki z teofiliną powlekane mieszaniną szelaku przy niskiej temperaturze powietrza wlotowego (20°C) wykazywały pęknięcia w filmie, których nie udało się zmniejszyć nawet po zastosowaniu wygrzewania poprocesowego. Zastosowanie 60°C pozwoliło na uzyskanie jednolitego filmu, skutkującego przedłużonym uwalnianiem teofiliny [37].

Prędkość powietrza wlotowego odpowiada za prawidłową fluidyzację rdzeni i ciągły transport przez strefę powlekania. Regularny ruch powietrza zapewnia jednolite powlekanie rdzeni oraz zapobiega ich sklejanemu, dzięki zwiększeniu efektywności suszenia. Zbyt duża prędkość powietrza wlotowego może doprowadzić do ścierania się niepowleczonych oraz uszkodzenia świeżo powleczonych rdzeni, co jest szczególnie widoczne wraz ze wzrostem ich średnicy [19].

Ciśnienie atomizacji wpływa wieloetapowo na wydajność procesu powlekania (Rycina 20). Powietrze atomizacji pozwala na utworzenie kropli o odpowiedniej wielkości. Im wyższe ciśnienie, tym mniejsze krople mieszanki powlekającej. Kontrola ciśnienia jest niezwykle istotna, ponieważ zbyt małe krople wysychają w komorze jeszcze przed zetknięciem z rdzeniami, natomiast zbyt duże mogą prowadzić do sklejanego rdzeni. Na poziomie złoża, poza kontrolą wielkości kropli, powietrze atomizujące wspomaga również utrzymanie prawidłowej fluidyzacji i wpływa na utrzymanie temperatury złoża [19].



Rycina 20. Schemat wpływu ciśnienia atomizacji na wydajność procesu powlekania w warstwie fluidalnej [38]

## ***Optymalizacja procesu powlekania***

Jakość przez projektowanie (*Quality by design, QbD*) jest koncepcją, która pozwala przewidzieć przebieg procesu i poprzez odpowiednie, szczegółowe zaplanowanie warunków poszczególnych etapów, przygotować wysokiej jakości produkt. Możliwe jest to dzięki poznaniu i zrozumieniu zmiennych, mających wpływ na proces. Cechy jakościowe produktu jak i punkty krytyczne procesu muszą być dobrze opisane, a ich pomiar powinien być możliwy. Planowanie eksperymentu (*Design of Experiment, DoE*) jest jednym z narzędzi *QbD* i polega na postawieniu tezy, a następnie wykonaniu określonej liczby eksperymentów, których efekty pozwolą na nią odpowiedzieć. *DoE* pozwala na wytypowanie najbardziej krytycznych zmiennych, wybraniu zakresów, dzięki którym w ramach określonych granic możliwe jest prowadzenie procesu, a nawet przenoszenie skali [39].

W przemyśle *DoE* wykorzystywane jest do: optymalizacji procesów, metod analitycznych, badań przesiewowych, testowania jakości produktu i opracowywania formulacji. W zależności od celu badań, może odbywać się m.in. przy zastosowaniu pełnej analizy wieloczynnikowej, eliminacyjnej, czy też z wykorzystaniem metody Taguchi [40].

Pełna analiza wieloczynnikowa (*full factorial design*) polega na badaniu wszystkich możliwych kombinacji czynników, stąd stanowi doskonałe źródło wiedzy o procesie i interakcjach w nim zachodzących. W przypadku powlekania w warstwie fluidalnej przeprowadzenie takiej analizy może być problematyczne, ze względu na dużą liczbę parametrów i ich kombinacji niezbędnych do przebadania. Przy rozpatrywaniu 4 podstawowych parametrów i 3 poziomów każdego z nich, konieczne jest przeprowadzenie 81 eksperymentów ( $3^4$ ). Tak duża liczba doświadczeń jest niemożliwa do wykonania w przemyśle, podczas wprowadzania nowego produktu, gdzie pod uwagę brany jest czas i koszt badań. Częściej wykorzystywane są plany eliminacyjne tzw. frakcyjne (*fractional factorial design*), które pozwalają zmniejszyć liczbę koniecznych do wykonania eksperymentów. W przypadku obu planów, czynniki rzadko są rozpatrywane na więcej niż 2-3 poziomach, co może być dużym ograniczeniem [41].

Jednym z modeli wykorzystywanym do optymalizacji procesu jest metoda prof. Taguchi, w której wszystkie czynniki podzielone są na dwie kategorie: *S* (sygnał), który można kontrolować oraz *N* (szum) będący poza kontrolą. Zgodnie z teorią stworzoną przez Taguchi, usunięcie *N* jest trudne i kosztowne, stąd należy skupić się na określeniu i maksymalizacji *S*, co pozwoli uzyskać powtarzalny proces oraz produkt o dobrej jakości. Matematycznie jest to wyrażone jako stosunek *S* do *N* ( $S/N$ ). W metodzie tej wszystkie badane czynniki są jednocześnie zmieniane, zgodnie z planem, opartym na tablicach ortogonalnych, które w zależności od liczby parametrów określają ilość niezbędnych do wykonania eksperymentów (Tabela 1) [42].

Tabela 1. Schemat wyboru typu tablicy ortogonalnej zgodnie z metodą Taguchi

Tablica	Liczba eksperymentów	Liczba parametrów	Maksymalna liczba parametrów rozpatrywanych na danym poziomie			
			Poziom 2	Poziom 3	Poziom 4	Poziom 5
L4	4	3	3	-	-	-
L8	8	7	7	-	-	-
L9	9	4	-	4	-	-
L12	12	11	11	-	-	-
L16	16	15	15	-	-	-
L16	16	5	-	-	5	-
L18	18	8	1	7	-	-
L25	25	6	-	-	-	6
L27	27	13	-	13	-	-
L32	32	31	31	-	-	-
L32	32	10	1	-	9	-

Wyniki prowadzonych eksperymentów są zestawiane przy użyciu modelu matematycznego, wykorzystywanego do interpretacji, przewidywania i optymalizacji. W ten sposób można weryfikować zmienne wejściowe, które faktycznie wpływają na proces oraz interakcje między analizowanymi czynnikami. Taguchi opisał ok. 70 interpretacji *S/N*, jednak najczęściej wykorzystuje się trzy: „im więcej tym lepiej”, „im mniej tym lepiej” oraz „najlepszy określony” [42] [43].

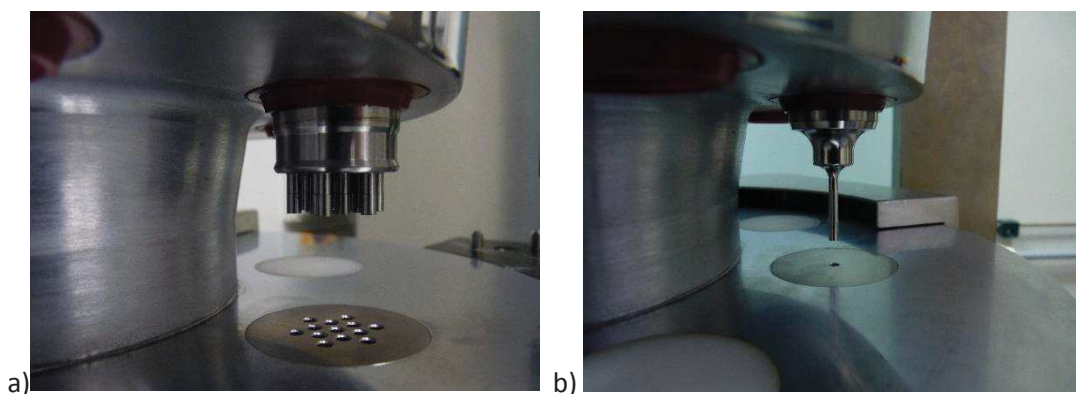
Potrzeba zwiększania wydajności procesów prowadzi do udoskonalania wyposażenia jak i wpływu na wybór najlepszych parametrów. Eksperymentalne dobieranie optymalnych parametrów powlekania jest już rzadko praktykowane. Obecnie coraz większy nacisk kładzie się natomiast na matematyczne projektowanie procesów fluidalnych (tj. *discrete element method*, *DEM* oraz *computational fluid dynamics*, *CFD*), które pozwalają zminimalizować straty i zwiększyć wydajność procesów. Symulacje pozwalają na uzyskanie informacji, które są najczęściej trudne lub niemożliwe do zbadania w sposób eksperymentalny [44].

## **Minitabletki**

W ostatnich latach szczególny nacisk kładzie się na rozwój postaci leku przyjaznych dla dzieci. Przyjmowanie leku przez dziecko, powinno w jak najmniejszym stopniu wpływać na jego codzienne życie. Idealny lek pediatryczny jest: rzadko dozowany, akceptowany oraz łatwy w przyjmowaniu. Najważniejsze jednak, aby postać leku umożliwiła lekarzowi precyzyjne dobranie dawki,

wgodnie z wiekiem [45]. W przypadku dorosłych zapewnienie niskiej częstotliwości dozowania leku, możliwe jest dzięki stosowaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu, co aktualnie jest niemożliwe w przypadku dzieci. Potrzeba stworzenia odpowiedniej dla dzieci doustnej postaci leku, została podkreślona w wytycznych opublikowanych przez *Europejską Agencję Medycyny (EMA)*, gdzie za szczególnie istotne uznano postacie o modyfikowanym uwalnianiu [46].

Jedną z najbardziej obiecujących i wpisującą się w zalecenia *EMA* postacią leku są minitabletki, o średnicy 1-3 mm [47]. Nieocenioną zaletą minitabletek jest ich proces produkcyjny, ponieważ są wykonywane przy użyciu standardowej tabletkarki, wyposażonej w wielokrotne lub pojedyncze stemple (*Rycina 21*) oraz typowej masy tabletkowej (proszek lub granulat) [48] [49].

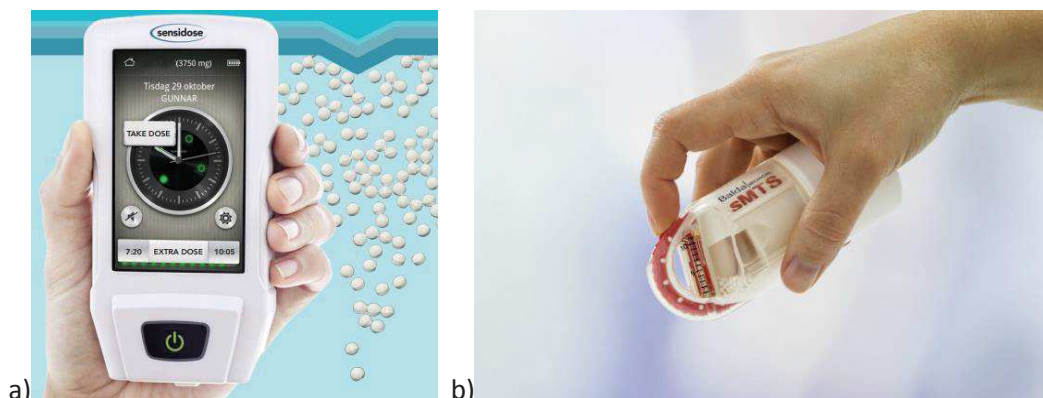


*Rycina 21. Tabletkarka rotacyjna Erweka RTP-D8 wyposażona w stemple wielokrotne (a) lub pojedyncze (b) do produkcji minitabletek*

Niewielki rozmiar sprawia, że minitabletki byłyby idealną postacią przeznaczoną dla dzieci. Niestety obecnie dostępne leki w formie minitabletek są zarejestrowane tylko dla dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, chociaż udowodniono, że dzieci w wieku  $\geq 6$  miesięcy (do 6 lat) mogą połknąć pojedynczą niepowleczoną minitabletkę o średnicy 2 mm [50]. Wykazano również, że dzieci w wieku przedszkolnym (2-3 lata) są w stanie połykać jednocześnie wiele (5-10) minitabletek, co może stanowić punkt wyjściowy do rozważań na temat wykorzystania minitabletek, jako wielozbiornikowej (*wielokompartimentowej*) postaci leku przeznaczonej również dla dzieci [51]. Koncepcja doboru dawki w przypadku minitabletek opiera się na mnożeniu (odliczanie określonej liczby jednostek), a nie dzieleniu, jak ma to miejsce w przypadku tradycyjnych tabletek. Brak dzielenia jednostek pozwala na skuteczne maskowanie smaku, zwiększa stabilność i bezpieczeństwo leku. Minitabletki są również obiecującą postacią leku przeznaczoną do leczenia pacjentów geriatrycznych lub z zaburzeniami połykania [52].

Rozmiar minitabletek jest zarówno ich zaletą, jak i wadą, ponieważ liczenie jednostek może być kłopotliwe. Minitabletki dostępne na rynku są zamknięte w kapsułkach lub saszetkach. *Rycina 22* przedstawia dozowniki (np. *Balda Medical*, *Sensidose*) stworzone do ułatwionego podawania

minitabletek [53] [54]. Dokładne liczenie minitabletek pozwala spersonalizować terapię w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.



Rycina 22. Nowoczesne dozowniki do minitabletek firmy Sensidose (a) oraz Balda Medical (b) [53] [55]

Ze względu na swój rozmiar i kształt, minitabletki można klasyfikować pomiędzy granulatem i tabletkami, chociaż z regulacyjnego punktu widzenia są one uważane za tabletki. W porównaniu z granulem, minitabletki mają bardziej jednolity rozmiar i kształt (stała powierzchnia), dobre własności mechaniczne i gładką powierzchnię, które są istotne podczas powlekania lub napełniania kapsułek. W porównaniu z tabletkami o standardowych rozmiarach, podobnie jak peletki, minitabletki stwarzają mniejsze ryzyko niekontrolowanego uwalniania leku i są niezależne od częstotliwości opróżniania żołądka [56].

Badania prowadzone w Katedrze Farmacji Stosowanej udowodniły możliwość otrzymywania minitabletek z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu, zarówno przez stosowanie technologii nierozpadającej się matrycy, jak i przez powlekanie (Eudragit RL/RS). Otrzymane profile uwalniania karbamazepiny były zgodne z wymaganiami farmakopealnymi dla tabletek [57].

Tabela 2 przedstawia przegląd zarejestrowanych preparatów w postaci minitabletek. Dostępne są postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu, jednak najczęściej spotykane są minitabletki dojelitowe lub o przedłużonym uwalnianiu. Minitabletki dojelitowe otrzymywane są dzięki powlekaniiu polimerami odpornymi na działanie kwasów żołądkowych (*Eudragit L i S*, *ftalan hypromelozy*), natomiast minitabletki o przedłużonym uwalnianiu otrzymywane są na drodze powlekania jak i tabletkowania (minitabletki matrycowe). Kapsułki z minitabletkami mogą być połykane w całości lub otwierane, dzięki czemu ich zawartość może być połykana bezpośrednio lub po wymieszaniu z pożywieniem.

Tabela 2. Produkty lecznicze w postaci minitabletek

Nazwa	Substancja lecznicza	Opis produktu	Wskazanie, grupa wiekowa pacjentów
<b>MINITABLETKI O NIEMODYFIKOWANYM UWALNIANIU</b>			
<i>Lamisil Oral Granules</i> (Novartis) [58]	Terbinafiny HCl, 125; 187,5 mg	Minitabletki (2 mm), saszetka (30, 45 szt.)	Grzybica; Powyżej 4 rż.
<i>Zalviso</i> (Grunenthal) [59]	Sufentanyl, 15 µg	Minitabletki podjęzykowe (3 mm) pakowane w kasetki z poliwęglanu, zawierające 40 szt.	Przeciwbólowe, do leczenia szpitalnego; dorośli
<b>MINITABLETKI POWLEKANE - DOJELITOWE</b>			
<i>Duloxetine</i> (Sandoz) [60]	Duloksetyna, 30; 60 mg	Minitabletki powlekane <i>ftalanem</i> <i>hypromelozy</i> , kapsułka żelatynowa (6, 12 szt.)	Depresja, dorośli
<i>Pancrease HL Capsules</i> (Janssen Cilag) [61]	Enzymy trzustkowe	Minitabletki dojelitowe powlekane <i>Eudragit L</i> , kapsułka żelatynowa	Przewlekły stan zapalny trzustki; powyżej 15 lat
<i>Pangrol 10000</i> , <i>Pangrol 25000</i> (Berlin Chemie AG) [62]	Enzymy trzustkowe 10000, 25000 j.	Minitabletki dojelitowe, powlekane <i>Eudragit L</i> , kapsułka żelatynowa (20-60 szt.)	Przewlekły stan zapalny trzustki; dorośli i dzieci
<i>Tecfidera</i> (Biogen) [63]	Fumaran dimetylu 120; 240 mg	Minitabletki dojelitowe o opóźnionym uwalnianiu (2 mm), powlekane <i>Eudragit L i S</i> , kapsułka żelatynowa	Stwardnienie rozsiane; dorośli
<i>Trilipix</i> (AbbVie) [64]	Fenofibrat 45; 135 mg	Minitabletki o opóźnionym uwalnianiu powlekane <i>Eudragit L</i> , kapsułka	Hiperlipidemia; dorośli
<i>Ultresa</i> (Aptalis Pharma) [65]	Lipaza, proteza, amylaza	Minitabletki dojelitowe (1,7 mm) powlekane <i>ftalanem</i> <i>hypromelozy</i> , kapsułka żelatynowa (12, 18, 20 szt.)	Powyżej 1 roku życia
<b>MINITABLETKI POWLEKANE O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU</b>			
<i>Orfiril long 500, 1000</i> (Desitin Arzneimittel) [66]	Walproinian sodu 500; 1000 mg	Minitabletki o przedłużonym uwalnianiu powlekane <i>etylocelulozą</i> i <i>Eudragit S</i> , saszetka	Epilepsja; Dorośli i dzieci (6-14 lat)
<b>MATRYCOWE O MODYFIKOWANYM UWALNIANIU</b>			
<i>Auro-galantamine SR</i> (Auro Pharma) [67]	Galantamina, 8; 16; 24 mg	Minitabletki matrycowe o przedłużonym uwalnianiu, kapsułka żelatynowa (1, 2, 3 szt.)	Choroba Alzheimera, demencja; dorośli
<i>Rythmol SR</i> (GlaxoSmithKline) [68]	Propafenon 225, 325, 425 mg	Minitabletki matrycowe (2 mm) o przedłużonym uwalnianiu, kapsułka żelatynowa	Arytmia; dorośli

## II. CELE I ZAŁOŻENIA

Minitabletki są postacią leku, która ze względu na potencjalne wykorzystanie w farmakoterapii pediatrycznej, cieszy się w ostatnich latach ogromnym zainteresowaniem. Powlekanie tabletek odbywa się najczęściej przy zastosowaniu bębnow perforowanych, a peletek przy użyciu urządzeń wykorzystujących złoża fluidalne, jednak brak w literaturze oraz w wytycznych dla przemysłu wyraźnych rekomendacji dotyczących powlekania minitabletek. Powlekanie jest istotnym etapem produkcji stałych postaci leku, stąd konieczne jest sprawdzenie, jak przebiega ten proces w przypadku minitabletek i czym różni się od powlekania mniejszych oraz większych rdzeni. Podczas powlekania w bębnach perforowanych, minitabletki mogą podlegać większym siłom mechanicznym, a ponadto mogłyby blokować perforację, stąd zdecydowano się wykorzystać do badań urządzenia do powlekania w warstwie fluidalnej. W przeciwieństwie do peletek, proces powlekania minitabletek może być znacznie trudniejszy. Przy większych rozmiarach tych rdzeni przewidywano występowanie problemów z utrzymaniem regularnej fluidyzacji, natomiast niesferyczna geometria rdzeni, charakteryzujących się występowaniem krawędzi, mogłaby stwarzać ryzyko otrzymania niejednorodnego filmu otoczki.

Celem pracy jest potwierdzenie możliwości powlekania minitabletek w warstwie fluidalnej i wskazanie optymalnej konstrukcji urządzenia oraz parametrów procesu. Istotne będzie wskazanie problemów występujących podczas powlekania w warstwie fluidalnej ze szczególnym uwzględnieniem różnic w powlekanii minitabletek, peletek i tabletek. Sprawdzona zostanie przydatność metod obliczeniowych do projektowania procesu. Badania mają również służyć wytypowaniu metody analizy otoczki, ze szczególnym uwzględnieniem niestandardowych technik.

Założeniem pracy było ustalenie ogólnych reguł, dlatego badania prowadzono powlekając rdzenie placebo, które otrzymywano metodą bezpośredniego tabletkowania. Z tej samej masy proszków otrzymywane były minitabletki i tabletki o różnym rozmiarze (2,0; 2,5; 3,0 mm oraz 5,0 mm średnicy) w celu określenia wpływu wielkości rdzeni na proces i efekt powlekania. Użyte w badaniach rdzenie (minitabletki, tabletki, peletki) musiały charakteryzować się dobrą wytrzymałością mechaniczną (niska ścieralność, wysoka twardość), co jest warunkiem prowadzenia niezakłóconego procesu powlekania. Zaplanowano badania porównawcze powierzchni kontaktu rdzeni minitabletek i tabletek z otoczką, przy zastosowaniu spektroskopii Ramana, by określić czy mniejsze siły nacisku występujące podczas prasowania minitabletek mogłyby prowadzić do większej porowatości i w konsekwencji niepożądanego wnikania polimeru otoczkującego do rdzenia.

Najważniejszym celem pracy było ustalenie optymalnych warunków prowadzenia procesu powlekania w aparatach fluidalnych. Do najważniejszych parametrów procesu należą: temperatura i prędkość powietrza wprowadzanego do komory oraz prędkość i ciśnienie natryskiwania dyspersji polimeru. Sprawdzenie nawet tych podstawowych czynników wymaga przeprowadzenia wielu eksperymentów. Wybór najlepszych parametrów, niezbędnych do otrzymania filmu o wysokiej jakości,

mógłby być przeprowadzony w oparciu o reguły *DoE (Design of Experiment)*, przy zastosowaniu metody Taguchi, która pozwala ograniczyć do minimum liczbę eksperymentów, niezbędnych do wybrania parametrów stabilnego procesu. W pracy podjęta została próba zastosowania tej metody, przy wyborze grubości otoczki jako kryterium jakości.

Nowe możliwości przewidywania przebiegu procesu, bez prowadzenia licznych eksperymentów, dają symulacje komputerowe. Zaplanowano stworzenie symulacji komputerowej metodą *CFD*, by sprawdzić możliwość wykorzystania tej techniki do wskazania optymalnej prędkości powietrza wlotowego, w zależności od rodzaju rdzeni. Ocena przydatności takiej metody do projektowania procesu wymaga potwierdzenia wyników w sposób eksperymentalny, co było jednym z etapów pracy.

Aparaty służące powlekanii w warstwie fluidalnej różnią się znacznie konstrukcją, m.in. różne są układy perforacji w dystrybutorze powietrza. Dostęp do trzech różnych aparatów oraz zastosowanie różnych dystrybutorów powietrza stwarzały możliwość poszerzenia badanych zmiennych procesu i lepszą identyfikację ewentualnych problemów związanych z odmienną konstrukcją urządzeń.

Podstawowymi parametrami służącymi ocenie jakości produktu w procesie powlekania są: grubość i jednolitość otoczki. Tradycyjne metody oceny tych właściwości są czasochłonne lub niedokładne. Podjęto w pracy próbę wykorzystania do analizy powlekanych minitabletek nowych metod lub modyfikacji już istniejących. Poza metodą mikroskopową zaplanowano sprawdzenie przydatności szybkich metod oceny grubości otoczki: urządzenia *Camsizer XT* i analizy spektroskopowej, a technikę skanowania i analizy barwy w skali *hue* zastosowano w badaniu jednolitości otoczki.



### III. METODY

#### 1. MATERIAŁY

- Aerosil 200 - koloidalny dwutlenek krzemu (Evonik Industries AG, Darmstadt, Niemcy)
- Azorubina (Sicovit, Rockwood Italia, Turyn, Włochy)
- Eudragit E PO - kopolimer 2-(dimetyloamino)etylo metakrylanu, metakrylanu butylu i metakrylanu metylu w proporcjach 2:1:1, proszek (Evonik Industries AG, Darmstadt, Niemcy)
- Flowlac 100 - laktoza suszona rozpyłowo (Meggles Pharmaceutical, Wasserburg, Niemcy)
- Glow - farba fotoluminescencyjna (Pentart, Lomnice, Węgry)
- Kwas stearynowy (Mallinckrodt Pharmaceuticals, Hazelwood, USA)
- Laurylosiarczan sodu (Merck, Hohenbrunn, Niemcy)
- Parafina ciekła (Laboratorium Galenowe, Olsztyn, Polska)
- Parafina stała (Zakłady Farmaceutyczne Amara, Kraków, Polska)
- PEG 6000 – makrogol (polietylenoglikol) (Sigma-Aldrich, Steinheim, Niemcy)
- Peletki celulozowe 0,7-0,8 mm (Harke Pharma, Mülheim, Niemcy)
- Pharmacoat 606 - hypromeloza (Shin-Etsu Chemical, Tokio, Japonia)
- PRUV - stearylofumarany sodu (JRS Pharma Rosenberg, Niemcy)
- Stearynian magnezu (Alfa Aesar, Karlsruhe, Niemcy)
- Tablettose 80 - laktoza aglomerowana (Meggles Pharmaceutical, Wasserburg, Niemcy)
- Talk (Luzenac VAL Chisone, Porte, Włochy)
- Tartrazyna (Sigma-Aldrich, Steinheim, Niemcy)
- Vivapur 101 oraz 102 - celuloza mikrokrystaliczna (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
- Węgiel sproszkowany (Sigma-Aldrich, Steinheim, Niemcy)

## 2. APARATURA

### *Urządzenia wykorzystane do produkcji rdzeni*

- Ekstruder Caleva 25 (Caleva Process Solutions, Dorset, Wielka Brytania)
- Mieszalnik kubiczny AR 400 (Erweka, Frankfurt, Niemcy)
- Mieszalnik szybkoobrotowy (Zelmer, Rzeszów, Polska)
- Sferonizator Caleva 120 (Caleva Process Solutions, Dorset, Wielka Brytania)
- Tabletkarka rotacyjna RTP-D8 (Erweka, Heusenstamm, Niemcy) wyposażona w jednokrotne stemple sferyczne o średnicy 2,5 mm lub 5,0 mm oraz wielokrotne (13-krotne) o średnicy 2,0 mm lub 3,0 mm (Adamus HT, Szczecin, Polska)

### *Aparaty do powlekania w złożu fluidalnym*

- 4M8-Trix (Procept, Zelzate, Belgia)
- Aircoater A-025 (Romaco InnoJet, Steinen, Niemcy)
- GPCG1 (Glatt, Dresden, Niemcy)
- Microlab (Oystar Hüttlin, Schopfheim, Niemcy)

### *Aparaty do analizy masy proszkowej oraz niepowleczonych i powleczonych rdzeni*

- Analizator tekstury TA.XT Plus (Stable Micro Systems, Goldaming, Wielka Brytania), wyposażony w końcówkę do badania twardości (*P/6 Cylinder Probe*)
- Analizator wielkości cząstek Camsizer XT (Retsch Technology, Haan, Germany)
- Aparat do badania czasu rozpadu (Pharmatest, Hainburg, Niemcy) z dolnym sitem koszyczka o średnicy oczek 1,0 mm oraz 2,0 mm
- Aparat do badania gęstości nasypowej i po ubiciu Erweka SVM 221 (Erweka, Heusenstamm, Niemcy)
- Aparat do badania twardości tabletek Erweka D-63150 (Erweka, Frankfurt, Niemcy)
- Friabilator (Erweka, Heusenstamm, Niemcy)
- Skaner Epson Perfection V700Photo (Epson, Amsterdam, Holandia)
- Spektrofotometr UV-Vis, Agilent 8453 (Agilent, Santa Clara, USA)
- Zestaw do analizy sitowej: sita (Retsch Technology, Haan, Niemcy) z wytrząsarką mechaniczną (Erweka, Heusenstamm, Niemcy)

### *Mikroskopy*

- Mikroskop ramanowski z funkcją mapowania WITec  $\alpha$ 300M (WITec, Ulm, Germany)
- Mikroskop stereoskopowy X2000 (Opta-Tech, Warszawa, Polska)

- Mikroskop stereoskopowy Leica wyposażony w program do analizy obiektów QWin Lite V2.3 (Leica Microsystems, Wetzlar, Niemcy)
- Mikroskop sił elektronowych (SEM) Phenom G2 pro (Phenom World, Eindhoven, Holandia)

#### ***Pozostała aparatura***

- Czujnik wilgotności względnej i temperatury powietrza PCMini 52 (Michell Instruments, Ely, Wielka Brytania) wraz z przetwornikami pomiarowymi ADAM-6217 i ADAM-6250 (Advantech, Taipei, Tajwan)
- Detektor SLSD- 71N500 (Advanced Photonix, Kanada)
- Filtr światła czerwonego CL182 Cool LED Light Red (Lee Filters, USA)
- Filtr światła niebieskiego 363 Special Medium Blue (Lee Filters, USA)
- Filtry strzykawkowe Minisart RC 0,45 µm (Sartorius, Getynga, Niemcy)
- Fotodioda światła czerwonego EPD-660-1-0.9 (Epigap Optronik GmbH, Niemcy)
- Kriotom - narzędzie do cięcia tkanek Shandon Cryotome E (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)
- Laser o długości fali 650 nm RLE650-8-3-20 (Roithner Lasertechnik GmbH, Austria)
- Mieszadło magnetyczne z kontrolą temperatury MR HEI-STANDARD (Heidolph Instruments, Swabach, Niemcy)
- Mieszadło wysokoobrotowe IKA T-25 UltraTurrax (IKA, Staufen, Niemcy)
- Niebieska lampa LED XP-E Royal Blue (Cree Inc., USA)
- Waga analityczna Radwag typ WAX 62 (Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom, Polska)
- Wagi laboratoryjne Radwag typ WPS 210/C/1 i PR S2 (Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom, Polska)
- Wagosuszarka WPS 210 S (Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag, Radom, Polska)
- Wirówka Sorvall WX 100 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)

#### ***Programy komputerowe***

- Program statystyczny Minitab 17 (Minitab, Coventry, Wielka Brytania)
- Program do tworzenia dwuwymiarowych modeli obiektów Gambit 2.3.16 (Ansys, Canonsburg, Pensylwania, USA)
- Program do tworzenia symulacji zgodnie z zasadami CFD (obliczeniowej dynamiki płynów) Fluent 6.3. (Ansys, Canonsburg, Pensylwania, USA)

### 3. WYKONANIE I BADANIE MINITABLETEK I TABLETEK PLACEBO

#### 3.1. Skład masy tabletkowej

Masy tabletkowe placebo (P1-4) przygotowano poprzez wymieszanie odważonych proszków (Tabela 3) w mieszalniku kubicznym AR 400 (15 min, 20 obr/min), a następnie przesianie przez sito 0,5 mm w celu usunięcia ewentualnie powstałych aglomeratów.

Tabela 3. Skład mas proszkowych placebo

Skład [%]	P1	P2	P3	P4
Vivapur 101	49,5	-	-	-
Vivapur 102	-	49,375	24,68	10,0
Tablettose 80	49,5	-	-	-
Flowlac 100	-	49,375	74,07	88,75
Aerosil 200	-	0,25	0,25	0,25
Stearynian magnezu	1,0	1,0	-	-
PRUV	-	-	1,0	1,0

#### 3.2. Analiza masy tabletkowej

Przygotowane masy badano pod względem ich właściwości zsypanych. Testowano zawartość wilgoci, gęstość nasypową i po ubiciu oraz czas zsypywania. Dodatkowo wykonano analizę sitową.

##### 3.2.1. Zawartość wilgoci

Badanie zawartości wilgoci mas proszkowych przeprowadzono w wagosuszarnie WPS 210 S. Próbkę (ok. 1,0 g) suszono w temperaturze 105°C, aż do osiągnięcia stałej masy, wyznaczonej na podstawie trzech ostatnich pomiarów. Wynik badania zawartości wilgoci przedstawiono, jako procentowy ubytek masy [% w/w].

##### 3.2.2. Czas zsypywania

Próbkę o masie 100 g umieszczano w lejku z zamkniętym wylotem, zgodnie z wymaganiami FP X (2.9.16). Po zwolnieniu blokady mierzono czas konieczny do opróżnienia lejka. Dla każdej formułacji wykonano trzy pomiary. Obliczono średni czas zsypywania [s] oraz RSD.

### 3.2.3. Gęstość nasypowa i po ubiciu

Badania prowadzono zgodnie z metodyką opisaną w FP X (2.9.34). Próbkę o masie 100 g umieszczono, bez ubijania w cylindrze miarowym (o pojemności 250 ml) urządzenia do badania gęstości nasypowej i po ubiciu (*Erweka SVM 221*), a następnie odczytano zajmowaną przez proszek objętość ( $V_0$ ) z dokładnością do 0,5 ml.

Próbkę ubijano z częstotliwością 250 uderzeń/min i odczytywano objętość próbki ( $V_{10}$ ,  $V_{250}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ ) po wykonaniu 10, 250, 500 oraz 1250 uderzeń. Jeśli różnica objętości pomiędzy pomiarami  $V_{500}$  oraz  $V_{1250}$  wynosiła więcej niż 2 ml, należało wykonać dodatkowo 1250 uderzeń. Badanie przeprowadzono trzykrotnie.

Gęstość nasypową ( $\rho_0$ ) i po ubiciu ( $\rho_t$ ) obliczano ze wzoru (2):

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (2)$$

$\rho$  – gęstość nasypowa ( $\rho_0$ ) i po ubiciu ( $\rho_t$ ) [g/ml]

$m$  – masa próbki [g]

$V$  – objętość proszku bez ubijania ( $V_0$ ) lub ostateczna objętość po ubiciu ( $V_t$ ) [ml]

Właściwości zsypane określono również poprzez wyznaczenia wskaźnika zagęszczalności ( $CI$ ) oraz współczynnika Hausner'a ( $HR$ ) zgodnie z równaniami (3) oraz (4).

$$CI = \frac{100 (V_0 - V_t)}{V_0} \quad (3)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_t} \quad (4)$$

### 3.2.4 Analiza sitowa

Rozkład wielkości cząstek w otrzymanych masach proszkowych P1-P4 badano wg monografii 2.9.38 (FP X) przy użyciu zestawu sit o średnicy oczek: 80  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$ , 315  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$  oraz 630  $\mu\text{m}$ . Próbki o masie 100 g umieszczano na szczycie zestawu sit i wytrząsano przez 15 min (poziom II zgodnie ze skalą wytrząsarki). Następnie sita ważono, obliczono masę każdej frakcji [g] i jej udział procentowy.

## 3.3. Tabletkowanie

Masę proszkową o najlepszej zsypywalności tabletkowano metodą bezpośrednią przy użyciu tabletkarki rotacyjnej *RTP-D8*, wyposażonej w stemple sferyczne: jednokrotne o średnicy 2,5 mm i 5,0 mm oraz wielokrotne (13-krotne) o średnicy 2,0 mm i 3,0 mm. Otrzymano rdzenie minitabletek:

- $\varnothing$  2,0 mm i masa 8 mg (MT2.0),
- $\varnothing$  2,5 mm i masa 12 mg (MT2.5),

- $\varnothing$  3,0 mm i masa 20 mg (MT3.0),

oraz tabletek:

- $\varnothing$  5,0 mm i masa 80 mg (T5.0).

Tabela 4 przedstawia warunki tabletkowania poszczególnych rozmiarów minitabletek i tabletek.

Tabela 4. Parametry procesu prasowania minitabletek i tabletek

Parametry	MT2.0	MT2.5	MT3.0	T5.0
Krotność stempla	13	1	13	1
Siła prekompresji [N]	100,0			
Siła kompresji [kN]	1,1	1,2	2,0	5,0
Jednostkowe ciśnienie kompresji [MPa]	350	244	283	254
Prędkość obrotów rotora [rpm]	20,0			
Prędkość mieszania proszków w dozowniku [rpm]	50,0			
Oczekiwana masa [mg]	8,0	12,0	20,0	80,0
Średnica [mm]	2,0	2,5	3,0	5,0

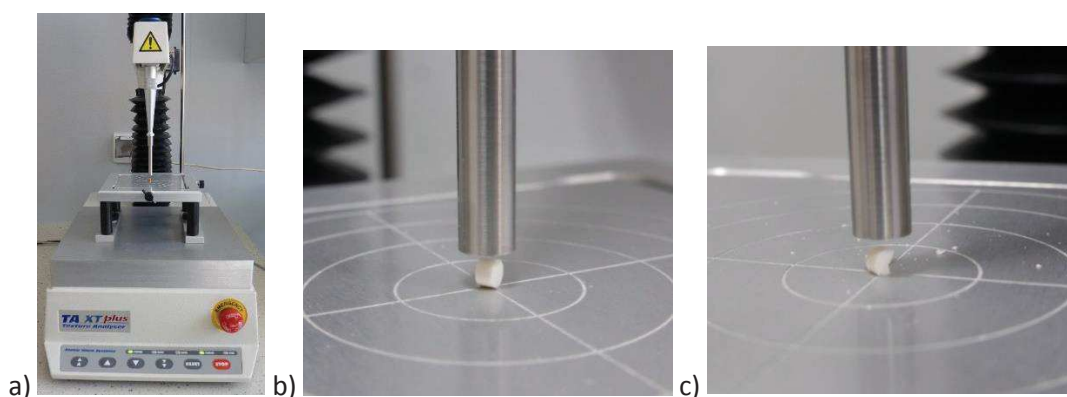
### 3.4. Badanie właściwości fizycznych minitabletek i tabletek

#### 3.4.1. Ocena wizualna

Minitabletki oraz tabletki poddawano ocenie wizualnej przy użyciu mikroskopu stereoskopowego (OPTA-TECH X2000). Rdzenie oceniano pod względem jednolitości barwy, wyglądu powierzchni i krawędzi. Dla 20 jednostek z każdej serii zmierzono wysokość, a następnie obliczono powierzchnię pojedynczej MT oraz T5.0.

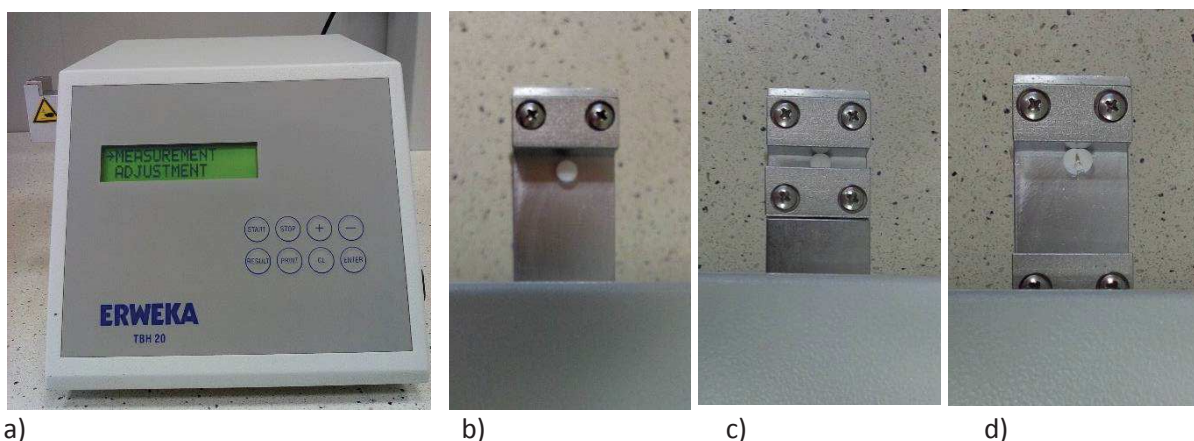
#### 3.4.2. Twardość

Badanie twardości minitabletek (Rycina 23) wykonano przy użyciu analizatora tekstury TA.XT Plus, wyposażonego w cylindryczną sondę o średnicy 6 mm. W trakcie testu sonda opuszczała się wzdłuż średnicy minitabletki z prędkością 0,5 mm/s aż do osiągnięcia 30% średnicy. Mierzono maksymalną wytrzymałość na zgniatanie. Test prowadzono dla 10 losowo wybranych minitabletek. Obliczono średnią arytmetyczną wyrażoną w Newtonach [N] oraz względne odchylenie standardowe (RSD), zapisywane w zintegrowanym z aparatem programie *Texture Exponent 32*.



Rycina 23. Aparat TA.XT plus (a) oraz badanie wytrzymałości minitabletek na zgniatanie: minitabletka przed (b) i po (c) teście

Twardość tabletek T5.0 przekraczała zakres pomiarowy analizatora tekstury (50 N), stąd analizy wykonano zgodnie z monografią FP X (2.9.8), przy zastosowaniu standardowego aparatu do badania twardości Erweka D-63150. Każdą tabletkę umieszczano „płasko” pomiędzy dwiema szczękami, z których jedna przesuwiała się ruchem poziomym w stronę drugiej, co pozwalało na przykładanie siły wzdłuż średnicy (Rycina 24), jak miało to miejsce podczas analizy minitabletek. Test prowadzono dla 10 losowo wybranych niepowleczonych tabletek. Obliczono średnią arytmetyczną [N] oraz względne odchylenie standardowe (RSD).



Rycina 24. Aparat do badania twardości tabletek (a). T5.0 przed (b), w trakcie (c) oraz po (d) teście (widok z góry)

W celu porównywania twardości minitabletek i tabletek, stosując poniższe równanie (5) obliczono *współczynnik twardości (TS)*, gdzie  $T_c$  odpowiada zmierzonej twardości rdzeni, a  $D$  średnicy. Pomiar wysokości wykonany w centralnym punkcie ( $W$ ) oraz przy krawędzi ( $h$ ) minitabletki lub tabletki pozwala na uwzględnienie sferyczności rdzeni [69]:

$$TS = \frac{2T_c}{\pi D^2} \left( 2,84 \frac{h}{D} - 0,126 \frac{h}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)^{-1} \quad (5)$$

### 3.4.3. Czas rozpadu

Badanie czasu rozpadu tabletek prowadzono w standardowym aparacie *Pharma Test*, zgodnie z wymaganiami FP X (2.9.1). W każdej z 6 rurek aparatu znajdujących się na ruchomym statywie zakończonym z jednej strony siatką ze stali nierdzewnej ( $\varnothing$  oczek 2,0 mm) umieszczono po 1 tabletkę. Po rozpoczęciu testu, statyw poruszał się ruchem pionowym, zanurzając się w termostатовanej zlewce zawierającej 800 ml wody o temperaturze  $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Kontrolowano czas rozpadu każdej jednostki, przy czym punktem końcowym testu był rozpad ostatniej tabletki. Wyniki przedstawiono w postaci wartości średniej [s] oraz RSD.

W celu badania czasu rozpadu minitabletek w aparacie wymieniono zastosowano siatkę o średnicy oczek 1 mm.

### 3.4.4. Jednolitość masy

Badanie jednolitości masy tabletek oraz minitabletek prowadzono zgodnie z wytycznymi FP X (2.9.5). Zważono 20 losowo wybranych jednostek, obliczono średnią arytmetyczną [mg] oraz RSD. Zgodnie z wymaganiami FP X, tabletki i minitabletki o masie mniejszej niż 80 mg spełniały wymagania farmakopealne, jeśli masa jednostek różniła się od średniej masy o nie więcej niż 10%.

### 3.4.5. Ścieralność

Badanie ścieralności niepowlekanych tabletek i minitabletek przeprowadzono zgodnie z monografią FP X (2.9.7) przy użyciu friabilatora *Erweka*. Na wadze analitycznej odważono ok. 6,5 g odpylonych MT lub T5.0, które następnie umieszczono w bębnie urządzenia i wykonano 100 obrotów (4 minuty). Po ponownym odpyleniu MT lub T5.0, sprawdzono ich wagę. Wartość ścieralności podano jako procentowy ubytek masy.

## 4. WYKONANIE I BADANIE PELETEK PLACEBO

### 4.1. Otrzymywanie peletek

Podstawą przy produkcji peletek była mieszanina laktozy (*Tablettose 80*) i celulozy mikrokrystalicznej (*Vivapur PH 101*) w stosunku 1:1 (w/w). Masę proszkową mieszano w mieszalniku *Zelmer* (10 min), a następnie dodawano lepiszcze, którym był 5% wodny roztwór *hypromelozy* (50 g/100 g masy proszkowej). Zwilżoną masę poddawano ekstruzji (*Caleva 25*), stosując sito z oczkami o średnicy 1,2 mm oraz prędkość ekstrudera 10 obr/min. Otrzymany granulaturę sferonizowano (*Caleva 120*) z prędkością 1100 obr/min. Wilgotne peletki suszono przez 1 godzinę w suszarce



komorowej w temperaturze 60°C, a następnie stosując zestaw sit, oddzielono frakcję (P1.0) o wielkości 1,0-1,25 mm, którą użyto do dalszych badań.

W badaniach korzystano również z gotowych peletek celulozowych (P0.7) o średnicy 0,7-0,8 mm.

## **4.2. Badanie właściwości fizycznych peletek**

### **4.2.1. Sferyczność**

Sferyczność peletek wyznaczono dla 20 losowo wybranych cząstek, mierząc przy użyciu mikroskopu stereoskopowego (*OPTA-TECH X2000*) długość i szerokość rdzeni. Sferyczność wyrażono w postaci stosunku szerokości do długości i przedstawiono jako średnią arytmetyczną  $\pm$  RSD.

### **4.2.2. Twardość**

Badanie twardości 20 peletek z każdej serii przeprowadzono przy użyciu aparatu *TA.XT plus*, zgodnie z metodyką przedstawioną dla minitabletek, zamieszczoną w punkcie **III.3.4.2. Twardość**.

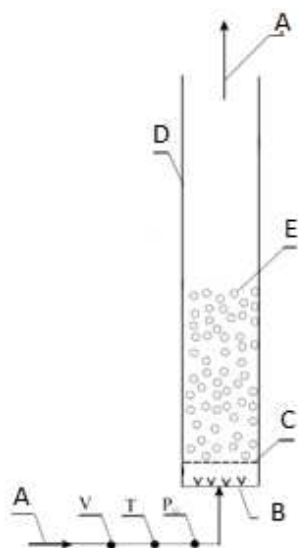
### **4.2.3. Zawartość wilgoci**

Badanie zawartości wilgoci w peletkach przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną dla analizy masy tabletkowej w punkcie **III.3.2.1. Zawartość wilgoci**.

## **5. BADANIE MINIMALNEJ PRĘDKOŚCI FLUIDYZACJI**

Optymalizację procesu powlekania minitabletek i peletek w warstwie fluidalnej rozpoczęto od wyznaczenia minimalnej prędkości fluidyzacji ( $u_{mf}$ ).

We współpracy z Katedrą Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Gdańskiej obliczono minimalną prędkość fluidyzacji, a wyniki porównano z wartościami eksperymentalnymi [70]. Zbudowano zestaw do badania minimalnej prędkości fluidyzacji (*Rycina 25*), w którym wykorzystywano powietrze, jako medium fluidyzujące. Podstawę zestawu stanowiła kolumna ze szkła akrylowego ( $D_o/D_i = 68/60$  mm,  $H = 1000$  mm), z perforowanym dystrybutorem powietrza oraz metalową siatką zabezpieczającą na dnie. W kolumnie umieszczono minitabletki lub peletki, uzyskując 100 mm wysokości złoża przed wprowadzeniem powietrza.



Rycina 25. Zestaw do badania minimalnej prędkości fluidyzacji w powietrzu (A - powietrze, B - dystrybutor, C - metalowa siatka, D - kolumna, E - złożo badanych cząstek,  $P_G$  - manometr, T - termometr, V - rotametr)

Powietrze (A) wprowadzano do kolumny (D) od dołu przez dystrybutor (B) i metalową siatkę (C). Objętościowe natężenie przepływu powietrza (V) oraz ciśnienie ( $P_G$ ) mierzono przed wejściem do kolumny. Kontrolowano również zmiany w wysokości złoża (E). Testy prowadzono w temperaturze pokojowej. Kolumnę wypełniano minitabletkami lub peletkami do wysokości 10 cm. Dodatkowo badanie powtórzono dla wysokości złoża wynoszącej 15 cm. Stopniowo zwiększano objętościowe natężenie przepływu powietrza, notując każdorazowo zmiany wskazań manometru oraz wysokości złoża. Prędkość powietrza, przy której zaobserwowano najwyższy spadek ciśnienia, podczas przepuszczania powietrza przez złożo, nazywana jest *minimalną prędkością fluidyzacji* ( $u_{mf}$ ).

Do obliczenia  $u_{mf}$  konieczne było wyznaczenie *porowatości* peletek i minitabletek. Cylinder miarowy (o pojemności 10 cm<sup>3</sup>) napełniono rdzeniami do poziomu 5 cm<sup>3</sup>, jednocześnie licząc jednostki. Pozostałe pomiędzy rdzeniami przestrzenie wypełniono parafiną ciekłą, kontrolując dodawaną objętość płynu. *Porowatość rdzeni* ( $\varepsilon_0$ ) obliczono ze wzoru (6), gdzie  $V_{liq}$  oznacza objętość wykorzystanej parafiny, a  $V_z$  objętość wypełnionego rdzeniami cylindra (5 cm<sup>3</sup>):

$$\varepsilon_0 = \frac{V_{liq}}{V_z} \quad (6)$$

Następnie obliczono (7) *minimalną porowatość złoża* minitabletek i peletek tzw. *porowatość krytyczną złoża nieruchomego* ( $\varepsilon_{mf}$ ), gdzie  $H_0$  oznacza wysokość złoża nieruchomego, natomiast  $H$  wysokość złoża tuż przed fluidyzacją:

$$\varepsilon_{mf} = 1 - \frac{H_0}{H} \cdot (1 - \varepsilon_0) \quad (7)$$

Spadek ciśnienia ( $\Delta P$ ) w kolumnie mający miejsce podczas fluidyzacji obliczono wg wzoru (8):

$$\Delta P = P_G - P_{atm} \quad (8)$$

$P_G$  – ciśnienie powietrza pod dystrybutorem [Pa]

$P_{atm}$  – ciśnienie atmosferyczne [Pa]

W celu porównania cząstek o różnych kształtach, stosuje się *średnicę zastępczą*, która jest średnicą kuli o objętości równej analizowanej cząstce, a wyznaczana jest zgodnie z równaniem (9):

$$d_e = \left( \frac{6 V_{PT}}{\pi n_c} \right)^{1/3} \quad (9)$$

$V_{PT}$  – objętość cylindra zajmowana przez peletki/minitabletki [mm<sup>3</sup>]

$n_c$  – liczba peletek/minitabletek w cylindrze

Średnicę zastępczą P0.7 wyznaczono przy użyciu aparatu *Camsizer XT*, zgodnie z metodyką opisaną w części **III.11.4.2. Aparat Camsizer XT**.

Ergun opisał spadek tarcia (10) podczas przepływu medium przez złożę, jako sumę strat lepkości i strat turbulentnych. Większość zależności tworzonych do obliczenia  $u_{mf}$  układów dwufazowych wywodzi się z podstawowego równania Erguna [18]:

$$\Delta P = \frac{150(1-\varepsilon_{mf})^2}{\varepsilon_{mf}^3} \frac{\eta_F u_{mf} L_{mf}}{d_e^2} + \frac{1.75(1-\varepsilon_{mf})}{\varepsilon_{mf}^3} \frac{\rho_F u_{mf}^2 L_{mf}}{d_e} \quad (10)$$

$\eta_F$  – lepkość dynamiczna [Pa·s]

$L_{mf}$  – wysokość złoża na początku fluidyzacji [m]

Iloczyn spadku ciśnienia ( $\Delta P$ ) i powierzchni przekroju poprzecznego złoża ( $S$ ) jest równy masie złoża zgodnie z równaniem (11):

$$\Delta P \cdot S = L_{mf} \cdot S (1-\varepsilon_{mf}) (\rho_S - \rho_F) g \quad (11)$$

$\rho_S$  – gęstość peletek/minitabletek [kg·m<sup>-3</sup>]

$\rho_F$  – gęstość powietrza w temperaturze pokojowej [kg·m<sup>-3</sup>]

$g$  – grawitacja [m·s<sup>-2</sup>]

Zależność (12) powstała z połączenia równań (10) i (11) i przedstawia liczbę *Archimedes* ( $Ar$ ). Równanie to po przekształceniu posłużyło również do obliczenia  $u_{mf}$ :

$$\frac{1.75}{\varepsilon_{mf}^3} \left( \frac{d_e u_{mf} \rho_F}{\eta_F} \right)^2 + \frac{150(1-\varepsilon_{mf})}{\varepsilon_{mf}^3} \frac{d_e u_{mf} \rho_F}{\eta_F} = Ar \quad (12)$$

Liczbę *Archimedes* w uproszczeniu przedstawiono w równaniu (13):

$$Ar = \frac{d_e^3 \rho_F (\rho_S - \rho_F) g}{\eta_F^2} \quad (13)$$

Istnieje zależność pomiędzy liczbami *Archimedes* ( $Ar$ ) i *Reynoldsa* ( $Re$ ) wyrażona równaniem (14), pod warunkiem, że  $0,001 < Re < 4000$  [71]:

$$Ar = 1333Re + 24,5Re^2 \quad (14)$$

## 6. PLANOWANIE EKSPERYMENTU

Do optymalizacji powlekania w warstwie fluidalnej posłużono się metodą planowania eksperymentu (*DoE*), stworzoną przez profesora Taguchi (1966), która jest narzędziem statystycznym stosowanym podczas optymalizacji parametrów procesów lub urządzeń. Metoda uwzględnia parametry, które można kontrolować - sygnały (*S*) oraz zakłócenia (*N*), które nie podlegają kontroli. Liczba niezbędnych do przeprowadzenia eksperymentów zależy od ilości i poziomów rozpatrywanych parametrów, a plan tworzony jest na podstawie tablicy ortogonalnej. Analiza statystyczna efektów eksperymentów, opierająca się na stosunku *S/N*, pozwala na wyznaczenie najkorzystniejszych parametrów dla procesu [42].

W procesie powlekania minitabletek, peletek i tabletek w warstwie fluidalnej analizowano cztery parametry procesu:

***TP<sub>w</sub>***- temperatura powietrza wlotowego [°C],

***PP<sub>w</sub>***- prędkość powietrza wlotowego [m/s],

***PD<sub>M</sub>***- prędkość dozowania mieszaniny powlekającej [g/min],

***CA*** - ciśnienie atomizacji [bar].

Każdy z czterech parametrów rozpatrywano na trzech poziomach (1-3), więc zgodnie z tablicą ortogonalną, konieczne było wykonanie 9 eksperymentów (*L9*) zgodnie z planem przedstawionym poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Plan eksperymentów według *L9* dla czterech parametrów i trzech poziomów

Eksperyment	<i>TP<sub>w</sub></i> [°C]	<i>PP<sub>w</sub></i> [m/s]	<i>PD<sub>M</sub></i> [g/min]	<i>CA</i> [bar]
I	1	1	1	1
II	1	2	2	2
III	1	3	3	3
IV	2	1	2	3
V	2	2	3	1
VI	2	3	1	2
VII	3	1	3	2
VIII	3	2	1	3
IX	3	3	2	1

Analizę statystyczną (*program Minitab 17*) oparto na efekcie powlekania minitabletek i tabletek, tzn. na grubości filmu, przyjmując założenie  $S/N$  „im większy, tym lepszy”, zgodnie z równaniem (15), gdzie  $F$  - oznacza grubość filmu, a  $n$  – liczbę obserwacji:

$$S/N = -10 \cdot \log(\Sigma(1/F^2)/n) \quad (15)$$

W przypadku analizy efektów powlekania peletek P0.7 ocenę oparto na analizie sitowej - masie peletek ( $M_p$ ) pozostałych na poszczególnych sitach o wielkości oczek 1,0 oraz 1,25 mm, przyjmując założenie  $S/N$  „im mniejszy, tym lepszy”, zgodnie z równaniem (16):

$$S/N = -10 \cdot \log(\Sigma(M_p^2)/n) \quad (16)$$

Do oceny wpływu poszczególnych parametrów na efekt powlekania posłużyła analiza wariancji (ANOVA).

## 7. SYMULACJE KOMPUTEROWE METODĄ CFD

We współpracy z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu w Ljublanie, korzystając z *obliczeniowej dynamiki płynów (CFD)*, stworzono symulacje komputerowe ruchu peletek i minitabletek w komorze fluidalnej. *CFD* jest stosowana głównie podczas optymalizacji parametrów procesów i wykorzystywana już była do optymalizacji procesu powlekania peletek [44].

W trakcie 10 sekundowych dwuwymiarowych symulacji, obserwowano ruch peletek (P1.0) oraz minitabletek (MT2.0) w komorze fluidalnej *GPCG1* (masa wsadu 1000 g). Przystawka Wurstera znajdowała się 25 mm powyżej dystrybutora. Dwuwymiarowy model komory *GPCG1* wykonano przy użyciu programu *Gambit 2.3.16*, natomiast symulacje *CFD* tworzone przy użyciu programu *Fluent 6.3.*, bazując na modelu *Euler-Euler*, co pozwoliło przedstawić interakcje powietrze-ciało stałe. Przy zastosowaniu modelu *Euler-Euler* możliwe jest opisanie ułamka objętościowego poszczególnych frakcji w formie funkcji ciągłych. Równania zachowania pędu i energii opisane są dla każdej fazy oddzielnie, natomiast ich interakcje tj. oddziaływania międzyfazowe i ciśnienie przedstawiają dodatkowe równania. Dzięki takiemu rozwiązaniu możliwe jest uniknięcie wpływu skali badanej frakcji na efekty symulacji. Współczynnik interakcji ściana-rdzenie wynosił 0,1.

Celem symulacji była obserwacja zachowania rdzeni w komorze podczas fluidyzacji i wybór największej prędkości powietrza wlotowego ( $PP_w$ ). Symulacje nastawione były również na pomiar ułamka objętościowego ciał stałych przy wylocie z przystawki Wurstera oraz ich prędkości w tym miejscu.

## 8. PRZYGOTOWANIE MIESZANIN POWLEKAJĄCYCH

Powlekanie prowadzono z użyciem polimerów najczęściej wykorzystywanych do maskowania smaku tj. pochodnych kwasu metakrylowego (*Eudragit E*) oraz celulozy (*hypromeloza*). Przygotowano wodne dyspersje: *Eudragit E PO* (15% ciał stałych) oraz *hypromelozy* (10% ciał stałych). Identyfikacja defektów powstałych podczas powlekania była łatwiejsza dzięki dodaniu do mieszanin barwników rozpuszczalnych w wodzie - *azorubiny* i *tartrazyny*. *Tabela 6* przedstawia skład mieszanin wykorzystywanych w trakcie badań.

*Tabela 6. Skład dwóch mieszanin wykorzystywanych do powlekania*

Mieszanina	Skład	[%] w dyspersji	[%] w filmie
No. I	<b><i>Eudragit E PO</i></b>	8,57	57,1
	Laurylosiarczan sodu	0,86	5,7
	Kwas stearynowy	1,29	8,6
	Talk	4,28	28,6
	Azorubina	0,005	0,033
	Woda	85,0	-
No. II	<b><i>Hypromeloza</i></b>	8,0	80,0
	PEG 6000 (Makrogol)	1,0	10,0
	Tartrazyna	1,0	10,0
	Woda	90,0	-

Skład jakościowy i ilościowy mieszaniny z *Eudragit E* (No. I) jest zgodny z zaleceniami producenta (Evonik), jednak zmieniono sposób jej wykonania [10] [72]. Podaną w formulacji ilość wody podzielono na 2 części (60 g + 25 g). Pierwszą część wody podgrzano do 70°C i mieszając (przy użyciu mieszadła magnetycznego) rozpuszczono laurylosiarczan sodu, a następnie kwas stearynowy. Powstałą emulsję pozostawiono do ostudzenia w temperaturze pokojowej i stopniowo dodawano *Eudragit E PO*. Dyspersję mieszano do otrzymania jasnego, opalizującego roztworu (1 h). Do drugiej części wody dodano talk i barwnik, a całość homogenizowano używając mieszadła *UltraTurrax* (10 min, 7000 obr/min). Dyspersję polimeru i zawiesinę talku łączono, po czym mieszano przez 30 min (przy użyciu mieszadła magnetycznego), a następnie cedzono przez sito 315 µm. Gotowa mieszanina powlekająca była mieszana również podczas procesu powlekania.

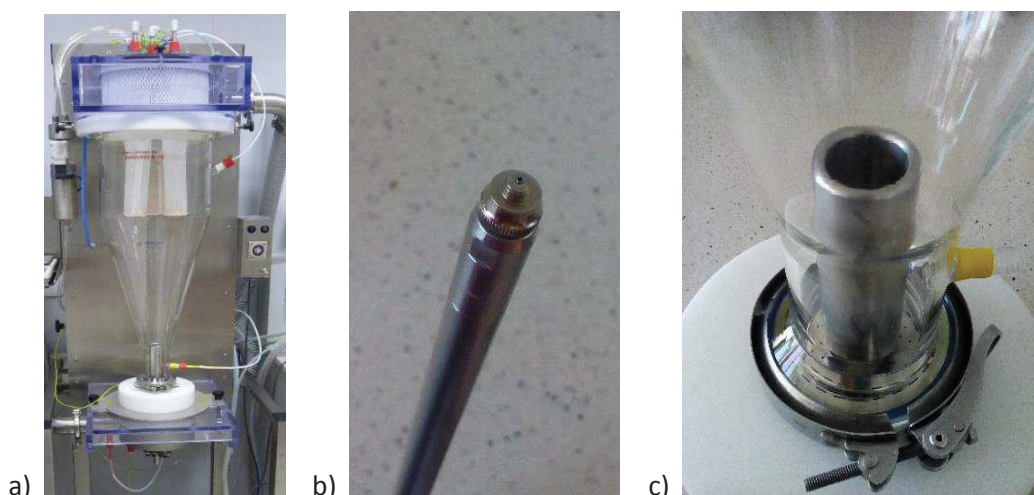
Przed przygotowaniem mieszaniny No.II wodę podgrzano do temperatury 50-60°C, a następnie mieszając (*IKA*, 400 obr/min), dyspergowano *hypromelozę*. Po uzyskaniu przejrzystego roztworu, dodano makrogol oraz barwnik, a całość mieszano przez 15 minut. W mieszaninie No.II brak jest

cząstek stałych, mogących ulec sedymentacji, stąd nie ma potrzeby ciągłego mieszania w trakcie procesu powlekania.

## 9. POWLEKANIE MINITABLETEK, TABLETEK I PELETEK

### 9.1. Aparat 4M8-Trix (Procept)

Powlekania minitabletek, peletek i tabletek prowadzono w aparacie 4M8-Trix firmy Procept (Rycina 26).



Rycina 26. Urządzenie do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej 4M8-Trix (a), dysza (b) oraz dystrybutor z przystawką Wurstera (c)

Głównym elementem urządzenia jest szklana komora (a), umożliwiająca obserwację przebiegu procesu powlekania/granulacji. Dzięki wymiennemu dystrybutorowi powietrza i dyszy (b), możliwe jest prowadzenie powlekania z natryskiem dolnym w standardowym układzie z przystawką Wurstera (c), a także granulacji/powlekania z natryskiem górnym. W urządzeniu możliwe jest śledzenie na bieżąco (zapis danych co 10 s) zmian temperatury powietrza wlotowego, wylotowego, produktu oraz ciśnienia złoża i ciśnienia za filtrami powietrza. Dodatkowo w urządzeniu umieszczono również czujnik do pomiaru wilgotności powietrza wylotowego. Zalecana masa wsadu wynosi 50-200 g.

W urządzeniu 4M8-Trix, wykorzystując układ z natryskiem dolnym i przystawką Wurstera (10 mm nad dystrybutorem) powlekano MT, P oraz T5.0 (100 g) do osiągnięcia 20% przyrostu masy. Eksperymentalnie dobrano zakresy temperatury powietrza wlotowego (37-43°C) oraz prędkości dozowania mieszaniny powlekającej (1,45-2,0 g/min), zapewniające temperaturę złoża w zakresie 25-35°C, co jest zgodne z zakresem temperatur zalecanym przez producenta polimeru *Eudragit* [72]. Najniższa prędkość powietrza wlotowego wynosiła 1,17-1,35 m/s (dla P0.7), natomiast najwyższa była testowana w przypadku T5.0 (1,8-2,5 m/s).

Wybór zakresu ciśnienia atomizacji oparto na teście dyszy, w trakcie którego na kartkę papieru przy ciśnieniu 0,4-1,2 bar z odległości 10 cm natryskiwano mieszaninę powlekającą (1,45-2,0 g/min), a efekty obserwowano pod mikroskopem stereoskopowym (50x powiększenie). Powlekania prowadzono stosując warunki zamieszczone poniżej (Tabela 7), wytypowane zgodnie z planem przedstawionym w części **III. 6. Planowanie eksperymentu**.

Tabela 7. Plan powlekań prowadzonych w aparacie 4M8-Trix (Procept)

Rdzenie	Powlekanie	$TP_w$ [°C]	$PP_w$ [m/s]	$PD_M$ [g/min]	CA [bar]
<b>MT2.0</b> <b>MT2.5</b> <b>MT3.0</b>	MT.X.I*	43	2,0	2	1
	MT.X.II*	43	1,8	1,75	0,8
	MT.X.III*	43	1,6	1,45	0,6
	MT.X.IV*	40	2,0	1,75	0,6
	MT.X.V*	40	1,8	1,45	1
	MT.X.VI*	40	1,6	2	0,8
	MT.X.VII*	37	2,0	1,45	0,8
	MT.X.VIII*	37	1,8	2	0,6
	MT.X.IX*	37	1,6	1,75	1
<b>P0.7</b>	P0.7.I	43	1,6	2	1
	P0.7.II	43	1,35	1,75	0,8
	P0.7.III	43	1,17	1,45	0,6
	P0.7.IV	40	1,6	1,75	0,6
	P0.7.V	40	1,35	1,45	1
	P0.7.VI	40	1,17	2	0,8
	P0.7.VII	37	1,6	1,45	0,8
	P0.7.VIII	37	1,35	2	0,6
	P0.7.IX	37	1,17	1,75	1
<b>T5.0</b>	T5.0.I	43	2,5	2	1
	T5.0.II	43	2,1	1,75	0,8
	T5.0.III	43	1,8	1,45	0,6
	T5.0.IV	40	2,5	1,75	0,6
	T5.0.V	40	2,1	1,45	1
	T5.0.VI	40	1,8	2	0,8
	T5.0.VII	37	2,5	1,45	0,8
	T5.0.VIII	37	2,1	2	0,6
	T5.0.IX	37	1,8	1,75	1

\*- MT2.0, MT2.5, MT3.0

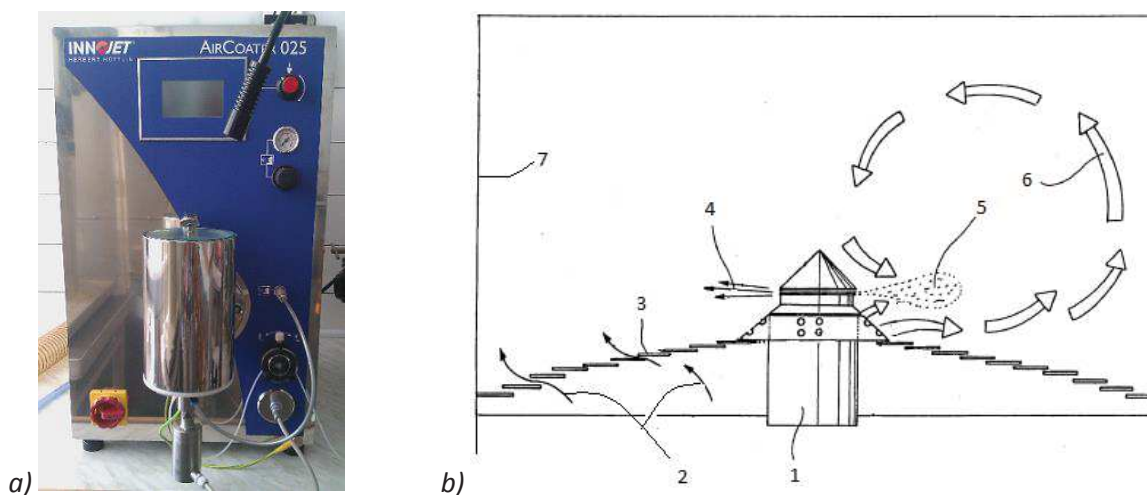
Po zakończeniu procesu powlekania, dla każdej serii zgodnie z wzorem (17) obliczono wydajność ( $CPE$ ), gdzie  $wg_o$  oznacza rzeczywisty, procentowy przyrost masy rdzeni, a  $wg_t$  oznacza teoretyczny przyrost masy rdzeni [73]:

$$CPE = \frac{wg_o}{wg_t} 100\% \quad (17)$$



## 9.2. Aparat Aircoater 025 (Innojet Romaco)

Minitabletki, peletki oraz tabletki powlekano w warstwie fluidalnej stosując urządzenie *Aircoater 025* firmy Innojet Romaco (*Rycina 27*).



*Rycina 27. Aircoater 025 (a) oraz schemat komory (b) z elementami: 1 - obrotowa dysza (Rotojet), 2 – ruch powietrza wlotowego, 3 – dystrybutor powietrza (Orbiter), 4 – powietrze rozpylające mieszaninę, 5 – mieszanina powlekająca, 6 – ruch cząstek w komorze, 7 – ściana komory [74]*

Aparat umożliwia powlekanie/granulację wsadu o masie 20-150 g. Wyróżnia się specyficzną budową dystrybutora (*Orbiter*) składającego się z nachodzących na siebie pierścieni, pomiędzy którymi znajdują się szczeliny. Powietrze dostające się do komory wprawia rdzenie w ruch wirowy, kierując je w stronę środka komory. W centrum znajduje się obrotowa dysza (*Rotojet*) z wylotem w formie szczeliny (5 mm), rozpylająca mieszaninę powlekającą horyzontalnie. Takie rozwiązanie ogranicza ścieranie się rdzeni, dzięki prowadzeniu procesu w dolnej części komory (max  $1/3 - 1/2$  wysokości). Przezroczysta pokrywa urządzenia pozwala na obserwację przebiegu procesu [74]. Na potrzeby badań, aparat został również wyposażony w czujnik temperatury, umieszczony w złożu oraz sondę wilgotności i temperatury powietrza wlotowego (wraz z przetwornikiem).

Minitabletki (MT2.0, MT2.5, MT3.0), peletki (P0.7) oraz tabletki (T5.0) powlekano (wsad 50 g) mieszaniną *Eudragit E* do osiągnięcia 20% przyrostu masy rdzeni. Zakresy temperatury powietrza wlotowego (31-37°C) oraz szybkości dozowania mieszaniny powlekającej (0,4-0,6 g/min) zostały dobrane w sposób eksperymentalny, aby zapewnić temperaturę złoża 25-35°C (zakres zalecany przez producenta polimeru) [72]. Najniższa prędkość powietrza wlotowego notowana była podczas powlekania P0.7 (0,9 m/s), natomiast najwyższa w przypadku powlekania T5.0 (1,45 m/s). Parametry powietrza wlotowego zapewniały utrzymanie stabilnej fluidyzacji bez zauważalnych cech transportu pneumatycznego. Ciśnienie atomizacji wynosiło 0,8-1,0 bar. Warunki prowadzenia powlekań MT, P0.7 oraz T5.0 przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Warunki prowadzenia powlekań w aparacie Aircoater 025 (Innojet Romaco)

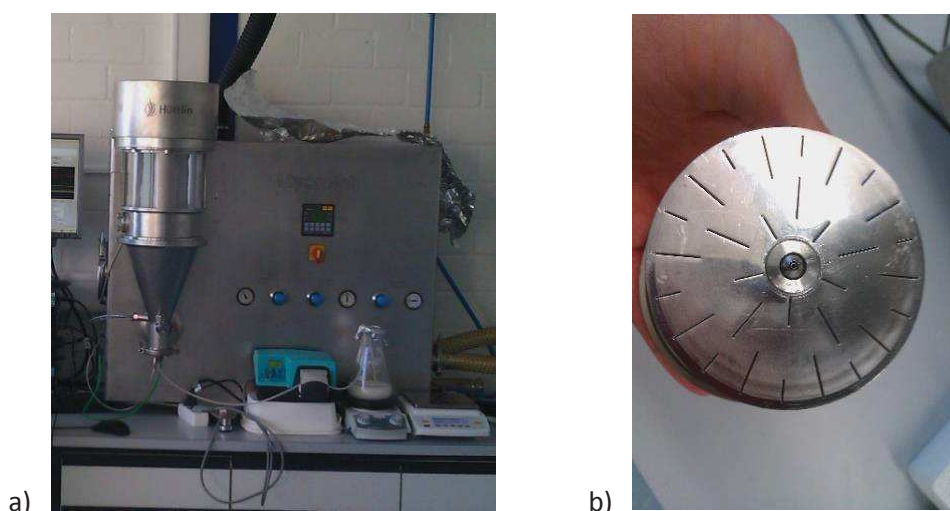
Rdzenie	Powlekanie	$TP_w$ [°C]	$PP_w$ [m/s]	$PD_M$ [g/min]	CA [bar]
<b>MT2.0</b>	MT2.0.I	37	1,22	0,6	1
	MT2.0.II	37	1,1	0,5	0,8
	MT2.0.III	37	0,97	0,4	0,6
	MT2.0.IV	34	1,22	0,5	0,6
	MT2.0.V	34	1,1	0,4	1
	MT2.0.VI	34	0,97	0,6	0,8
	MT2.0.VII	31	1,22	0,4	0,8
	MT2.0.VIII	31	1,1	0,6	0,6
	MT2.0.IX	31	0,97	0,5	1
<b>MT2.5</b>	MT2.5.I	37	1,3	0,6	1
	MT2.5.II	37	1,2	0,5	0,8
	MT2.5.III	37	1,0	0,4	0,6
	MT2.5.IV	34	1,3	0,5	0,6
	MT2.5.V	34	1,2	0,4	1
	MT2.5.VI	34	1,0	0,6	0,8
	MT2.5.VII	31	1,3	0,4	0,8
	MT2.5.VIII	31	1,2	0,6	0,6
	MT2.5.IX	31	1,0	0,5	1
<b>MT3.0</b>	MT3.0.I	37	1,35	0,6	1
	MT3.0.II	37	1,2	0,5	0,8
	MT3.0.III	37	1,07	0,4	0,6
	MT3.0.IV	34	1,35	0,5	0,6
	MT3.0.V	34	1,2	0,4	1
	MT3.0.VI	34	1,07	0,6	0,8
	MT3.0.VII	31	1,35	0,4	0,8
	MT3.0.VIII	31	1,2	0,6	0,6
	MT3.0.IX	31	1,07	0,5	1
<b>P0.7</b>	P0.7.I	37	1,0	0,6	1
	P0.7.II	37	0,97	0,5	0,8
	P0.7.III	37	0,9	0,4	0,6
	P0.7.IV	34	1,0	0,5	0,6
	P0.7.V	34	0,97	0,4	1
	P0.7.VI	34	0,9	0,6	0,8
	P0.7.VII	31	1,0	0,4	0,8
	P0.7.VIII	31	0,97	0,6	0,6
	P0.7.IX	31	0,9	0,5	1
<b>T5.0</b>	T5.0.I	37	1,45	0,6	1
	T5.0.II	37	1,32	0,5	0,8
	T5.0.III	37	1,19	0,4	0,6
	T5.0.IV	34	1,45	0,5	0,6
	T5.0.V	34	1,32	0,4	1
	T5.0.VI	34	1,19	0,6	0,8
	T5.0.VII	31	1,45	0,4	0,8
	T5.0.VIII	31	1,32	0,6	0,6
	T5.0.IX	31	1,19	0,5	1

Podczas każdego powlekania w 10 minutowych odstępach sprawdzano warunki przebiegu procesu tj.: temperaturę produktu, powietrza wlotowego oraz wylotowego, wilgotność powietrza wylotowego oraz ilość zużytej mieszaniny.

Po zakończeniu procesu powlekania, dla każdej serii, zgodnie ze wzorem (17), obliczono wydajność procesu (*CPE*).

### 9.3. Aparat *Microlab (Oystar Huttlin)*

*Microlab* (*Oystar Huttlin*) jest laboratoryjnym urządzeniem z natryskiem dolnym przeznaczonym do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej oraz wsadem mieszczącym się w zakresie 0,05-1 kg [75]. Komora ma kształt stożka z przeszkloną górną partią (Rycina 28a), umożliwiającą obserwację przebiegu procesu. Pomimo dolnego natrysku, brak w urządzeniu przystawki Wurstera. Dystrybutor powietrza – *Diskjet* (Rycina 28b) składa się z promieniście ułożonych szczelin, a w jego centrum znajduje się dysza posiadająca dodatkowy strumień powietrza rozpylającego mieszaninę (*Microclima*).

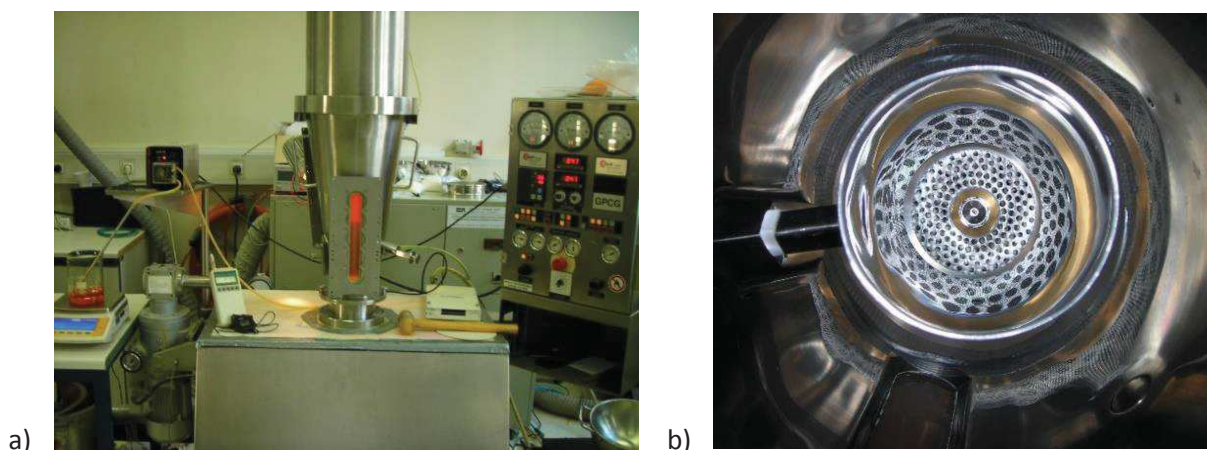


Rycina 28. Urządzenie do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej *Microlab* - widok komory (a) oraz dystrybutora *Diskjet* z dyszą (b)

Dzięki współpracy z Uniwersytetem w Dusseldorfie w urządzeniu *Microlab*, stosując mieszaninę *Eudragit E*, powlecano minitabletki (MT2.5, MT2.0) do osiągnięcia filmu o grubości 200  $\mu\text{m}$  oraz peletki (P0.7), dla których otrzymano otoczkę 100  $\mu\text{m}$ . Możliwe było zastosowanie tych samych parametrów (bez względu na rodzaj rdzeni): temperatura powietrza wlotowego - 40°C, prędkość powietrza wlotowego - 2,27 m/s, prędkość dozowania mieszaniny - 2 g/min, główne ciśnienie atomizacji - 0,8 bar oraz dodatkowe ciśnienie atomizacji - 0,4 bar. W trakcie procesu kontrolowano parametry w 10 minutowych odstępach czasowych. Po zakończeniu procesu analizowano grubość filmu [76].

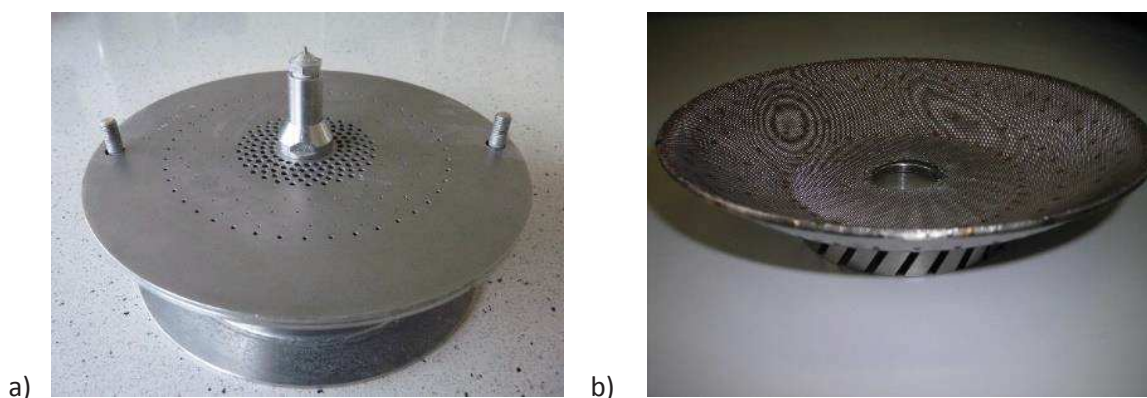
#### 9.4. Aparat GPCG1 (Glatt)

Laboratoryjny aparat *GPCG1* (Rycina 29) wykorzystywany jest powszechnie do powlekania lub granulacji wsadu o masie 0,5-3,0 kg. Wymienna, stożkowa komora pozwala na stosowanie podczas powlekania natrysku dolnego i przystawki Wurstera (Rycina 29b), jak również na prowadzenie powlekania/granulacji z natryskiem górnym (dystrybutor powietrza w formie siatki). Aparat posiada czujnik temperatury powietrza wlotowego, wylotowego oraz produktu [77].



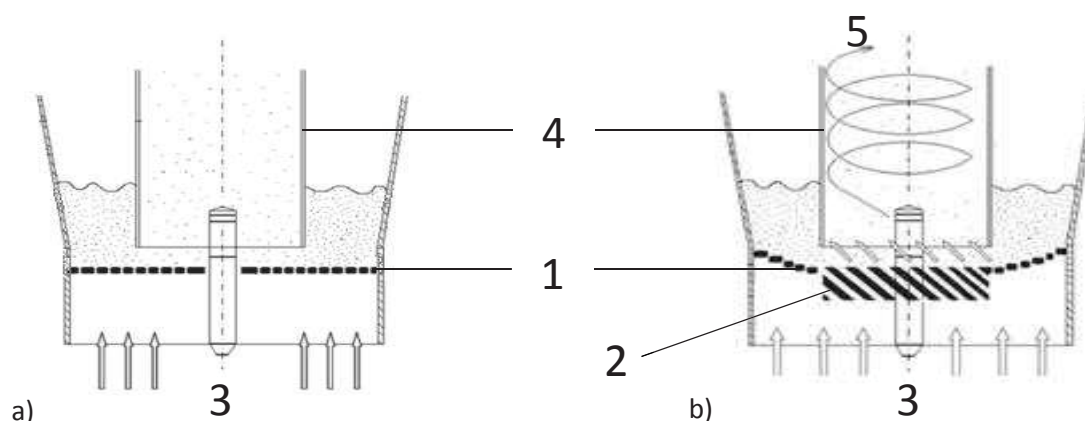
Rycina 29. Urządzenie *GPCG1* (a) podczas powlekania minitabletek oraz widok z góry na dystrybutor z dyszą i przystawkę Wurstera (b)

Badania z wykorzystaniem *GPCG1* odbywały się na Uniwersytecie w Ljubljanie. Powlekania minitabletek w *GPCG1* prowadzono stosując natrysk dolny, przy użyciu klasycznego (CW) dystrybutora powietrza typu C (Rycina 30a). W badaniach wykorzystywano również zmodyfikowany, opatentowany dystrybutor wirowy (SW) firmy Brinox (Medvode, Słowenia) (Rycina 30b), który umieszczano w komorze *GPCG1* w miejscu klasycznego [78]. Bez względu na zastosowany dystrybutor, przystawka Wurstera znajdowała się na tej samej wysokości (25 mm).



Rycina 30. Dystrybutory powietrza w *GPCG1* - klasyczny (a) i wirowy (b), przeznaczone do powlekania z natryskiem dolnym i przystawką Wurstera

Rycina 31 przedstawia przekroje komory z natryskiem dolnym i przystawką Wurstera, wyposażonej w dystrybutor klasyczny (a) oraz wirowy (b).



Rycina 31. Porównanie budowy komory GPCG1 z dystrybutorem klasycznym (a) oraz wirowym (b).  
1 – dystrybutor powietrza, 2 – centrum dystrybutora wirowego, 3 – dysza, 4 – przystawka Wurstera, 5 – wirowy ruch rdzenia. Strzałkami zaznaczono przepływ powietrza [79][80]

Dzięki skośnym szczelinom, ułożonym promieniście wokół dyszy, nowy dystrybutor (SW) wprawia powlekane rdzenie (we wnętrzu przystawki Wurstera) w ruch wirowy. Kształt dystrybutora, przypominający spodek, zapewnia równomierne przemieszczanie rdzeni do jego centralnej części, co zapobiega gromadzeniu się ich przy ścianach komory i tworzeniu tzw. *martwych stref*, w których rdzenie nie biorą udziału w cyklu powlekania.

Minitabletki (MT2.0, MT2.5 oraz MT3.0) powlekano 10% mieszaniną *hypromelozy*, aż do osiągnięcia filmu o grubości 20  $\mu\text{m}$ , przy wsadzie 1000 g.

W trakcie prowadzonych eksperymentów przy użyciu dwóch dystrybutorów (CW oraz SW) stosowano następujące parametry procesu: temperaturę powietrza wlotowego - 55°C, ciśnienie atomizacji - 2,0 bar oraz prędkość dozowania mieszaniny - 5,0 g/min, natomiast prędkość powietrza wlotowego wynosiła 7,2 m/s lub 8,6 m/s, zgodnie z opisem zamieszczonym poniżej (Tabela 9). Dobór prędkości powietrza wlotowego oparto na symulacjach komputerowych opisanych w części **III.7. Symulacje komputerowe metodą CFD.**

Tabela 9. Warunki powlekania minitabletek i peletek w aparacie GPCG1

Dystrybutor	MT2.0	MT2.5	MT3.0
	Prędkość powietrza wlotowego [m/s]		
Klasyczny [CW]	7,2	7,2	7,2
	8,6	8,6	8,6
Wirowy [SW]	8,6	8,6	8,6

## 10. BADANIE DYNAMIKI RDZENI W APARACIE GPCG1

### 10.1. Czas cyrkulacji rdzeni

Powlekanie jest powtarzającym się procesem. W trakcie każdego przejścia rdzeni przez strefę powlekania, osadza się na nich pewna ilość materiału ( $x$ ), stąd całkowita ilość osadzonego materiału ( $mc$ ) zależy od liczby przejść przez strefę powlekania ( $N$ ), co przedstawiono w równaniu (18) [81].

$$mc = \sum_{i=1}^N x_i \quad (18)$$

Zarówno  $N$ , jak i  $x$  można opisać przy użyciu średniej i wariancji. Uzyskany współczynnik zmienności otoczki  $CV(mc)$  można uznać za sumę wariancji obu czynników zgodnie z równaniem (19).

$$CV(mc) = \frac{SD(mc)}{E(mc)} = \sqrt{\frac{V(x)}{[E(x)]^2[E(N)]} + \frac{V(N)}{[E(N)]^2}} \quad (19)$$

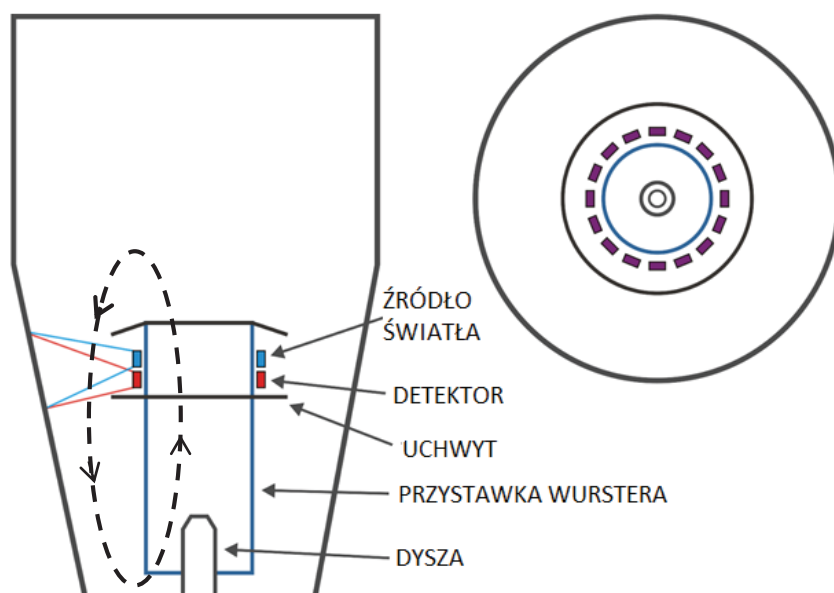
$E$  oznacza wartość oczekiwaną (lub średnią) wariancji, a jeśli  $V/E^2$  wyraża się jako  $CV^2$ , to równanie (18) ma następującą uproszczoną postać (20):

$$CV(mc) = \sqrt{\frac{[CV(x)]^2}{E(N)} + [CV(N)]^2} \quad (20)$$

Liczba przejść przez strefę powlekania ( $N$ ) może być również wyrażona, jako iloraz czasu koniecznego do pojedynczego przejścia przez strefę powlekania ( $t$ ) oraz całkowitego czasu powlekania ( $T$ ), tzn.  $E(N) = T / E(t)$ , stąd  $CV(N)$  można przedstawić również, jako zależność (21):

$$CV(mc) = \sqrt{\frac{V(x)E(t)}{[E(x)]^2T} + \frac{V(t)}{TE(t)}} \quad (21)$$

Pomiar czasu cyrkulacji pojedynczej minitabletki w komorze fluidalnej oparto na zjawisku fotoluminescencji (Rycina 32).



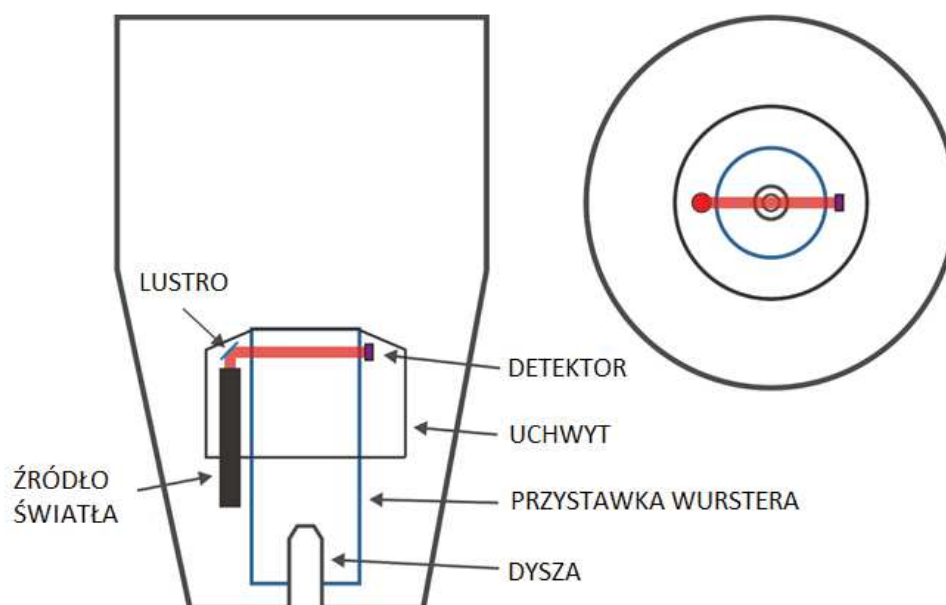
Rycina 32. Schemat aparatury do badania czasu cyrkulacji wraz z zaznaczonymi strzałkami kierunkiem ruchu analizowanych minitabletek

1000 g minitabletek z każdej serii (MT2.0, MT2.5, MT3.0) powleczono mieszaniną składającą się z: 8% *hypromelozy*, 1% PEG oraz 1,7% węgla, otrzymując film koloru czarnego. Jedną minitabletkę z każdej serii pomalowano fotoluminescencyjną farbą, tworząc znacznik. System do śledzenia znacznika umieszczono na zewnętrznej, górnej części przystawki Wurstera, z detektorami zwróconymi na zewnątrz. Częścią wzbudzającą układu była niebieska lampa LED, natomiast detektor składał się z fotodiody wrażliwej na czerwone światło. W celu wzmocnienia sygnału, część wzbudzająca została wyposażona w filtr światła niebieskiego, a detektor w filtr światła czerwonego. Specjalnie zaprojektowany wzmacniacz konwertował sygnał fotoelektryczny na napięcie, które następnie rejestrowano na zewnętrznym przetworniku analogowo-cyfrowym. Pomiar prowadzono przez 90 minut (5400 s). Minitabletki fluidyzowano przy określonych prędkościach powietrza wlotowego (Tabela 9). Dodatkowo, w celu symulacji warunków panujących w komorze podczas powlekania, złożę natryskiwano wodą oczyszczoną, uzyskując wilgotność powietrza wylotowego zbliżoną do 30%.

Poza eksperymentem bazującym na czasie 5400 s, dodatkowo wykonano symulację, opartą na rzeczywistym czasie powlekania (MT2.0 - 8735 s; MT2.5 - 7040 s; MT3.0 - 6282 s) oraz uśrednionym do 7200 s dla wszystkich MT. Różnice w czasie powlekania minitabletek spowodowane były ich średnicą, oraz ilością mieszaniny niezbędnej do otrzymania filmu o grubości 20  $\mu\text{m}$ .

## 10.2. Stopień wypełnienia przystawki Wurstera

W celu dodatkowego określenia dynamiki przebiegu procesu powlekania i stopnia wypełnienia strefy powlekania, zbadano przenikanie światła (transmitancja) w szklanej przystawce Wurstera. Rycina 33 przedstawia aparaturę wykorzystaną do analizy przenikania światła w komorze *GPCG1*.



Rycina 33. Schemat aparatury wykorzystanej do badania transmitancji w komorze *GPCG1* (widok boczny oraz widok z góry) [82]

Jako źródło światła wykorzystano laser o długości fali 650 nm, który umieszczono pionowo, wzdłuż przystawki Wurstera oraz fotodiodę o wymiarach 10 x 10 mm<sup>2</sup>. W skład aparatury (umieszczonej na szczycie przystawki Wurstera) wchodziło również lustro położone pod kątem 45°, które kierowało wiązkę światła na detektor. Podczas fluidyzowania rdzeni sygnał o częstotliwości 50 kHz zapisywany był przez 5 minut dzięki programowi (LabVIEW SignalExpress 2011) oraz dodatkowo przez 1 minutę po zatrzymaniu *GPCG1*, aby otrzymać również niezakłóconą transmitancję. W trakcie trwania eksperymentu, złoże natryskiwano wodą oczyszczoną, uzyskując wilgotność powietrza wylotowego zbliżoną do 30%, aby uzyskać warunki panujące w komorze podczas powlekania.



## 11. ANALIZA JAKOŚCI POWLEczONYCH RDZENI

### 11.1. Ocena wizualna

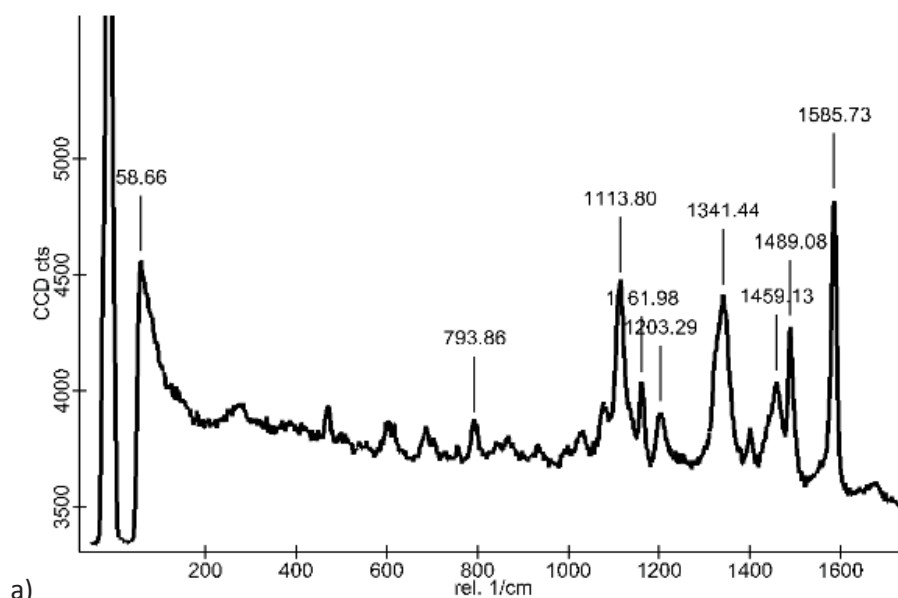
Powleczone minitabletki, tabletki i peletek poddawano ocenie wizualnej przy użyciu mikroskopu stereoskopowego (OPTA-TECH X2000). Oceniano barwę, połysk, brak przebarwień lub uszkodzeń oraz jednolitość uzyskanego filmu polimerowego.

### 11.2. Analiza Ramana

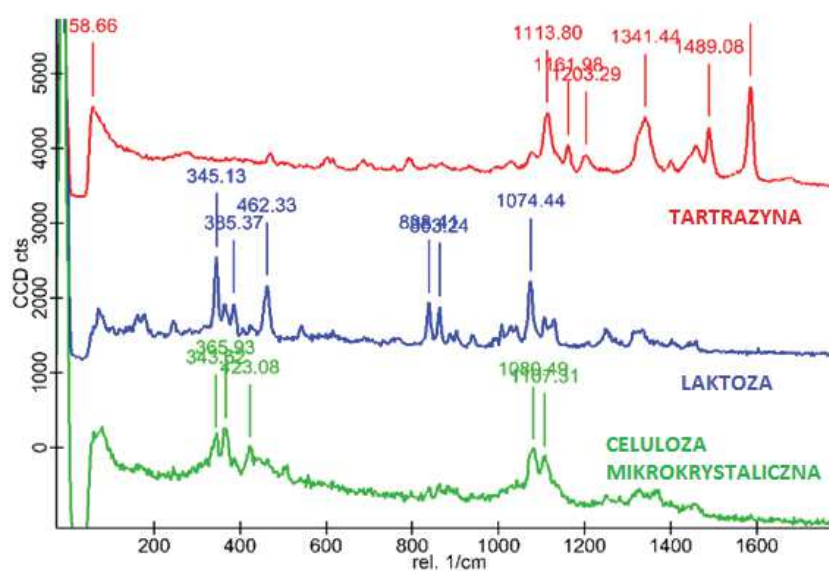
Połączenie spektroskopii Ramana z mikroskopią pozwala na uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących rozmieszczenia substancji leczniczej i pomocniczych w postaci leku (tworzenie map), a także jest użytecznym narzędziem wykorzystywanym podczas kontroli jakości [83]. Mapy tworzone są głównie w celu obrazowania rdzenia tabletki lub jej powleczonej powierzchni [84].

W zakładach farmaceutycznych Polpharma (Starogard Gdański), wykorzystując mikroskop ramanowski z funkcją mapowania (*WITec α300M*), wykonano mapy spektralne rozmieszczenia barwnika (*tartrazyna*) w otoczce minitabletek (MT2.0, MT2.5, MT3.0) oraz tabletek (T5.0), powleczonych mieszaniną *hypromelozy* (20 oraz 50  $\mu\text{m}$ ).

Pierwszym etapem było przygotowanie rdzeni. Przy pomocy skalpela wykonywano przekroje sześciu minitabletek i tabletek wzdłuż ich osi pionowej. Wykonano zdjęcia mikroskopowe (20x powiększenie) fragmentów charakteryzujących się gładką powierzchnią na granicy otoczka-rdzeń. Wybrane fragmenty przekrojów o maksymalnej wielkości (70x70  $\mu\text{m}$ ) poddawano działaniu lasera (długość fali 785 nm) i skanowaniu przy wielkości kroku 1  $\mu\text{m}$ . Maksymalny czas skanowania jednego miejsca wynosił 10 minut. Otrzymane skany oczyszczano z szumów. W oparciu o wzorcowe widmo *tartrazyny* (Rycina 34a) określano miejsca, w których znajduje się barwnik i generowano mapę rozmieszczenia w badanym obszarze. W przypadku występowania wątpliwości związanych z lokalizacją *tartrazyny* w próbce, dodatkowo analizowano obecność celulozy mikrokrystalicznej i laktozy (Rycina 34b). Ostatnim etapem było nałożenie otrzymanych map rozmieszczenia barwnika na zdjęcia mikroskopowe minitabletek i tabletek.



a)



b)

Rycina 34. Widmo spektralne Ramana dla tartrazyny (a) oraz widmo zbiorcze (b) tartrazyny, laktozy i celulozy mikrokrystalicznej

### 11.3. Analiza sitowa peletek

W celu wykrycia sklejonnych peletek, powleczone rdzenie poddawano analizie sitowej, opisanej w monografii 2.9.38 (FP X) i przedstawionej również w części dotyczącej badania masy tabletkowej (III.3.2.4. **Analiza sitowa**). Próbkę peletek o masie 100 g umieszczano na szczycie zestawu, składającego się z 3 sit o średnicy oczek 0,8, 1,0 i 1,25 mm, po czym wytrząsano przez 15 min (poziom II na skali wytrząsarki). Następnie sita ważono, obliczono masę każdej frakcji peletek ( $M_p$ ) i jej udział procentowy.

## 11.4. Jednolitość grubości

### 11.4.1. Analiza mikroskopowa

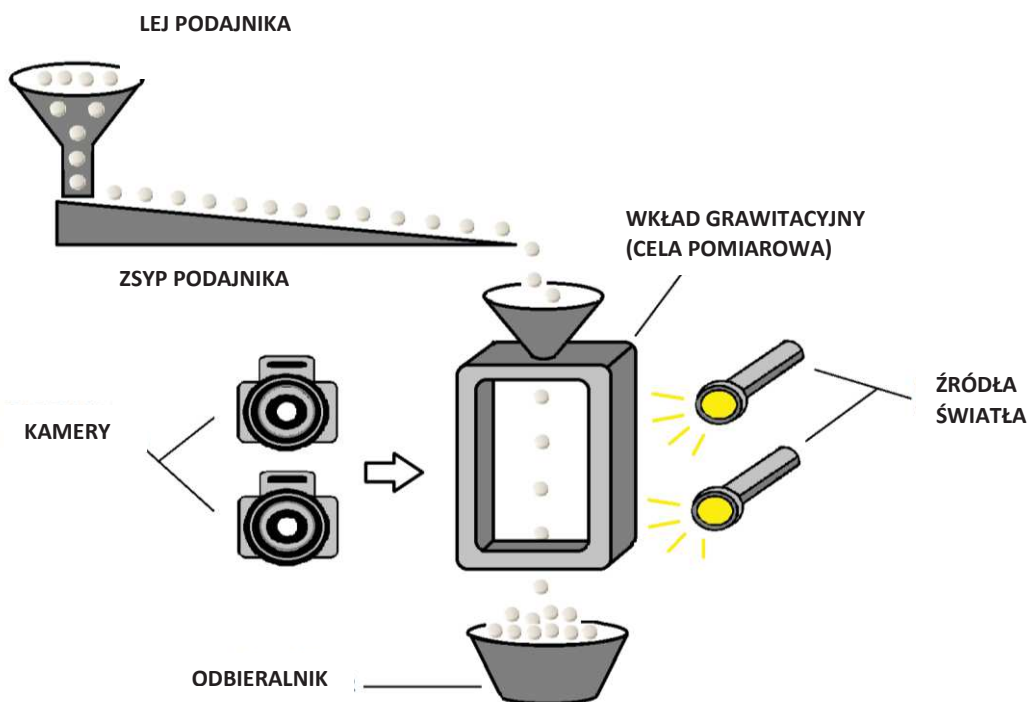
Analizie mikroskopowej poddano minitabletki, peletki oraz tabletki powlekane mieszaniną *Eudragit E* (w aparatach *Aircoater 025*, *4M8-Trix*, *Microlab*) oraz *hypromelozą* (*GPCG1*). Przed przystąpieniem do analizy mikroskopowej konieczne było przygotowanie preparatów. Przy pomocy skalpela wykonywano przekroje 10 minitabletek i tabletek z każdej serii. Peletki zatapiano w podgrzanej parafinie, a następnie zamrażano (temp.  $-40^{\circ}\text{C}$ , 20 min), po czym przy pomocy aparatu *kriotom* ścinano warstwami (co 30  $\mu\text{m}$ ). Otrzymane preparaty oglądano pod mikroskopem stereoskopowym *OPTA-TECH X2000* lub sił elektronowych *Phenom G2 pro*, a następnie wykonywano zdjęcia.

Grubość filmu 10 minitabletek i tabletek mierzono na krawędziach, ściankach bocznych oraz powierzchni górnej i dolnej, wykonując każdorazowo minimum 16 pomiarów, a w przypadku peletek przynajmniej 10. Obliczono średnią arytmetyczną [ $\mu\text{m}$ ] i odchylenie standardowe.

### 11.4.2. Aparat *Camsizer XT*

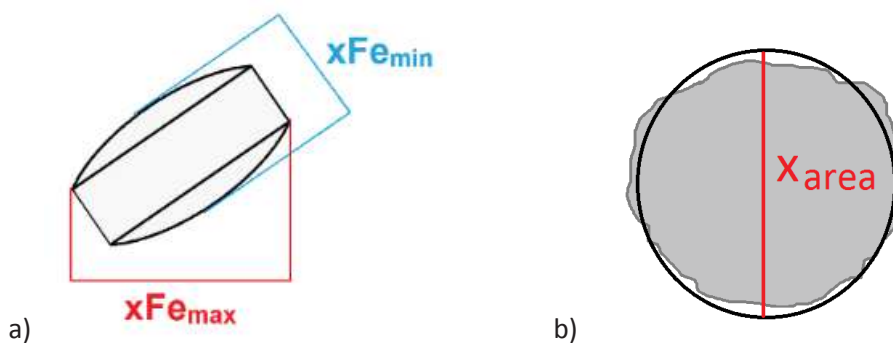
*Camsizer XT* jest aparatem umożliwiającym analizę wielkości i kształtu cząstek proszków, granulatów i zawiesin w zakresie 10  $\mu\text{m}$  - 3 mm (rozdzielczość 1  $\mu\text{m}$ ). Testy prowadzone przy zastosowaniu *Camsizer XT* są szybkie (max. 15 min) i nieinwazyjne. W przemyśle farmaceutycznym aparat może być wykorzystywany na etapie kontroli jakości, do wykrywania zanieczyszczeń stałych i aglomeratów [85]. Analizie z zastosowaniem *Camsizer XT* poddano rdzenie MT2.0, MT2.5, P0.7 niepowlekane oraz powlekane mieszaniną *Eudragit E* w aparacie *Microlab* (część III.9.3. **Aparat *Microlab* (*Oystar Huttlin*).**

Badania prowadzono przy użyciu przedstawionego poniżej (Rycina 35) modułu swobodnego opadania (*X-Fall*). Dzięki modułowi *X-Fall* analizowane rdzenie (próbki 20-30 ml) są transportowane (przy pomocy wibrującego podajnika) od lejka do celi pomiarowej, w której swobodnie opadają, tuż przed dwiema kamerami. Po zakończonej analizie próbki były zbierane w odbieralniku i analizowane po raz kolejny (trzykrotnie). Po zakończeniu badania stworzono wykres rozkładu wielkości cząstek i obliczono (22) średnią grubość filmu minitabletek i peletek [ $\mu\text{m}$ ].



Rycina 35. Schemat działania analizatora Camsizer XT [76]

Wielkość cząstek może być charakteryzowana różnymi metodami. Średnica *Fereta* ( $F_e$ ) to odległość pomiędzy dwiema równoległymi przyłożonymi do badanego obiektu, pozwalającymi wyznaczyć najmniejszy oraz największy wymiar, podobnie jak ma to miejsce podczas pomiarów suwmiarką. Średnice *Fereta* wykorzystano do określenia grubości filmu minitabletek (Rycina 36a).



Rycina 36. Pomiary  $F_{e_{min}}$  i  $F_{e_{max}}$  przedstawione dla modelu minitabletki (a) oraz  $x_{area}$  dla peletki (b)

$F_{e_{max}}$  jest to najdłuższy wymiar, który odpowiada przekątnej i pozwala zmierzyć grubość filmu na krawędziach minitabletki.  $F_{e_{min}}$  odpowiada najkrótszemu wymiarowi minitabletki, dzięki czemu można zmierzyć grubość filmu na powierzchniach górnych/dolnych minitabletek.

Średnica zastępcza jest natomiast średnicą kuli o objętości najbardziej zbliżonej do badanej cząstki [86]. W przypadku peletek (Rycina 36b) analizowanych w Camsizer XT, pomiar grubości filmu oparto na średnicy zastępczej ( $x_{area}$ ) niepowleczonych i powleczonych P0.7.

Grubość filmu (F) minitabletek i peletek obliczono korzystając ze wzoru (22):

$$F = (C-U)/2 \quad (22)$$

C -  $Fe_{min}$ ,  $Fe_{max}$  lub  $x_{area}$  minitabletek lub peletek powlekanych

U -  $Fe_{min}$ ,  $Fe_{max}$  lub  $x_{area}$  minitabletek lub peletek niepewlekanych

#### 11.4.3. Analiza przy zastosowaniu mikroskopii z automatyczną analizą obrazu

Szybka analiza wielkości i kształtu dużej liczby cząstek możliwa jest przy zastosowaniu mikroskopu *Leica*, wyposażonego w program do analizy obiektów *QWin Lite V2.3*. Pomiarom poddano przynajmniej 300 minitabletek (MT2.0, MT2.5) oraz peletek (P0.7) z każdej serii, niepewlekanych oraz powlekanych (w aparacie *Microlab*) mieszaniną *Eudragit E* (III.9.3. **Aparat *Microlab* (*Oystar Huttlin*)**). Wszystkie stykające się rdzenie, jak również minitabletki leżące inaczej niż przedstawia Rycina 36a były automatycznie odrzucane z analizy. W przypadku minitabletek mierzono  $Fe_{max}$  oraz  $Fe_{min}$ , natomiast pomiary peletek opierano na podstawie  $Fe_{max}$ . Grubość filmu obliczono posługując się wzorem (22).

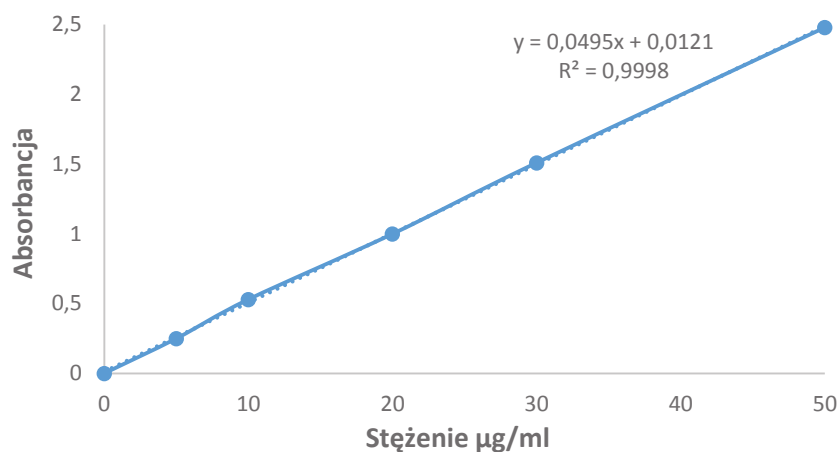
#### 11.4.4. Analiza spektrofotometryczna

Dzięki dodatkowi barwnika (*tartrazyna*) do mieszaniny powlekającej, możliwa jest analiza średniej grubości filmu metodą spektrofotometryczną *UV-Vis* [80]. Znając powierzchnię rdzeni ( $P_{rdz}$ ), gęstość ( $\rho_{ot}$ ) oraz ilość zużytej mieszaniny powlekającej ( $m_{ot}$ ), można wyznaczyć (23) teoretyczną grubość otoczki ( $F_{teor}$ ).

$$F_{teor} = \frac{m_{ot}}{\rho_{ot} \times P_{rdz}} \quad (23)$$

Odpowiedź, jaką pod wpływem *UV-Vis* daje roztwór barwnika, pozwala na doświadczalne wyznaczenie średniej grubości filmu na podstawie stężenia *tartrazyny* w każdej z badanych jednostek.

Analizie spektrofotometrycznej poddano 100 minitabletek z 9 serii (MT2.0, MT2.5, MT3.0) powlekanych mieszaniną *hypromelozy* z barwnikiem (*tartrazyna*) w aparacie *GPCG1* (rozdział III.9.4. **Aparat *GPCG1* (*Glatt*)**). Każdą minitabletkę umieszczano w 4,5 ml buforu fosforanowego o pH 6,5, a po jej rozpadzie, zawiesinę wirowano (*Sorvall WX 100*; 15 min, 3500 obr/min) i sączono (filtry strzykawkowe 0,45  $\mu\text{m}$ ). Otrzymany roztwór analizowano spektrofotometrycznie (*Agilent 8453*) przy długości fali 425 nm. Krzywą wzorcową *tartrazyny* (Rycina 37) wykonano w zakresie 5-50  $\mu\text{g/ml}$ , stosując jako rozpuszczalnik bufor fosforanowy pH 6,5.



Rycina 37. Krzywa kalibracji i równanie regresji dla tartrazyny w buforze fosforanowym pH 6,5

### 11.5. Barwa

Kolor postaci leku jest istotny dla zapewnienia bezpieczeństwa terapii (rozpoznawanie leków przez pacjenta, farmaceutę, lekarza), kreowania marki (marketing), oceny stabilności. Analiza barwy powleczonych rdzeni jest istotnym elementem kontroli jakości, a różne zabarwienie jednostek z tej samej serii lub między seriami, może świadczyć o problemach z jakością rdzeni, mieszaniny powlekającej lub parametrów procesowych, jak i warunków przechowywania [87].

Kolor opisać można używając trzech składowych takich jak: barwa, jej jasność oraz nasycenie. Jednym ze sposobów scharakteryzowania barwy jest skala kołowa (*hue*), składająca się z pierwszo- oraz drugorzędowych barw, w której kolor wyrażony jest w stopniach [ $^{\circ}$ H] [88].

W trakcie prowadzonych badań do analizy barwy wykorzystano metodę skanowania (*Epson*), badając każdorazowo minimum 1000 minitabletek z 9 serii powleczonych mieszaniną *hypromelozy* w aparacie *GPCG1*, zgodnie z metodyką opisaną w części **III.9.4. Aparat GPCG1 (Glatt)**. Podczas każdego testu minitabletki układano horyzontalnie w centralnej części urządzenia (72 x 297 mm<sup>2</sup>) i skanowano przy otwartej pokrywie, otrzymując skany o wysokiej rozdzielczości (600 dpi) z 48-bitową głębią kolorów. Wszystkie opcje autokorekty zostały wyłączone. Następnie skany analizowano za pomocą programu OpenCV C++ (stworzonego na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Ljubljanie), wykrywającego pojedyncze minitabletki i analizującego ich barwę. Wszystkie rdzenie stykające się ze sobą lub leżące na ścianie bocznej były automatycznie wykluczane z badań. Analiza koloru opierała się na skali *hue*. Dla każdej z minitabletek wyznaczano średnią *hue* dla obszaru odpowiadającego powierzchni 3x3 piksele (127x127 µm<sup>2</sup>).

Sprawdzono również istnienie korelacji pomiędzy pomiarami spektroskopowymi grubości filmu oraz analizą barwy w skali *hue*. W tym celu posłużono się wartością *IQR* (zakres między kwartylami) podzieloną przez medianę wartości *hue*, co można również wyrazić, jako percentyle  $(H_{75} - H_{25})/H_{50}$ .

## **11.6. Twardość**

W ramach analizy jakości minitabletek powleczonych *hypromelozą* w aparacie *GPCG1* (**III.9.4. Aparat GPCG1 (Glatt)** przy użyciu analizatora tekstury *TA.XT Plus*, wyposażonego w cylindryczną sondę o średnicy 6 mm, badano twardość 100 jednostek z każdej serii. Podczas badania powleczonych minitabletek, wykorzystano metodykę opisaną w rozdziale **III.3.4.2. Twardość**.

## IV. WYNIKI

### 1. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE NIEPOWLEKANYCH MINITABLETEK PLACEBO

Mieszanki proszków (P1-P4), o składzie podanym w rozdziale III.3.1. Skład masy tabletkowej (Tabela 3), przeznaczono do tabletkowania bezpośredniego. Mieszanki zostały poddane analizie, w celu wyboru najlepszych właściwości, umożliwiających tabletkowanie (część III.3.2. Analiza masy tabletkowej). Tabela 10 zawiera wyniki przeprowadzonych analiz, opisujące właściwości fizyczne mas tabletkowych. Dodatkowo Rycina 38 przedstawia analizę sitową mieszanin P1-P4.

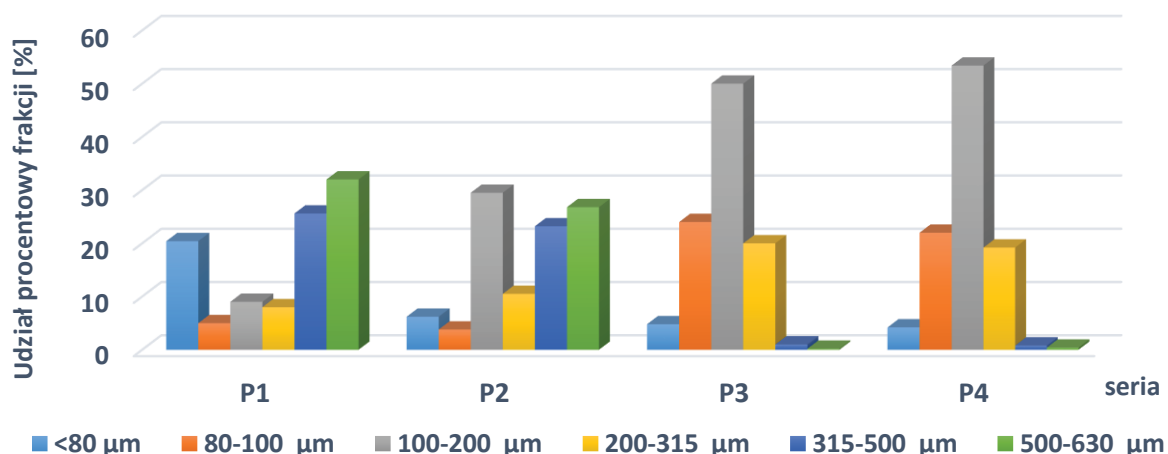
Tabela 10. Właściwości mas tabletkowych P1-P4

Właściwości	P1	P2	P3	P4
Strata masy po suszeniu [%]	3,79	3,82	2,98	1,98
Gęstość nasypowa [g/ml]	0,42	0,45	0,51	0,56
Gęstość po ubiciu [g/ml]	0,58	0,58	0,64	0,66
Wskaźnik zagęszczalności [%]	27,11	23,2	18,37	15,9
Współczynnik Hausnera	1,37	1,30	1,22	1,20
Czas zsypywania [s]	-	20	11	9
Płynięcie proszku*	Słabe	Dostateczne	Dość dobre	Dość dobre

\*wg monografii 2.9.36 FP X

Wszystkie przygotowane masy proszkowe charakteryzowały się niską zawartością wilgoci (< 4%). Masa tabletkowa P1 zatrzymywała się w lejku podczas badania. Dzięki dodatkowi 0,25% Aerosil, wyraźnie poprawiły się właściwości zsypane P2-P4, a najkrótszym czasem zsypywania (około 10 s) charakteryzowały się masy P3 oraz P4. Niskie wartości wskaźnika zagęszczalności oraz Hausnera potwierdzają dobre właściwości zsypane mas P3 oraz P4, a zgodnie z monografią 2.9.36 (FP X) można je określić mianem „dość dobre”, co w przypadku proszkowych mas tabletkowych umożliwia rozpoczęcie procesu tabletkowania.



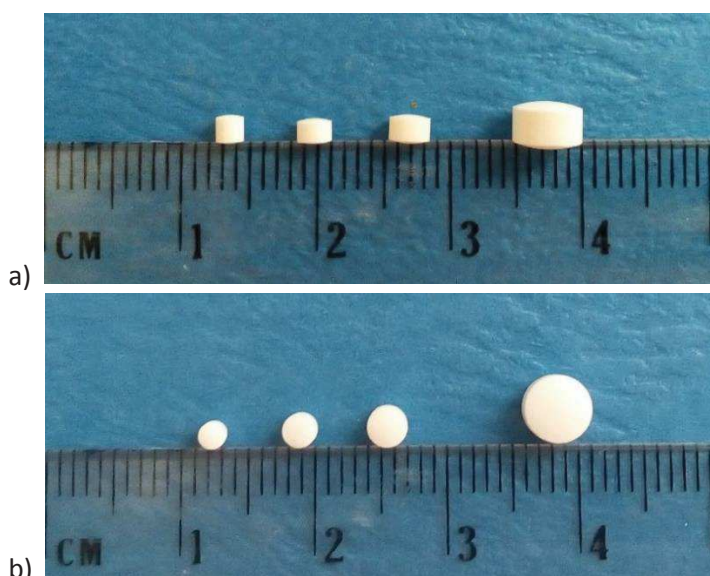


Rycina 38. Wyniki analizy sitowej formulacji placebo P1-P4

Mieszanki proszków P3 oraz P4 wyróżniały się wysokim udziałem (ok. 50%) cząstek o wielkości 100-200  $\mu\text{m}$  i niemal całkowitym brakiem cząstek większych niż 315  $\mu\text{m}$ . Masa P2 charakteryzowała się zbliżonymi udziałami (20-30%) cząstek z zakresów 100-200  $\mu\text{m}$  oraz 315-630  $\mu\text{m}$ . W masie proszkowej P1 dominowały cząstki o wielkości 315-630  $\mu\text{m}$ , a dodatkowo masa ta wyróżniała się wysoką zawartością najmniejszych cząstek (<80  $\mu\text{m}$ ).

Ze względu na najlepsze właściwości zsypane do procesu tabletkowania wybrano formułacje P3 oraz P4. Bardzo krótki czas rozpadu minitabletek wykonanych z masy P4 (ok. 20 s), stwarzał ryzyko uszkodzenia lub rozpadu rdzeni podczas powlekania (szczególnie w początkowej fazie natryskiwania mieszaniną powlekającą), stąd do dalszych badań przeznaczono masę P3.

Przy użyciu tabletkarki rotacyjnej oraz parametrów opisanych w części **III.3.3. Tabletkowanie**, z masy P3 otrzymano minitabletki o średnicach 2,0 mm, 2,5 mm i 3,0 mm oraz tabletki o średnicy 5 mm (Rycina 39).



Rycina 39. Minitabletki i tabletki niepowlekanie: widok z boku (a) oraz z góry (b) na tle skali

W trakcie produkcji minitabletek i tabletek nie zauważono problemów w postaci „wieczkowania”, czyli rozwarstwienia rdzeni lub przyklejania masy do stempli, bez względu na zastosowaną wielkość oraz typ stempli, wielokrotnych czy też jednokrotnych. Rdzenie były gładkie, błyszczące, miały ostre krawędzie i jednolitą powierzchnię.

Otrzymane rdzenie placebo analizowano zgodnie z metodyką przedstawioną w części pt. **III.3.4. Badanie właściwości fizycznych minitabletek i tabletek**. Tabela 11 przedstawia wyniki analizy minitabletek i tabletek.

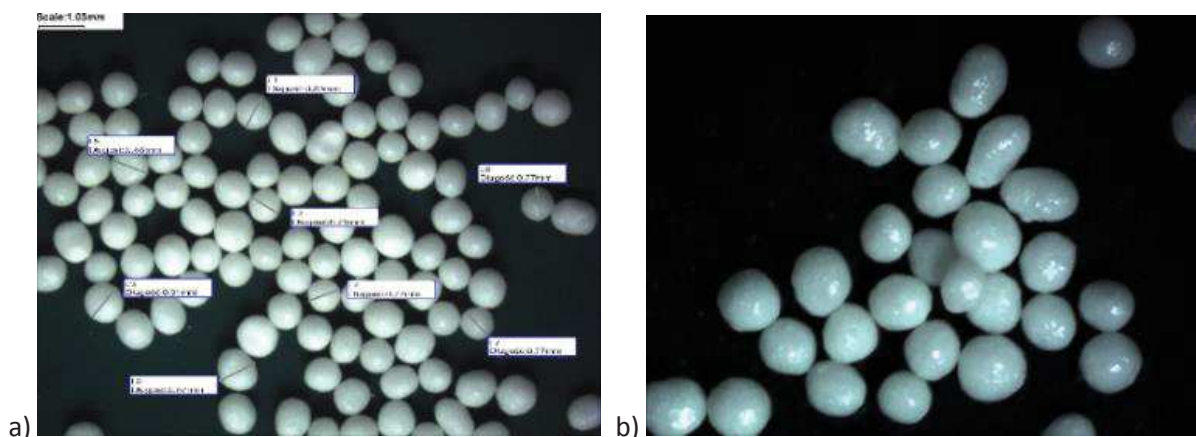
Tabela 11. Właściwości fizyczne niepowlekanych minitabletek i tabletek placebo

Parametry	MT2.0	MT2.5	MT3.0	T5.0
Średnica [mm]	2,0	2,5	3,0	5,0
Wysokość [mm]	2,02 ( $\pm 0,8\%$ )	1,82 ( $\pm 1,0\%$ )	2,21 ( $\pm 0,5\%$ )	3,5 ( $\pm 1,2\%$ )
Powierzchnia [mm <sup>2</sup> ]	15,95 ( $\pm 2,3\%$ )	18,84 ( $\pm 2,5\%$ )	28,73 ( $\pm 1,6\%$ )	92,6 ( $\pm 3,3\%$ )
Jednolitość masy [mg]	7,97 ( $\pm 1,3\%$ )	11,68 ( $\pm 1,3\%$ )	19,96 ( $\pm 0,8\%$ )	80,6 ( $\pm 2,4\%$ )
Twardość [N]	13,3 ( $\pm 15,2\%$ )	22,1 ( $\pm 12,3\%$ )	28,3 ( $\pm 8,9\%$ )	64,0 ( $\pm 5,3\%$ )
Współczynnik twardości	1,89	2,86	2,55	2,36
Ścieralność [%]	0,30	0,21	0,15	0,30
Czas rozpadu [s]	40 ( $\pm 5s$ )	60 ( $\pm 10s$ )	40 ( $\pm 5s$ )	36 ( $\pm 4s$ )

Otrzymane minitabletki charakteryzowały się jednolitą masą z odchyleniami mniejszymi niż 1,5%, a w przypadku tabletek nieprzekraczającymi 3%. W trakcie badań potwierdzono zależność pomiędzy twardością a średnicą, gdzie najniższą twardość wykazały rdzenie o średnicy 2,0 mm, a najwyższą 5,0 mm. Analizator tekstury wykorzystany do badania minitabletek charakteryzuje się wyższą czułością pomiaru (0,1 N) w porównaniu z twardościomierzem (1 N) stosowanym do analizowania tabletek. Otrzymane wartości współczynnika twardości minitabletek i tabletek mieszczą się w zakresie 1,89-2,86, pomimo stosowania różnego jednostkowego ciśnienia kompresji (Tabela 4) podczas tabletkowania przy zastosowaniu stempli pojedynczych - MT2.5 (244 MPa) i T5.0 (254 MPa) oraz wielokrotnych - MT2.0 (350 MPa) i MT3.0 (283 MPa). Współczynnik twardości T5.0 jest najbardziej zbliżony do wartości otrzymanych dla MT3.0. Ścieralność otrzymanych rdzeni była dużo niższa niż wymagania farmakopealne i nie przekraczała 0,30%, co w połączeniu z wynikami twardości świadczy o wysokiej wytrzymałości mechanicznej sporządzonych minitabletek i tabletek. Czas rozpadu był krótki dla wszystkich otrzymanych rdzeni i nie przekraczał 1 minuty.

## 2. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE NIEPOWLEKANYCH PELETEK PLACEBO

Peletki placebo (P1.0), przygotowane metodą ekstruzji i sferonizacji (III.4.1. **Otrzymywanie peletek**), jak i peletki celulozowe (P0.7) poddano analizie. Rycina 40 prezentuje zdjęcia mikroskopowe P0.7 (a) oraz P1.0 (b).



Rycina 40. Niepowlekane peletki celulozowe P0.7 (a) oraz celulozowo-laktozowe P1.0 (b)

Peletki analizowano zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale III.4.2. **Badanie właściwości fizycznych peletek** Otrzymane wyniki zawiera Tabela 12.

Tabela 12. Porównanie właściwości niepowlekanych peletek placebo P0.7 oraz P1.0

Parametry	P0.7	P1.0
Średnica [mm]	0,7-0,8	1,0-1,25
Masa [mg]	0,37 ( $\pm 13\%$ )	0,45 ( $\pm 30\%$ )
Powierzchnia [mm <sup>3</sup> ]	1,54 – 2,01	3,14 – 4,91
Sferyczność	0,91	0,87
Twardość [N]	12,5 ( $\pm 15,8\%$ )	9,8 ( $\pm 11,0\%$ )
Zawartość wilgoci [%]	5,0	5,5

Peletki P0.7 charakteryzowały się większą jednolitością masy w porównaniu z serią P1.0, których odchylenie standardowe wynosiło 30%. Jest to najprawdopodobniej spowodowane węższym zakresem średnicy P0.7 w porównaniu z P1.0. Handlowe peletki miały nie tylko lepszą sferyczność, ale również większą wytrzymałość na zgniatanie. W obu typach peletek zawartość wilgoci była podobna.

### 3. MINIMALNA PRĘDKOŚĆ FLUIDYZACJI

Minimalną prędkość fluidyzacji ( $u_{mf}$ ) peletek P0.7 i P1.0 oraz minitabletek MT2.0 i MT2.5 wyznaczono zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale III.5. *Badanie minimalnej prędkości fluidyzacji*. Wyniki badań zawiera Tabela 13.

Tabela 13. Charakterystyka badanych rdzeni i złoża

Parametry	P0.7	P1.0	MT2.0	MT2.5
<b>Rdzenie</b>				
Gęstość [kg/m <sup>3</sup> ]	1400	1346	1304	1340
Średnica zastępcza [mm]	0,75	1,14	2,12	2,52
Czynnik kształtu	0,91	0,87	0,86	0,80
<b>Złoże</b>				
Porowatość złoża nieruchomego	0,421	0,366	0,356	0,341
Porowatość złoża w $u_{mf}$	0,439	0,397	0,362	0,351

Podobną gęstość posiadały rdzenie P1.0 oraz MT2.5, największą P0.7, natomiast najmniejszą MT2.0. Warto zauważyć, że czynnik kształtu w przypadku P1.0 oraz MT2.0 jest zbliżony. P0.7 swoim kształtem najbardziej przypominały kulę, podczas gdy MT2.5 najmniej. Złoże utworzone przez P0.7 charakteryzowało się największą porowatością (przed oraz w trakcie  $u_{mf}$ ), natomiast najmniej porowate złoże utworzyły minitabletki.

Liczby podobieństwa (kryterialne) są wartościami bezwymiarowymi, stosowanymi do opisu układów modelowych oraz rzeczywistych, takich jak ruch cząstek w medium (np. powietrze, woda). Liczba *Archimedes*a przedstawia stosunek sił wyporu do sił tarcia wewnętrznego, natomiast *Reynoldsa* pozwala opisać stosunek sił bezwładności do sił lepkości podczas ruchu gazów lub cieczy. Tabela 14 przedstawia wartości liczb *Ar* i *Re* na początku fluidyzacji oraz ich zależność opartą na równaniu (14) opisanym w rozdziale pt. III.5. *Badanie minimalnej prędkości fluidyzacji* [71].

Tabela 14. Wyznaczona zależność liczb *Ar* i *Re* na początku fluidyzacji

Rdzenie	<i>Re</i>	<i>Ar</i> = <i>f</i> ( <i>Re</i> )
P0.7	17,1	$23076 = 20,7 Re^2 + 994,6 Re$
P1.0	32,9	$77888 = 27,9 Re^2 + 1445,6 Re$
MT2.0	90,5	$485280 = 36,9 Re^2 + 2019 Re$
MT2.5	118,1	$830000 = 40,5 Re^2 + 2253,5 Re$

Niskie wartości sił *Reynoldsa* wskazują, że na minitabletki i peletki fluidyzowane w powietrzu w większej mierze działają siły lepkości niż inercji, co jest spowodowane ich małymi wymiarami oraz niskimi prędkościami. Wartości liczby *Reynoldsa* mieszczące się w zakresie  $10 \leq Re \leq 200$  potwierdzają przynależność badanych rdzeni do II grupy, zgodnie z klasyfikacją stworzoną przez Saxena i Ganzha [71]. Grupa II, w oparciu o wartości *Re* oraz *Ar*, może być podzielona na dwie kategorie:

- IIA - dla  $10 \leq Re \leq 40$  oraz  $21700 \leq Ar \leq 130000$ ,
- IIB - dla  $40 \leq Re \leq 200$  oraz  $130000 \leq Ar \leq 1,6 \times 10^6$ .

Badane peletki należą do grupy IIA, dla której warstwa powietrza otaczająca cząstki przechodzi z laminarnej w turbulentną, natomiast minitabletki należą już do grupy IIB, co świadczy o turbulentnym ruchu powietrza.

Równanie (12) opisane w części III.5. **Badanie minimalnej prędkości fluidyzacji** posłużyło do obliczenia minimalnej prędkości fluidyzacji  $u_{mf}^{calc}$ , która następnie została porównana z wartościami eksperymentalnymi  $u_{mf}^{exp}$  dla złoża o wysokości 10 cm. Tabela 15 prezentuje otrzymane wyniki.

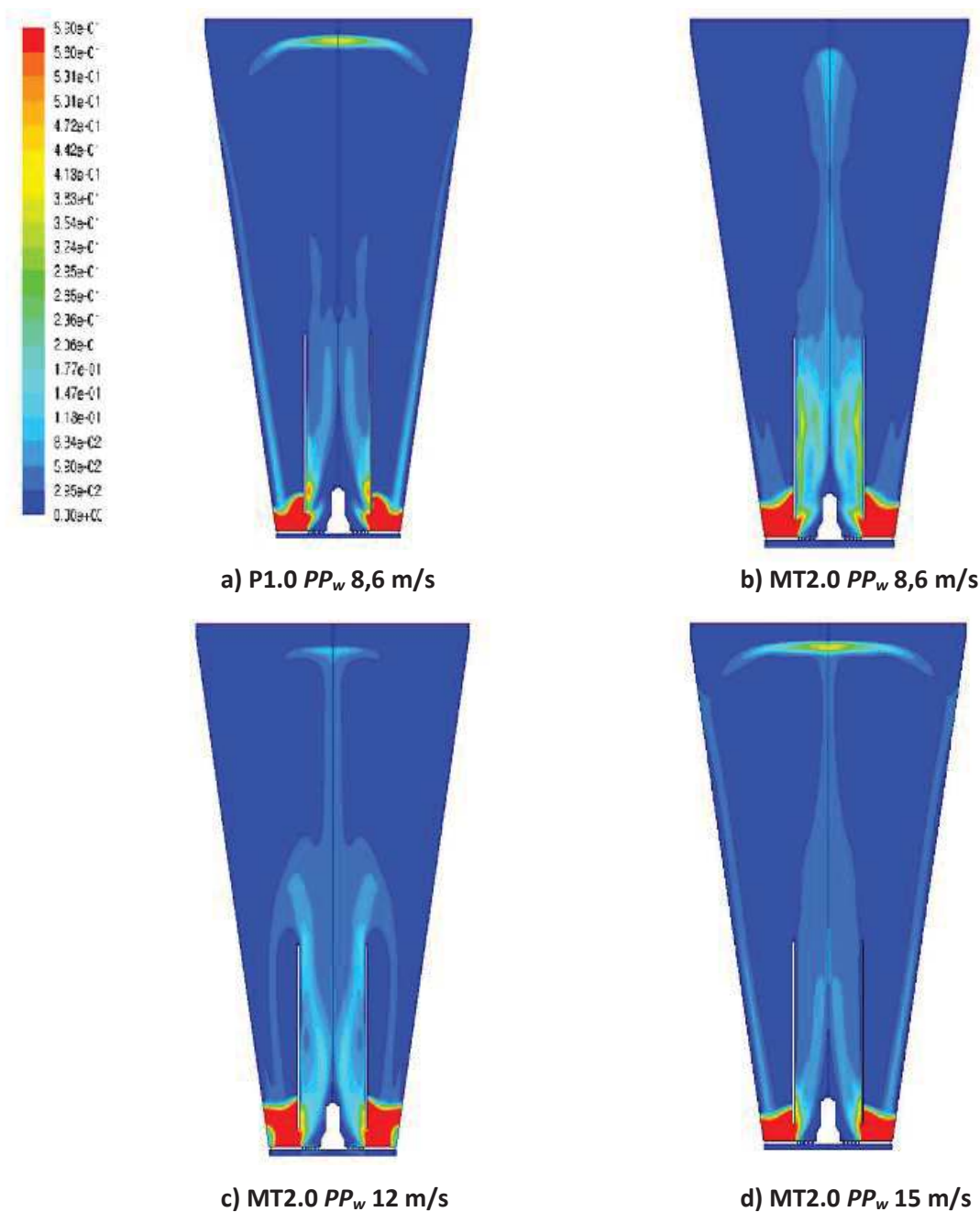
Tabela 15. Teoretyczna i eksperymentalna wartość minimalnej prędkości fluidyzacji

Rdzenie	$u_{mf}^{exp}$ [m/s]	$u_{mf}^{calc}$ [m/s]	$\frac{u_{mf}^{calc} - u_{mf}^{exp}}{u_{mf}^{exp}} 100\%$
P0.7	0,304	0,318	4,6
P1.0	0,370	0,403	8,9
MT2.0	0,540	0,596	10,4
MT2.5	0,625	0,699	11,8

Najniższą wartość minimalnej prędkości fluidyzacji (wyznaczonej eksperymentalnie oraz obliczonej) odnotowano dla P0.7. Wraz ze wzrostem średnicy, rośnie  $u_{mf}$  kolejnych badanych rdzeni, osiągając najwyższą wartość dla MT2.5. W przypadku minitabletek różnice między wartościami  $u_{mf}$  eksperymentalnymi i obliczonymi są wyraźnie większe, co najprawdopodobniej jest spowodowane geometrią rdzeni, jednak różnice są mniejsze niż 12%, co wskazuje, że metoda obliczeniowa również może być stosowana w celu optymalizacji tworzenia złoża fluidalnego, nawet dla większych rdzeni. Badanie prowadzone dla większej ilości rdzeni (złoże o wysokości 15 cm) nie wpłynęło na zmianę otrzymanych wartości  $u_{mf}$ . Znajomość  $u_{mf}$  była pomocna podczas tworzenia symulacji komputerowych ruchu rdzeni w komorze, których wyniki opisane są w następnym rozdziale.

#### 4. SYMULACJE KOMPUTEROWE METODĄ CFD

Wykorzystując metodę *obliczeniowej dynamiki płynów (CFD)*, opisaną w rozdziale III.7. *Symulacje komputerowe metodą CFD*, przeprowadzono trwające 10 s symulacje komputerowe ruchu peletek P1.0 oraz minitabletek MT2.0. Rycina 41 przedstawia ułamek objętościowy ciał stałych (P1.0 oraz MT2.0) w komorze GPCG1 w trakcie fluidyzacji powietrzem o różnej prędkości powietrza wlotowego ( $PP_w$  - 8,6 m/s, 12 m/s oraz 15 m/s), zarejestrowany w ostatniej sekundzie symulacji.



Rycina 41. Wizualizacja ułamka objętościowego w ostatniej sekundzie (10 s) symulacji ruchu rdzeni w GPCG1 przy różnych prędkościach powietrza wlotowego: P1.0 przy  $PP_w$  8,6 m/s (a) i MT2.0 przy  $PP_w$  8,6 m/s (b), 12 m/s (c) oraz 15 m/s (d)

Na rycinie kolorem granatowym oznaczone jest powietrze, natomiast gama kolorów od błękitu do czerwieni oznacza różny stopień zagęszczenia peletek lub minitabletek w komorze. Ruch peletek w komorze przy  $PP_w$  8,6 m/s (Rycina 41a) jest regularny, brak jest widocznego zapadania się złoża, czy też tworzenia złogów w przystawce Wurstera. Oznaką regularnego ruchu peletek jest uchwycony na rycinie moment, w którym rdzenie wyrzucone w górę przez fluidyzujące powietrze wlotowe zaczynają opadać, tworząc w górnej części komory strukturę przypominającą parasol. Ta sama prędkość powietrza wlotowego testowana była w przypadku minitabletek. Jak pokazuje Rycina 41b,  $PP_w$  8,6 m/s pozwala na fluidyzację MT2.0, jednak może okazać się niewystarczająca do zapewnienia regularnej cyrkulacji minitabletek. Symulacja wskazuje, że nie wszystkie minitabletki są wyrzucane z przystawki Wurstera i część z nich gromadzi się przy ściankach oraz dyszy, co w trakcie powlekania może doprowadzić do sklejania się rdzeni lub nawet zatkania dyszy. Zwiększenie  $PP_w$  do 12 m/s (Rycina 41c) zmniejszyło zagęszczenie minitabletek w przystawce. Fluidyzujące złożo minitabletek tworzy początkowo strukturę fontanny, przechodzącą następnie w wyraźny „parasol” przy zwiększeniu  $PP_w$  do 15 m/s (Rycina 41d).

Symulacje komputerowe, poza obrazowym przedstawieniem zachowania się rdzeni w komorze, pozwoliły również na sprawdzenie wartości ułamka objętościowego oraz prędkości osiowej, mierzonych na szczycie przystawki Wurstera (Tabela 16).

Tabela 16. Ułamek objętościowy P1.0 i MT2.0 oraz ich prędkość osiowa podczas symulacji

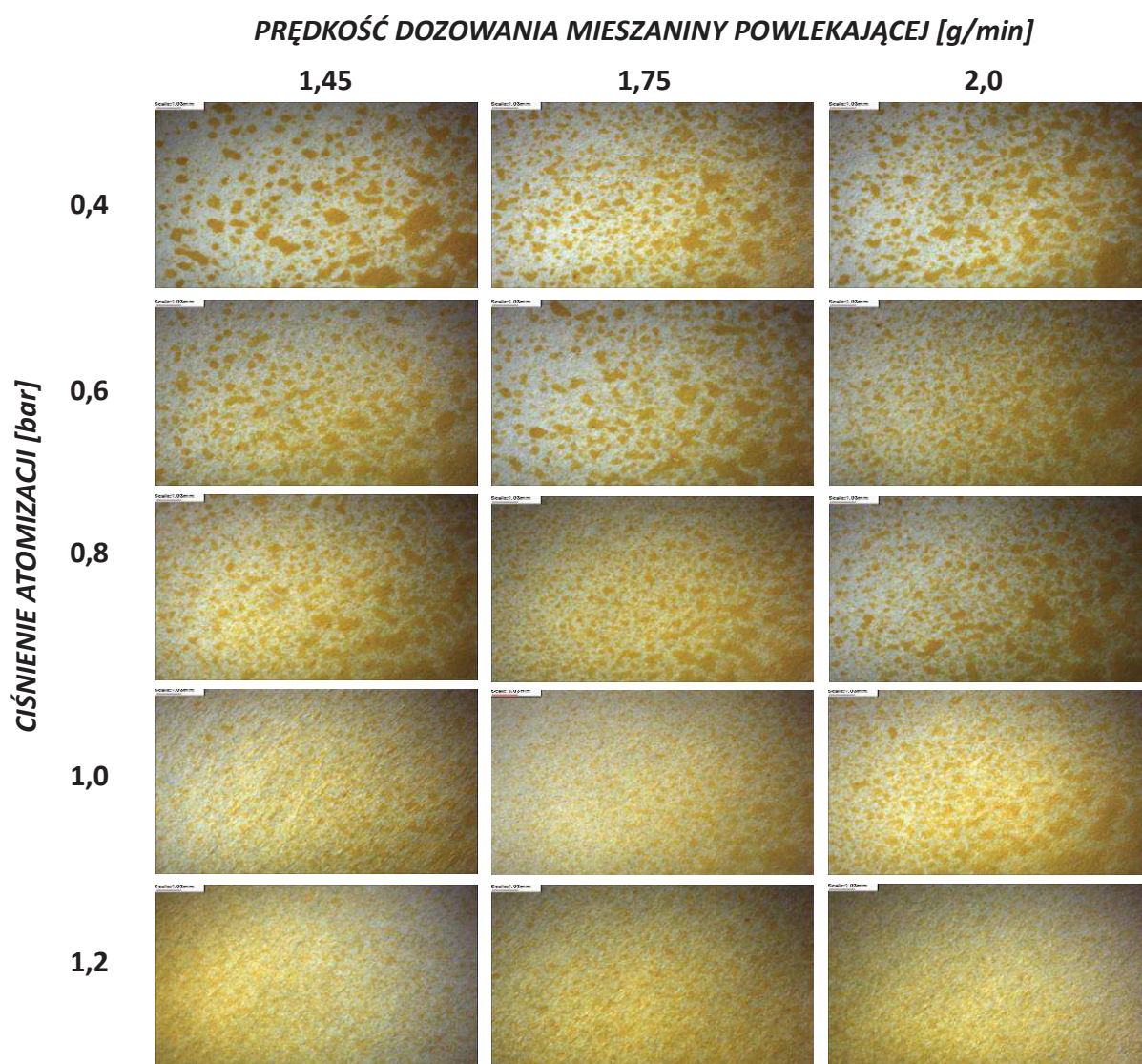
Rdzenie	$PP_w$ [m/s]	Ułamek objętościowy	Prędkość osiowa rdzeni [m/s]
<b>P1.0</b>	8,6	3,5 ( $\pm 11,5\%$ )	2,73 ( $\pm 8,1\%$ )
<b>MT2.0</b>	8,6	8,95 ( $\pm 28,8\%$ )	1,35 ( $\pm 14,3\%$ )
	12,0	6,7 ( $\pm 3,3\%$ )	1,79 ( $\pm 1,1\%$ )
	15,0	3,9 ( $\pm 2,7\%$ )	2,75 ( $\pm 1,3\%$ )

Największą wartość ułamka objętościowego odnotowano dla MT2.0 fluidyzowanych przy  $PP_w$  8,6 m/s. Duże odchylenia standardowe sugerują, że w przystawce nieregularnie pojawiają się duże ilości MT2.0, co może prowadzić do nierównomiernego powlekania, sklejania rdzeni, zatykania dyszy oraz ostatecznie zapadnięcia złoża fluidalnego. Warunki powlekania MT2.0 przy  $PP_w$  8,6 m/s, testowane podczas prowadzenia symulacji komputerowej, zostały sprawdzone również w trakcie rzeczywistych powlekań, a wyniki przedstawiono w rozdziale **IV.6. Dynamika minitabletek w komorze GPCG1**. Do uzyskania przez MT2.0 wartości ułamka objętościowego i prędkości osiowej podobnych do P1.0, zgodnie z symulacją, konieczne byłoby powlekanie przy  $PP_w$  15 m/s, jednak tak wysokie wartości grożą uszkodzeniem minitabletek, stąd obiecującą i bezpieczniejszą opcją jest powlekanie przy  $PP_w$  nie większej niż 12 m/s.

## 5. POWLEKANIE MINITABLETEK, TABLETEK I PELETEK

### 5.1. Dobór parametrów w aparatach 4M8-Trix oraz Aircoater

Dobór optymalnych parametrów, które mogą być wykorzystane do powlekania minitabletek, peletek i tabletek w aparatach 4M8-Trix oraz Aircoater, opisano w części III.6. **Planowanie eksperymentu**. Pierwszym etapem był wybór ciśnienia i prędkości dozowania mieszaniny powlekającej. Test dyszy, polegający na natrykiwaniu kartki papieru mieszaniną powlekającą (część III.9.1 **Aparat 4M8-Trix (Procept)**) pozwolił na wizualną ocenę wielkości oraz rozkładu kropli mieszaniny powlekającej (Rycina 42).



Rycina 42. Zdjęcia efektów natrykiwania kartki mieszaniną powlekającą przy zastosowaniu prędkości dozowania 1,45-2 g/min oraz ciśnienia atomizacji 0,4-1,2 bar

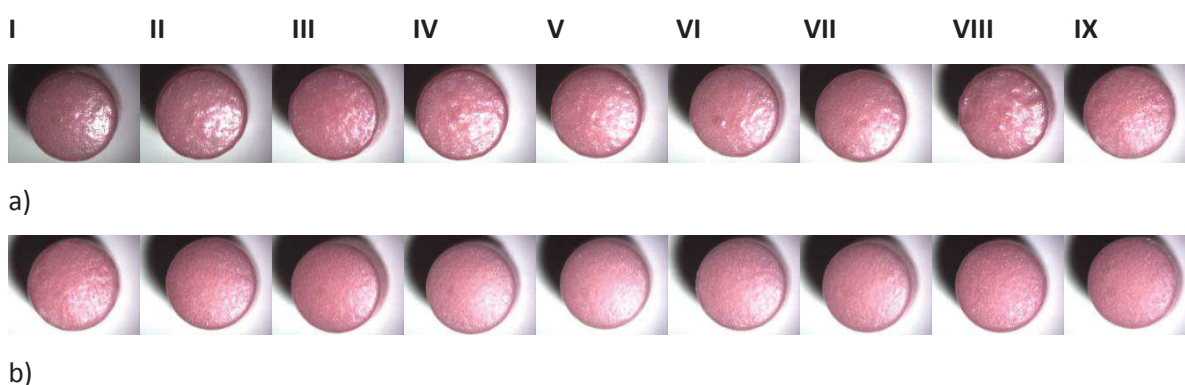
Największy wpływ na wielkość kropli ma ciśnienie atomizacji. Duże i nieregularne krople otrzymano dla najniższego testowanego ciśnienia (0,4 bar), bez względu na prędkość dozowania,



co wiąże się z ryzykiem otrzymania niejednorodnego filmu. Wraz ze zwiększaniem ciśnienia, zmniejsza się średnica kropeł: najmniejsze i niemal całkowicie stapiające się z tłem otrzymano przy zastosowaniu ciśnienia 1,2 bar, co może grozić wysychaniem kropli polimeru, jeszcze przed osiągnięciem powierzchni rdzeni, stąd przy powlekaniach posługiwano się ciśnieniem atomizacji jedynie z zakresu 0,6-1,0 bar.

Badanie minimalnej prędkości fluidyzacji (wyniki przedstawiono w części **IV.3. Minimalna prędkość fluidyzacji**) pomogło określić dolny próg prędkości powietrza, niezbędny do rozpoczęcia procesu. Dzięki prowadzonym badaniom  $u_{mf}$  oraz wyznaczeniu liczb  $Ar$  i  $Re$  możliwe było opisanie dynamiki pojedynczych rdzeni, co pozwoliło stwierdzić, że ruch powietrza wokół minitabletek ma charakter turbulentny, natomiast laminarny wokół peletek.

Metoda Taguchi (opisana w części **III.6. Planowanie eksperymentu**) pozwala zmniejszyć do minimum liczbę niezbędnych eksperymentów, koniecznych do wytypowania optymalnych parametrów procesu. Rycina 43 przedstawia zdjęcia mikroskopowe powierzchni pojedynczych minitabletek MT2.5, reprezentujących 9 serii powlekanych w aparatach *Aircoater* (a) oraz *4M8-Trix* (b).

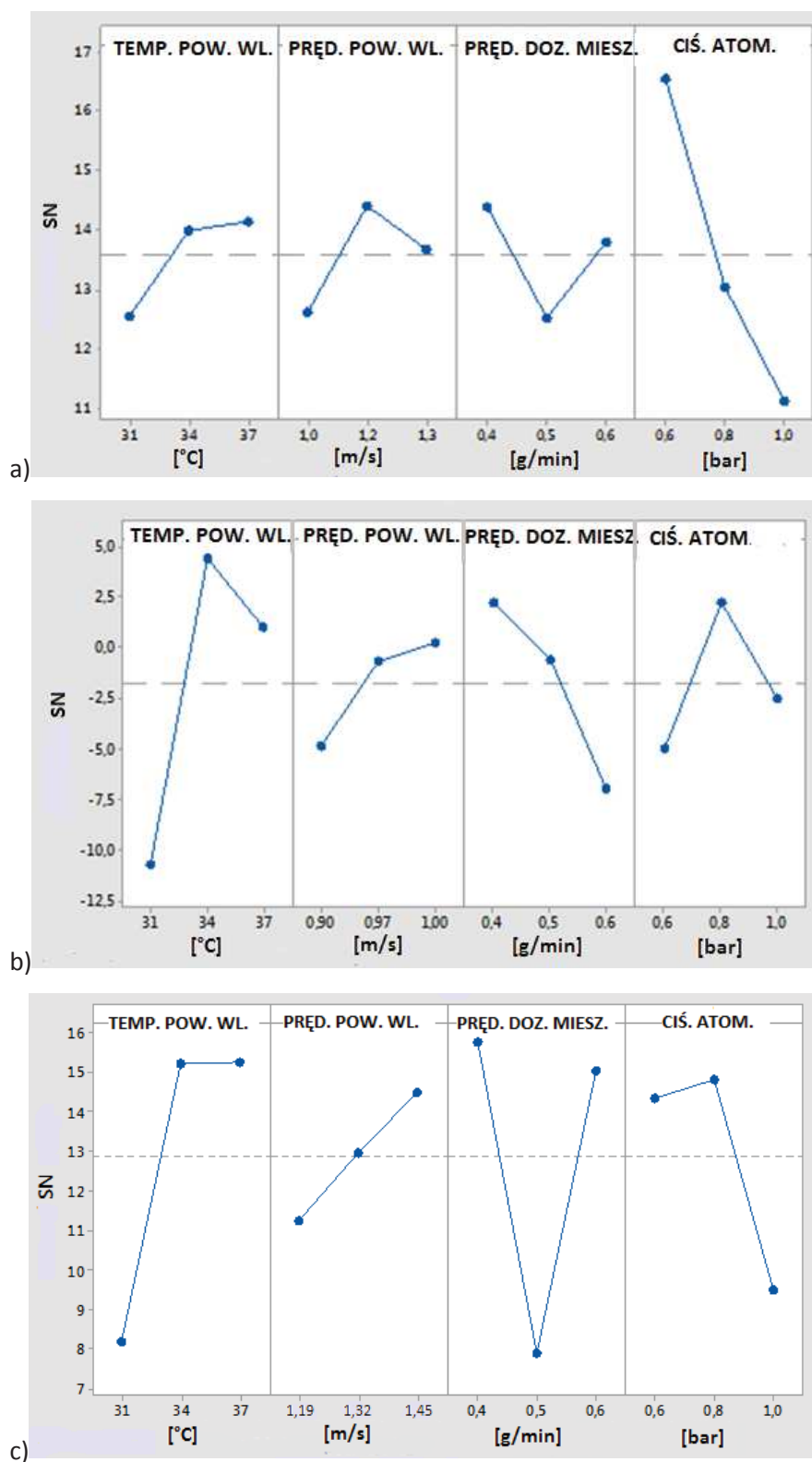


Rycina 43. Porównanie efektów powlekania 9 serii minitabletek MT2.5 w aparacie *Aircoater* (a) oraz *4M8-Trix* (b)

Powlekanie w aparacie *Aircoater* skutkowało otrzymaniem nierównej, chropowatej powierzchni (szczególnie widoczne w serii VIII), jednak wszystkie rdzenie charakteryzowały się wysokim połyskiem. Procesy prowadzone w aparacie *4M8-Trix* pozwoliły na uzyskanie gładkich rdzeni, jednak ostatnie dwie serie są zupełnie matowe, co jest związane z osiągniętą podczas powlekania niższą temperaturą produktu, niż zalecana przez producenta polimeru.

Jako mierzalny efekt powlekań przyjęto pomiary grubości filmu z 10 minitabletek lub tabletek (metodyka opisana w części **III.11.4.1. Analiza mikroskopowa**), natomiast dla peletek była to analiza sitowa (rozdział **III.11.3 Analiza sitowa peletek**). Wykresy dla współczynnika  $S/N$  (wyznaczonego na podstawie wzorów (15) oraz (16) w części **III.6. Planowanie eksperymentu**) w stosunku do analizowanych parametrów powlekań MT2.5, P0.7 oraz T5.0 w aparacie *Aircoater* przedstawia

Rycina 44. Najlepsze wytypowane parametry powlekań minitabletek, peletek i tabletek w aparatach Aircoater i 4M8-Trix zawiera Tabela 17.



Rycina 44. Współczynnik S/N dla parametrów powlekania MT2.5 (a), P0.7 (b) oraz T5.0 (c) w aparacie Aircoater

Tabela 17. Najlepsze parametry powlekania minitabletek, peletek i tabletek wytypowane dla urządzeń *Aircoater* oraz *4M8-Trix*

Aparat	Rdzenie	$TP_w$ [°C]	$PP_w$ [m/s]	$PD_M$ [g/min]	CA [bar]
<b><i>Aircoater</i></b>	P0.7	34	1,0	0,5	0,6
	MT2.0	37	1,1	0,4	0,8
	MT2.5	37	1,2	0,4	0,8
	MT3.0	37	1,35	0,4	0,8
	T5.0	37	1,45	0,5	0,8
<b><i>4M8-Trix</i></b>	P0.7	40	1,35	1,45	0,6
	MT2.0	43	1,6	1,45	0,8
	MT2.5	43	1,8	1,45	0,8
	MT3.0	43	1,8	1,45	0,8

Objętość całkowita komory *4M8-Trix* jest większa niż *Aircoater*, stąd na wlocie konieczne było zastosowanie wyższej temperatury powietrza, aby otrzymać tę samą temperaturę produktu. Dzięki temu możliwe było również zastosowanie wyższej prędkości dozowania mieszaniny powlekającej, co znacznie skróciło czas procesu.

Budowa dystrybutora w aparacie *Aircoater* umożliwiła zastosowanie niższych prędkości powietrza wlotowego (tym samym łagodniejszych warunków prowadzenia procesu), co stwarza możliwość powlekania także rdzeni o wyższej ścieralności. Zgodnie z wynikami badania  $u_{mf}$ , wraz ze wzrostem średnicy, konieczna była wyższa prędkość powietrza wlotowego, jednak wartości te nie były tak wysokie, jak podczas powlekania w aparacie *4M8-Trix*, bez względu na wielkość rdzeni. Komora *Aircoater* umożliwiła również powlekanie tabletek *T5.0*, co w przypadku *4M8-Trix* okazało się niemożliwe, bez względu na testowane parametry. Tabletki gromadziły się w okolicy dystrybutora i mocno ścierały się na krawędziach (Rycina 45). Powodem była przystawka Wurstera umieszczona na wysokości 10 mm nad złożem (bez możliwości zmiany położenia), która uniemożliwiała prowadzenie procesu dla większych rdzeni.



Rycina 45. Efekt powlekania T5.0 w aparacie 4M8-Trix

Ocenę wpływu poszczególnych parametrów na grubość filmu minitabletek MT2.5 powlekanych w urządzeniach 4M8-Trix oraz Aircoater przeprowadzono dzięki analizie wariancji (ANOVA). Tabela 18 oraz Tabela 19 zawierają wyniki analizy dla grubości filmu mierzonych na krawędziach, bokach oraz powierzchni górnej/dolnej po powlekanii w dwóch urządzeniach.

Tabela 18. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na minitabletkach MT2.5 powlekanych w urządzeniu 4M8-Trix

Miejsce	Parametr	SS	MS	F	p	%
krawędzie	$TP_w$ [°C]	10,16	5,08	0,15	0,864	1,94
	$PP_w$ [m/s]	4,86	2,43	0,07	0,933	0,93
	$PD_M$ [g/min]	185,93	92,96	4,12	0,038	35,45
	<b>CA [bar]</b>	<b>323,52</b>	<b>161,76</b>	<b>12,08</b>	<b>0,001</b>	<b>61,69</b>
boki	$TP_w$ [°C]	1,00	0,50	0,03	0,968	0,44
	$PP_w$ [m/s]	28,72	14,36	1,08	0,365	12,56
	$PD_M$ [g/min]	30,13	15,07	1,14	0,346	13,18
	<b>CA [bar]</b>	<b>168,76</b>	<b>84,38</b>	<b>21,15</b>	<b>0,000</b>	<b>73,82</b>
górną/dół	$TP_w$ [°C]	22,97	11,49	0,57	0,575	7,12
	$PP_w$ [m/s]	86,65	43,32	2,75	0,096	26,85
	$PD_M$ [g/min]	16,06	8,03	0,39	0,682	4,98
	<b>CA [bar]</b>	<b>197,02</b>	<b>98,51</b>	<b>11,76</b>	<b>0,001</b>	<b>61,05</b>

SS – suma kwadratów; MS – średnie kwadraty; F – współczynnik Fishera; p – prawdopodobieństwo, % - udział czynnika

Tabela 19. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na minitabletkach MT2.5 powlekanych w urządzeniu Aircoater

Miejsce	Parametr	SS	MS	F	p	%
krawędzie	$TP_w$ [°C]	77,78	38,89	0,44	0,652	5,55
	$PP_w$ [m/s]	261,78	130,89	1,72	0,212	18,67
	$PD_M$ [g/min]	56,44	28,22	0,31	0,735	4,03
	<b>CA [bar]</b>	<b>1000,78</b>	<b>502,89</b>	<b>19,05</b>	<b>0,000</b>	<b>71,75</b>
boki	$TP_w$ [°C]	38,44	16,72	0,97	0,402	11,44
	$PP_w$ [m/s]	59,11	29,56	1,9	0,184	20,22
	$PD_M$ [g/min]	28,44	14,22	0,81	0,464	9,73
	<b>CA [bar]</b>	<b>133,78</b>	<b>66,89</b>	<b>6,33</b>	<b>0,01</b>	<b>45,77</b>
górze/dół	$TP_w$ [°C]	13,78	6,89	0,48	0,629	6,0
	$PP_w$ [m/s]	12,44	6,22	0,43	0,659	5,42
	$PD_M$ [g/min]	<b>80,44</b>	<b>40,22</b>	<b>4,04</b>	<b>0,039</b>	<b>35,01</b>
	<b>CA [bar]</b>	<b>123,11</b>	<b>61,55</b>	<b>8,66</b>	<b>0,003</b>	<b>53,58</b>

SS – suma kwadratów; MS – średnie kwadraty; F – współczynnik Fishera; p – prawdopodobieństwo, % - udział czynnika

Pomimo stosowania w aparacie *4M8-Trix* dwukrotnie większego wsadu (100 g), niż w *Aircoater* (50 g), wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na grubość filmu w każdym z wybranych miejsc pomiaru MT2.5, bez względu na zastosowane urządzenie, ma ciśnienie atomizacji ( $p < 0,05$ ). Wykazano również silny wpływ prędkości dozowania mieszaniny powlekającej na grubość filmu na powierzchni górnej/dolnej MT2.5 powlekanych w aparacie *Aircoater* ( $p = 0,039$ ), jednak tendencja ta nie występuje w przypadku powlekania w *4M8-Trix*.

Badano również wpływ poszczególnych parametrów na grubość filmu tabletek T5.0 powlekanych w aparacie *Aircoater*. Tabela 20 zawiera wyniki analizy ANOVA grubości filmu na tabletkach T5.0.

Tabela 20. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na tabletkach T5.0 powlekanych w urządzeniu Aircoater

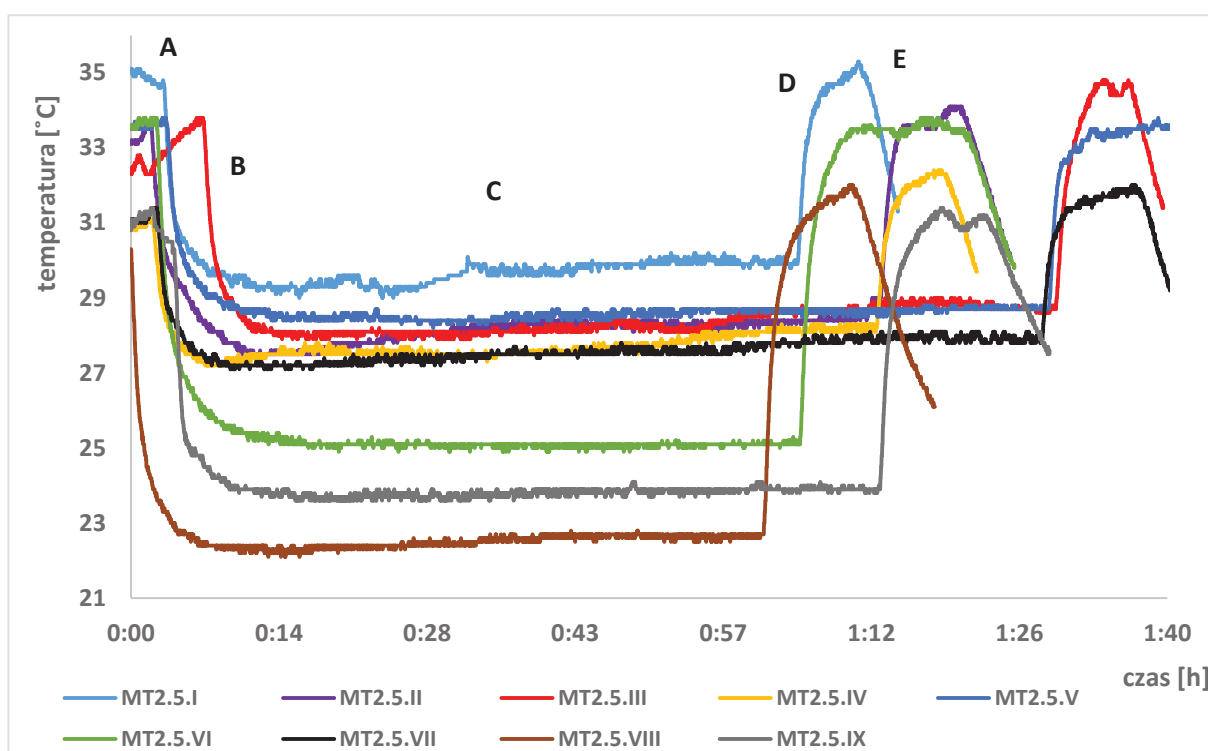
Miejsce	Parametr	SS	MS	F	P	%
krawędzie	$TP_w$ [°C]	555,11	277,56	4,35	0,032	36,70
	$PP_w$ [m/s]	147,11	73,56	0,81	0,464	9,73
	$PD_M$ [g/min]	136,44	68,22	0,74	0,492	9,02
	CA [bar]	673,78	336,89	6,03	0,012	44,55
boki	$TP_w$ [°C]	949,78	474,89	16,04	0,000	68,14
	$PP_w$ [m/s]	109,78	54,89	0,64	0,540	7,88
	$PD_M$ [g/min]	320,44	160,22	2,24	0,141	22,99
	CA [bar]	13,78	6,89	0,07	0,928	0,99
górze/dół	$TP_w$ [°C]	765,78	382,89	14,12	0,000	65,31
	$PP_w$ [m/s]	61,78	30,89	0,42	0,666	5,27
	$PD_M$ [g/min]	272,44	136,22	2,27	0,138	23,24
	CA [bar]	72,44	36,22	0,49	0,620	6,18

SS – suma kwadratów; MS – średnie kwadraty; F – współczynnik Fishera; p – prawdopodobieństwo, % - udział czynnika

W przypadku większych rdzeni (T5.0) największy wpływ na grubość filmu wywarła temperatura powietrza wlotowego ( $p < 0,05$ ). Może być to tłumaczone mniejszą powierzchnią całkowitą powlekanych tabletek ( $57,9 \text{ cm}^2$ ), w porównaniu z minitabletkami ( $80,7 \text{ cm}^2$ ), stąd wpływ temperatury umożliwiającej odparowywanie wody i tworzenie filmu jest bardziej wyraźny. Dodatkowym parametrem, wpływającym na grubość filmu na krawędziach, podobnie jak w przypadku MT2.5, było ciśnienie atomizacji ( $p = 0,012$ ).

Podczas powlekania najważniejsze jest utrzymanie stabilnej temperatury produktu, aby umożliwić tworzenie filmu na powierzchni rdzeni. Temperatura produktu jest balansem pomiędzy temperaturą powietrza wlotowego i prędkością dozowania mieszaniny powlekającej. Wyższa temperatura powietrza wlotowego pozwala na szybsze dozowanie mieszaniny powlekającej, więc prowadziła do skrócenia procesu w przypadku powlekania w 4M8-Trix. Wielkość rdzeni wpływała nie tylko na optymalną prędkość powietrza, ale również na temperaturę. Większe rdzenie (minitabletki i tabletki) wymagały powietrza o wyższej temperaturze.

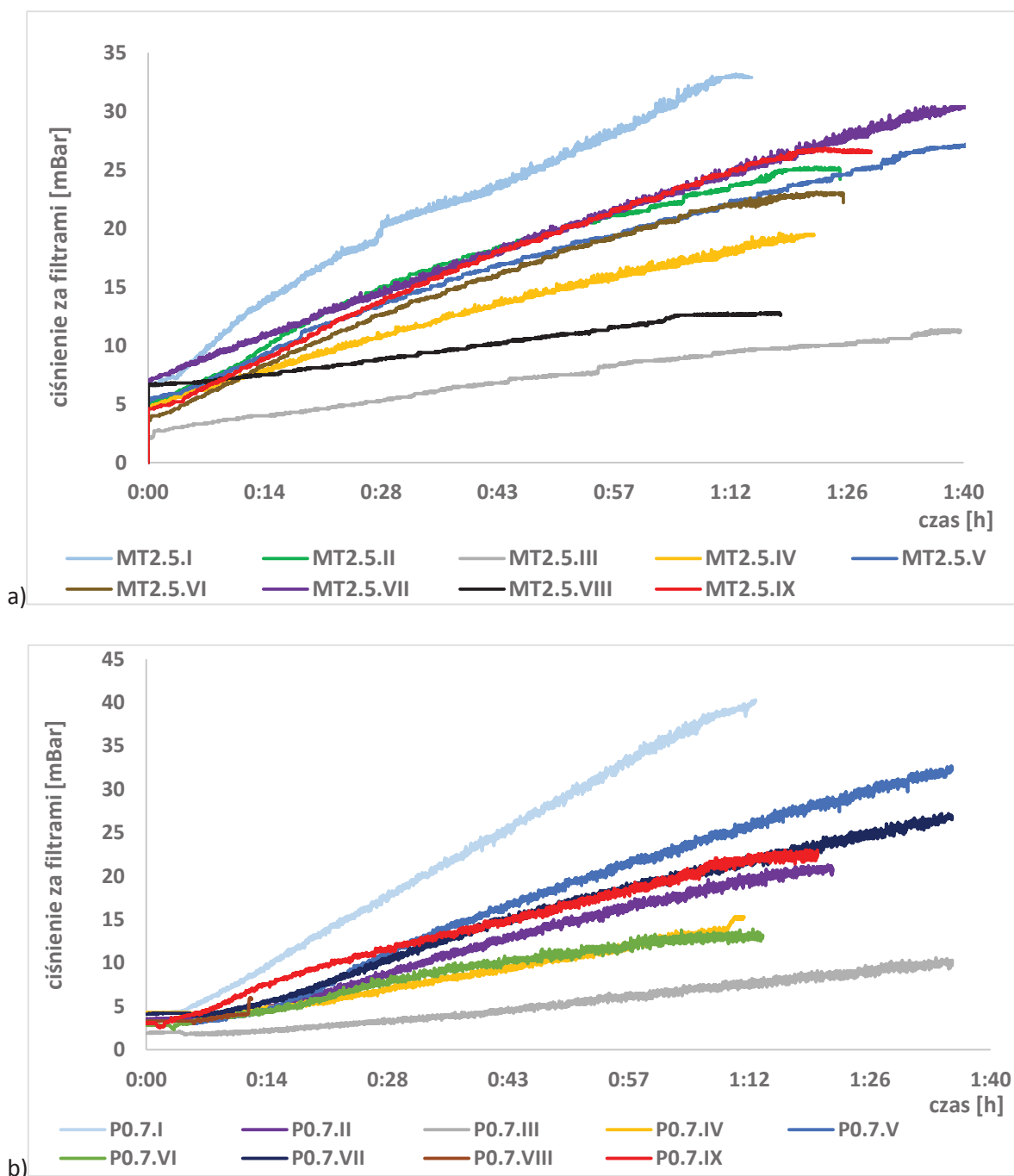
Czujniki zainstalowane w aparacie 4M8-Trix pozwoliły na stałe monitorowanie temperatury produktu podczas prowadzenia procesu. Rycina 46 przedstawia przykładowy wykres zmian temperatury produktu podczas powlekania MT2.5 wraz z zaznaczonym podziałem na fazy (A-E).



Rycina 46. Zapis pomiaru temperatury produktu podczas powlekania MT2.5 w aparacie 4M8-Trix z zaznaczonymi fazami (A-E) przebiegu procesu: A – wygrzewanie, B - początek natryskiwania mieszanki, C – powlekanie, D – suszenie, E – chłodzenie

W początkowym etapie procesu, zaraz po wstępnym wygrzewaniu rdzeni (A) widoczny jest gwałtowny spadek temperatury, który związany jest z rozpoczęciem natryskiwania mieszanki powlekającej (B). Proces powlekania (C) trwa przez ustalony czas (zależny od prędkości dozowania mieszanki) z wahaniami temperatur mniejszymi (np. w MT2.5.VI) lub większymi (dla MT2.5.I). Stabilna temperatura produktu podczas etapu C, świadczy o niezakłóconym przebiegu procesu. Powolny spadek temperatury obserwowany podczas procesu świadczy o zbyt niskiej temperaturze powietrza wlotowego, co może prowadzić do niewystarczającego suszenia rdzeni i ostatecznie ich sklejania. Gwałtowne spadki/wzrosty temperatury mogą być spowodowane problemami z dyszą – przyśpieszeniem/zwolnieniem dozowania mieszanki. Kolejnym etapem jest suszenie powleczonych rdzeni (D), a następnie chłodzenie (E). W trakcie badań możliwe było prowadzenie procesu, w którym temperatura produktu była niższa (serie MT2.5.VIII oraz MT2.5.IX) niż zalecana przez producenta polimeru, a efektem był równy film, niestety bez połysku (Rycina 43b).

Rycina 47 przedstawia zapis zmian ciśnienia za filtrami, obserwowany podczas trwania procesu powlekania minitabletek (MT2.5) i peletek (P0.7).



Rycina 47. Zapis ciśnienia za filtrami prowadzony podczas powlekania MT2.5 (a) oraz P0.7 (b) w aparacie 4M8-Trix

Najwyższe ciśnienie za filtrami odnotowano podczas powlekania MT2.5 oraz P0.7 przy zastosowaniu parametrów z eksperymentu nr I (opis w części III.9.1. **Aparat 4M8-Trix (Procept)**). Wysokie ciśnienie za filtrami oznaczać może dużą ilość materiału osadzonego na ich powierzchni, spowodowanego ścieraniem się rdzeni lub zastosowaniem wysokiego ciśnienia atomizacji mieszaniny powlekającej. Ścieralność MT2.5 była bardzo niska (0,21%), stąd nie mogła być powodem blokowania filtrów. Widać jednak wyraźnie, że serie powlekane przy niższym (0,6 bar) ciśnieniu atomizacji (MT2.5.III, MT2.5.IV, MT2.5.VIII) charakteryzują się dużo wolniejszym przyrostem ciśnienia za filtrami,



a te same reguły można zaobserwować podczas powlekania peletek. Po zakończonym procesie z filtrów zebrano duże ilości pyłu (Rycina 48), co ostatecznie potwierdziło zbyt wysokie ciśnienie atomizacji. Zatkanie filtrów jest niebezpiecznym zjawiskiem, które nie tylko zmniejsza wydajność procesu, ale może też prowadzić do zapadania się złoża.



Rycina 48. Pył zebrany z filtrów 4M8-Trix po zakończonym procesie powlekania

Wytypowane przy zastosowaniu metody Taguchi, optymalne parametry powlekania minitabletek, tabletek i peletek (Tabela 17) dla procesów prowadzonych w aparatach *Aircoater* i *4M8-Trix* zostały również potwierdzone eksperymentalnie. Tabela 21 zawiera wyniki pomiaru grubości filmu na MT i T5.0 oraz wyniki analizy sitowej P0.7 (frakcja <1,0 mm). Wykorzystanie aparatu *4M8-Trix* pozwoliło na uzyskanie bardziej jednolitego filmu na MT i T5.0 (RSD< 8%) oraz braku sklejonych P0.7 w porównaniu z *Aircoater*.

Tabela 21. Wyniki pomiaru grubości film na MT i T5.0 oraz analizy sitowej P0.7 uzyskane dla optymalnych parametrów procesu powlekania

Aparat	Rdzenie	Grubość filmu [ $\mu\text{m}$ ]			$M_p$
		Krawędzie	Boki	Góra/dół	<1,0mm [%]
<b>Aircoater</b>	MT2.0	50 ( $\pm 9\%$ )	67 ( $\pm 12\%$ )	75 ( $\pm 10\%$ )	-
	MT2.5	59 ( $\pm 10\%$ )	75 ( $\pm 12\%$ )	90 ( $\pm 13\%$ )	-
	MT3.0	73 ( $\pm 9\%$ )	80 ( $\pm 10\%$ )	105 ( $\pm 11\%$ )	-
	T5.0	105 ( $\pm 8\%$ )	110 ( $\pm 9\%$ )	150 ( $\pm 12\%$ )	-
	P0.7	-	-	-	99,0
<b>4M8-Trix</b>	MT2.0	53 ( $\pm 8\%$ )	65 ( $\pm 7\%$ )	77 ( $\pm 8\%$ )	-
	MT2.5	66 ( $\pm 7\%$ )	78 ( $\pm 5\%$ )	93 ( $\pm 7\%$ )	-
	MT3.0	75 ( $\pm 7\%$ )	84 ( $\pm 8\%$ )	105 ( $\pm 6\%$ )	-
	P0.7	-	-	-	100,0

## 5.2. Wydajność

Wydajność procesu powlekania (CPE) minitabletek, peletek i tabletek powleczonych mieszaniną *Eudragit E* w aparatach *4M8-Trix* oraz *Aircoater* obliczono przy użyciu wzoru (17) przedstawionego w części **III.9.1. Aparat 4M8-Trix (Procept)**. Tabela 22 zawiera otrzymane wyniki.

Wydajność powlekania minitabletek (bez względu na średnicę) w aparacie *Aircoater* mieściła się w zakresie 70-90%, natomiast dla urządzenia *4M8-Trix* wynosiła 64,3-96,9%. Wartości CPE dla minitabletek nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie ( $p > 0,05$ ) bez względu na średnicę rdzeni i rodzaj zastosowanego urządzenia. W przypadku P0.7 powlekanych w *Aircoater* CPE wynosiła 25-98% ( $p = 0,038$ ), podczas gdy w *4M8-Trix* mieściła się w zakresie 74-89% ( $p = 0,105$ ). CPE procesu powlekania tabletek mieściła się w zakresie 64-87% ( $p = 0,433$ ).

Rodzaj zastosowanego urządzenia nie wpłynął na wydajność w sposób istotny statycznie (ostatnia kolumna), bez względu na wielkość powlekanych minitabletek i peletek.

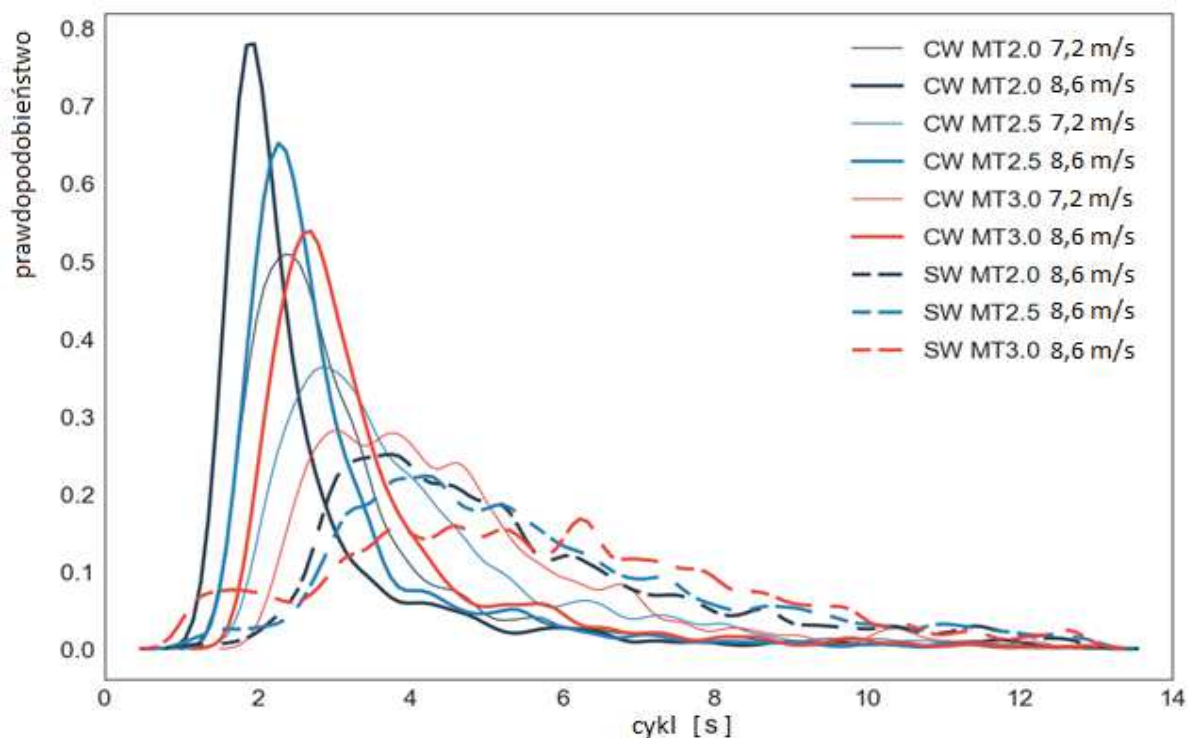
Tabela 22. Wydajność powlekania minitabletek, peletek i tabletek w aparatach Aircoater i 4M8-Trix.

Kolorem czerwonym zaznaczono najwyższe, a zielonym najniższe wartości w każdej z grup

Rdzenie	Aircoater CPE [%]	4M8-Trix CPE [%]	p
MT2.0.1	87,0	81,4	0,901
MT2.0.2	<b>90,0</b>	90,0	
MT2.0.3	81,0	88,8	
MT2.0.4	77,0	71,3	
MT2.0.5	79,0	88,3	
MT2.0.6	82,0	84,6	
MT2.0.7	<b>90,0</b>	<b>96,9</b>	
MT2.0.8	<b>74,0</b>	75,9	
MT2.0.9	77,0	<b>64,3</b>	
p	0,385	0,717	
MT2.5.1	83,0	80,0	0,579
MT2.5.2	85,0	<b>91,0</b>	
MT2.5.3	89,0	81,0	
MT2.5.4	<b>90,0</b>	85,0	
MT2.5.5	87,0	<b>70,0</b>	
MT2.5.6	78,0	88,5	
MT2.5.7	84,0	88,5	
MT2.5.8	89,0	87,0	
MT2.5.9	<b>75,0</b>	74,0	
p	0,341	0,371	
MT3.0.1	<b>87,0</b>	<b>64,3</b>	0,730
MT3.0.2	<b>87,0</b>	82,3	
MT3.0.3	76,0	<b>89,5</b>	
MT3.0.4	86,0	83,2	
MT3.0.5	<b>70,0</b>	72,5	
MT3.0.6	75,0	82,5	
MT3.0.7	81,2	88,7	
MT3.0.8	83,9	89,4	
MT3.0.9	76,3	81,0	
p	0,308	0,105	
P.0.7.1	81,5	80,0	0,294
P.0.7.2	77,0	84,0	
P.0.7.3	70,0	<b>89,0</b>	
P.0.7.4	85,0	<b>89,0</b>	
P.0.7.5	70,0	<b>74,0</b>	
P.0.7.6	<b>98,0</b>	87,8	
P.0.7.7	78,5	78,0	
P.0.7.8	<b>25,0</b>	88,4	
P.0.7.9	92,0	79,5	
p	0,038	0,183	
T.5.0.1	83,0		
T.5.0.2	79,0		
T.5.0.3	<b>87,0</b>		
T.5.0.4	<b>64,0</b>		
T.5.0.5	77,0		
T.5.0.6	74,0		
T.5.0.7	83,0		
T.5.0.8	84,0		
T.5.0.9	75,0		
p	0,433		

## 6. DYNAMIKA MINITABLETEK W KOMORZE GPCG1

Przy zastosowaniu metod opisanych w części III.10.1 *Czas cyrkulacji rdzeni*, badano ruch minitabletek w komorze GPCG1 wyposażonej w przystawkę Wurstera oraz dwa różne dystrybutory powietrza (Rycina 30): klasyczny (CW) oraz wirowy (SW), których opis znajduje się w części III.9.4. *Aparat GPCG1 (Glatt)*. W trakcie prowadzonych eksperymentów stosowano dwie różne prędkości powietrza wlotowego 7,2 m/s lub 8,6 m/s. Rycina 49 przedstawia dystrybuantę czasu trwania cykli minitabletek.



Rycina 49. Dystrybuanta czasu trwania cykli MT2.0, MT2.5, MT3.0 w GPCG1 przy zastosowaniu dwóch dystrybutorów: klasycznego (linia ciągła) oraz wirowego (linia przerywana) i różnych prędkości powietrza wlotowego (7,2 m/s lub 8,6 m/s)

Najkrótsze cykle ruchu minitabletek odnotowano w przypadku zastosowania dystrybutora CW, szczególnie widoczne przy wyższej prędkości powietrza wlotowego ( $PP_w = 8,6 \text{ m/s}$ ). Zastosowanie dystrybutora SW spowodowało wydłużenie trwania cyklu minitabletek w komorze GPCG1, co jest najprawdopodobniej spowodowane dłuższym przebywaniem rdzeni w strefie powlekania.

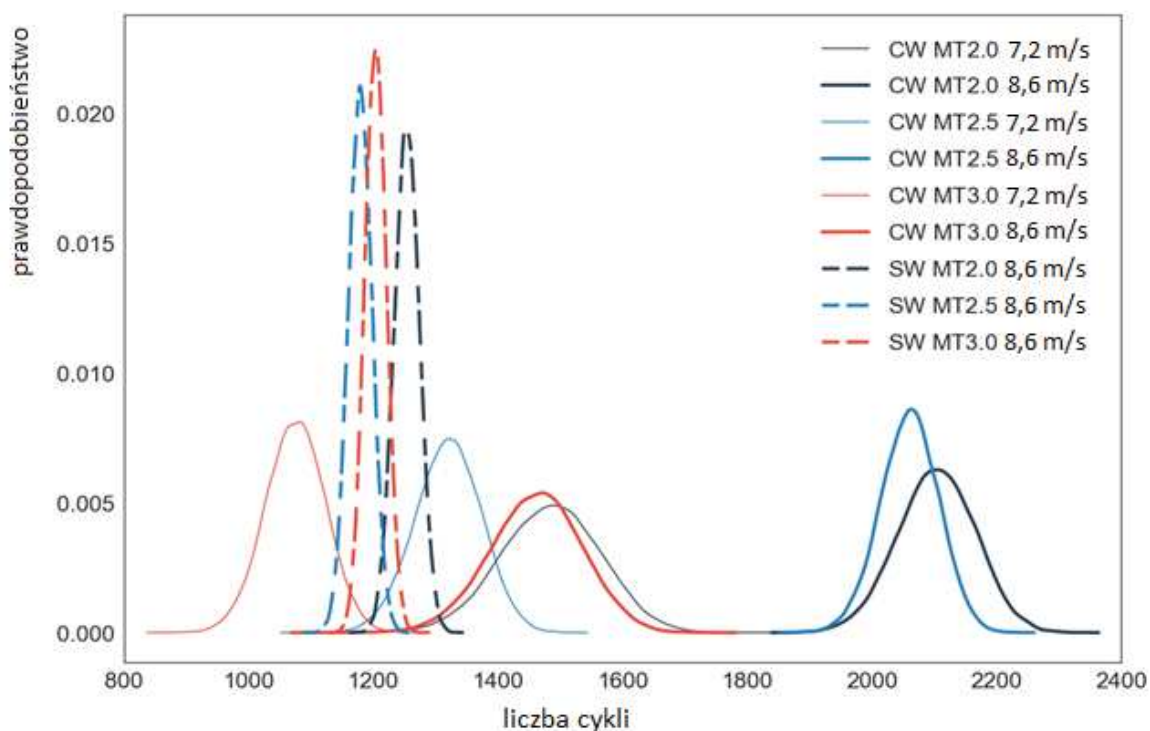
Tabela 23 prezentuje wyniki analizy ruchu minitabletek w komorze *GPCG1*: całkowitą liczbę cykli (N), a także medianę i średnią, wariancję (V) oraz maksymalny czas trwania cyklu (Max).

Tabela 23. Wyniki analizy ruchu minitabletek w komorze *GPCG1*

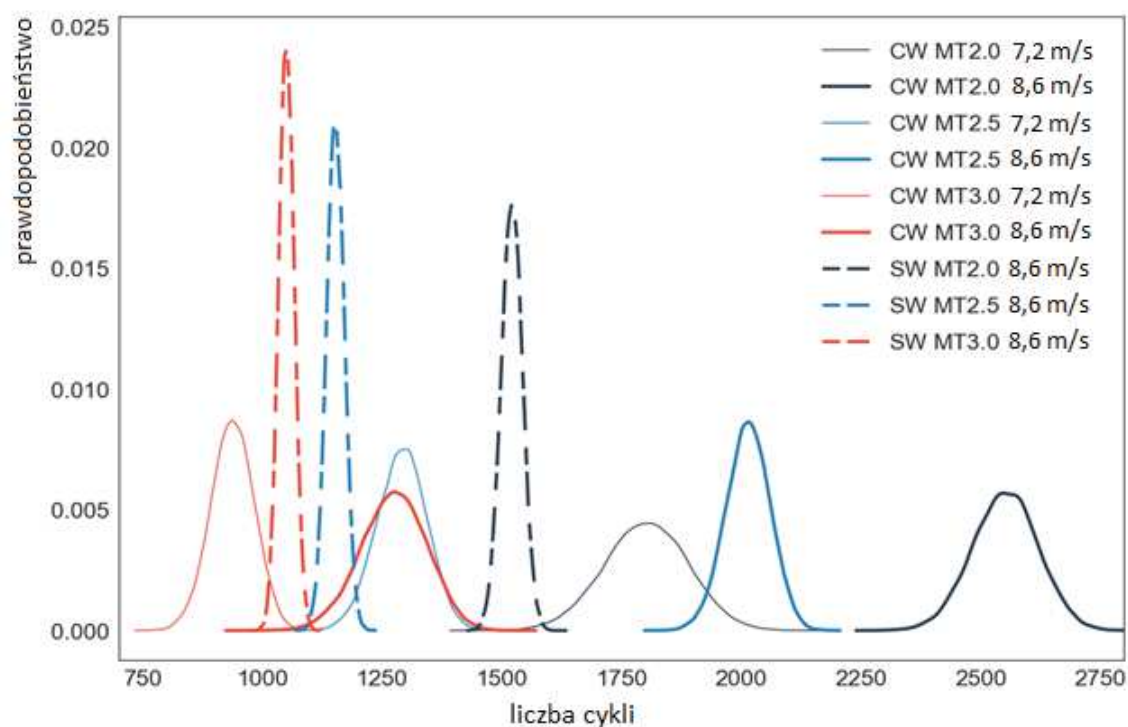
Dystrybutor	Średnica MT [mm]	$PP_w$ [m/s]	N	Mediana [s]	Średnia [s]	V [s <sup>2</sup> ]	Max [s]	Współ. skośności
<b>CW</b>	2,0	7,2	1111	2,79	4,85	102,51	156,78	8,70
		8,6	1568	2,16	3,42	21,73	66,26	7,00
	2,5	7,2	987	3,59	5,46	64,15	143,70	8,54
		8,6	1259	2,57	3,50	12,88	50,80	7,27
	3,0	7,2	760	4,35	6,71	99,17	118,43	6,41
		8,6	1089	3,04	4,94	91,26	181,16	10,87
<b>SW</b>	2,0	8,6	938	4,81	5,74	10,90	36,09	2,90
	2,5	8,6	883	5,23	6,11	11,45	30,51	2,29
	3,0	8,6	900	5,56	5,98	9,09	22,76	1,04

W przypadku dystrybutora CW ( $PP_w = 8,6$  m/s) znaczniej częściej przechodził przez przystawkę Wurstera, w porównaniu z dystrybutorem SW. Średni czas trwania cyklu mieścił się w przedziale 3,4-6,7 s, natomiast mediana wynosiła 2,2-5,6 s, co wskazuje na niesymetryczną dystrybucję (prawostronną asymetrię). Potwierdza to również współczynnik skośności. Maksymalny czas trwania cyklu jest dłuższy w przypadku dystrybutora CW (nawet 180 s), co jest potwierdzeniem tworzenia „martwych stref” i zalegania minitabletek przy ścianach komory. Szeroki zakres wariancji (12,9-102,5 s<sup>2</sup>) widoczny przy stosowaniu dystrybutora CW, wskazuje na niejednorodne powlekanie minitabletek.

Rycina 50a przedstawia ilość cykli dla symulowanego, jednolitego czasu powlekania (7200 s), natomiast Rycina 50b przedstawia liczbę cykli dla rzeczywistych wartości czasu powlekania.



a)



b)

Rycina 50. Rozkład liczby cykli dla symulowanego czasu 7200 s (a) oraz rzeczywistych czasów powlekania (b): MT2.0 – 8735 s, MT2.5 – 7040 s, MT3.0 – 6282 s

Można zauważyć, że rozmiar powlekanych minitabletek nie wpływa na liczbę wykonanych cykli w przypadku dystrybutora SW. W trakcie powlekania z zastosowaniem dystrybutora CW, widoczne są

różnice w liczbie cykli, szczególnie wyraźne w przypadku MT3.0, która była dużo niższa w porównaniu z MT2.0 oraz MT2.5. Liczba cykli zależy również od prędkości powietrza wlotowego i osiąga niższe wartości dla  $PP_w$  7,2 m/s. Obliczoną liczbę cykli przedstawiono również dla rzeczywistych wartości czasu powlekania (Rycina 50b). Czas powlekania był uzależniony od wielkości rdzeni, stąd różnice w liczbie cykli są jeszcze bardziej wyraźne. Największy efekt wpływu wielkości rdzeni na liczbę cykli widoczny jest w przypadku zastosowania dystrybutora CW i  $PP_w$  8,6 m/s.

Współczynnik zmienności otoczki  $CV(mc)$  analizowano (Tabela 24) pod kątem dwóch składowych: zmienności liczby cykli  $CV(N)$  oraz masy otoczki odłożonej w jednym cyklu  $CV(x)$ , wykorzystując wzór (20) zamieszczony w rozdziale III.10.1. **Czas cyrkulacji rdzeni.**

Tabela 24. Analiza wariancji filmu w zależności od liczby cykli przy użyciu dystrybutorów SW oraz CW

Dystrybutor	Średnica MT [mm] / $PP_w$ [m/s]	$E(N)$	$CV(mc)$ [%]	$CV(N)$ [%]	$CV(x)$ [%]
CW	2,0/7,2	1799	14,51	4,92	579
	2,0/8,6	2551	6,15	2,70	279
	2,5/7,2	1290	16,95	4,09	591
	2,5/8,6	2014	10,28	2,29	450
	3,0/7,2	937	19,08	4,85	565
	3,0/8,6	1273	12,45	5,42	400
SW	2,0/8,6	1521	3,19	1,47	110
	2,5/8,6	1153	3,08	1,63	89
	3,0/8,6	1050	4,84	1,56	149

W porównaniu z płaskim dystrybutorem CW, najniższe wartości  $CV(N)$  oraz  $CV(x)$  widoczne są w przypadku stosowania dystrybutora SW, co pozwala wnioskować, że jego wklęsły kształt wyraźnie poprawia cyrkulację rdzeni. Mniejsze odchylenia przyrostu masy na cykl (88,8% - 148,6%) podczas powlekania z dystrybutorem SW, mogą być tłumaczone dłuższym czasem przebywania rdzeni w strefie powlekania, co jest spowodowane wirowym ruchem, który utrzymuje wszystkie rdzenie w podobnej odległości od dyszy. Wyższa prędkość powietrza wlotowego wyraźnie wpływa na wzrost ilości cykli  $E(N)$  i zmniejsza odchylenia całkowitego przyrostu masy  $CV(mc)$ . Minitabletki nie zalegają w przystawce Wurster, co ogranicza możliwość nieregularnego nanoszenia filmu. Ze względu na średnicę MT, całkowity czas powlekania był różny, co może znacząco wpływać na jednolitość otrzymanego filmu. Wyniki wskazują, że największe odchylenia całkowitego przyrostu otoczki widoczne są dla największych rdzeni powlekanych w dystrybutorze CW.

Opis prowadzenia badania transmitancji zamieszczono w części **III.10.2. Stopień wypełnienia przystawki Wurstera**. Tabela 25 przedstawia średnie wartości transmitancji ( $T_r$ ), uzyskane podczas badania złoża minitabletek (1000 g) o średnicach 2,0, 2,5 oraz 3,0 mm.

Tabela 25. Wartości transmitancji ( $T_r$ ) w przystawce Wurstera aparatu GPCG1

Dystrybutor	Średnica MT [mm]	$PP_w$ [m/s]	Transmitancja		
			Średnia	SD	RSD [%]
CW	2,0	7,2	0,192	0,082	42,9
		8,6	0,243	0,091	37,5
	2,5	7,2	0,242	0,103	42,6
		8,6	0,295	0,109	36,8
	3,0	7,2	0,355	0,136	38,3
		8,6	0,278	0,127	45,7
SW	2,0	8,6	0,260	0,093	35,8
	2,5	8,6	0,358	0,113	31,7
	3,0	8,6	0,436	0,139	32,0

Wraz ze zwiększeniem średnicy rdzeni, widoczny jest wzrost transmitancji. Ma to związek z ilością minitabletek w każdej z badanych serii – mniejsze rdzenie mają większą powierzchnię całkowitą, więc zatrzymują więcej światła. Poza średnicą rdzeni, na wzrost transmitancji wpływa również zwiększenie  $PP_w$ , wskutek rozdrobnienia fluidyzowanego złoża. W przypadku MT3.0 badanych w dystrybutorze CW, zależność ta jest odwrotna. Najprawdopodobniej jest to spowodowane niewystarczającą  $PP_w$ , niezbędną do wyrzucenia rdzeni z przystawki Wurstera (rdzenie cofają się do strefy powlekania, zaburzając odczyt transmitancji). Na podstawie niższych wartości RSD, można zaobserwować, że ruch minitabletek w przypadku zastosowania dystrybutora SW jest bardziej regularny, niż ma to miejsce przy dystrybutorze CW.

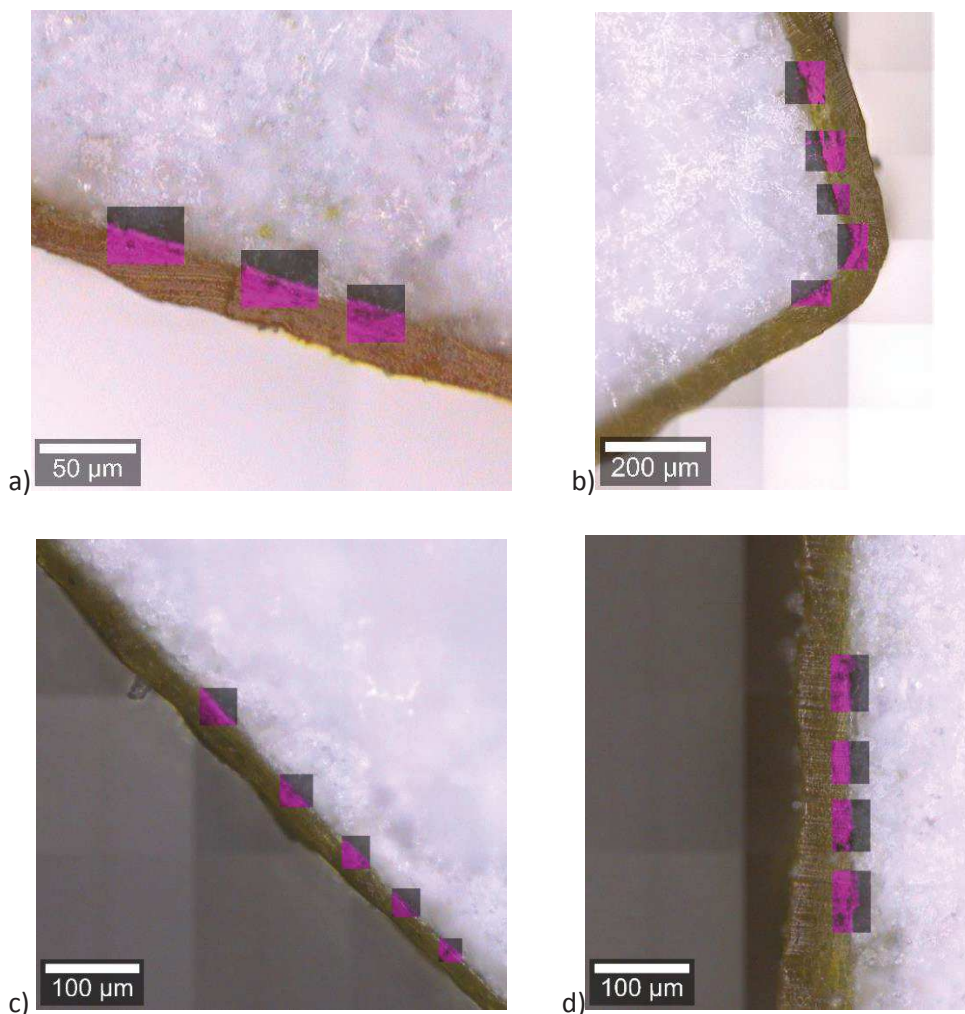
## 7. ANALIZA JAKOŚCI OTOCZKI

### 7.1. Analiza Ramana

W celu wykorzystania analizy mikroskopowej z zastosowaniem spektroskopii Ramana przygotowano przekroje minitabletek (MT2.0, MT2.5, MT3.0) oraz tabletek (T5.0) powleczonych hypromelozą z dodatkiem tartrazyny. Opis przygotowania preparatów mikroskopowych



oraz przeprowadzenia badania znajduje się w rozdziale **III.11.2. Analiza Ramana**. Zastosowanie analizy Ramana pozwoliło na stworzenie map rozmieszczenia barwnika (Rycina 51 - zaznaczony różowym kolorem) w badanych próbkach. Mapy w ostatnim etapie analizy, nałożono na zdjęcia mikroskopowe przekrojów minitabletek oraz tabletek z filmem o grubości 20  $\mu\text{m}$  oraz 50  $\mu\text{m}$ .

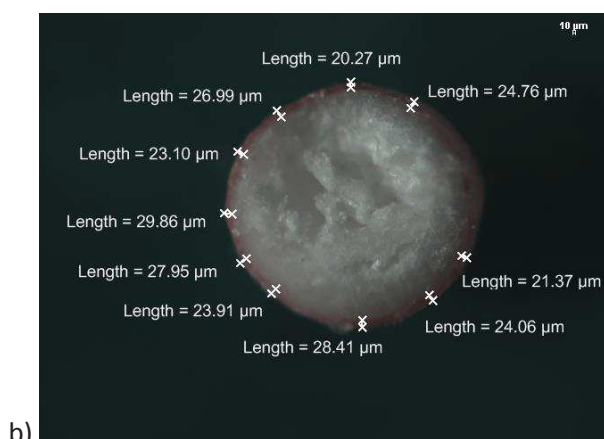
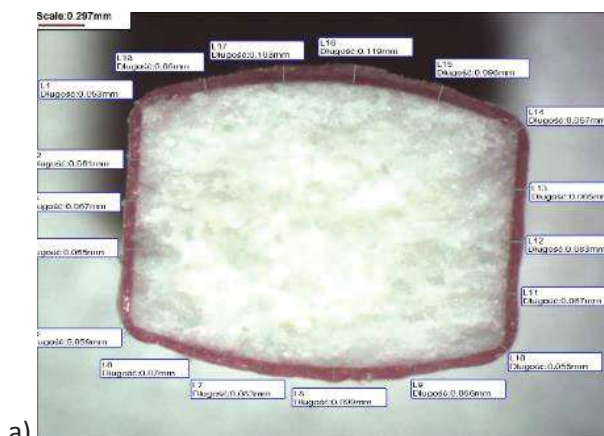


Rycina 51. Zdjęcia mikroskopowe z nałożonymi mapami rozmieszczenia tartrazyny w otoczce MT2.5 (a, b) oraz T5.0 (c, d) o grubości 20  $\mu\text{m}$  (a, c) oraz 50  $\mu\text{m}$  (b, d)

Wizualna ocena map rozmieszczenia tartrazyny w otoczce minitabletek i tabletek wykonanych techniką spektroskopii Ramana pozwala stwierdzić, że pokrywają się one z granicami filmu widocznymi na zdjęciach. Granice zasięgu tartrazyny w każdej z map są wyraźne, co dowodzi braku wnikania polimeru w rdzeń minitabletek bez względu na średnicę (a tym samym powierzchnię) oraz grubość warstwy polimeru. W przypadku tabletek mapy również pokrywały się ze zdjęciami mikroskopowymi. Przeprowadzona analiza pozwala przypuszczać, że minitabletki i tabletki, pomimo różnej powierzchni, podlegają podczas tabletkowania tym samym mechanizmom, co pozwala otrzymać struktury o zbliżonej powierzchni, na których polimerowy film rozkłada się w ten sam sposób, bez wnikania w głąb rdzeni.

## 7.2. Jednolitość grubości- analiza mikroskopowa

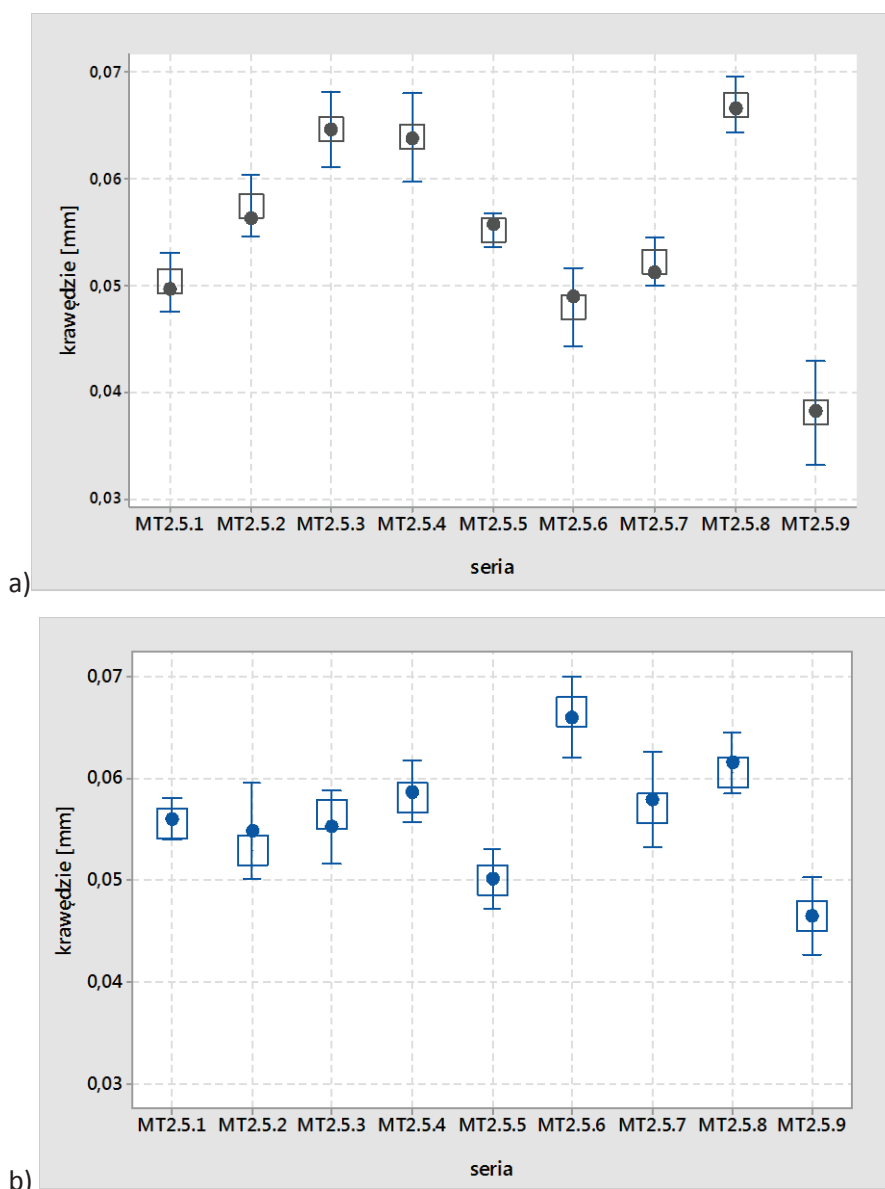
W celu określenia grubości filmu pokrywającego minitabletki, peletki i tabletki, wykorzystano analizę mikroskopową. Rdzenie powleczono w aparatach *Aircoater* i *4M8-Trix*, tak jak opisano w częściach III.9.1. *Aparat 4M8-Trix (Procept)* oraz III.9.2. *Aparat Aircoater 025 (Innojet Romaco)*. Sposób przygotowania rdzeni oraz przebieg badania opisano w części III.11.4.1. *Analiza mikroskopowa*, a wyniki posłużyły do oceny jednolitości barwy oraz grubości filmu. Rycina 52 przedstawia przykładowe zdjęcie mikroskopowe przekroju MT2.5, P0.7 oraz T5.0 z otoczką *Eudragit E* (20% teoretycznego przyrostu masy).



Rycina 52. Przekroje powleczonej minitabletki MT2.5 (a), peletki P0.7 (b) oraz T5.0 (c) wraz z pomiarami grubości filmu na zdjęciach mikroskopowych

Najcieńsza warstwa otoczki znajdowała się na peletkach (ok. 25  $\mu\text{m}$ ), natomiast najgrubsza na tabletkach (średnio 120  $\mu\text{m}$ ), co miało związek z różną powierzchnią całkowitą powlekanych rdzeni. Przeprowadzone pomiary jednolitości filmu wykazały różnice w grubości otoczki w poszczególnych częściach minitabletek i tabletek. Najgrubsza warstwa filmu znajdowała się na powierzchniach górnych i dolnych, natomiast najcieńsza na krawędziach. Pomimo niecałkowitej sferyczności, na całej powierzchni peletek grubość filmu była jednolita.

Newralgicznymi miejscami w przypadku powlekania minitabletek i tabletek są krawędzie, które ze względu na swoją krzywiznę utrudniają osadzenie się filmu. Rycina 53 przedstawia rozkład grubości filmu na krawędziach MT2.5 powlekanych w aparatach *Aircoater* oraz *4M8-Trix*.



Rycina 53. Rozkład grubości filmu na krawędziach 9 serii minitabletek MT2.5 powlekanych w aparacie *Aircoater* (a) oraz *4M8-Trix* (b). Punkty oznaczają średnią arytmetyczną, sześciangiasty medianę

Mediana grubości filmu na krawędziach MT2.5 w seriach I-VIII powlekanych w aparacie *Aircoater* wynosiła od 50 do 65  $\mu\text{m}$ . Ostatnia seria (IX) charakteryzowała się dużo niższą grubością filmu (38  $\mu\text{m}$ ) oraz szerokim rozrzutem wyników, widocznym również w serii VI, powlekanej przy niższej prędkości powietrza wlotowego. Może być to tłumaczone niewystarczającą fluidyzacją rdzeni, które ścierają się w złożu, stąd nie dochodzi do utworzenia wytrzymałego filmu na krawędziach. W przypadku powlekania minitabletek w aparacie *4M8-Trix*, grubość filmu na krawędziach była bardziej jednolita między seriami i mieściła się w zakresie 50-60  $\mu\text{m}$ . Różnica grubości filmu na krawędziach minitabletek powlekanych w aparatach *Aircoater* i *4M8-Trix* była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Rycina 54 przedstawia fragment minitabletki po powlekanii (seria IX) z zaznaczonym wyraźnym ubytkiem filmu na krawędzi, spowodowanym najgorszą kombinacją parametrów (Tabela 8), czyli zbyt niską temperaturą i prędkością powietrza oraz zbyt wysokim ciśnieniem atomizacji, które uniemożliwiają równomierne osadzanie się filmu.



Rycina 54. Powleczona w aparacie *Aircoater* minitabletka MT2.5 z zaznaczoną krawędzią bez otoczki

Poza wpływem kształtu rdzeni na jednolitość filmu, widać różnice związane również z zastosowaniem różnego typu urządzeń do powlekania. Tabela 26 przedstawia zestawienie grubości filmu MT2.5 (mierzone na krawędziach, ściankach bocznych oraz powierzchniach górnych i dolnych) powlekanych w aparatach *Aircoater* i *4M8-Trix*.

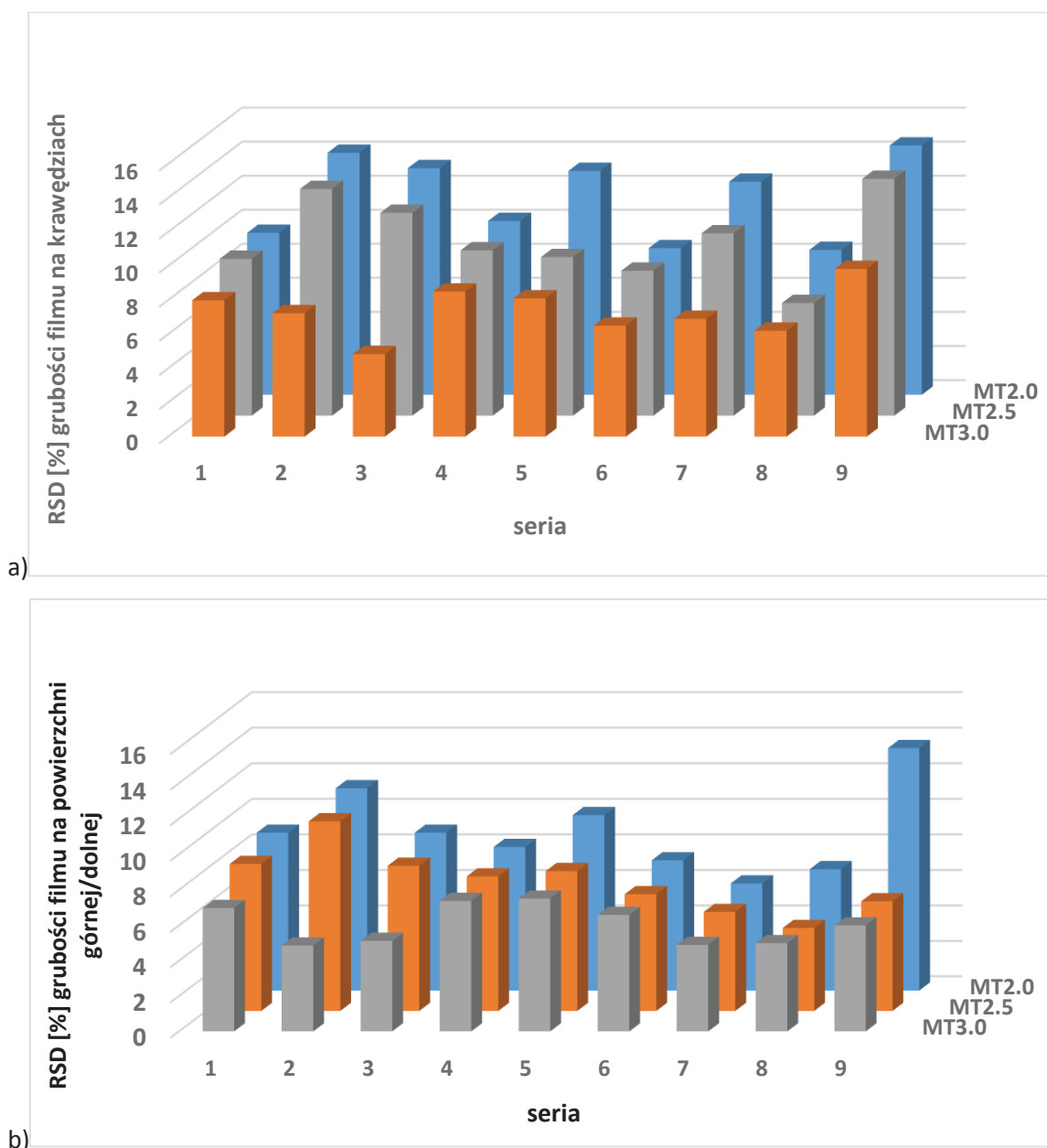
Bez względu na typ urządzenia wykorzystany do powlekania, film na MT2.5 był najcieńszy na krawędziach (40-65  $\mu\text{m}$ ), a najgrubszy na powierzchniach górnych i dolnych (80-90  $\mu\text{m}$ ). Miarą jednolitości filmu są odchylenia standardowe, które na krawędziach minitabletek w przypadku powlekania w aparacie *Aircoater* wynoszą nawet 30%. Duża rozpiętość grubości filmu widoczna jest również na ściankach bocznych oraz powierzchniach górnych i dolnych. Powlekanie minitabletek w aparacie *4M8-Trix* pozwoliło uzyskać bardziej jednolitą otoczkę (najwyższe RSD na krawędziach wynosi niecałe 14%).

Tabela 26. Grubość filmu minitabletek MT2.5 powlekanych w aparacie Aircoater oraz 4M8-Trix

Powlekanie	MT2.5 krawędzie		MT2.5 ścianki boczne		MT2.5 górna/dolna powierzchnia	
	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	RSD [%]	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	RSD [%]	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	RSD [%]
<b>Aparat Aircoater</b>						
I	50	12,8	66	11,6	83	14,1
II	57	13,7	68	11,6	87	17,8
III	65	14,9	75	14,0	86	19,0
IV	64	13,2	69	6,2	89	17,1
V	55	10,5	68	9,0	85	18,7
VI	48	16,1	64	13,7	77	20,8
VII	52	12,4	65	11,0	82	14,7
VIII	67	15,3	67	17,8	86	26,7
IX	38	30,5	74	13,7	89	19,2
<b>Aparat 4M8-Trix</b>						
I	54	9,2	63	7,2	80	8,3
II	56	13,3	70	6,2	88	10,7
III	57	11,9	66	8,5	81	8,2
IV	57	9,7	65	7,5	87	7,6
V	51	9,3	64	7,8	82	7,9
VI	64	8,5	70	6,2	87	6,6
VII	58	10,7	69	5,9	88	5,6
VIII	63	6,6	71	6,3	91	4,7
IX	45	13,9	60	6,7	78	6,2

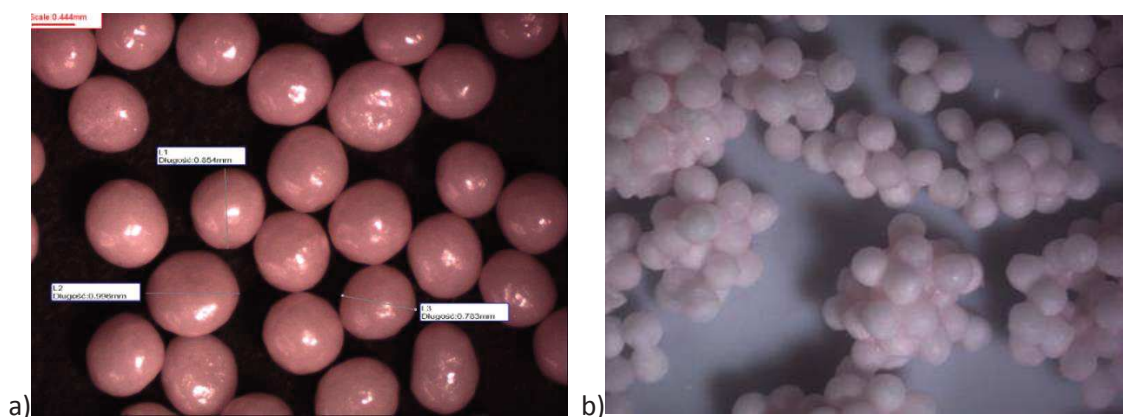
Porównując rozrzuty grubości filmu na krawędziach oraz powierzchni górnej/dolnej minitabletek o różnej średnicy, powlekanych w aparacie 4M8-Trix (Rycina 55), można zauważyć ciekawą tendencję. Najniższe wartości RSD zanotowano dla MT3.0, natomiast najwyższe dla MT2.0, przy czym najwyraźniej zależność ta jest widoczna w przypadku obserwacji grubości filmu na krawędziach. Jest to najprawdopodobniej związane z ilością rdzeni w każdej z powlekanych serii. W przypadku powlekania MT2.0 wsad o masie 100 g zawiera ok. 12,5 tys. rdzeni, natomiast MT3.0 tylko 5,0 tys. Przystawka Wurstera umieszczona na wysokości 10 mm nad dystrybutorem uniemożliwia

wejście do strefy powlekania wszystkich minitabletek, stąd różnice w grubości filmu. Pomimo większej średnicy, w przypadku powlekania MT3.0, łatwiej było uzyskać jednolitą grubość filmu, niż stosując mniejsze rdzenie.



Rycina 55. Wyniki jednolitości filmu, RSD [%] na krawędziach (a) oraz powierzchni górnej/dolnej (b) minitabletek powlekanych w aparacie 4M8-Trix

Efekty powlekania peletek oceniano przy pomocy pomiaru grubości filmu oraz analizy sitowej. Peletki charakteryzowały się wysokiej jakości filmem dla większości serii powleczonych w aparacie *Aircoater* (Rycina 56a), jednak w niektórych seriach (VIII, IX), po przeprowadzonej analizie sitowej, zauważalne były również posklejane struktury przypominające grona (Rycina 56b).



Rycina 56. Wygląd peletek powleczonych w aparacie Aircoater: seria P0.7.II (a) oraz sklejone peletki serii P0.7.VIII (b)

Tabela 27 przedstawia porównanie wyników analizy sitowej P0.7 powlekanych w aparatach Aircoater oraz 4M8-Trix.

Tabela 27. Analiza sitowa peletek P0.7 powlekanych w aparatach Aircoater oraz 4M8-Trix

Seria	Aircoater - frakcja peletek [%]			4M8-Trix - frakcja peletek [%]		
	<1,0 mm	1,0-1,25 mm	>1,25 mm	<1,0 mm	1,0-1,25 mm	>1,25 mm
P0.7.I	97,94	1,97	0,09	98,5	1,21	0,29
P0.7.II	99,36	0,61	0,03	100	-	-
P0.7.III	98,21	1,63	0,16	99,1	0,6	0,3
P0.7.IV	99,09	0,86	0,05	100	-	-
P0.7.V	99,27	0,39	0,34	100	-	-
P0.7.VI	98,54	1,39	0,07	99,33	0,45	0,22
P0.7.VII	98,41	1,54	0,05	99,02	0,90	0,08
P0.7.VIII	84,42	6,06	9,52	97,43	1,59	0,98
P0.7.IX	91,41	2,56	6,03	98,61	1,18	0,21

W przypadku powlekania peletek w aparacie Aircoater, szczególnie w ostatnich dwóch seriach (VIII i IX), widoczne są posklejane rdzenie, co potwierdza również frakcja P0.7 o średnicy <1,0 mm, zawierająca odpowiednio jedynie 84,42% oraz 91,41% rdzeni. Powlekanie w aparacie 4M8-Trix pozwoliło otrzymać serie, w których frakcja <1,0 mm wynosi minimum 97,43%, co świadczyło o bardziej efektywnym powlekanii w porównaniu z aparatem Aircoater ( $p = 0,023$ ).

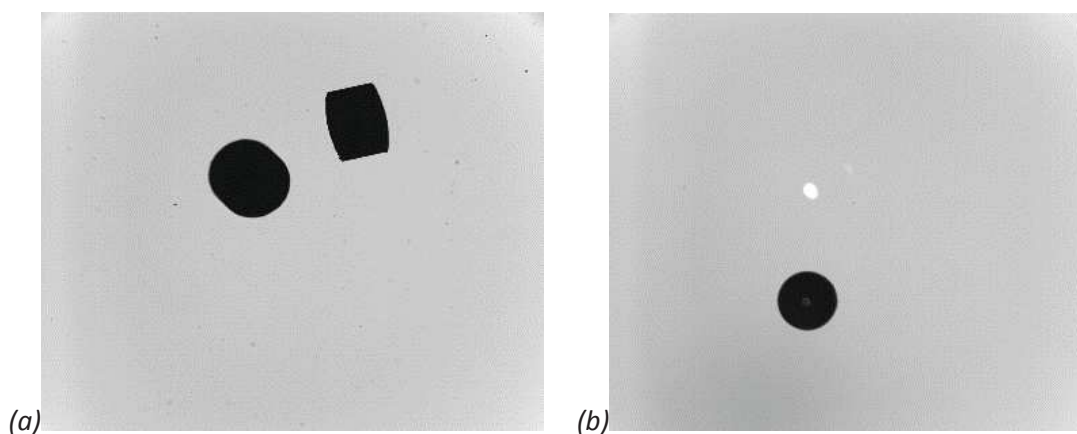
Tabela 28 zawiera wyniki pomiaru grubości filmu peletek P0.7 powlekanych w aparatach *Aircoater* oraz *4M8-Trix*. Grubość filmu na powleczonych P0.7 jest zbliżona dla obu urządzeń i wynosi 23-28  $\mu\text{m}$ , a różnice nie są istotne statystycznie ( $p = 0,396$ ).

Tabela 28. Grubość filmu peletek P0.7 powlekanych w aparatach *Aircoater* oraz *4M8-Trix*

Seria	Aircoater		4M8-Trix	
	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	RSD [%]	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	RSD [%]
P0.7.I	24	14,1	26	9,5
P0.7.II	26	10,1	28	8,1
P0.7.III	26	9,0	27	8,2
P0.7.IV	26	8,3	27	8,0
P0.7.V	28	19,1	28	10,2
P0.7.VI	26	9,7	26	8,5
P0.7.VII	25	7,8	25	6,9
P0.7.VIII	24	12,0	24	10,0
P0.7.IX	23	13,0	23	11,0

### 7.3. Jednolitość grubości - *Camsizer XT* oraz metody mikroskopowe

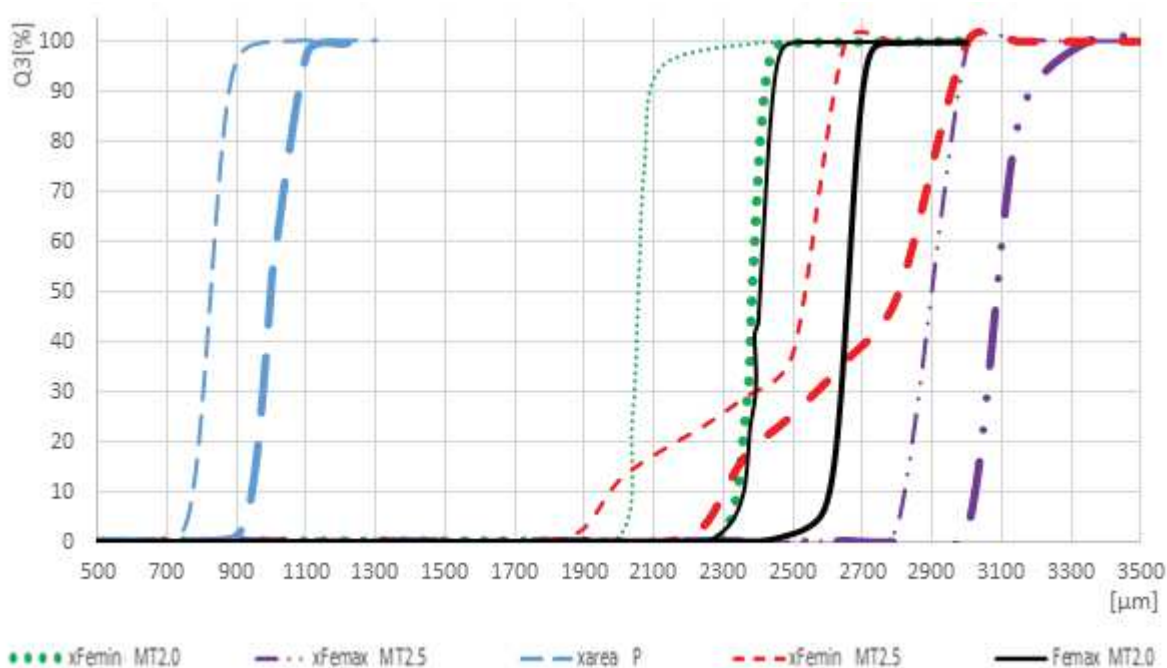
Kolejnym urządzeniem wykorzystanym do pomiaru grubości filmu był aparat *Camsizer XT*, który umożliwia pomiar wielkości dużej liczby próbek w krótkim czasie, dzięki zastosowaniu dwóch kamer rejestrujących obiekty pojawiające się w celi pomiarowej. Opis metodyki badania grubości filmu na minitabletkach i peletkach znajduje się w części III.11.4.2. **Aparat *Camsizer XT***. Rycina 57 przedstawia obraz MT2.5 (a) oraz P0.7 (b) uchwycony w trakcie prowadzonych analiz.



Rycina 57. Zdjęcia MT2.5. oraz P0.7 wykonane w trakcie analizy w *Camsizer XT*

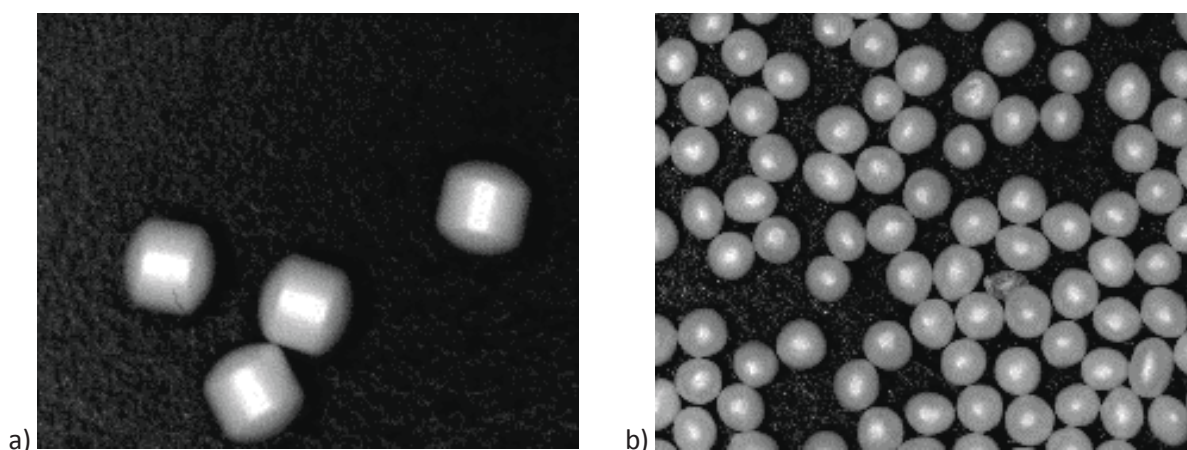


*Camsizer XT* standardowo stosowany jest do pomiaru wielkości i kształtu cząstek. Pomiarы minitabletek (MT2.0 i MT2.5) oraz peletek (P0.7) posłużyły do wyznaczenia rozkładu wielkości cząstek niepowlekanych i powlekanych. Rycina 58 przedstawia rozkład wielkości peletek i minitabletek, gdzie Q3 oznacza procentowy udział cząstek o średnicy nie większej niż podana na skali. Zauważalny jest brak liniowości wykresu wartości  $F_{e_{min}}$  mierzonych dla MT2.5, co może być tłumaczone orientacją minitabletek podczas opadania przez celę pomiarową [89]. Taki kształt wykresu nie występuje w przypadku MT2.0 oraz P0.7, a więc jednostek o większej sferyczności (minitabletki - 0,86; peletki - 0,91). Kształt użytych minitabletek MT2.0 bardziej przypomina dużą peletkę niż tabletkę. Grubość otoczki obliczono przy użyciu wzoru (22), opierając się na średnicach niepowleczonych oraz powleczonych rdzeni odczytanych w punkcie Q3 50%.



Rycina 58. Rozkład wielkości P0.7, MT2.0 oraz MT2.5 niepowlekanych (cienka linia) oraz powlekanych (linia pogrubiona) wyznaczony za pomocą aparatu *Camsizer XT*

W celu weryfikacji wyników uzyskanych przy użyciu aparatu *Camsizer XT*, grubości otoczki oceniano również metodą mikroskopową, wykorzystując system automatycznej analizy obrazu *Leica QWin*, który nie wymaga wykonywania przekroju minitabletek i peletek. Dokładny opis przebiegu badania zamieszczono w części III.11.4.3. **Analiza przy zastosowaniu mikroskopii z automatyczną analizą obrazu**. Przykładowe obrazy mikroskopowe minitabletek MT2.0 oraz peletek P0.7 wykonane podczas analizy z użyciem programu *Leica QWin* prezentuje Rycina 59.



Rycina 59. Zdjęcia mikroskopowe powleczonych MT2.0 (a) oraz P0.7 (b) wykonane podczas automatycznej analizy w programie Leica QWin

Tabela 29 zawiera wyniki pomiarów minitabletek i peletek, wykonane przy użyciu aparatu Camsizer XT oraz mikroskopu z automatyczną analizą obrazu.

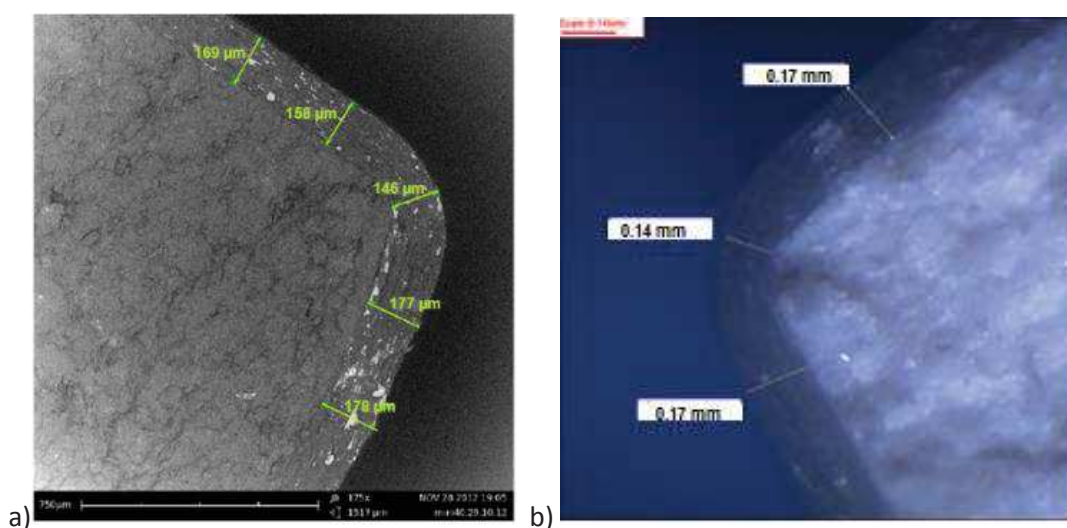
Tabela 29. Wymiary rdzeni niepowlekanych i powlekanych oraz obliczona grubość filmu

Aparat	Rdzenie	Wartość	Niepowlekane [μm]	Powlekane [μm]	Film [μm]
<b>Camsizer XT</b>	MT2.5	xFe <sub>min</sub>	2540,4±1,7	2828,2±19,6	143,9±1,0
		xFe <sub>max</sub>	2915,5±1,6	3113,7±3,0	99,1±1,1
	MT2.0	xFe <sub>min</sub>	2054,8±0,9	2385,5±1,1	165,3±0,9
		xFe <sub>max</sub>	2407,0±0,3	2664,3±9,8	128,6±4,7
	P0.7	x <sub>area</sub>	825,1±1,2	996,4±0,1	85,6±0,5
<b>Mikroskop z programem Leica QWin</b>	MT2.5	xFe <sub>min</sub>	2519,9±9,2	2826,4±12,2	153,2±7,7
		xFe <sub>max</sub>	2641,8±57,4	2909,1±48,4	133,7±18,0
	MT2.0	xFe <sub>min</sub>	2043,4±13,4	2382,2±23,0	169,4±13,1
		xFe <sub>max</sub>	2411,6±15,3	2685,4±24,8	136,9±15,0
	P0.7	xFe <sub>max</sub>	865,0±55,0	1029,5±66,0	83,3±12,1

Pomiary wykonane podczas analizy w aparacie Camsizer XT wskazują, że grubość filmu na powierzchni górnej i dolnej powleczonych minitabletek MT2.5 wynosi 143,9 μm (±1,0), a na krawędziach 99,1 μm (±1,1). Wartości te różnią się znacznie (p= 0,043 oraz p= 0,011) od pomiarów wykonanych przy użyciu mikroskopu z programem Leica QWin, gdzie grubość filmu została określona odpowiednio, jako 153,2 μm (±7,7) oraz 133,7 μm (±18,0). W przypadku pomiaru mniejszych rdzeni,

zastosowanie *Camsizer XT* oraz mikroskopu z programem *Leica QWin* pozwoliło na otrzymanie podobnych wartości, które nie różnią się między sobą w sposób istotny statystycznie dla MT2.0 (odpowiednio  $p=1,5$  i  $p=0,78$ ) oraz P0.7 ( $p=0,87$ ).

Sporną kwestię prawidłowości otrzymanych wyników rozwiązano wykonując zdjęcia mikroskopowe przekrojów minitabletek i peletek przy użyciu mikroskopu stereoskopowego (OPTA-TECH X2000) oraz mikroskopu sił elektronowych (*Phenom G2 pro*). Opis przygotowania preparatów mikroskopowych z minitabletek, peletek i tabletek znajduje się w części III.11.4.1. **Analiza mikroskopowa**. Rycina 60 przedstawia obrazy mikroskopowe powleczonej MT2.5 wraz z pomiarami grubości filmu, natomiast Tabela 30 zawiera zestawienie grubości filmu otrzymane przy zastosowaniu aparatu *Camsizer XT* oraz różnych mikroskopów (wyposażonego w program *Leica QWin*, stereoskopowego oraz sił elektronowych).



Rycina 60. Zdjęcia krawędzi powleczonej MT2.5 wykonane pod mikroskopem: SEM (a) oraz stereoskopowym (b)

Tabela 30. Porównanie wyników pomiaru grubości filmu na minitabletkach MT2.5 i MT2.0 oraz na peletkach P0.7

Urządzenie	Grubość filmu [ $\mu\text{m}$ ]				
	MT2.5		MT2.0		P0.7
	powierzchnia górna/dolna	krawędzie	powierzchnia górna/dolna	krawędzie	powierzchnia
<i>Camsizer XT</i>	143,9 $\pm$ 1	99,1 $\pm$ 1,1	165,3 $\pm$ 0,9	128,6 $\pm$ 4,7	85,6 $\pm$ 0,5
<i>Leica software QWin</i>	153,2 $\pm$ 7,7	133,7 $\pm$ 18	169,4 $\pm$ 13,1	136,9 $\pm$ 15	83,3 $\pm$ 12,1
<i>Phenom G2 pro</i>	169,8 $\pm$ 9,8	133,1 $\pm$ 16,7	167,8 $\pm$ 12,2	132,6 $\pm$ 6,5	89,2 $\pm$ 11,1
<i>OPTA-TECH X2000</i>	168,0 $\pm$ 12,2	131,0 $\pm$ 8,0	162,0 $\pm$ 7,0	130,0 $\pm$ 5,5	86,0 $\pm$ 8,2

Zdjęcia wykonane przy zastosowaniu dwóch różnych mikroskopów potwierdziły wyniki analizy grubości filmu otrzymane przy użyciu programu *Leica QWin*. Porównując pomiary wykonane przy zastosowaniu aparatu *Camsizer XT* oraz mikroskopów, najbardziej widoczna jest różnica pomiędzy wynikami grubości filmu na krawędziach MT2.5 (niemal 25%).

Tabela 31 zawiera wyniki analizy wariancji. Wykazano, że dla rdzeni MT2.0 oraz P0.7 brak jest istotnych statystycznie różnic w zależności od wykorzystanej metody pomiaru grubości filmu, w przeciwieństwie do MT2.5, gdzie różnice były statystycznie istotne.

Tabela 31. Analiza wariancji dla wykonanych pomiarów grubości filmu

Grubość filmu	SS	MS	F	p
MT2.5 powierzchnia górna/dolna	2725,1	908,4	20,6	0,000003
MT2.5 krawędzie	4897,2	1632,4	15,1	0,000023
MT2.0 powierzchnia górna/dolna	206,6	68,9	3,0	0,054
MT2.0 krawędzie	223,6	74,5	1,6	0,223
P0.7 powierzchnia	129,1	43,0	1,2	0,335

SS – suma kwadratów; MS – średnie kwadraty; F – współczynnik Fishera; p – prawdopodobieństwo

Analiza nieparametryczna Kruskal-Wallis z testem post-hoc RIR-Turkey wykazała, że pomiary grubości filmu na MT2.5 wykonane przy użyciu *Camsizer XT* były różne od otrzymanych przy pomocy: programu *Leica QWin* ( $p=0,011$ ), mikroskopu *Phenom G2 pro* ( $p=0,014$ ) i mikroskopu stereoskopowego ( $p=0,0449$ ).

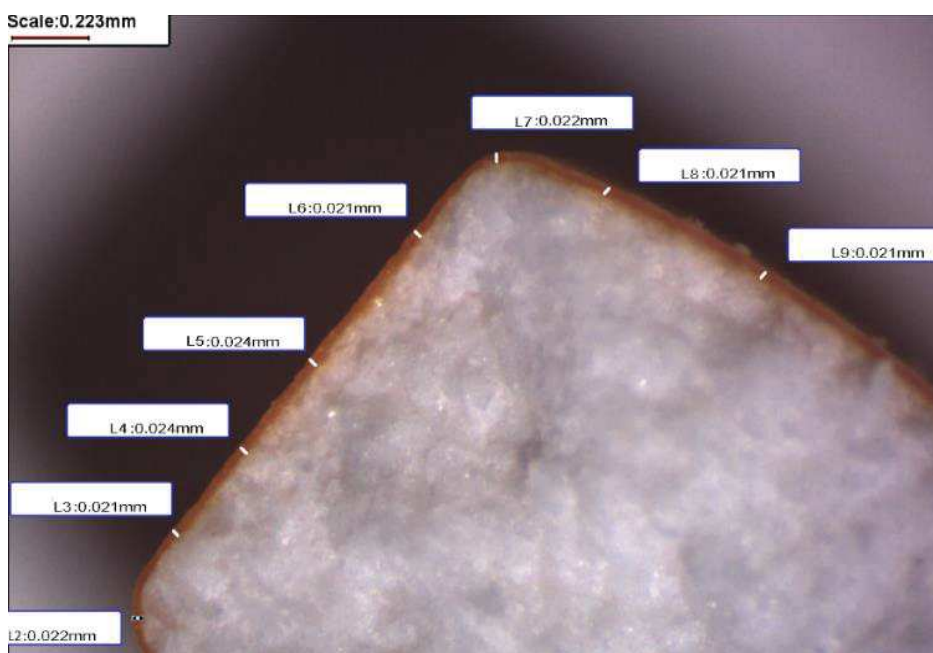
#### 7.4. Jednolitość grubości - analiza spektrofotometryczna

Minitabletki powlekano w aparacie *GPCG1* przy zastosowaniu dwóch różnych dystrybutorów powietrza: klasycznego (CW) oraz wirowego (SW) opisanych w części III.9.4. **Aparat GPCG1 (Glatt)**. Obecność *tartrazyny* w *hypromelozowej* otoczce minitabletek powlekanych w aparacie *GPCG1* badano spektrofotometrycznie. Opis wykorzystanej metody znajduje się w części III.11.4.4. **Analiza spektrofotometryczna**. Znając gęstość polimeru ( $1,27 \text{ g/cm}^3$ ) i powierzchnię minitabletek (Tabela 11), na podstawie zawartości barwnika w utworzonym filmie, określono średnią grubość otoczki na każdej ze 100 minitabletek oraz obliczono współczynnik zmienności  $CV(mc)$ . Wyniki zawiera Tabela 32.

Tabela 32. Wyniki pomiaru metodą spektrofotometryczną grubości filmu minitabletek powlekanych przy użyciu dystrybutorów CW i SW ( $PP_w$  7,2 m/s lub 8,6 m/s)

Dystrybutor	Średnica MT [mm]	$PP_w$ [m/s]	Średnia [ $\mu\text{m}$ ]	SD	CV(mc) [%]	CV(mc) <sub>T=2.0</sub> [%]
CW	2,0	7,2	18,7	2,7	14,51	=
		8,6	19,9	1,2	6,15	=
	2,5	7,2	18,9	3,2	16,95	15,22
		8,6	21,9	2,3	10,28	9,23
	3,0	7,2	18,8	3,6	19,08	16,18
		8,6	18,2	2,3	12,45	10,55
SW	2,0	8,6	18,4	0,6	3,19	=
	2,5	8,6	17,9	0,6	3,08	2,77
	3,0	8,6	18,3	0,9	4,84	4,11

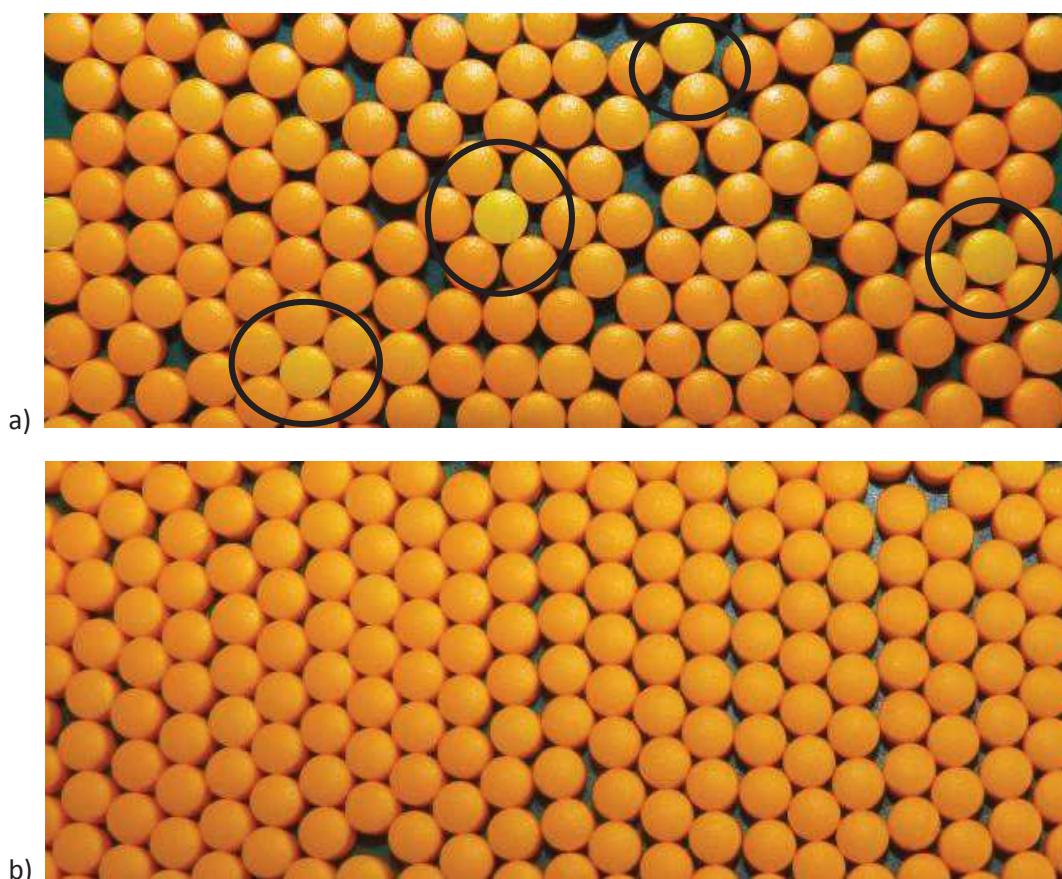
Powyższe wyniki przedstawiają wpływ zastosowanego podczas powlekania dystrybutora (SW lub CW) oraz dwóch prędkości powietrza wlotowego (7,2 lub 8,6 m/s) na jednolitość otrzymanej otoczki. Dzięki analizie spektrofotometrycznej możliwe było określenie średniej grubości filmu powleczonych minitabletek, która we wszystkich seriach wynosiła ok. 20  $\mu\text{m}$  (17,9  $\mu\text{m}$  - 21,9  $\mu\text{m}$ ), co zostało również potwierdzone analizą mikroskopową (Rycina 61). Współczynnik zmienności powleczonych rdzeni wynosił od 3% do 19%. Najniższe wartości CV(mc) stwierdzono po powlekanii MT2.5 z dystrybutorem SW, natomiast najwyższe dla MT3.0 powleczonych w CW przy  $PP_w$  7,2 m/s. Warto zauważyć, że powlekanie minitabletek (bez względu na ich wielkość) z zastosowaniem dystrybutora SW pozwoliło na uzyskanie otoczki o najniższych współczynnikach zmienności, w porównaniu z CW. Niższe prędkości powietrza wlotowego, testowane przy użyciu dystrybutora CW powodowały wysoką zmienność grubości filmu. Dodatkowo, w ostatniej kolumnie przedstawiono przewidywane wartości CV(mc)<sub>T=2.0</sub> powlekania MT2.5 oraz MT3.0, zakładając zgodnie z równaniem (21), że czas powlekania byłby taki sam, jak w przypadku MT2.0. Współczynnik zmienności zmniejszył się proporcjonalnie do 1/T<sub>0,5</sub>.



Rycina 61. Zdjęcie mikroskopowe przekroju minitabletki MT2.5 powlekanej przy  $PP_w$  8,6 m/s (dystrybutor CW)

W sposób eksperymentalny potwierdzono możliwość stosowania do powlekania MT2.0 dystrybutora CW oraz prędkości powietrza wlotowego 8,6 m/s, otrzymując jednolity film ( $CV(mc) = 6,15\%$ ). Wcześniej stworzona symulacja komputerowa (rozdział **IV.4. Symulacje komputerowe metodą CFD**) potwierdziła możliwość powlekania MT2.0 przy  $PP_w$  8,6 m/s, jednak wskazywała potencjalne problemy związane z gromadzeniem się rdzeni w przystawce Wurstera. Zastosowanie tej samej  $PP_w$  dla większych rdzeni (MT2.5 oraz MT3.0) jest niewystarczające i skutkuje dużo niższą jednolitością otoczki, przy czym dla MT3.0  $CV(mc)$  zwiększa się do 12,45%. Zastosowanie wyższej  $PP_w$ , które sugerowała symulacja, w przypadku większych rdzeni niesie ryzyko powstawania uszkodzeń mechanicznych (ścieranie, kruszenie). Wprowadzenie dystrybutora wirowego (SW) umożliwiło powlekanie wszystkich rodzajów minitabletek przy tej samej  $PP_w$  (8,6 m/s), skutkując otrzymaniem jednolitej otoczki. Rycina 62 przedstawia zdjęcia powleczonych MT2.5, gdzie zastosowano dwa dystrybutory: CW i  $PP_w$  7,2 m/s (a) oraz SW i  $PP_w$  8,6 m/s (b).

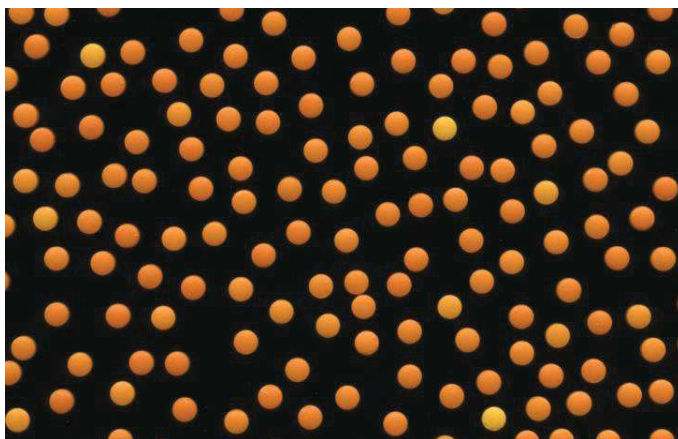
Różnice w jakości minitabletek powlekanych przy różnych prędkościach powietrza wlotowego oraz dystrybutorach są zauważalne. Jaśniejsze minitabletki (zaznaczone okręgami), mają cieńszą warstwę filmu, co świadczy o nieregularnym lub krótkotrwałym przebywaniu rdzeni w strefie powlekania.



Rycina 62. Wygląd MT2.5 powlekanych z dystrybutorem CW przy  $PP_w$  7,2 m/s (a) oraz z dystrybutorem SW przy  $PP_w$  8,6 m/s (b)

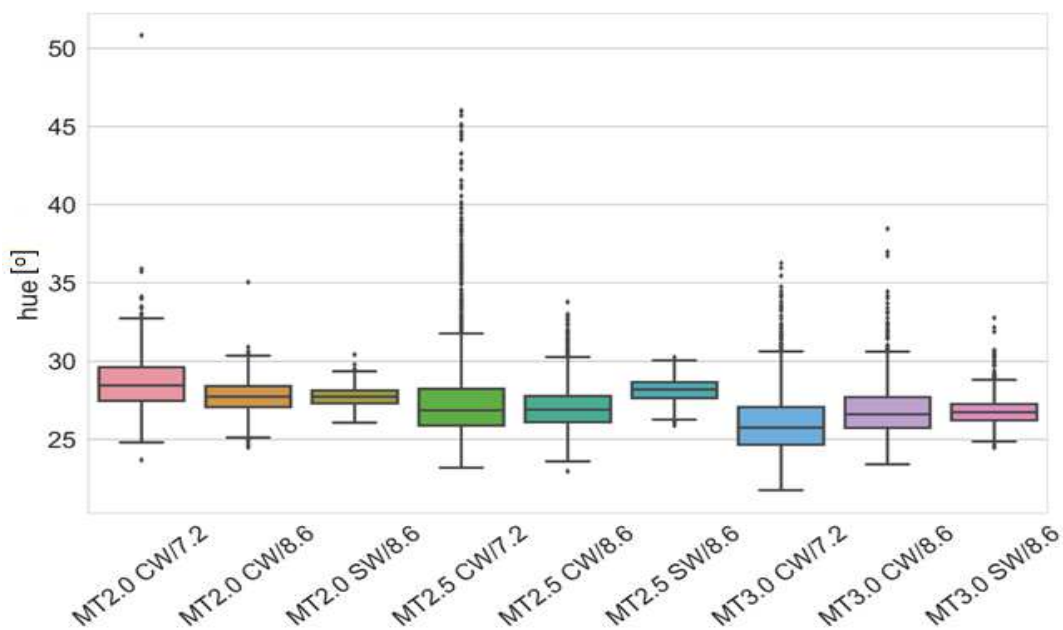
### 7.5. Barwa

Jednolitość otoczki na minitabletkach powlekanych mieszaniną *hypromelozy* w aparacie *GPCG1* badano również oceniając kolor otoczki. Minitabletki skanowano, a analizę przeprowadzono przy pomocy programu stworzonego na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Ljubljanie, opierającego się na paletce barw zgodnych ze skalą *hue*. Opis metodyki znajduje się w części **III.11.5. Barwa**. Rycina 63 przedstawia przykładowy skan powleczonych MT3.0, wykonany podczas analizy.



Rycina 63. Skanowany obraz minitabletek MT3.0 powlekanych przy  $PP_w$  7,2 m/s

Wartości hue mieszczące się w zakresie 21-40°H odpowiadają kolorom od pomarańczowego do brązowego [90]. Rycina 64 przedstawia medianę wartości °H oraz ich rozkład dla powleczonych minitabletek.



Rycina 64. Analiza barwy w skali hue minitabletek powlekanych w GPCG1

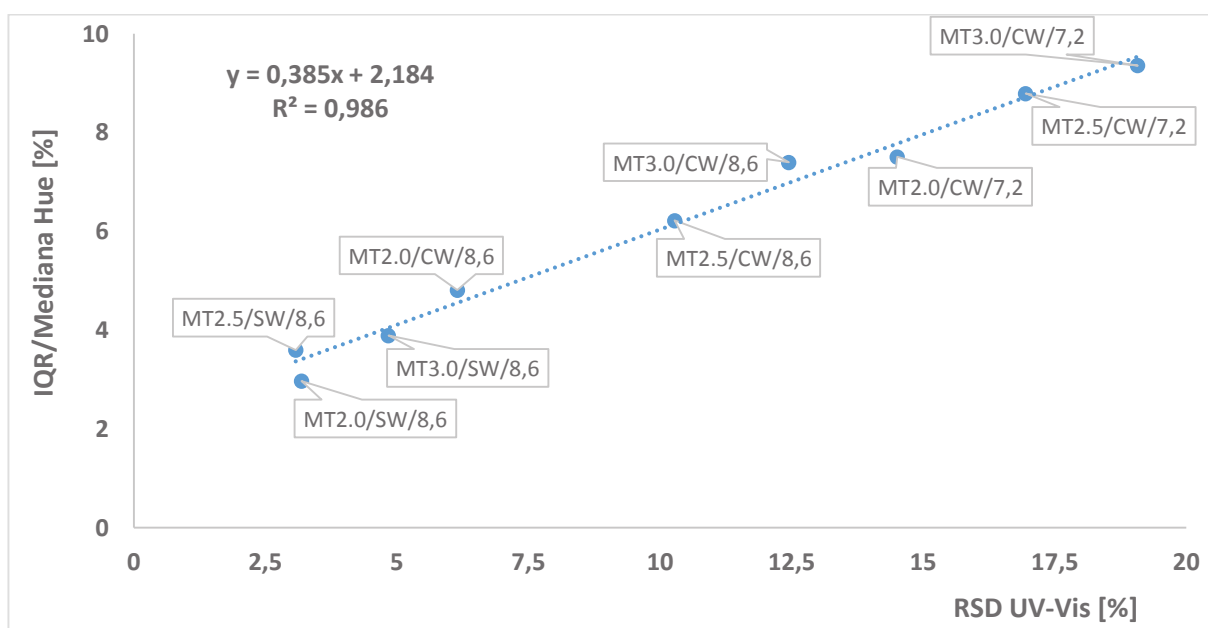
Zakresy kwartyli są większe w przypadku powlekania z dystrybutorem CW, co jest szczególnie widoczne dla MT2.5 powlekanych przy  $PP_w$  7,2 m/s, gdzie rozpiętość wartości jest dużo większa niż w pozostałych przypadkach. Większa ilość odstających wyników jest również widoczna w przypadku MT3.0, bez względu na zastosowany dystrybutor. Może być to tłumaczone ograniczonym ruchem minitabletek, spowodowanym zbyt niską prędkością powietrza wlotowego lub wysokością przystawki Wurstera (25 mm), która prawdopodobnie jest niewystarczająca dla regularnej cyrkulacji większych minitabletek. Najmniejsze odchylenia barwy wykazano dla minitabletek powlekanych przy  $PP_w$  8,6 m/s z dystrybutorem SW.



Sprawdzono również występowanie korelacji pomiędzy pomiarami grubości filmu metodą spektrofotometryczną oraz analizą barwy w skali *hue*. W tym celu wykorzystano wartości pomiędzy kwartylami (*IQR*) podzielone przez medianę *hue* (Tabela 33). Wyniki, zaprezentowane również w formie graficznej (Rycina 65) wskazują na wysoką korelację ( $R^2 = 0,986$ ).

Tabela 33. Analiza wariancji grubości filmu i barwy minitabletek powlekanych w aparacie GPCG1 z zastosowaniem dystrybutorów CW lub SW oraz  $PP_w$  7,2 m/s lub 8,6 m/s

Rdzenie	Dystrybutor/ $PP_w$	RSD UV-VIS [%]	RSD Hue [%]	IQR / Mediana Hue [%]
<b>MT2.0</b>	CW/7,2	14,51	6,64	7,51
	CW/8,6	6,15	3,68	4,81
	SW/8,6	3,19	2,18	2,97
<b>MT2.5</b>	CW/7,2	16,95	10,66	8,79
	CW/8,6	10,28	5,07	6,22
	SW/8,6	3,08	2,52	3,60
<b>MT3.0</b>	CW/7,2	19,08	8,02	9,36
	CW/8,6	12,45	6,21	7,40
	SW/8,6	4,84	3,21	3,89



Rycina 65. Korelacja pomiędzy wynikami analizy UV-Vis i barwy w skali *hue*

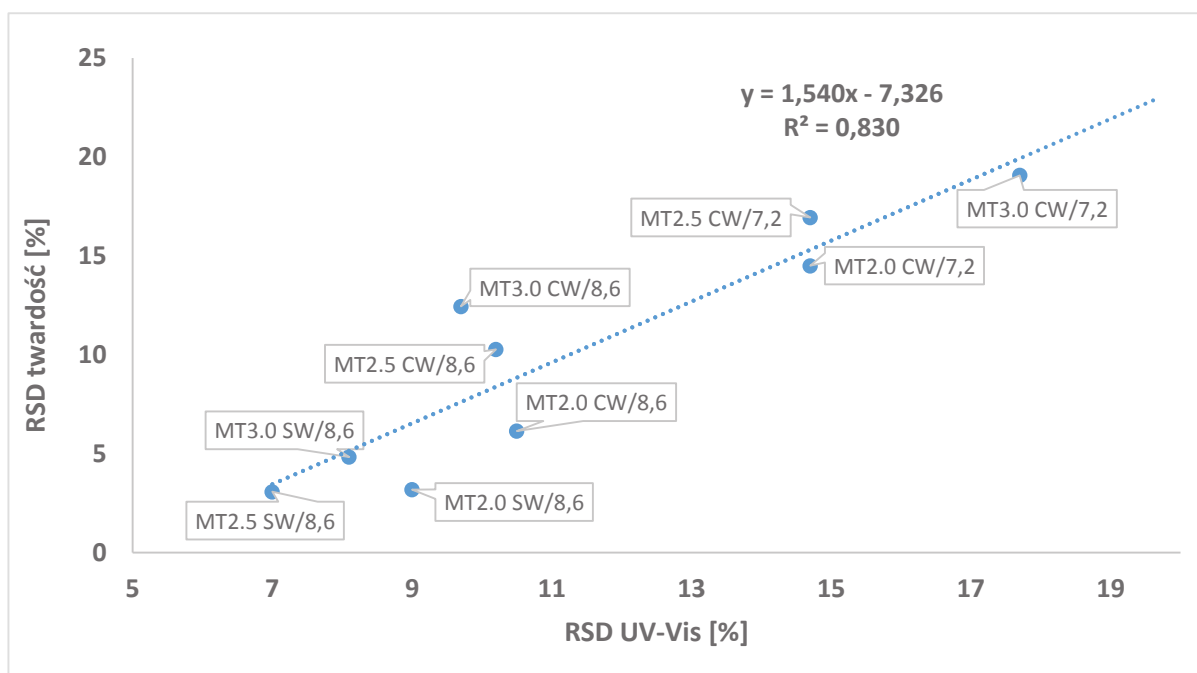
## 7.6. Wytrzymałość na zgniatanie

Badano twardość minitabletek niepowleczonych i powleczonych *hypromelozą* (20  $\mu\text{m}$ ) w aparacie *GPCG1*. Opis metodyki znajduje się w części **III.11.6. Twardość**. Przy pomocy analizatora tekstury sprawdzono twardość 100 jednostek z każdej serii. Wyniki zawiera Tabela 34.

Tabela 34. Twardość minitabletek niepowlekanych i powlekanych w aparacie *GPCG1*

Rdzenie	Dystrybutor/PP <sub>w</sub> [m/s]	Twardość		
		Średnia [N]	SD	RSD [%]
<b>Niepowlekanie</b>				
MT2.0	-	13,3	2,0	15,2
MT2.5		22,1	2,7	12,3
MT3.0		28,3	2,5	8,9
<b>Powlekanie</b>				
MT2.0	CW/7,2	33,4	4,9	14,7
	CW/8,6	34,4	3,8	11,0
	SW/8,6	33,7	3,0	9,0
MT2.5	CW/7,2	43,6	6,4	14,7
	CW/8,6	42,7	4,4	10,2
	SW/8,6	40,6	2,8	7,0
MT3.0	CW/7,2	51,0	9,0	17,7
	CW/8,6	53,8	5,0	9,3
	SW/8,6	51,6	4,2	8,1

Warstwa filmu o grubości tylko 20  $\mu\text{m}$  wystarczyła, aby dwukrotnie zwiększyć twardość minitabletek. Minitabletki o tej samej średnicy mają zbliżoną średnią twardość, bez względu na rodzaj dystrybutora i prędkość powietrza wlotowego. Tak jak w przypadku badania spektrofotometrycznego grubości filmu (Tabela 32), różnice widoczne są dopiero po porównaniu wartości odchyień. Największe różnice występują dla minitabletek powlekanych przy najniższej PP<sub>w</sub> z dystrybutorem CW, natomiast najmniejsze (mniej niż 10%) stwierdzono dla rdzeni powleczonych przy użyciu dystrybutora SW. Można zauważyć również pewną korelację wyników ( $R^2 = 0,83$ ) pomiędzy wartościami odchyień standardowych grubości filmu i twardości (Rycina 66), jednak nie jest ona tak wysoka, jak w przypadku korelacji UV-Vis/hue (Rycina 65).



Rycina 66. Korelacja wartości odchyłeń standardowych grubości filmu i twardości powlekanych minitabletek

## V. DYSKUSJA

Pomimo obecności na rynku preparatów w postaci minitabletek (Tabela 2), brak jest danych literaturowych oraz rekomendacji dotyczących ich produkcji. Niezbędne jest zbadanie procesów zachodzących podczas tabletkowania i powlekania minitabletek, by optymalizować warunki produkcyjne z uwzględnieniem ewentualnych różnic występujących w procesach w porównaniu do obserwowanych dla tabletek i peletek.

Procedury wykorzystywane podczas produkcji minitabletek i tabletek są jednakowe (III.3.3. Tabletkowanie), jednak ze względu na niewielką średnicę matrycy, należy zwrócić szczególną uwagę na otrzymanie masy tabletkowej (proszek lub granulat) o dobrych właściwościach zsypanych (Tabela 10), co umożliwi równomierne wypełnianie matryc i otrzymanie rdzeni spełniających wymagania jednolitości masy i zawartości [47]. Ryzyko braku takiej jednolitości to główny argument przy podejmowaniu decyzji o wytwarzaniu minitabletek, jednak pojawiają się publikacje, które wskazują na możliwość uzyskiwania minitabletek charakteryzujących się dużą jednolitością zawartości. Otrzymano minitabletki (średnica 3 mm) o jednolitej zawartości paracetamolu, charakteryzowanej niską wartością RSD wynoszącą mniej niż 5% [91]. Odpowiednią jakość minitabletek (1 mm oraz 2 mm) uzyskiwano nawet przy 70-90% zawartości substancji leczniczej [92]. W trakcie prowadzonych w ramach pracy badań możliwe było (Tabela 11) otrzymanie minitabletek placebo o wysokiej jednolitości masy - RSD wynosiło mniej niż 1,5%, chociaż zgodnie z wymaganiami FPX dla rdzeni o masie mniejszej niż 80 mg odchylenie może wynosić nawet 10%.

Otrzymanie rdzeni o wysokiej jakości było ważnym etapem optymalizacji procesu powlekania. Zastosowanie procesu powlekania narzuca wymagania dotyczące jakości rdzeni, które powinny charakteryzować się dobrą wytrzymałością mechaniczną (twardość i ścieralność). Pomimo zastosowania różnego ciśnienia podczas kompresji (Tabela 4) otrzymane wartości współczynnika twardości (Tabela 11) minitabletek i tabletek są zbliżone. Dodatkowo, dane literaturowe wskazują, że współczynnik twardości jest niezależny od kształtu rdzeni dla tabletek, których stosunek wysokości do średnicy wynosi więcej niż 0,2 [69]. Pomimo farmakopealnej granicy ścieralności wynoszącej 1%, nie powinna ona w praktyce przekraczać 0,3%, a najlepiej być bliska 0,1% [93]. Otrzymane minitabletki placebo charakteryzowały się niską ścieralnością i wysoką twardością (Tabela 11), co jest niezwykle istotne na etapie powlekania.

Spektroskopia Ramana najczęściej jest wykorzystywana w połączeniu z mikroskopią do tworzenia map rozmieszczenia substancji leczniczej i pomocniczych w badanej próbce [94]. Potencjał tej metody został wykorzystany do porównania efektów kompresji oraz powlekania minitabletek i tabletek, poprzez tworzenie map spektralnych przekroju rdzeni w miejscu kontaktu z polimerową otoczką (IV.7.1. Analiza Ramana). Naciski w trakcie tabletkowania obu typów rdzeni nie były jednakowe (Tabela 4), co mogło mieć wpływ na jakość powierzchni, stąd istniała obawa,

że przy dużym stosunku powierzchni do masy, mogłyby się ujawniać niekorzystne procesy związane z porowatością. Analiza mikroskopowa i spektralna pozwoliła stwierdzić, że nie było różnic we właściwościach struktury powierzchniowej minitabletek i tabletek, istotnych dla procesu powlekania. Powierzchnia kontaktu rdzeń-otoczka w obu przypadkach była jednolita (Rycina 51). Nie odnotowano zauważalnych porów lub nierówności, w które mógłby wnikać polimer podczas powlekania. Kolejnym zastosowaniem spektroskopii Ramana w technologii farmaceutycznej może być monitorowanie zmian grubości filmu na peletkach w trakcie trwania procesu („in-line”), jakie zostało zaprezentowane przez naukowców z Szeged i Dusseldorfu [95]. Ze względu na kształt minitabletek, a szczególnie obecność krawędzi, zastosowanie spektroskopii Ramana podczas powlekania minitabletek mogłoby być jednak utrudnione.

Do badań wybrano dwa polimery z różnych grup, *Eudragit E* (metakrylany) oraz *hypromelozę* (pochodne celulozy), które powszechnie wykorzystywane są do maskowania smaku [5]. *Eudragit E* wraz z pozostałymi składnikami mieszaniny powlekającej tworzy zawiesinę, natomiast w przypadku *hypromelozy*, jest to roztwór. Dodatek barwników ułatwił prowadzenie pomiarów z wykorzystaniem mikroskopii i metod spektroskopowych.

Podczas projektowania komory z przystawką Wurstera, nie brano pod uwagę możliwości wykorzystania aparatów fluidalnych do powlekania większych rdzeni niż peletki, stąd nie jest to idealne urządzenie do prowadzenia procesu powlekania minitabletek [96]. Płaskie dno utrudnia przemieszczanie się rdzeni do strefy powlekania, dlatego w rogach komory łatwo tworzą się „martwe strefy”, czyli złogi minitabletek, które nie ulegają powlekanii. Istnienie takich stref potwierdziła analiza dynamiki ruchu minitabletek prowadzona w aparacie *GPCG1* (Tabela 23). Okazało się, że dodatkowym miejscem utrudniającym proces powlekania jest okienko obserwacyjne, ponieważ na jego dolnej krawędzi gromadzą się minitabletki i do ich usunięcia konieczne było częste ostukiwanie komory podczas powlekania. W trakcie powlekania peletek, ze względu na ich małe wymiary i kulisty kształt, takie problemy nie pojawiają się. Wyrażna jest potrzeba modyfikacji urządzenia, przeznaczonego do powlekania minitabletek i urządzenia obecnie stosowane do powlekania peletek powinny być unowocześniane. Wymiana dystrybutora na wirowy, jaką zaproponowano w pracy (Rycina 31), znacząco poprawiła jednolitość otoczki powleczonych minitabletek, bez względu na ich średnicę (Tabela 24). Wklęsły kształt dystrybutora ułatwił równomierne przemieszczanie minitabletek do strefy powlekania, zapobiegając w ten sposób powstawaniu martwych stref. Dodatkowo szczeliny dystrybutora, wprowadzały rdzenie w ruch wirowy, wydłużając w ten sposób czas ich przebywania w strefie powlekania (Tabela 25), co spowodowało uzyskanie bardziej jednolitej otoczki, w porównaniu z procesem wykorzystującym klasyczny dystrybutor. Niewielka zmiana, jaką było wprowadzenie innego typu dystrybutora, ułatwiła pracę i polepszyła jednolitość otrzymanych minitabletek, stąd kolejne badania mogłyby się również skupić na możliwości powlekania tabletek w komorze z dystrybutorem wirowym.

W trakcie prowadzenia powlekania na rdzenie nanoszona jest warstwa polimeru, co zwiększa wymiary i masę rdzeni, a w konsekwencji wymusza ciągłe zwiększanie prędkości dostarczanego w trakcie procesu powietrza. Dzięki badaniu minimalnej prędkości fluidyzacji (IV.3. Badanie minimalnej prędkości fluidyzacji) możliwe było wyznaczenie dolnej granicy prędkości powietrza wlotowego. Zgodnie z zaleceniami, prędkość powietrza wlotowego powinna być co najmniej o 50% wyższa niż  $u_{mf}$ . Ze względu na różnice w budowie aparatów *Aircoater* i *4M8-Trix* konieczne było zastosowanie różnych prędkości powietrza (Tabela 7 oraz Tabela 8). Dobrane eksperymentalnie zakresy prędkości powietrza wlotowego pozwoliły na utrzymanie stabilnej fluidyzacji (przed rozpoczęciem podawania mieszaniny powlekającej), bez zauważalnych cech transportu pneumatycznego, czy też tłokowania złoża na wysokości przystawki Wurstera.

Symulacje komputerowe są coraz częściej wykorzystywane w technologii farmaceutycznej. Stworzono symulacje opisujące przebieg powlekania peletek w złożu fluidalnym [44] oraz tabletek w bębnach [97], natomiast brakuje publikacji przedstawiających symulacje ruchu lub powlekania minitabletek. Symulacje porównujące przebieg powlekania minitabletek i peletek/tabletek byłyby ostatecznym argumentem przemawiającym za przypisaniem minitabletek (pod względem zachowania podczas powlekania) do grupy małych rdzeni (peletek) lub tabletek i pozwoliłyby wybrać najbardziej odpowiednie dla nich urządzenie do powlekania. W trakcie prowadzonych badań, opisanych w metodyce (III.7. Symulacje komputerowe metodą CFD), skupiono się jednak na innym sposobie wykorzystania symulacji, jakim jest możliwość doboru jednego z parametrów procesu powlekania minitabletek - prędkości powietrza wlotowego. Dzięki symulacjom udało się określić optymalną prędkość powietrza wlotowego, niezbędną do powlekania peletek i minitabletek w aparacie *GPCG1* (Tabela 16). Symulacje komputerowe przedstawiające zachowanie minitabletek przy prędkości powietrza wlotowego 8,6 m/s (Rycina 41), znalazły potwierdzenie podczas rzeczywistego procesu powlekania (Tabela 24). Należy zauważyć, że wprowadzenie symulacji komputerowych w trakcie produkcji, szczególnie na etapie przenoszenia skali z laboratoryjnej na przemysłową („scale up”) w znaczny sposób przyspieszyłoby wdrożenie przemysłowego procesu, dodatkowo przynosząc ogromne oszczędności finansowe.

Warto zauważyć, że powlekanie minitabletek (bez względu na ich wielkość) z zastosowaniem dystrybutora SW pozwoliło na uzyskanie otoczki o najniższych współczynnikach zmienności (Tabela 24). Niższe prędkości powietrza wlotowego, testowane przy użyciu dystrybutora CW powodowały wysoką zmienność grubości filmu. Najprawdopodobniej jest to spowodowane większym upakowaniem minitabletek w strefie powlekania oraz zbyt krótkim cyklem (Rycina 49). Zwiększenie rozmiaru minitabletek miało negatywny wpływ na jednolitość otoczki nanoszonej w aparacie *GPCG1*. Duże odchylenia w grubości filmu pomiędzy minitabletkami powlekanymi w aparacie z CW mogą być również spowodowane zbyt dużym nagromadzeniem rdzeni w przystawce Wurstera (Tabela 25) lub nawet cofaniem się minitabletek do strefy powlekania, co na wstępie sugerowały symulacje

(Tabela 16). Zwiększanie średnicy rdzeni pogarsza jednolitość powlekania (Tabela 32). Należy jednak zaznaczyć, że czas powlekania, niezbędny do osiągnięcia filmu o grubości 20  $\mu\text{m}$  był różny - wynosił 146 min dla najmniejszych rdzeni MT2.0, a 105 min dla MT3.0 (wsad 1000 g). Było to związane z różną powierzchnią całkowitą minitabletek oraz stosowaną, zgodnie z założeniem, stałą prędkością dozowania mieszaniny powlekającej.

W przemyśle farmaceutycznym efekt powlekania opiera się na wizualnej ocenie otoczki oraz sprawdzeniu przyrostu masy, na podstawie którego obliczana jest wydajność, ważny parametr dla oceny procesu. W ten sam sposób, w trakcie badań obliczono wydajność procesów powlekania minitabletek, peletek i tabletek z wykorzystaniem dwóch różnych urządzeń (Tabela 22). Wykazano, że ocena procesu powlekania oparta na wydajności nie jest dobrym źródłem informacji. Bez względu na wielkość rdzeni i typ urządzenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic, pomimo że analiza mikroskopowa w przypadku minitabletek (Tabela 26) oraz analiza sitowa dla peletek (Tabela 27) wskazywały istotne różnice pomiędzy aparatem *Aircoater* i *4M8-Trix*. Powlekania minitabletek prowadzone w aparacie *4M8-Trix* skutkowały też otrzymaniem otoczki o większej jednolitości (Tabela 26). Analiza sitowa peletek (Tabela 27) również potwierdziła, że lepszym wyborem jest aparat *4M8-Trix*.

Zastosowanie metody Taguchi pozwoliło na dobranie najlepszych parametrów powlekania (Tabela 17) po przeprowadzeniu jedynie 9 eksperymentów dla każdego rodzaju rdzeni, z zastosowaniem dwóch różnych urządzeń (IV.5.1. Dobór parametrów w aparatach *4M8-Trix* oraz *Aircoater*). Budowa urządzenia *Aircoater* umożliwiła zastosowanie łagodniejszych warunków prowadzenia procesu (niższa prędkość powietrza wlotowego), co stwarza możliwość powlekania także rdzeni o wyższej ścieralności. Dodatkowo, w urządzeniu tym powlekano tabletki, co nie było możliwe dla aparatu *4M8-Trix* (Rycina 45). W przypadku powlekania minitabletek MT2.5, bez względu na rodzaj urządzenia, wykazano, że największy wpływ na grubość filmu w każdej z analizowanych części minitabletek, miało ciśnienie atomizacji (Tabela 18 oraz Tabela 19). Dla większych rdzeni (T5.0) najbardziej krytyczna okazała się temperatura powietrza wlotowego, a ciśnienie atomizacji wpływało na grubość filmu jedynie na krawędziach (Tabela 20). W przypadku powlekania peletek, pod uwagę brano analizę sitową, której wyniki wskazywały, że największą efektywnością charakteryzował się aparat *4M8-Trix* (Tabela 27).

Powlekanie minitabletek otwiera również dyskusję dotyczącą możliwości wykorzystania dotychczas stosowanych metod analizy powleczonych rdzeni oraz poszukiwania alternatywnych metod. Pomiar grubości filmu na tabletkach najczęściej odbywa się przy zastosowaniu metod mikroskopowych. Metoda ta może być wykorzystywana również w przypadku minitabletek (III.11.4.1. Analiza mikroskopowa), jednak przygotowanie przekroju, ze względu na małe rozmiary, jest trudniejsze niż w przypadku tabletek. Do przygotowania preparatów minitabletek konieczne było doświadczenie analityka, a w przypadku peletek, zatapianie w wosku i stosowanie urządzeń

umożliwiających wykonywanie przekrojów tj. kriotom (III.11.4.1. Analiza mikroskopowa). Czasochłonne przygotowanie preparatu z minitabletek utrudnia przeprowadzenie analizy większej liczby jednostek.

Mikroskopia z automatyczną analizą obrazu jest metodą powszechnie stosowaną w badaniach rozwojowych do oceny proszków i granulatów. Podstawą analizy są zdjęcia, przetwarzane w kolejnym kroku przez program komputerowy (ujednolicanie, segmentacja obrazu), który na podstawie obiektu wzorcowego (punktu odniesienia) odnajduje pozostałe, spełniające podane kryteria. Możliwe jest szybkie badanie dużej liczby obiektów, co poza identyfikacją, umożliwia również analizę kształtu, koloru, wielkości [98]. Mikroskopia z automatyczną analizą obrazu w prowadzonych badaniach wykorzystana została do pomiaru wielkości niepowleczonych i powleczonych minitabletek (III.11.4.3. Analiza przy zastosowaniu mikroskopii z automatyczną analizą obrazu), co pozwoliło określić grubość filmu, bez konieczności wykonywania przekrojów. Otrzymane wyniki grubości filmu minitabletek (MT2.0 i MT2.5) oraz peletek (P0.7) porównane z pomiarami bazującymi na klasycznych przekrojach (Tabela 30) potwierdziły przydatność tej techniki do pomiaru grubości filmu. Niepodważalnym atutem jest krótki czas analizy, możliwość przebadania dużej liczby rdzeni oraz pozostawienie nienaruszonej próbki po zakończeniu badania.

W ramach prowadzenia rutynowej kontroli powleczonych minitabletek warto zwrócić uwagę na metody niewymagające wcześniejszego przygotowania próbek, a pozwalające na jednoczesne zbadanie dużej liczby obiektów. Aparatem spełniającym te wymagania jest *Camsizer XT* (III.11.4.2. Aparat Camsizer). Przedstawione w pracy badania udowodniły, że *Camsizer XT* może być stosowany do szybkiej analizy (max. 15 min) wymiarów niepowleczonych i powleczonych minitabletek o średnicy 2 mm (Tabela 29). Dzięki tej metodzie można dokonać pomiaru grubości filmu na krawędziach minitabletek, co jest wskaźnikiem jakości powlekania, ponieważ na nich najtrudniej osadza się polimer (Rycina 54). Problemem jednak okazały się większe rdzenie o średnicy 2,5 mm, ponieważ otrzymane wyniki nie znalazły potwierdzenia w analizie mikroskopowej. Najprawdopodobniej było to spowodowane zbyt małym zakresem pomiarowym urządzenia. Należałoby wypróbować aparat nowej generacji - *Camsizer X2* (wprowadzony w 2016 roku). *Camsizer X2* charakteryzuje się zdolnością pomiaru cząstek o wielkości 0,8  $\mu\text{m}$  – 8 mm, co najprawdopodobniej pozwoliłoby na analizę nie tylko każdego rodzaju minitabletek, ale również małych tabletek [99].

Analiza barwy jest istotnym aspektem w kontroli jakości powleczonych rdzeni. W trakcie planowania eksperymentów zastanawiano się nad wykorzystaniem spektrofotometrów, powszechnie stosowanych do analizy koloru. Pierwsze próby, wykonane przy użyciu spektrofotometru stacjonarnego (CM5, Konica Minolta) oraz przenośnego (CR400, Konica Minolta) wykazały, że urządzenia nie nadają się do testowania minitabletek. Pomiary zabarwienia niepowleczonych (białe rdzenie) i powleczonych (różowe) minitabletek o średnicy 2,5 mm wykonane z użyciem tych



aparatów, cechowały się wysokimi odchyleniami standardowymi (ponad 20%) podczas badania pojedynczych minitabletek oraz całych partii, stąd nie można było uznać wyników za wiarygodne. Najprawdopodobniej było to spowodowane zbyt dużym oknem pomiarowym spektrofotometru, nieprzystosowanym do analizowania pojedynczej minitabletki (spektrofotometr stacjonarny obejmuje obszar o średnicy minimum 3 mm, przenośny - 8 mm). Podczas analizy większej liczby rdzeni, test był najprawdopodobniej zaburzony cieniami rzucanymi przez stykające się minitabletki. Ze względu na niezadowalające wyniki wstępnych badań, zrezygnowano z wykorzystania tego typu urządzeń do dalszych badań.

Z powodu braku wiarygodnych wyników rozpoczęto poszukiwania alternatywnych metod analizy barwy i zainteresowano się metodą skanowania, stosowaną na Uniwersytecie w Ljublanie. Metoda ta wcześniej była z powodzeniem stosowana dla peletek, a wyniki uzyskane podczas analizy minitabletek (Rycina 64) okazały się również satysfakcjonujące [100]. Wykorzystanie skanera do analizy barwy stałych postaci leku jest pomysłem bardzo prostym i każdy dział kontroli jakości mógłby przeprowadzać takie badania. Program wykorzystany podczas badań, stworzono na Uniwersytecie w Ljublanie (III.11.5. Barwa). Na rynku dostępnych jest jednak wiele innych programów (w tym bezpłatnych) dedykowanych analizie koloru np. ImageJ, Adobe Photoshop, Image Pro Plus, które sprawdziły się m.in. podczas analizy barwy skomplikowanych obiektów, jakimi są preparaty histologiczne [101]. Programy te są łatwe w użytkowaniu, a analizują obraz nie tylko pod względem koloru, ale również wielkości czy kształtu, stąd mogłyby być wprowadzone podczas rutynowej kontroli jakości.

Otrzymane wyniki analizy barwy przy użyciu skanera bardzo dobrze korelowały z pomiarami grubości filmu wykonanymi przy zastosowaniu spektrofotometru *UV-Vis* (Rycina 65). Wykorzystanie tej metody do badania grubości otoczki minitabletek pozwala na porównanie odchyleń średniej grubości filmu pomiędzy minitabletkami i określenie jednolitości filmu w badanej partii. Możliwe jest zbadanie dużej ilości próbek, jednak należy pamiętać, że uzyskane wyniki są uśrednioną grubością filmu i nie uwzględniają różnic, jakie występują na rogach. Dodatkowym wymaganie jest konieczność stosowania do powlekania barwników, ponieważ polimery najczęściej stosowane do powlekania nie absorbują promieniowania *UV-Vis*. W pracy zostały wykorzystane azorubina i tartrazyna (Tabela 6), barwniki doskonale widoczne w trakcie analizy *UV-Vis*. Zdecydowano się na ich wykorzystanie na potrzeby badań, jednak są to barwniki azowe, których zastosowanie w lekach pediatrycznych nie jest zalecane przez WHO [102].

Opisane w pracy badania dostarczają pakietu informacji, przydatnych szczególnie na początkowym etapie powlekania minitabletek (skala laboratoryjna), jednak metody obliczeniowe mogłyby być pomocne również podczas prowadzenia procesów w skali półtechnicznej. Konieczne jest wyróżnienie w klasyfikacji minitabletek jako odmiennej formy farmaceutycznej, bo samo określenie „stała postać leku” jest niewystarczające. Urządzenia aktualnie stosowane do powlekania wymagają

pewnych modyfikacji, aby procesy prowadzone dla minitabletek były bardziej efektywne. Prace rozwojowe nad minitabletkami skłaniają również do adaptacji starych metod lub tworzenia nowych, pozwalających na analizę jakościową. W trakcie prowadzonych badań przedstawiono propozycje, które mogłyby ułatwić rozwój technologii i wytwarzanie minitabletek, nie tylko w laboratoriach badawczych, ale przede wszystkim w trakcie produkcji przemysłowej.

## VI. WNIOSKI

Przeprowadzono analizę procesu powlekania minitabletek (średnica 2,0, 2,5 i 3,0 mm) w warstwie fluidalnej stosując jako polimery otoczek hypromelozę lub Eudragit E. Porównywano wyniki uzyskane dla minitabletek, tabletek (5,0 mm) oraz peletek i wyciągnięto następujące wnioski:

1. Wytypowane na podstawie właściwości fizycznych masy tabletkowe pozwoliły na uzyskanie minitabletek placebo, które nie stwarzały problemów przy powlekanii wodnymi dyspersjami polimerów.
2. Spektroskopia Ramana sprzężona z mikroskopią nie wykazała wnikania barwnika otoczki w strukturę rdzenia minitabletek i potwierdziła, że właściwości powierzchniowe rdzeni minitabletek są podobne do tabletek, pomimo stosowanych różnych nacisków podczas prasowania.
3. Wykorzystując cztery rodzaje aparatów fluidalnych, wykazano możliwość prowadzenia procesu powlekania minitabletek w skali laboratoryjnej, bez znaczących problemów, niezależnie od rozmiarów rdzeni. W przypadku powlekania minitabletek i peletek, proces przebiegał podobnie, chociaż zauważalne pylenie minitabletek może stwarzać ryzyko otrzymania filmu o obniżonej jakości.
4. W celu szybkiej optymalizacji procesu powlekania minitabletek zaproponowano wykorzystanie metod obliczeniowych, symulacji komputerowych i projektowania eksperymentów w oparciu o metodę Taguchi'ego. Wyznaczone dla poszczególnych rdzeni zakresy prędkości powietrza wlotowego potwierdzono w sposób eksperymentalny.
5. Metoda Taguchi pozwoliła na stworzenie planu dziewięciu eksperymentów, których wyniki doprowadziły do wytypowania krytycznych i optymalnych parametrów procesu powlekania minitabletek, peletek i tabletek dla dwóch rodzajów urządzeń fluidalnych.
6. Udowodniono, że w porównaniu z klasycznym dystrybutorem zastosowanie w aparacie z przystawką Wurstera dystrybutora wirowego zwiększa jednolitość powleczonych minitabletek, bez względu na ich średnicę. Modyfikacja istniejących urządzeń do powlekania w warstwie fluidalnej pozwala na tworzenie aparatów dedykowanych do powlekania minitabletek.
7. Do analizy grubości i jednolitości otoczki wykorzystano niestandardowe metody. Możliwe było użycie aparatu *Camsizer XT* do bezinwazyjnego pomiaru grubości filmu na krawędziach i powierzchni górnej oraz dolnej minitabletek o średnicy 2,0 mm. Ten typ urządzenia nie może być jednak wykorzystywany do pomiaru większych rdzeni.
8. Mikroskopia z automatyczną analizą obrazu pozwoliła na szybkie wyznaczenie grubości filmu na minitabletkach różnych rozmiarów, bez konieczności pracochłonnego etapu wykonywania przekrojów. Szybka analiza barwy powleczonych minitabletek przy zastosowaniu skanera wyposażonego w specjalny program komputerowy również została zaproponowana jako prosta, szybka i wiarygodna metoda analizy grubości barwnego filmu na minitabletkach.

## VII. SPIS RYCIŃ

Rycina 1. Proces tworzenia filmu z roztworu polimeru.....	12
Rycina 2. Proces tworzenia filmu z dyspersji polimeru – zjawisko koalescencji .....	13
Rycina 3. Struktura cząsteczki hypromelozy [5] .....	14
Rycina 4. Struktura chemiczna polimerów typu Eudragit [9].....	15
Rycina 5. Wykres zależności spadku ciśnienia i prędkości we fluidyzowanym złożu.....	19
Rycina 6. Schemat instalacji do powlekania w warstwie fluidalnej [5].....	20
Rycina 7. Schemat komory do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej z natryskiem górnym ...	21
Rycina 8. Schemat komory do powlekania w warstwie fluidalnej z przystawką Wurstera. $D_p$ – średnica przystawki, $h_w$ – wysokość, $d$ – odległość od dystrybutora [22] .....	21
Rycina 9. Schemat komory z dystrybutorem w formie szczeliny i możliwymi lokalizacjami dyszy (natrysk górny lub dolny) [21].....	22
Rycina 10. Schemat komory do powlekania/peletyzacji z natryskiem stycznym .....	23
Rycina 11. Schemat komory do powlekania w systemie ciągłym: jednokomorowy (a) oraz horyzontalny (b) [24] [25] .....	24
Rycina 12. Schemat pracy pompy perystaltycznej .....	25
Rycina 13. Podstawowe rodzaje dysz: pneumatyczna (A), hydrauliczna (B), ramię z trzema (C) oraz sześcioma (D) dyszami pneumatycznymi [23] .....	26
Rycina 14. Dysza pneumatyczna ze strefą mieszania powietrza i płynu powlekającego znajdującą się na zewnątrz (a) lub wewnątrz (b) dyszy [27] .....	27
Rycina 15. Typy filtrów powietrza: jednokomorowy (A), dwukomorowy (B), wielokieszeniowy (C), workowy (D) [23].....	28
Rycina 16. Dystrybutor w komorze Uni Cone (Bohle) do granulacji i powlekania [30].....	29
Rycina 17. Dystrybutor powietrza w komorze FlexStream przeznaczonej do powlekania i granulacji [31] .....	29
Rycina 18. Dystrybutor powietrza Granurex w komorze Flo-Coater przeznaczonej do peletyzacji i powlekania widok z góry (a) oraz schemat ruchu powietrza w komorze (b) [32] .....	30
Rycina 19. Schemat rozkładu temperatury i wilgotności w komorze z natryskiem górnym [35] .....	32
Rycina 20. Schemat wpływu ciśnienia atomizacji na wydajność procesu powlekania w warstwie fluidalnej [38] .....	33
Rycina 21. Tabletkarka rotacyjna Erweka RTP-D8 wyposażona w stemple wielokrotne (a) lub pojedyncze (b) do produkcji minitabletek .....	36
Rycina 22. Nowoczesne dozowniki do minitabletek firmy Sensidose (a) oraz Balda Medical (b) [53] [55] .....	37
Rycina 23. Aparat TA.XT plus (a) oraz badanie wytrzymałości minitabletek na zgniatanie: minitabletka przed (b) i po (c) teście.....	47
Rycina 24. Aparat do badania twardości tabletek (a). T5.0 przed (b), w trakcie (c) oraz po (d) teście (widok z góry).....	47
Rycina 25. Zestaw do badania minimalnej prędkości fluidyzacji w powietrzu (A - powietrze, B – dystrybutor, C – metalowa siatka, D – kolumna, E – złożo badanych cząstek, $P_G$ – manometr, T - termometr, V - rotametr).....	50
Rycina 26. Urządzenie do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej 4M8-Trix (a), dysza (b) oraz dystrybutor z przystawką Wurstera (c) .....	55
Rycina 27. Aircoater 025 (a) oraz schemat komory (b) z elementami: 1 - obrotowa dysza (Rotojet), 2 – ruch powietrza wlotowego, 3 – dystrybutor powietrza (Orbiter), 4 – powietrze rozpylające mieszaninę, 5 – mieszanina powlekająca, 6 – ruch cząstek w komorze, 7 – ściana komory [74].....	57
Rycina 28. Urządzenie do powlekania/granulacji w warstwie fluidalnej Microlab - widok komory (a) oraz dystrybutora Diskjet z dyszą (b) .....	59

Rycina 29. Urządzenie GPCG1 (a) podczas powlekania minitabletek oraz widok z góry na dystrybutor z dyszą i przystawkę Wurstera (b).....	60
Rycina 30. Dystrybutory powietrza w GPCG1 - klasyczny (a) i wirowy (b), przeznaczone do powlekania z natryskiem dolnym i przystawką Wurstera.....	60
Rycina 31. Porównanie budowy komory GPCG1 z dystrybutorem klasycznym (a) oraz wirowym (b). 1 – dystrybutor powietrza, 2 – centrum dystrybutora wirowego, 3 – dysza, 4 – przystawka Wurstera, 5 – wirowy ruch rdzeni. Strzałkami zaznaczono przepływ powietrza [79][80].....	61
Rycina 32. Schemat aparatury do badania czasu cyrkulacji wraz z zaznaczonym strzałkami kierunkiem ruchu analizowanych minitabletek .....	63
Rycina 33. Schemat aparatury wykorzystanej do badania transmitancji w komorze GPCG1 (widok boczny oraz widok z góry) [82].....	64
Rycina 34. Widmo spektralne Ramana dla tartrazyny (a) oraz widmo zbiorcze (b) tartrazyny, laktozy i celulozy mikrokrystalicznej .....	66
Rycina 35. Schemat działania analizatora Camsizer XT [76] .....	68
Rycina 36. Pomiary $Fe_{min}$ i $Fe_{max}$ przedstawione dla modelu minitabletki (a) oraz $x_{area}$ dla peletki (b) .....	68
Rycina 37. Krzywa kalibracji i równanie regresji dla tartrazyny w buforze fosforanowym pH 6,5 .....	70
Rycina 38. Wyniki analizy sitowej formulacji placebo P1-P4 .....	73
Rycina 39. Minitabletki i tabletki niepowlekane: widok z boku (a) oraz z góry (b) na tle skali.....	73
Rycina 40. Niepowlekane peletki celulozowe P0.7 (a) oraz celulozowo-laktozowe P1.0 (b).....	75
Rycina 41. Wizualizacja ułamka objętościowego w ostatniej sekundzie (10 s) symulacji ruchu rdzeni w GPCG1 przy różnych prędkościach powietrza wlotowego: P1.0 przy $PP_w$ 8,6 m/s (a) i MT2.0 przy $PP_w$ 8,6 m/s (b), 12 m/s (c) oraz 15 m/s (d) .....	78
Rycina 42. Zdjęcia efektów natryskiwania kartki mieszaniną powlekającą przy zastosowaniu prędkości dozowania 1,45-2 g/min oraz ciśnienia atomizacji 0,4-1,2 bar .....	80
Rycina 43. Porównanie efektów powlekania 9 serii minitabletek MT2.5 w aparacie Aircoater (a) oraz 4M8-Trix (b).....	81
Rycina 44. Współczynnik S/N dla parametrów powlekania MT2.5 (a), P0.7 (b) oraz T5.0 (c) w aparacie Aircoater.....	82
Rycina 45. Efekt powlekania T5.0 w aparacie 4M8-Trix.....	84
Rycina 46. Zapis pomiaru temperatury produktu podczas powlekania MT2.5 w aparacie 4M8-Trix z zaznaczonymi fazami (A-E) przebiegu procesu: A – wygrzewanie, B - początek natryskiwania mieszaniny, C – powlekanie, D – suszenie, E – chłodzenie .....	87
Rycina 47. Zapis ciśnienia za filtrami prowadzony podczas powlekania MT2.5 (a) oraz P0.7 (b) w aparacie 4M8-Trix .....	88
Rycina 48. Pył zebrany z filtrów 4M8-Trix po zakończonym procesie powlekania .....	89
Rycina 49. Dystrybuanta czasu trwania cykli MT2.0, MT2.5, MT3.0 w GPCG1 przy zastosowaniu dwóch dystrybutorów: klasycznego (linia ciągła) oraz wirowego (linia przerywana) i różnych prędkości powietrza wlotowego (7,2 m/s lub 8,6 m/s).....	92
Rycina 50. Rozkład liczby cykli dla symulowanego czasu 7200 s (a) oraz rzeczywistych czasów powlekania (b): MT2.0 – 8735 s, MT2.5 – 7040 s, MT3.0 – 6282 s.....	94
Rycina 51. Zdjęcia mikroskopowe z nałożonymi mapami rozmieszczenia tartrazyny w otoczce MT2.5 (a, b) oraz T5.0 (c, d) o grubości 20 $\mu$ m (a, c) oraz 50 $\mu$ m (b, d) .....	97
Rycina 52. Przekroje powleczonych minitabletki MT2.5 (a), peletki P0.7 (b) oraz T5.0 (c) wraz z pomiarami grubości filmu na zdjęciach mikroskopowych .....	98
Rycina 53. Rozkład grubości filmu na krawędziach 9 serii minitabletek MT2.5 powlekanych w aparacie Aircoater (a) oraz 4M8-Trix (b). Punkty oznaczają średnią arytmetyczną, sześcią medianę .....	99
Rycina 54. Powleczona w aparacie Aircoater minitabletka MT2.5 z zaznaczoną krawędzią bez otoczki .....	100

Rycina 55. Wyniki jednolitości filmu, RSD [%] na krawędziach (a) oraz powierzchniach górnej/dolnej (b) minitabletek powlekanych w aparacie 4M8-Trix.....	102
Rycina 56. Wygląd peletek powleczonych w aparacie Aircoater: seria P0.7.II (a) oraz sklejone peletki serii P0.7.VIII (b) .....	103
Rycina 57. Zdjęcia MT2.5. oraz P0.7 wykonane w trakcie analizy w Camsizer XT .....	104
Rycina 58. Rozkład wielkości P0.7, MT2.0 oraz MT2.5 niepowlekanych (cienka linia) oraz powlekanych (linia pogrubiona) wyznaczony za pomocą aparatu Camsizer XT .....	105
Rycina 59. Zdjęcia mikroskopowe powleczonych MT2.0 (a) oraz P0.7 (b) wykonane podczas automatycznej analizy w programie Leica QWin .....	106
Rycina 60. Zdjęcia krawędzi powleczonej MT2.5 wykonane pod mikroskopem: SEM (a) oraz stereoskopowym (b) .....	107
Rycina 61. Zdjęcie mikroskopowe przekroju minitabletki MT2.5 powlekanej przy PP <sub>w</sub> 8,6 m/s (dystrybutor CW).....	110
Rycina 62. Wygląd MT2.5 powlekanych z dystrybutorem CW przy PP <sub>w</sub> 7,2 m/s (a) oraz z dystrybutorem SW przy PP <sub>w</sub> 8,6 m/s (b).....	111
Rycina 63. Skanowany obraz minitabletek MT3.0 powlekanych przy PP <sub>w</sub> 7,2 m/s.....	112
Rycina 64. Analiza barwy w skali hue minitabletek powlekanych w GPCG1 .....	112
Rycina 65. Korelacja pomiędzy wynikami analizy UV-Vis i barwy w skali hue .....	113
Rycina 66. Korelacja wartości odchyłeń standardowych grubości filmu i twardości powlekanych minitabletek .....	115

## VIII. SPIS TABEL

Tabela 1. Schemat wyboru typu tablicy ortogonalnej zgodnie z metodą Taguchi .....	35
Tabela 2. Produkty lecznicze w postaci minitabletek.....	38
Tabela 3. Skład mas proszkowych placebo .....	44
Tabela 4. Parametry procesu prasowania minitabletek i tabletek .....	46
Tabela 5. Plan eksperymentów według L9 dla czterech parametrów i trzech poziomów.....	52
Tabela 6. Skład dwóch mieszanin wykorzystywanych do powlekania .....	54
Tabela 7. Plan powlekań prowadzonych w aparacie 4M8-Trix (Procept).....	56
Tabela 8. Warunki prowadzenia powlekań w aparacie Aircoater 025 (Innojet Romaco).....	58
Tabela 9. Warunki powlekania minitabletek i peletek w aparacie GPCG1 .....	61
Tabela 10. Właściwości mas tabletkowych P1-P4.....	72
Tabela 11. Właściwości fizyczne niepowlekanych minitabletek i tabletek placebo .....	74
Tabela 12. Porównanie właściwości niepowlekanych peletek placebo P0.7 oraz P1.0 .....	75
Tabela 13. Charakterystyka badanych rdzeni i złożeń.....	76
Tabela 14. Wyznaczona zależność liczby $Ar$ i $Re$ na początku fluidyzacji .....	76
Tabela 15. Teoretyczna i eksperymentalna wartość minimalnej prędkości fluidyzacji .....	77
Tabela 16. Ułamek objętościowy P1.0 i MT2.0 oraz ich prędkość osiowa podczas symulacji .....	79
Tabela 17. Najlepsze parametry powlekania minitabletek, peletek i tabletek wytypowane dla urządzeń Aircoater oraz 4M8-Trix.....	83
Tabela 18. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na minitabletkach MT2.5 powlekanych w urządzeniu 4M8-Trix .....	84
Tabela 19. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na minitabletkach MT2.5 powlekanych w urządzeniu Aircoater .....	85
Tabela 20. Wyniki analizy wariancji (ANOVA) dla grubości filmu na tabletkach T5.0 powlekanych w urządzeniu Aircoater .....	86
Tabela 21. Wyniki pomiaru grubości film na MT i T5.0 oraz analizy sitowej P0.7 uzyskane dla optymalnych parametrów procesu powlekania .....	89
Tabela 22. Wydajność powlekania minitabletek, peletek i tabletek w aparatach Aircoater i 4M8-Trix. Kolorem czerwonym zaznaczono najwyższe, a zielonym najniższe wartości w każdej z grup .....	91
Tabela 23. Wyniki analizy ruchu minitabletek w komorze GPCG1.....	93
Tabela 24. Analiza wariancji filmu w zależności od liczby cykli przy użyciu dystrybutorów SW oraz CW .....	95
Tabela 25. Wartości transmitancji ( $Tr$ ) w przystawce Wurstera aparatu GPCG1 .....	96
Tabela 26. Grubość filmu minitabletek MT2.5 powlekanych w aparacie Aircoater oraz 4M8-Trix... ..	101
Tabela 27. Analiza sitowa peletek P0.7 powlekanych w aparatach Aircoater oraz 4M8-Trix.....	103
Tabela 28. Grubość filmu peletek P0.7 powlekanych w aparatach Aircoater oraz 4M8-Trix.....	104
Tabela 29. Wymiary rdzeni niepowlekanych i powlekanych oraz obliczona grubość filmu .....	106
Tabela 30. Porównanie wyników pomiaru grubości filmu na minitabletkach MT2.5 i MT2.0 oraz na peletekach P0.7 .....	107
Tabela 31. Analiza wariancji dla wykonanych pomiarów grubości filmu.....	108
Tabela 32. Wyniki pomiaru metodą spektrofotometryczną grubości filmu minitabletek powlekanych przy użyciu dystrybutorów CW i SW ( $PP_w$ 7,2 m/s lub 8,6 m/s) .....	109
Tabela 33. Analiza wariancji grubości filmu i barwy minitabletek powlekanych w aparacie GPCG1 z zastosowaniem dystrybutorów CW lub SW oraz $PP_w$ 7,2 m/s lub 8,6 m/s .....	113
Tabela 34. Twardość minitabletek niepowlekanych i powlekanych w aparacie GPCG1 .....	114

## IX. LITERATURA

- [1] A. A. Tracton, "Coating Technology Handbook". Boca Raton: CRC Press, 2006.
- [2] M. E. Aulton, K. M. Taylor, "Aulton's *Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines*". Edynburg: Elsevier, 2013.
- [3] S. Yamamoto, H. Taniguchi, H. Hayashi, K. Hori, T. Tsujimura, „How do tablet properties influence swallowing behaviours ?”, *J. Pharm. Pharmacol.*, t. 66, ss. 32–39, 2013.
- [4] L. A. Felton, „Mechanisms of polymeric film formation”, *Int. J. Pharm.*, t. 457, nr 2, ss. 423–427, 2013.
- [5] L. A. Felton, J. W. McGinity, "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms". Boca Raton: CRC Press, 2008.
- [6] O. M. Y. Koo, "Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry". Hoboken: John Wiley & Sons, 2016.
- [7] L. A. Felton, S. C. Porter, „An update on pharmaceutical film coating for drug delivery”, *Expert Opin. Drug Deliv.*, t. 10, nr 4, ss. 421–435, 2013.
- [8] H. F. Bruce, P. J. Sheskey, P. Garcia-Todd, L. A. Felton, „Novel low-molecular-weight hypromellose polymeric films for aqueous film coating applications”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 37, nr 12, ss. 1439–1445, 2011.
- [9] S. Thakral, N. Thakral, D. Majumdar, „Eudragit: a technology evaluation”, *Expert Opin. Drug Deliv.*, t. 10, nr 1, ss. 131–149, 2013.
- [10] A. Kluk, M. Sznitowska, „Preparing a coating mixture with Eudragit E PO: technological problems and suggested solutions”, *Świat Przem. Farm.*, t. 1, ss. 22–23, 2012.
- [11] Evonik Industries, „EUDRAGIT E PO ReadyMix coatings and save production costs”, Darmstadt, 2015.
- [12] K. Nollenberger, J. Albers, „Poly(meth)acrylate-based coatings”, *Int. J. Pharm.*, t. 457, nr 2, ss. 461–469, 2013.
- [13] F. Siepmann, J. Siepmann, M. Walther, R. J. MacRae, R. Bodmeier, „Polymer blends for controlled release coatings”, *J. Control. Release*, t. 125, nr 1, ss. 1–15, 2008.
- [14] L. A. Felton, T. Austin-Forbes, T. A. Moore, „Influence of Surfactants in Aqueous-Based Polymeric Dispersions on the Thermomechanical and Adhesive Properties of Acrylic Films”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 26, nr 2, ss. 205–210, 2000.
- [15] K. V. Allam, G. P. Kumar, „Colorants - the cosmetics for pharmaceutical dosage forms”, *Int. J. Pharm. Sci.*, t. 3, nr 3, ss. 13–21, 2011.
- [16] M. Breidung, R. Schweinfurth, R. Ognibene, „Candurin pearl effect colors: Excellent compatibility with different pharmaceutical film coatings”, Darmstadt, 2012.
- [17] R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen, "Handbook of Pharmaceutical Excipients". Londyn: Pharmaceutical Press, 2006.
- [18] W. C. Yang, "Handbook of fluidization and fluid-particle systems". New York: Marcel Dekker, 2003.
- [19] R. Dixit, S. Puthli, „Fluidization technologies: Aerodynamic principles and process engineering”, *J. Pharm. Sci.*, t. 98, nr 11, ss. 3933–3960, 2009.
- [20] M. L. Passos, M. A. S. Barrozo, A. S. Mujumdar, "Fluidization Engineering. Practice". Laval, Kanada, 2013.



- [21] S. S. Behzadi, S. Toegel, H. Viernstein, „*Innovations in coating technology.*”, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, t. 2, nr 3, ss. 209–230, 2008.
- [22] M. Tzika, S. Alexandridou, C. Kiparissides, „*Evaluation of the morphological and release characteristics of coated fertilizer granules produced in a Wurster fluidized bed*”, *Powder Technol.*, t. 132, ss. 16–24, 2003.
- [23] D. Parikh, "How to Optimize Fluid Bed Processing Technology: Part of the Expertise in Pharmaceutical Process Technology Series". Cambridge: Academic Press, 2017.
- [24] E. Teunou, D. Poncelet, „*Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art*”, *J. Food Eng.*, t. 53, nr 4, ss. 325–340, 2002.
- [25] Glatt, „*Continuous Technologies: GF, AGT, ProCell*”, 2014.
- [26] F. N. Christensen, P. Bertelsen, „*Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process*”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 23, nr 5, ss. 451–463, 1997.
- [27] P. D. Hyde, P. Bach, A. D. Jensen, „*Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating / agglomeration purposes : A review*”, *Chem. Eng. Sci.*, t. 63, ss. 3821–3842, 2008.
- [28] P. M. Wong, L. W. Chan, P. Wan, S. Heng, „*Investigation on Side-Spray Fluidized Bed Granulation with Swirling Airflow*”, *AAPS PharmSciTech*, t. 14, nr 1, ss. 211–221, 2013.
- [29] M. Czajkowska, M. Sznitowska, „*Przepływ powietrza w granulacji fluidyzacyjnej*”, *Świat Przem. Farm.*, t. 4, ss. 26–31, 2011.
- [30] Bohle, „*BFS Bohle Fluid Bed Systems: multipurpose equipment for drying, granulation and coating*”, *Manufacturing Chemist and Pharma*, 2016. [Online]. Dostępne na: [https://www.manufacturingchemist.com/news/article\\_page/BFS\\_Bohle\\_Fluid\\_Bed\\_Systems\\_multipurpose\\_equipment\\_for\\_drying\\_granulation\\_and\\_coating/121225](https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/BFS_Bohle_Fluid_Bed_Systems_multipurpose_equipment_for_drying_granulation_and_coating/121225).
- [31] GEA, „*FlexStream. Granulation , Drying and Coating in One Process with built in linear Scale-up*”, 2009.
- [32] Freund Vector, „*Granurex Rotor*”, 2015. [Online]. Dostępne na: <https://www.freund-vector.com/products/granurexrotor/>.
- [33] E. Sandell, "Industrial Aspects of Pharmecuticals". Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1992.
- [34] R. O. Williams, J. Liu, „*Influence of processing and curing conditions on beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate*”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, t. 49, ss. 243–252, 2000.
- [35] S. J. Maronga, P. Wnukowski, „*The use of humidity and temperature profiles in optimizing the size of fluidized bed in a coating process*”, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, t. 37, nr 5, ss. 423–432, 1998.
- [36] L. F. Souza, M. Nitz, O. P. Taranto, „*Film Coating of Nifedipine Extended Release Pellets in a Fluid Bed Coater with a Wurster Insert*”, *Biomed Res. Int.*, t. 52, s. 11, 2014.
- [37] Y. Farag, C. S. Leopold, „*Influence of the inlet air temperature in a fluid bed coating process on drug release from shellac-coated pellets*”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 37, nr 3, ss. 320–328, 2011.
- [38] K. Dewettinck, „*Top-Spray Fluidized Bed Coating : Effect of Process Variables on Coating Efficiency*”, *Food Sci. Tech.* ss. 568–575, 1998.
- [39] L. X. Yu, G. Amidon, M. A. Khan, S. W. Hoag, J. Polli, G. K. Raju, J. Woodcock, „*Understanding Pharmaceutical Quality by Design*”, *AAPS J.*, t. 16, nr 4, ss. 771–783, 2014.
- [40] L. Eriksson, E. Johansson, N. Kettaneh-Wold, C. Wikstrom, S. Wold, "Design of Experiments. Principles and Applications". Umea: Umetrics, 2008.

- [41] J. Antony, "Design of Experiments for Engineers and Scientists". Londyn: Elsevier Science, 2014.
- [42] K. Dehnad, "Quality control, robust design and the Taguchi method". Pacific Grove: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software, 1989.
- [43] M. V. Ghica, L. Popa, G. Şaramet, M. Leca, D. Lupuliasa, Ş. Moiescu, „Optimization of the pharmaceutical products and process design applying Taguchi quality engineering principles”, *Farmacia*, t. 59, nr 3, ss. 321–328, 2011.
- [44] R. Šibanc, S. Srčić, R. Dreu, „Numerical simulation of two-phase flow in a Wurster coating chamber and comparison with experimental results”, *Chem. Eng. Sci.*, t. 99, ss. 225–237, 2013.
- [45] H. K. Batchelor, J. F. Marriott, „Formulations for children: problems and solutions”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, t. 79, nr 3, ss. 405–418, 2015.
- [46] European Medicines Agency, „Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use”, 2012.
- [47] A. Aleksovski, R. Dreu, M. Gašperlin, O. Planinšek, „Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups”, *Expert Opin. Drug Deliv.*, t. 12, nr 1, ss. 65–84, 2015.
- [48] J. Flemming, J. B. Mielck, „Requirements for the production of microtablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 21, nr 19, ss. 2239–2251, 1995.
- [49] P. Lennartz, J. B. Mielck, „Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures”, *Int. J. Pharm.*, t. 173, nr 1–2, ss. 75–85, 1998.
- [50] V. Klingmann, N. Spomer, C. Lerch, I. Stoltenberg, C. Frömke, H. M. Bosse, J. Breitzkreutz, T. Meissner, „Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children”, *J. Pediatr.*, t. 163, nr 6, ss. 1728–1732, 2013.
- [51] A. Kluk, M. Sznitowska, A. Brandt, K. Sznurkowska, K. Plata-Nazar, M. Mysliwiec, B. Kaminska, H. Kotlowska, „Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study”, *Int. J. Pharm.*, t. 485, nr 1–2, ss. 1–6, 2015.
- [52] F. Liu, A. Ghaffur, J. Bains, S. Hamdy, „Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study”, *Int. J. Pharm.*, t. 512, nr 2, ss. 374–381, 2016.
- [53] Balda Medical, „Smart drug delivery systems”, 2015.
- [54] D. Nyholm, M. Ehrnebo, T. Lewander, C. Trolin, T. Backstrom, G. Panagiotidis, J. Spira, C. Nystrom, S.-M. Aquilonius, „Frequent administration of levodopa/carbidopa microtablets vs levodopa/carbidopa/entacapone in healthy volunteers”, *Acta Neurol. Scand.*, t. 127, ss. 124–132, 2013.
- [55] Sensidose, „MyFID Dosing Device For Parkinson Disease”, 2012.
- [56] D. M. Gaber, N. Nafee, O. Y. Abdallah, „Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs”, *Int. J. Pharm.*, t. 488, nr 1–2, ss. 86–94, 2015.
- [57] M. Czajkowska, H. Kotlowska, A. Madanecka, S. Maja, D. Doniza, A. Sosnowicz, M. Sznitowska, „Prolonged-release minitables with carbamazepine – preliminary observations in vitro”, *J. Pharm. Pharmacol.*, t. 69, ss. 471–479, 2017.
- [58] Novartis, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamisil Oral Granules”, 1992.
- [59] Grunenthal, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Zalviso”, 2015.
- [60] Sandoz, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Duloxetine Sandoz”, 2016.
- [61] Jansen-Cilag, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Pancrease HL”, 2015.

- [62] Berlin-Chemie, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Pangrol”, 2002.
- [63] Biogen, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera”, 2014.
- [64] AbbVie, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Trilipix”, 2008.
- [65] Aptalis Pharma, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultresa”, 2012.
- [66] Desitin Arzneimittel, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril long”. 2003.
- [67] Auro, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Auro-Galantamine SR”, 2014.
- [68] GlaxoSmithKline, „Charakterystyka Produktu Leczniczego Rythmol SR”, 2013.
- [69] K. Pitt, J. Newton, R. Richardson, P. Stanley, „The material tensile strength of convex-faced aspirin tablets”, *J. Pharm. Pharmacol.*, t. 41, nr 5, ss. 289–292, 1989.
- [70] M. Czajkowska, B. Kawalec-Pietrenko, M. Sznitowska, „Regulacja programowa przepływu powietrza w czasie fluidalnego powlekania form farmaceutycznych”, *Inżynieria i Apar. Chem.*, t. 6, ss. 312–313, 2015.
- [71] R. K. Shah, E. C. Subbarao, R. A. Mashelkar, „Heat Transfer Equipment Design”. New Y: Taylor & Francis, 1988.
- [72] Evonik Industries, „Evonik. Application Guideline”. Evonik Industries AG, 2012.
- [73] J. K. Patel, A. M. Shah, N. R. Sheth, „Aqueous-based Film coating of Tablets : Study the Effect of Critical Process Parameters”, *Int. J. PharmTech Res.*, t. 1, nr 2, ss. 235–240, 2009.
- [74] H. Huttlin, „Apparatus for treating particulate material”, US 2006/0112589 A1, 2006.
- [75] F. L. Laksmana, P. J. A. Hartman Kok, H. Vromans, H. W. Frijlink, K. Van der Voort Maarschalk, „Development and Application of a Process Window for Achieving High-Quality Coating in a Fluidized Bed Coating Process”, *AAPS PharmSciTech*, t. 10, nr 3, ss. 732–742, 2009.
- [76] M. Czajkowska, M. Sznitowska, P. Kleinebudde, „Determination of coating thickness of minitabets and pellets by dynamic image analysis”, *Int. J. Pharm.*, t. 495, nr 1, ss. 347–353, 2015.
- [77] Glatt, „Fluid bed systems GPCG”, Binzen, 2006.
- [78] S. Savic, M. Gregorka, R. Dreu, S. Srcic, R. Sibanc, M. Lustrik, I. Zun, „A process device for coating particles”, WO 2010065000 A2, 2010.
- [79] R. Dreu, M. Lustrik, M. Perpar, I. Zun, S. Srcic, „Fluid-bed coater modifications and study of their influence on the coating process of pellets”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 38, nr 4, ss. 501–511, 2012.
- [80] M. Luštrik, R. Dreu, R. Šibanc, S. Srčić, „Comparative study of the uniformity of coating thickness of pellets coated with a conventional Wurster chamber and a swirl generator-equipped Wurster chamber”, *Pharm. Dev. Technol.*, t. 17, nr 3, ss. 268–276, 2012.
- [81] X. X. Cheng, R. Turton, „The Prediction of Variability Occurring in Fluidized Bed Coating Equipment. I. The Measurement of Particle Circulation Rates in a Bottom-Spray Fluidized Bed Coater”, *Pharm. Dev. Technol.*, t. 5, nr 3, ss. 311–322, 2000.
- [82] R. Šibanc, I. Žun, R. Dreu, „Measurement of particle concentration in a Wurster coater draft tube using light attenuation”, *Chem. Eng. Res. Des.*, t. 110, ss. 20–31, 2017.
- [83] M. Boiret, N. Gorretta, Y. Ginot, J. Roger, „An iterative approach for compound detection in an unknown pharmaceutical drug product : Application on Raman microscopy”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, t. 120, ss. 342–351, 2016.
- [84] T. Abe, Y. Yanagihara, T. Uchino, T. Oriyama, „Evaluation of the Pharmaceutical Characteristics of Various Enteric-Coated Aspirin Tablets under Different Storage Conditions”, *Chem. Pharm. Bull.*, t. 62, nr 7, ss. 617–626, 2014.

- [85] Retsch Technology, „*Particle Analyzer Precise measurement of particle size and shape with the CAMSIZER XT*”, 2011.
- [86] H. G. Merkus, "Particle Size Measurements: Fundamentals, Practice, Quality". Dordrecht: Springer Netherlands, 2009.
- [87] E. M. Hetrick, J. Vannoy, L. L. Montgomery, B. W. Pack, „*Integrating Tristimulus Colorimetry into Pharmaceutical Development for Color Selection and Physical Appearance Control : A Quality-by-Design Approach*”, *J. Pharm. Sci.*, t. 102, nr 8, ss. 2608–2621, 2013.
- [88] S. K. Shevell, "The Science of Color", 2 wyd. Oxford, UK: Elsevier Science, 2003.
- [89] D. J. Brown, G. T. Vickers, A. P. Collier, G. K. Reynolds, „*Measurement of the size, shape and orientation of convex bodies*”, *Chem. Eng. Sci.*, t. 60, ss. 289–292, 2005.
- [90] A. K. R. Choudhury, "Principles of Colour and Appearance Measurement: Visual Measurement of Colour, Colour Comparison and Management". Cambridge: Elsevier Science, 2014.
- [91] B. Mitra, J. Chang, S. Wu, C. N. Wolfe, R. L. Ternik, T. Z. Gunter, M. C. Victor, „*Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool*”, *Int. J. Pharm.*, t. 525, nr 1, ss. 149–159, 2017.
- [92] C. Tissen, K. Woertz, J. Breitzkreutz, P. Kleinebudde, „*Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter*”, *Int. J. Pharm.*, t. 416, nr 1, ss. 164–170, 2011.
- [93] M. Levina, C. R. Cunningham, „*The Effect of Core Design and Formulation on the Quality of Film Coated Tablets*”, *Pharm. Technol. Eur.*, t. 17, nr 4, ss. 29–37, 2005.
- [94] K. C. Gordon, C. M. Mcgoverin, „*Raman mapping of pharmaceuticals*”, *Int. J. Pharm.*, t. 417, nr 1–2, ss. 151–162, 2011.
- [95] K. Nikowitz, F. Foltmann, M. Wirges, K. Knop, K. Pintye-Hódi, G. Regdon, P. Kleinebudde, „*Development of a Raman method to follow the evolution of coating thickness of pellets*”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, t. 40, nr 8, ss. 1005–1010, 2014.
- [96] D.E. Wurster, J. A. Lindlof, „*Particle coating apparatus*”, US3241520, 1966.
- [97] G. Toschkoff, J. G. Khinast, „*Mathematical modeling of the coating process*”, *Int. J. Pharm.*, t. 457, nr 2, ss. 407–422, 2013.
- [98] A. Shariff, J. Kangas, L. P. Coelho, S. Quinn, R. F. Murphy, „*Automated Image Analysis for High-Content Screening and Analysis*”, *J. Biomol. Screen.*, t. 15, nr 7, ss. 726–734, 2010.
- [99] RetschTechnology, „*Particle Analyzer CAMSIZER X2. Particle Size and Particle Shape Analysis with Dynamic Image Analysis*”, Haan, 2016.
- [100] R. Šibanc, M. Luštrik, i R. Dreu, „*Analysis of pellet coating uniformity using a computer scanner*”, *Present. CESPT 2016, Przyj. do Int. J. Pharm.*, 2017.
- [101] K. Prasad, G. K. Prabhu, „*Image Analysis Tools for Evaluation of Microscopic Views of Immunohistochemically Stained Specimen in Medical Research – a Review*”, *J. Med. Syst.*, t. 36, ss. 2621–2631, 2012.
- [102] WHO, „*Development of paediatric medicines: pharmaceutical development. Points to consider*”, 2008.