

nych w miejscu aplikacji. Na rycinie 14.18 przedstawiono systematyczny przegląd tabletek według zastosowania i technologii produkcji.

Opracowując recepturę tabletki, można wyjść od następującej receptury bazowej mieszanki tworzącej tabletkę, niezawierającą substancji czynnych lub granulatu simpleksowego:

I skrobia (środek powodujący rozrywanie tabletki)	10–20%
środek wiążący	1–15%
laktoza (wypełniacz)	do 100%
II skrobia (powodujący rozrywanie tabletki)	10%
talk (środek nadający poślizg)	5–8%
stearynian magnezu lub kwas	0,5%
stearynowy (środek smarujący)	lub 1,0%

W niektórych farmakopeach tego typu proste, podstawowe receptury granulatu noszą nazwę granulatu simpleksowy.

W przypadku mieszanek do tabletkowania wyróżnia się fazy wewnętrzne (I) i fazy zewnętrzne (II). Faza wewnętrzna wraz ze środkiem wypełniającym, środkiem wiążącym i, w razie konieczności, substancją powodującą rozrywanie tabletki to właściwy granulatu. Składniki zewnętrznej fazy (II) zostają domieszane do granulatu (wewnętrzna faza I) przed rozpoczęciem tabletkowania. W zależności od wielkości dawki substancji czynnej wypełniacz można zastąpić całkowicie lub częściowo przez te substancje. Przy wyborze substancji wiążących tabletkę uzasadnione są te same rozważania, które były opisane w poprzednim podrozdziale dla substancji wiążących granulaty (podrozdz. 3.2).

W przypadku tabletek, które mają szybko uwolnić substancje czynne, należy dobrać dobrze rozpuszczalne substancje wiążące. Dobrze rozpuszczalne substancje czynne mogą uwalniać się z opóźnieniem, jeśli zostaną zastosowane trudno rozpuszczalne lub nierozpuszczalne substancje wiążące. Z reguły błędem jest granulacja nierozpuszczalnych substancji aktywnych wraz z nierozpuszczalnymi substancjami wiążącymi. Do fazy zewnętrznej mieszanki poddawanej tabletkowaniu dodawane są wszystkie składniki, których działanie jest skuteczniejsze w postaci drobnego proszku, np. substancje powodujące rozrywanie tabletek, środki smarujące i regulujące płynność lub takie, które w trakcie granulacji mogą się ulotnić bądź ulegać zmianom, np. aromaty.

Jeśli hydrofobowe substancje aktywne lub cel użycia tabletki tego wymagają, do fazy zarówno wewnętrznej, jak i zewnętrznej można dodawać rów-

Tabela 14.2. Zestawienie średnic, wysokości i objętości tabletek

Średnica tabletki (w mm)	Minimalna i maksymalna wysokość tabletki (w mm)	Minimalna i maksymalna objętość tabletki (w mm ³)
6	1,8–3,0	50– 100
7	2,0–3,7	70– 140
8	2,3–4,1	110– 200
9	2,7–4,7	160– 300
10	3,0–5,1	220– 400
11	3,3–5,8	300– 500
11,5	3,6–6,1	350– 600
12	3,8–6,5	400– 700
13	4,2–7,0	500– 900
15	5,0–8,0	800–1400

niez środki powierzchniowo czynne albo ułatwiające rozpuszczanie, substancje słodzące czy inne substancje pomocnicze. Tabletki farmaceutyczne nie mogą wykazywać się dużą odpornością mechaniczną, muszą natomiast – w przeciwnieństwie do wypraso- wań technicznych – szybko rozpuszczać się w płynach fizjologicznych. Właściwości takie gwarantują substancje powodujące rozrywanie tabletek. Środki smarujące mają za zadanie ułatwić wypadanie tabletek z matrycy.

Substancje zapobiegające przyleganiu mają chronić przed przyklejeniem się tabletki do stempla.













Zgodnie z ogólną regułą, dla uzyskania optymalnych właściwości związanych z przepływem i grubości opakowania, stosunek fazy wewnętrznej do fazy zewnętrznej lub udziału granulatu do udziału substancji sproszkowanej powinien wynosić między wartościami 80:20 a 90:10.

Poniższy przykład tabletek wapna musującego, zawierających oprócz normalnych składników tabletki także mieszanek musującą, pokazuje, jak różny może być skład receptur, na podstawie których produkowane są tabletki:

I glukonian wapnia	529,2 cz
węglan wapnia	54,0 cz
cukier puder (wypełniacz)	121,2 cz
cyklaminian sodu (substancja słodząca)	54,0 cz
aromat pomarańczowy (korektor smaku)	3,6 cz
II kwas cytrynowy bezwodny,] mieszanina wodowęglan sodu musująca
Makrogl 4000 sproszkowany (substancja nadająca poślizg)	
	360 cz
	1275,0 cz

*cz – części.

Ryc. 14.18. Systematyka tabletek w zależności od rodzaju i zastosowania lub technologii produkcji

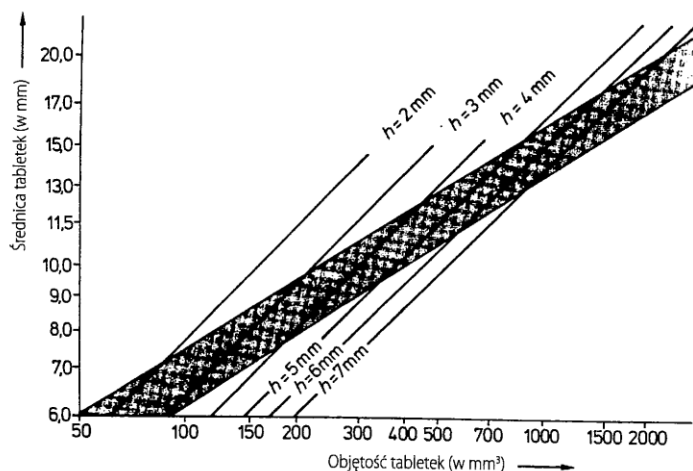
Rodzaje tabletek	Rodzaj aplikowania/ miejsce uwolnienia substancji czynnej	Charakterystyka	Rodzaje tabletek	Rodzaj aplikowania/ miejsce uwolnienia substancji czynnej	Charakterystyka
Proste tabletki 	w żołądku lub jelcicie	najczęstsza forma, normalna forma tabletek z substancjami rozrywającymi, szybki rozpad	tabletki dopochwowe 	p.v.	specjalne formy w zależności od zastosowania i składu
Tabletki do ssania 	w ustach,	bez substancji rozrywających, w danym wypadku z substancjami opóźniającymi rozpad, najczęstsze wypełniacze: sacharoza, sorbitol, manitol	tabletki do odbytnicy 	p.r.	
Tabletki do żucia 	w ustach i częściowo w żołądku,			tabletki wielowarstwowe, tabletki typu sandwich 	p.o.
Tabletki podjęzykowe i policzkowe 	pod językiem w kieszeni policzka		tabletki powlekane (Dry-coated) 	p.o.	
Tabletki rozpuszczalne 	po rozpuszczeniu p.o., rzadziej pozajelitowo	dobrze rozpuszczalne, możliwe tylko rozpuszczalne substancje pomocnicze	tabletki punktowe (bull-eye) 	p.o.	
Tabletki musujące 	po rozpuszczeniu p.o.	z mieszaną musującą z komponentów kwasowych i wodorowęglanów, bardzo wrażliwe na wilgoć	tabletki strukturalne 	p.o.	rusztowania polimeryczne woskowe lub matryce z substancjami aktywnymi
Tabletki implantacyjne	s.c.	produkcja sterylna i aseptyczna			

Objaśnienia: p.o. = doustnie (per os), p.r. = do odbytnicy (per rectum), p.v. = dopochwowo (per vagina), s.c. = podskórnie (sub cutis).

4.3. Wielkości i masy tabletek

Średnice tabletek odpowiadające określonej objętości zależą z jednej strony od maksymalnej pojemności wypełnienia, jaka może zmieścić się w przestrzeni prasy tabletkującej, a z drugiej strony – od stosunku wymiarów gwarantującego odpowiednio walory estetyczne produktu – średnicy i wysokości tabletek. Wartości graniczne tych wymiarów można przedstawić graficznie (ryc. 14.19) i tabelarycznie (tab. 14.2).

Na podstawie znajomości objętości tabletek, znając również gęstość tabletek, można obliczyć ich masy. Tego typu tabele i wykresy są stosowane w celu określenia takiej najmniejszej koniecznej do wyprodukowania liczby form standardowych tabletek, aby tabletki całkowicie wypełniały określone zakresy objętości lub masy. Im mniejsza jest liczba stanowisk tabletkujących i pakujących potrzebnych do uzyskania pełnego asortymentu, tym bardziej korzystny z ekonomicznego punktu widzenia staje się proces tabletkowania i pakowania.



Ryc. 14.19. Standardyzowanie wielkości tabletek

Na podstawie ryciny 14.19 można z łatwością stwierdzić, że wybór pośredniej wielkości tabletek równej 11,5 mm pozwala na pominięcie tabletek o średnicy 11, 12 i 14 mm. Wybór szeregu standardowych średnic wytłaczanych tabletek, tj. 10, 11,5, 13 i 15 mm pozwala na uzyskiwanie tabletek o objętościach w zakresie 220–1400 mm³, bez występowania znaczących przerw w tym zakresie (tab. 14.2).

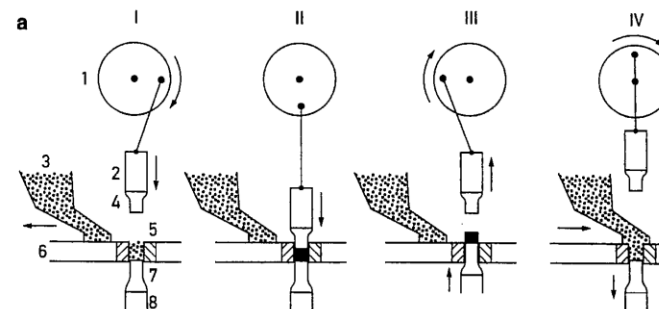
4.4. Maszyny tabletkujące

Tabletki są wytwarzane są za pomocą pras mimośrodowych i obrotowych. W prasach mimośrodowych górny stempel działa mimośrodowo, przenosząc się nacisku na poddawany prasowaniu materiał. Rola stempla dolnego sprowadza się natomiast tylko do roli elementu ograniczającego matrycę od dołu i wyrzucającego gotową tabletkę. W przeciwieństwie do pras obrotowych w prasach mimośrodowych ruch w trakcie prasowania mogą wykonywać jedynie górny stempel i szyna napelniająca. Na szynie napelniającej jest osadzony lejek napelniający, umożliwiający dopływ substancji do matrycy. Odpowiednie ustawienie stempla dolnego umożliwia regulację wielkości przestrzeni napelnianej materiałem – otworów matrycy, a tym samym i regulację masy otrzymywanych tabletek. Stopień zagęszczenia reguluje się poprzez głębokość zanurzenia górnego

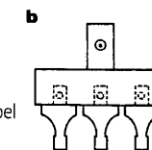
stempla w otworze matrycy (ryc. 14.20). Ponieważ ruch stempla górnego jest wykonywany mimośrodowo, wywołuje on wybijające tabletki ruchy stempla dolnego oraz ruch szyny napelniającej wraz ze sterowaniem szablonowym zachodzącym równocześnie z ruchem napędu mimośrodowego. Mieszaniny lub granulaty poddawane tabletkowaniu, znajdujące się w szynie napelniającej i lejku napelniającym, nie mogą rozdzielać się podczas wstrząsów powodowanych przez prasę mimośrodową. Matryce i płyty matrycy w trakcie ruchu tej pras są nieruchome.

Matryce stosowane w tego typu urządzeniach są cylindrycznymi tarczami osadzonymi na płycie matrycy; mają one kolisty otwór, których wymiary w przypadku okrągłych kształtów odpowiadają średnicy partii lub do otworów tych zaś jest wprowadzany materiał poddawany prasowaniu. Ponieważ należy zadbać, aby stempel był dopasowany do matrycy z dokładnością do 1/100 mm, zrozumiałe jest, dlaczego należy zachować szczególną ostrożność podczas każdego montażu i demontażu stempla oraz matrycy w prasach tabletkujących. Aby zagwarantować odpowiednią precyzję pras tabletkujących przez długi czas, urządzenia te należy starannie czyścić po każdorazowym zakończeniu pracy, polerować je oraz chronić przed uderzeniami i upadkiem.

Prasy mimośrodowe pracujące w układzie pojedynczych stempli mogą zagwarantować niewielką wydajność godzinową pracy, od ok. 1500 do 3000



Ryc. 14.20a. Schemat przebiegu procesu prasowania na przykładzie pras mimośrodowej wyposażonej w stemple pojedyncze; 1 – tarcza mimośrodowa, 2 – uchwyt stempla górnego, 3 – lejek napelniający, 4 – stempel górny, 5 – matryca, 6 – płyta matrycy, 7 – stempel dolny, 8 – uchwyt stempla dolnego.



Ryc. 14.20b. Stempel wielokrotny

tabletek. W przypadku pras wielokrotnych, posiadających uchwyty stempla umożliwiające osadzenie większej liczby wkładów stemplujących oraz matryce mającej odpowiednią liczbę otworów, wydajności te mogą być odpowiednio większe. Prasy mimośrodowe są stosowane głównie do wytwarzania niewielkich partii lub do otrzymywania większych elementów prasowanych, np. brykietu lub tabletek weterynaryjnych (Boli).

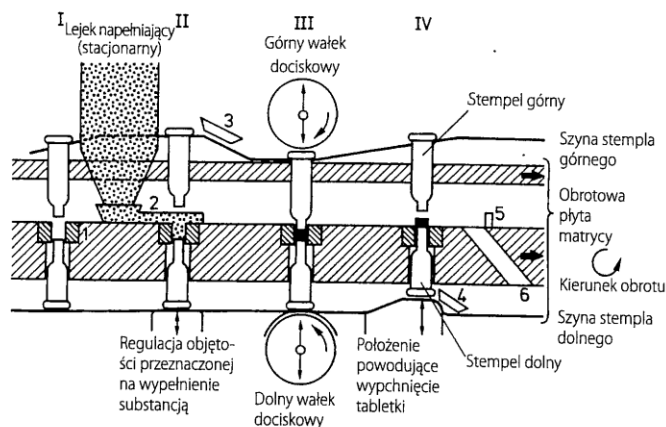
W przypadku pras obrotowych prasowanie odbywa się dzięki poruszającym się stemplom – górnemu i dolnemu – dociskającym do siebie za pomocą wałków dociskających. Para stempli (górny i dolny) jest osadzona razem, w matrycach umieszczonych w obrotowych płytach matrycy, przy czym jeden cykl roboczy obu stempli powoduje sprasowanie jednej tabletki. Zakres ruchu stempli do i od siebie jest określony przez układ odpowiednich szyn. Dodatkowe suwnice wspierające stanowią podporę

ciężkich elementów ruchomych stanowiska prasującego (wałki dociskowe), po wypchnięciu zaś gotowej tabletki szyna napelniająca i lejek napelniający są nieruchome, w przeciwieństwie do pras mimośrodowych (ryc. 14.21).

Przedstawiony schemat podzielono na cztery położenia charakterystyczne dla cyklu roboczego płyty matrycy. Ujmując rzecz ściślej, na krawędziach obracającej się tarczy matrycy znajduje się tyle stanowisk roboczych, ile par stempli i matrycy ma dana maszyna tabletkująca. Istnieją prasy obrotowe pracujące w jednym cyklu roboczym jedną tabletkę jedną parą stempli i takie prasy, które osiągają ten sam efekt w połowie cyklu roboczego. Tego typu urządzenia muszą mieć dwa stanowiska prasujące i dwa napelniające. Wydajności pras obrotowych wynoszą od ok. 10 000 do miliona tabletek na godzinę, w zależności od liczby par stempli, szybkości obracania matrycy, liczby stanowisk prasujących oraz ewentual-

ciężkich elementów ruchomych stanowiska prasującego (wałki dociskowe), po wypchnięciu zaś gotowej tabletki szyna napelniająca i lejek napelniający są nieruchome, w przeciwieństwie do pras mimośrodowych (ryc. 14.21).

Przedstawiony schemat podzielono na cztery położenia charakterystyczne dla cyklu roboczego płyty matrycy. Ujmując rzecz ściślej, na krawędziach obracającej się tarczy matrycy znajduje się tyle stanowisk roboczych, ile par stempli i matrycy ma dana maszyna tabletkująca. Istnieją prasy obrotowe pracujące w jednym cyklu roboczym jedną tabletkę jedną parą stempli i takie prasy, które osiągają ten sam efekt w połowie cyklu roboczego. Tego typu urządzenia muszą mieć dwa stanowiska prasujące i dwa napelniające. Wydajności pras obrotowych wynoszą od ok. 10 000 do miliona tabletek na godzinę, w zależności od liczby par stempli, szybkości obracania matrycy, liczby stanowisk prasujących oraz ewentual-



Ryc. 14.21. Schemat przebiegu procesu prasowania prowadzonego za pomocą prasy obrotowej; 1 – matryce, 2 – krata napełniająca, 3 – dolna suwnica stempla górnego, 4 – dolna suwnica stempla dolnego, 5 – układ wypychający tabletki, 6 – rynna odprowadzająca; obracające się części maszyny są zaznaczone deseniem kreskowanym, czarne strzałki wskazują kierunek obrotu

Położenie I. Stempele górny i dolny są przesuwane przez szynę stempla górnego ku górze. Stempele dolny znajduje się w najniższym położeniu i maksymalnie otwiera przestrzeń matrycy, w której jest umieszczony materiał poddawany tabletkowaniu. Pomiędzy położeniami I i II prasowany materiał spływa z lejka napełniającego do kraty napełniającej, której zadaniem jest równomierne rozmieszczenie prasowanego materiału w matrycy. Ponieważ w tym samym czasie szyna stempla dolnego utrzymuje stempele dolny na najniższym możliwym poziomie, w przestrzeniach zostaje umieszczona zbyt duża ilość prasowanego materiału.

Położenie II. Stempele górny jest utrzymywany przez szynę w najwyższym położeniu. Stempele dolny zostaje przesunięty w położenie odpowiadające danej dawce leku, przy czym końcówka kraty dozującej usuwa nadmiar wprowadzonej do otworów substancji. W ten sposób jest zagwarantowana bardzo duża dokładność i powtarzalność dawkowania.

Położenie III. W urządzeniu prasującym, pomiędzy górnym i dolnym wałkiem dociskowym, zostaje osiągnięty stan idealnego sprasowania prowadzącego do uformowania tabletki, a także osiąga się idealną strefę prasującą, dzięki odpowiedniej regulacji obu wałków dociskowych. Suwnice dolne nie powinny działać w tym momencie w sposób ciągły, lecz tylko wówczas, gdy stempele nie jest w stanie poruszać się swobodnie, co może być na przykład spowodowane wnikaniem cząstek substancji sproszkowanej do układu doprowadzającego.

Położenie IV. Stempele dolny wypycha gotową tabletkę. Ustawienie stempla dolnego w położeniu na zewnątrz musi być dobrane bardzo starannie, aby tabletki były wypychane lekko i swobodnie oraz żeby krawędzie stempla nie zostały uszkodzone przez zgarniacz. W ostatnim etapie procesu zgarniacz kieruje gotowe tabletki do rynny odprowadzającej. W tym samym czasie stempele górny powraca do położenia górnego, po czym następuje ponowne rozpoczęcie procesu prasowania.

nie stosowanych pras wielokrotnych. Obrotowe prasy tabletkujące nadają się szczególnie dobrze do produkcji dużych partii leków. Wadą tych urządzeń jest to, że wielkość otrzymywanych tabletek jest ograniczona wielkością obracających się tarcz matryc oraz liczbą par stempli. Im mniejsza jest tarcza matrycy i im większa jest liczba par stempli, tym mniejsza będzie maksymalna średnica możliwej do osadze-

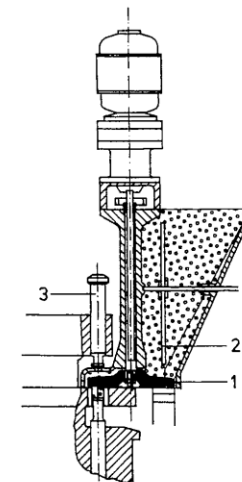
nia w takim układzie matrycy. Kolejną wadą tych urządzeń jest to, że prasy obrotowe nie wytwarzają tak dużych sił prasujących, jak prasy mimośrodowe. Oprócz tych wad urządzenia te mają również taką zaletę, że umożliwiają szybkie i tanie otrzymywanie dużej liczby tabletek. W przypadku bardzo szybko obracających się pras obrotowych problemem staje się szybkość, z jaką dostarczany jest poddawany pra-

sowaniu materiału. Z tego właśnie powodu wszystkie obecnie stosowane prasy obrotowe o dużej wydajności są wyposażone w **szyny napełniające z łopatkami mieszającymi** (ryc. 14.22).

Oczywiste jest, że z powodu różnic w charakterystykach pras oraz różnych szybkości prasowania osiągniętych za pomocą pras mimośrodowych i obrotowych niektóre poddawane tabletkowaniu mieszaniny, jakie można swobodnie obrabiać z użyciem pras mimośrodowych, nie mogą być poddawane prasowaniu w prasach obrotowych.

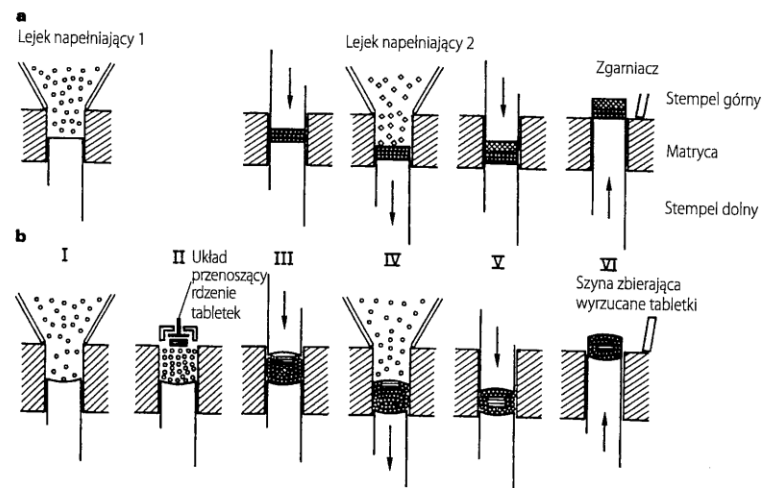
Otrzymywanie **tabletek wielowarstwowych lub powlekanych** (ryc. 14.18) jest realizowane najczęściej z wykorzystaniem technik obrotowych, wymagają one jednak stosowania urządzeń o specjalnej konstrukcji. Warunkiem koniecznym jest obecność co najmniej dwóch stanowisk prasujących i napełniających. Ponadto stempele dolny musi mieć możliwość regulacji wysokości wypełnienia. Podczas otrzymywania tabletek wielowarstwowych w początkowym etapie stempele dolny zostaje przesunięty w pierwszym stanowisku napełniającym do poziomu stanowiącego część poziomu najniższego, po czym następuje napełnienie pierwszą warstwą materiału. Następnie stempele dolny zostaje przesunięty w kolejne, niższe położenie, a drugie stanowisko napełniające wprowadza drugą warstwę materiału. Na ostatnim stanowisku napełniającym materiał zostaje ostatecznie sprasowany (ryc. 14.23a).

W procesie tym ważne jest, aby pomiędzy kratami napełniającymi poszczególnych stanowisk napełniających były wbudowane specjalne układy, pozwalające na czyste oddzielenie poszczególnych warstw, oraz by pierwsze warstwy były prasowane słabiej od następnych. Jeżeli prasowanie zasadnicze, tj. z użyciem maksymalnej siły nacisku, nie następuje w ostatnim etapie, może dojść do problemów związanych z oddzieleniem się poszczególnych warstw. Otrzymywanie tabletek powlekanych lub punktowych przebiega bardzo podobnie do procesu otrzymywania tabletek trójwarstwowych. Różnica polega na tym, że zamiast środkowej warstwy – w tabletkę powlekaną – oraz ostatniej warstwy – w tabletkę punktową – wprowadza się rdzeń tabletki (ryc. 14.23b). Tabletkę punktową jest właściwie tabletką powlekaną, w przypadku której rdzeń nie jest całkowicie powleczony otoczką. Rdzeń tabletki jest zatem widoczny po jej wierzchniej stronie (ryc. 14.18, podrozdz. 4.2). Osadzenie rdzenia w mieszaninie powlekającej następuje zgodnie z mechanizmami przeniesienia i centrowania. Tabletki powlekane można otrzymywać za pomocą albo synchronicznie pracującej podwójnej prasy obrotowej (Drycot, Manesty), albo dwóch



Ryc. 14.22. Schemat szyny napełniającej z łopatkami mieszającymi, obecnie stosowanej we wszystkich prasach tabletkujących, która zastępuje wcześniejsze kraty napełniające; 1 – obracająca się poziomo łopatką mieszająca, 2 – wykonujący ruch oscylacyjny pręt mieszający, 3 – stempele prasy tabletkującej (Fette GmbH, Schwerzenbek k. Hamburga)

pras obrotowych (Prescota, Kilian). W przypadku podwójnej prasy obrotowej rdzenie są otrzymywane w wieżycze pierwszej prasy obrotowej, a następnie przenoszone przez umieszczony między prasami mechanizm przenoszący i centrujący do wieżycy drugiej prasy obrotowej, gdzie następuje wytłaczanie otoczki. W przypadku innych metod konieczne jest stosowanie normalnej prasy obrotowej do otrzymywania rdzeni tabletek oraz specjalnej prasy obrotowej wyposażonej w mechanizm przenoszący i centrujący rdzenie. Zaletą podwójnej prasy obrotowej umożliwiającej otrzymywanie tabletek powlekanych jest to, że ich rdzenie można wytłaczać z pierwszej wieżycy z użyciem siły o bardzo małej wartości. W procesie ostatecznego prasowania wykorzystywany jest fakt bardzo ścisłego przylegania rdzenia tabletki i jej otoczki. Zaletą metody, w której są użyte dwa urządzenia jest to, że za pomocą obu maszyn można także otrzymywać „normalne” tabletki. Rozwiązanie takie ma jednak wadę polegającą na tym, że do przeprowadzenia rdzeni do drugiej maszyny konieczne jest wyciskanie ich z użyciem większej siły.



Ryc. 14.23. Otrzymywanie tabletek wielowarstwowych (a) oraz tabletek powlekanych (b) (Kilian & Co. GmbH, Koeln-Niele).

- a: I – dolny stempel na pierwszym poziomie głębokości, napełnienie materiałem pierwszej warstwy,
 III – lekkie prasowanie pierwszej warstwy za pomocą stempla górnego,
 IV – opadanie stempla dolnego na następny poziom głębokości, napełnienie materiałem drugiej warstwy,
 V – ostateczne prasowanie,
 VI – wypchnięcie tabletki wielowarstwowej;
- b: I – dolny stempel na pierwszym poziomie głębokości, napełnienie mieszaniną powlekającą tworzącą dolną połowę powłoki,
 II – osadzenie i centrowanie rdzenia za pomocą mechanizmu przenoszącego i centrującego,
 III – lekkie prasowanie dolnej połowy powłoki, jednoczesne wyciśnięcie rdzenia,
 IV – dalsze opadanie stempla dolnego na następny poziom, napełnienie drugą połową mieszaniny tworzącej powłokę,
 V – ostateczne prasowanie,
 VI – wypchnięcie tabletki powlekanej

4.5. Wytwarzanie tabletek

Najprostszą i najbardziej ekonomiczną metodą Wytwarzania tabletek jest **tabletkowanie bezpośrednie**, tj. bez konieczności uprzedniego granulowania materiału. Warunkiem tej metody jest odpowiednia plastyczność mieszanin poddawanych tabletkowaniu, dobre właściwości związane z przepływem oraz brak skłonności materiału do rozdzielenia się. Spełnienie tych trzech warunków jest nadzwyczaj trudne. Substancje krystaliczne ze względu na swoją strukturę krystaliczną mogą wykazywać duży zakres elastyczności, który dopiero w dużych naprężeniach materiału ulega nieodwracalnym odkształ-

ceniom, przepływowi plastycznemu lub pęknięciu. Ponadto anizotropia kryształu może zostać przeniesiona na cały poddawany prasowaniu materiał. Zjawisko rozdzielania się mieszanin można zaobserwować przede wszystkim w przypadku tabletek zawierających niewielkie dawki substancji. Nawet nieznaczne zmiany składu mieszanin, polegające na zmianie wielkości lub kształtu cząstek, mogą prowadzić do otrzymania tabletek, które nie posiadają odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej. Z tych powodów tabletkowanie bezpośrednie jest bardzo rzadko stosowaną metodą. Proces **granulacji na sucho** jest kolejnym wariantem suchej obróbki mieszanin wrażliwych na obecność wilgoci. Ważna

Tabela 14.3. Błędy, jakie mogą wystąpić podczas produkcji tabletek

Błąd	Przyczyna i rozwiązanie problemu
Zbyt mała wytrzymałość mechaniczna	<ul style="list-style-type: none"> – zbyt słaby nacisk prasy, – nieodpowiedni środek wiążący lub zbyt mała ilość środka wiążącego, – zbyt duża zawartość skrobi, – zbyt duża ilość dodanej substancji nadającej poślizg lub właściwości smarujące, – zbyt mała zawartość wilgoci lub nadmiernie wysuszona mieszanina stosowana do tabletkowania, – zbyt słaba zdolność do plastycznego formowania materiału
Otwieranie się tabletek (ścieranie warstwowe)	<ul style="list-style-type: none"> – zbyt mała zawartość wilgoci; poprawa uzyskiwana dzięki dodaniu środka wiążącego wilgoć, – włączenie w skład powietrza lub rozwiązanie problemu dzięki zastosowaniu specjalnej maszyny tabletkującej posiadającej wstępny wałek dociskowy lub przez zmniejszenie szybkości pracy prasy, ewentualnie zmniejszenie siły nacisku, – zbyt duże odkształcenie zwrotne; poprawa uzyskiwana dzięki dodaniu pomocniczej substancji zwiększającej zdolność mieszaniny do ulegania plastycznemu formowaniu, np. celulozy mikrokrystalicznej, – faworyzowane orientacje obecne w prasowanym materiale, powodujące różnice osiowej i radialnej wytrzymałości mechanicznej; poprawa uzyskiwana dzięki granulowaniu składników mieszaniny lub rozdrobnieniu cząstek tworzących surowiec
Klejenie się tabletkowanej mieszaniny w układzie stempli lub zbyt silne tarcie w matrycach („żywice”)	<ul style="list-style-type: none"> – zbyt mała ilość środka smarującego lub ułatwiającego oddzielenie formy, – zbyt duża wilgotność mieszaniny, – obniżenie temperatury topnienia z powodu eutektycznego charakteru mieszaniny; poprawa uzyskiwana dzięki dodatkowi środka adsorbującego lub suszącego, np. bardzo rozdrobnionej krzemionki
Nieodpowiedni czas rozpadu	<ul style="list-style-type: none"> – nieodpowiedni wybór środka powodującego rozrywanie tabletek, – zbyt mała ilość lub nieodpowiedni środek przyspieszający rozpad tabletek, – zbyt silnie hydrofobowy środek zwilżający lub zbyt mała ilość/ błędnie dobrany środek zwilżający, – zbyt słabo wiążące wodę substancje pomocnicze, takie jak bardzo rozdrobniona krzemionka lub skrobia, – zbyt słaba porowatość lub zbyt duża siła nacisku, – dobrze rozpuszczalne w mieszaninie składniki, które unieczynniają środek przyspieszający rozkład za pomocą mechanizmów osmotycznych
Wahania wielkości dozowanej mieszaniny	<ul style="list-style-type: none"> – nieodpowiednie właściwości tabletkowanej mieszaniny związane z przepływem; poprawa uzyskiwana dzięki optymalizacji wielkości cząstek lub dzięki dodatkowi bardzo rozdrobnionej krzemionki

w przypadku tej technologii reguła głosi, że suchy granulatu należy prasować z użyciem mniejszej siły niż siła stosowana do otrzymywania z niego tabletek (w ostatnim etapie). Jeśli nie zastosujemy się do powyższej reguły, może się okazać, iż odpowiednie formowanie suchego granulatu za pomocą pras tabletkujących jest trudne do wykonania, a nawet niemożliwe. W procesie takim uzyskujemy tabletki o niewystarczającej odporności na czynniki mechaniczne. Suche granulaty są najlepszym półproduktem do otrzymywania tabletek zawierających substancje czynne wrażliwe na obecność wilgoci. W przypadku granulowania na sucho rozdzielanie się granulatu jest niemożliwe.

Granulaty wilgotne są najlepiej poddającą się tabletkowaniu formą materiału i właśnie w ich przypadku najrzadziej pojawiają się komplikacje, dlatego też jest to najczęściej wybierany półprodukt do otrzymywania tabletek.

Błędy, do jakich może dojść podczas produkcji tabletek, zestawiono w tabeli 14.3.

4.5.1. Wiązanie w tabletkach

Warunkiem otrzymywania tabletek charakteryzujących się odpowiednią stabilnością mechaniczną oraz wykazujących nieznaczne wahania masy, czyli

cechujące się dużą dokładnością dawkowania, jest, aby tabletkowane mieszaniny lub granulaty ulegały wystarczająco plastycznemu odkształceniom i aby dobrze spływały do otworów matrycy również przy dużej szybkości pracy prasy. Stopień uporządkowania tego typu mieszanin nasypywanych do matrycy musi być powtarzalny. Stopnie te są porównywalne z obserwowanymi w przypadku mieszanin stosowanych do określania objętości nasypowej i objętości po ugniataniu (podrozdz. 2.1.4). Fakt ten tłumaczy także, dlaczego objętość nasypowa i objętość po ugniataniu są wielkościami, które można wykorzystać w celu scharakteryzowania i optymalizacji mieszanin poddawanych tabletkowaniu.

W trakcie procesu prasowania warstwy nasypowe tworzące wewnątrz otworów matrycy słupkowate struktury zostają ściśnięte między stemplami – górnym i dolnym.

Etap prasowania wstępnego dobiega końca wówczas, gdy cząstki nie mogą ślizgać się na sobie nawzajem. W wyniku dalszego wciskania stempla w matrycę dochodzi do deformacji cząstek. Deformacje te mają początkowo charakter elastyczny. Prowadzą do powstawania sił przeciwstawiających się naciskowi, które muszą być pokonane przez stempel ściskający materiał. Obszar, w którym substancje stosowane jako materiał do tabletkowania ulegają odkształceniom plastycznym, jest stosunkowo niewielki.

Po przekroczeniu granic elastyczności dochodzi do nieodwracalnych odkształceń, które w przypadku procesu tabletkowania powinny być faworyzowane w porównaniu z deformacjami plastycznymi. Granice przepływu, tj. takie naprężenia materiału, powyżej wartości których można zaobserwować przepływ plastyczny, powinny być przebiegać w możliwie najmniejszych wartościach naprężeń. Substancje kruche, które poddane działaniu naprężeń nadelastycznych pękają, a także substancje bardzo elastyczne nie są odpowiednimi materiałami do poddawania tabletkowaniu. Substancje tego typu można jednak przeprowadzić w lepiej poddające się tabletkowaniu produkty dzięki ich osadzeniu w odpowiednich substancjach pomocniczych, wykazujących dobre właściwości plastyczne.

W zespalaniu prasowanego materiału biorą udział siły kohezji lub adhezji, mostki wiążące substancje stałe bądź wiązania definiujące kształt (podrozdz. 3.2, ryc. 14.15). Często obok siebie występują w danym materiale różne typy wiązań. W zależności od tego, jaki rodzaj wiązań decyduje ogólnie o właściwościach tabletek, poddające prasowaniu materiały można sklasyfikować następująco:

1) prasowane materiały, które są utrzymywane w całości dzięki siłom kohezji lub adhezji. Są to materiały korzystne, jeśli chodzi o szybkość rozpadu tabletek z nich utworzonych;

2) prasowane materiały, w których zrywanie mostków wiążących cząstki ciała stałego zachodzi bardzo powoli, a mostki mają charakter spieków lub są zbudowane ze środka wiążącego. Są wykorzystywane do produkcji, np. tabletek do ssania.

Wiązania definiujące kształt są osiągnięte tylko w pojedynczych, specjalnych przypadkach. Stwierdzenie to jest również słuszne w przypadku wiązania cząstek w tabletkach, a także w suchych granulatach (podrozdz. 3.2).

Pozbawione defektów kryształy są szczególnie twarde i charakteryzują się wyraźnie zaznaczonymi właściwościami elastycznymi, których odzwierciedleniem są bardzo duże wartości modułu sprężystości (prawo Hooke'a, rozdz. 4, podrozdz. 2.2.3). Kryształy takie ulegają zatem jako pierwsze nieodwracalnym odkształceniom, jeśli poddamy materiał działaniu dużych naprężeń. Lepiej poddają się formowaniu rzeczywiste kryształy charakteryzujące się mniej lub bardziej wysokim stężeniem defektów sieci, takich jak nieobsadzone węzły, defekty międzysięciowe, obce elementy sieci, defekty translacyjne i śrubowe. Struktury sieci obecnej w tego typu kryształach są tym bardziej osłabione, im wyższe jest stężenie defektów sieci. Skłonność sieci krystalicznej do ulegania deformacji jest zatem uzależniona zarówno od typu wiązań wtórnych utrzymujących sieć w całości, jak i od geometrii sieci krystalicznej. Na przykład kryształy tworzone przez kwas acetylosalicylowy ulegają łatwiej deformacji niż kryształy powstałe dzięki cukrowi mlecznemu.

Często podczas przygotowywania granulatu, a także bezpośredniego tabletkowania do substancji czynnej dodaje się substancje pomocnicze, posiadające wyraźnie zaznaczone, korzystne właściwości związane z przepływem. Substancje te, z powodu nisko położonej granicy przepływu, prowadzą do zmniejszenia wartości siły nacisku stosowanej w danym procesie i są one również w stanie nadawać zdolność do przepływu słabiej skłonny do ulegania deformacji kryształom substancji czynnych. Tego typu funkcję mogą pełnić nawet dodatki środków wiążących. Najlepsze środki wiążące to wielkocząsteczkowe, polarne substancje bezpostaciowe, które z racji swojej bezpostaciowej struktury wykazują izotropowe zachowanie związane z deformacjami i stwarzają tym samym idealne warunki umożliwiające wlewianie się mieszaniny do całej dostępnej przestrzeni.

4.5.2. Analiza procesu prasowania wykorzystywanego w wytwarzaniu tabletek

Dzięki wyposażeniu pras tabletkujących w elektroniczne układy mierzące siłę nacisku, czujniki i dalmierze, określające chwilowe położenie stempla prasującego, można dokonać w miarę szczegółowej analizy wszystkich mechanicznych zjawisk odgrywających istotną rolę podczas tabletkowania.

Do pomiaru siły nacisku wykorzystywane są dwa różne typy mierników:

- taśmy mierzące naprężenie,
- piezoelektryczne mierniki lub czujniki nacisku.

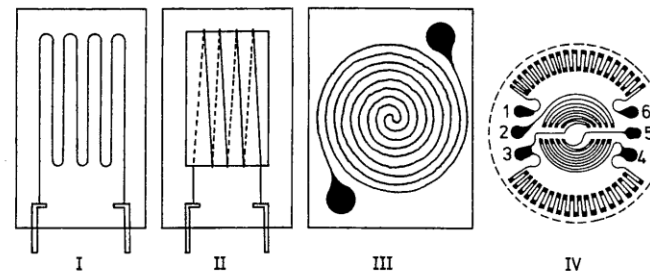
Taśmy mierzące naprężenie – wcześniej nazywane taśmami mierzącymi rozprężenie – składają się z wykonanych z konstantanu drutów uformowanych w kształcie zakoli lub spirali bądź cienkich, odpowiednio uformowanych folii metalicznych, umieszczonych wewnątrz folii wykonanych z polimerów (ryc. 14.24).

W celu dokonania pomiaru siły przykleja się taśmy do pomiaru naprężenia do poddawanych obciążeniu części maszyny, w wyniku czego taśma przejmuje odkształcenia występujące na obciążanych częściach. Ponieważ części urządzeń poddawane normalnym obciążeniom roboczym ulegają obciążeniu idealnie elastycznym, również odkształcenie taśmy mierzącej naprężenia i wbudowanego w nią drutu są proporcjonalne do mierzonej siły. Deformacja drutu prowadzi do zmiany jego oporności, proporcjonalnej do mierzonej siły, a zmianę tę można przekształcić w sygnały napięciowe prądu elektrycznego po włączeniu układu mostkującego. Ta-

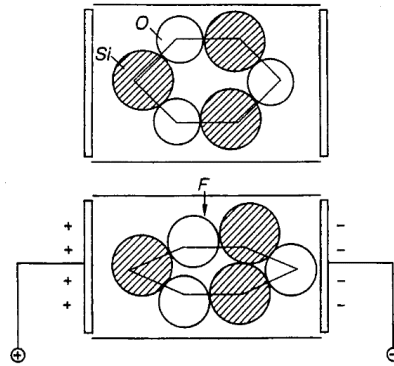
śmymy mierzące naprężenie stosowane do pomiaru siły występujących w procesie tabletkowania za pomocą prasy mimośrodowej powinny być przyklejane do uchwytów stempli. Należy unikać przyklejania taśmy do stempla, który z racji niewielkiego pola przekroju poprzecznego ulega znacznym odkształceniom i który powinien tym samym pozwolić na uzyskanie wrażliwego na zmiany układu sygnału elektrycznego, ponieważ odkształcenia stempla w przypadku znacznych obciążeń przekraczają zakres proporcjonalności określony przez prawo Hooke'a.

W celu wykluczenia wpływu temperatury na wyniki pomiarów stosuje się albo dwie taśmy mierzące naprężenia – jedną w kierunku opuszczania lub podnoszenia stempla, drugą zaś w kierunku prostopadłym – albo specjalne taśmy do pomiarów naprężeń (ryc. 14.24 IV), połączone z układem kompensacyjnym.

Piezoelektryczne mierniki siły nacisku wykorzystują tzw. efekt piezoelektryczny polegający na tym, że w czystych kryształach kwarcu lub w kryształach określonych substancji roboczych, np. tytanianu baru, dochodzi do powstawania ładunków elektrycznych w wyniku naprężeń sieci krystalicznej poddawanej rozciąganiu bądź naciśkowi (ryc. 14.25). Jeżeli do tego typu kryształów lub substancji roboczych po obu stronach przyłączy się elektrody wyprowadzające, można dokonać pomiaru napięcia elektrycznego, proporcjonalnego do sił powodujących rozciąganie lub nacisk na kryształ, a sygnał ten po odpowiednim wzmocnieniu można poddać dalszej obróbce. Piezoelektrycznych mierników siły nacisku nie można po prostu przykleić, tak jak taśmy mierzące naprężenia. Mierniki te są wbudowane w urządzenie w taki sposób, że mierzą one całą wielkość działającej siły lub jej określoną



Ryc. 14.24. Schemat niektórych taśm mierzących naprężenie, zawierających siatki wykonane z drutu (I, II, III) lub z folii (IV), posiadające dwa lub sześć styków wyjściowych



Ryc. 14.25. Schematyczne przedstawienie efektu piezoelektrycznego; F – działająca siła, Si – atom krzemu, O – atom tlenu

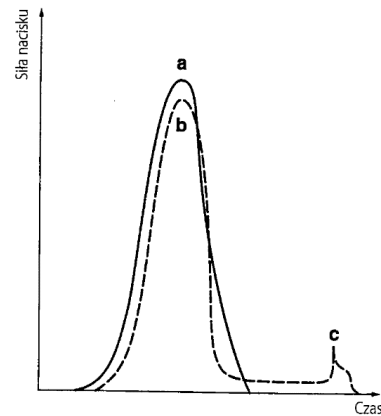
część. Dzięki takiemu rozwiązaniu są one właściwie niewrażliwe na zmiany temperatury, co należy kompensować w przypadku taśm mierzących naprężenia. Prasy tabletkujące wyposażone w taśmy mierzące naprężenia lub piezoelektryczne mierniki siły nacisku noszą nazwę oprzyrządowanych pras tabletkujących i są to urządzenia przeznaczone do pozyskiwania danych zarówno w fazie badań i rozwoju, jak i w procesach produkcji tabletek na skalę przemysłową. Maszyny tabletkujące laboratoryjne oraz produkcyjne obecnie są seryjnie wyposażane w układy mierzące siły.

W fazie badań i rozwoju często bada się zależność występującej w procesie tabletkowania siły nacisku od położenia stanowiska prasującego. Do tego celu wykorzystuje się urządzenie o nazwie **dalmierz indukcyjny**. Urządzenia tego typu są zbudowane z podłużnej zwojnicy posiadającej układ podający sygnał. Wewnątrz zwojnicy znajduje się swobodnie poruszający się rdzeń żelazny, mechanicznie związany na stałe z uchwytem stempla górnego. Zwojnica jest zatem związana mechanicznie z punktem odniesienia urządzenia, np. znajdującym się pod uchwytem stempla dolnego, względem którego mierzy się chwilowe położenie uchwyty stempla górnego. Jeżeli rdzeń żelazny znajduje się dokładnie w środku zwojnicy, wartość indukcyjności własnej oraz oporu prądu zmiennego są identyczne dla obu części zwojnicy. W przypadku przesunięcia w stosunku do wzmiarkowanego położenia równowagowego, wywołanego

zmianą położenia uchwyty stempla górnego, zmienia się również stosunek wartości oporu elektrycznego prądu zmiennego obu części zwojnicy, dzięki czemu po odpowiednim włączeniu w układ mostka elektrycznego można zmierzyć wartość napięcia prądu elektrycznego proporcjonalną do zmiany położenia. Dalmierz indukcyjny umożliwia dokonywanie bardzo dokładnych i czułych pomiarów geometrycznych. Urządzenia te są stosowane np. w wagach elektronicznych. W przypadku tabletkowania ważny jest odpowiedni wybór punktu odniesienia, ponieważ często nie uwzględnia się faktu, że wiele elementów maszyny poddanych obciążeniom mechanicznym, zmienia swoją długość.

Proporcjonalnie do działającej siły nacisku wartości napięcia prądu elektrycznego można uzyskać bezpośrednio w postaci obrazu na ekranie oscyloskopu lub poddać je przetworzeniu na sygnał cyfrowy i zapisać w odpowiednim programie komputerowym umożliwiającym obróbkę tego typu danych.

Jeżeli wykreślmy zależność siły nacisku od czasu dla prasy mimośrodowej – zarówno dla stempla górnego, jak i dolnego, uzyskamy diagram przedstawiony na rycinie 14.26.



Ryc. 14.26. Rejestrowanie siły nacisku występującej podczas tabletkowania z wykorzystaniem prasy mimośrodowej: a – z pomiarem siły dokonywanym na stemplu górnym (linia ciągła), b – z pomiarem siły dokonywanym na stemplu dolnym (linia przerywana), c – sygnał odpowiadający wypchnięciu tabletki (zob. tekst)

Na diagramie 14.26a pokazano, że wzrost i spadek wartości siły nie są w stosunku do siebie symetryczne. To samo można stwierdzić również w przypadku nieodwracalnej deformacji tabletkowanego materiału. Siła nacisku rośnie bezpośrednio lub wkrótce po zanurzeniu stempla w matrycy w sposób ciągły, aż do osiągnięcia stanu maksymalnego ściśnięcia. Siła nacisku w stanie maksymalnego ściśnięcia przeciwstawia się siła elastyczna substancji, która błyskawicznie przewyższa siłę nacisku w stanie maksymalnego ściśnięcia. Siła nacisku zostaje szybko odtworzona w następnej fazie, czyli w fazie rozprężania. Ponieważ rozprężająca się tabletkę zmienia swoje wymiary w bardzo niewielkim stopniu, po osiągnięciu stanu maksymalnego ściśnięcia wartość siły nacisku spada szybciej, niż narastała przed osiągnięciem maksimum.

Diagram siły działającej na stempel dolny (14.26b) wykazuje nieznacznie różniący się od powyższego przebieg krzywej. Wzrost siły nacisku rozpoczyna się nieznacznie później niż w przypadku stempla górnego, ponieważ z powodu tarcia substancji o ścianę matrycy przeniesienie sił ze stempla górnego na dolny następuje z pewnym opóźnieniem. Wartość siły nacisku w maksimum jest mniejsza, co jest spowodowane niepełnym przeniesieniem sił uwarunkowanym tarcie. Przebieg krzywej jest niesymetryczny, podobnie jak w przypadku diagramu uzyskanego dla górnego stempla, jednakże w gałęzi obrazującej spadek wartości siły nacisku można zaobserwować długo utrzymującą się siłę szczytkową, znaną pod nazwą sygnału wypchnięcia, z którą nakłada się mniej lub bardziej ostro zaznaczony pik przyspieszenia stempla dolnego (ryc. 14.26c). Natychmiast po wypchnięciu tabletki wartość tej siły spada do zera. Przyczyną występowania owej siły szczytkowej jest zjawisko tarcia. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w wynikającym z przyczepności tarcia gotowej tabletki o matrycę, przy czym należy pamiętać, że siły tarcia zależą nie tylko od wartości współczynnika przyczepności, lecz również od intensywności naprężeń radialnych.

Na rycinie 14.27 przedstawiono przykładowy diagram określający wartość siły działającej na stempel górny prasy mimośrodowej w zależności od chwilowego położenia stempla górnego w matrycy.

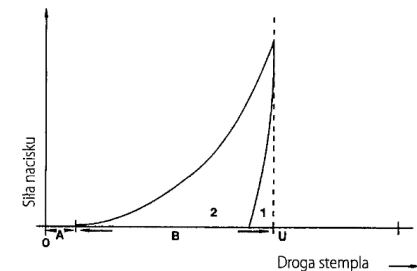
Początek układu współrzędnych O dobrano celowo tak, aby odpowiadał on położeniu stempla górnego tuż przed wnikiem w matrycę. Literą U oznaczono dolny martwy punkt ruchu stempla. Jeżeli stempel zanurzy się w matrycy tak głęboko, że uderzy w stempel dolny, wówczas zaobserwujemy to wydarzenie w punkcie oznaczonym jako Ust .

Prasowanie wstępne, w trakcie którego cząstki wciąż mogą ślizgać się po sobie i unikać wnijkącego w głąb matrycy stempla, zostało oznaczone jako odcinek A . Tuż po zakończeniu etapu prasowania wstępnego następują w znacznym stopniu nieodwracalne deformacje cząstek, a co za tym idzie – wartość siły nacisku wzrasta. W tej fazie tabletkowania, oznaczonej literą B , coraz większa część prasowanego materiału przekracza granicę elastyczności i ulega plastycznej deformacji, wypełniając dostępne puste przestrzenie. Fakt ten oznacza, że siła nacisku, którą należy rozumieć jako integralne zjawisko dotyczące wszystkich naprężeń prasowanego materiału, rośnie w sposób ciągły. W każdym rozważanym obszarze wielkość naprężeń materiału jest ograniczona przez zmianę charakteru deformacji na nieodwracalny.

Przekroczenie dolnego punktu martwego U powoduje odwrócenie kierunku ruchu stempla górnego. Tabletkę rozpręża się w niewielkim stopniu, aż do zmniejszenia się wartości jej siły nacisku na stempel do zera.

Ponieważ w tym przypadku mamy do czynienia z diagramem zależności typu siła–droga, pole powierzchni znajdującej się pod krzywą odpowiada zmianie energii mechanicznej układu.

Pole powierzchni pod krzywą odpowiadającą rosnącej wartości siły nacisku jest równe co do wartości całce z rosnącej siły nacisku, czyli energii mechanicznej oddanej substancji przez maszynę do momentu osiągnięcia stanu maksymalnego ściśnięcia. Powierzchnia pod krzywą odpowiadającą malejącej wartości siły nacisku (1) przedstawia tę samą energię mechaniczną, która została zwrócona urządzeniu przez rozprężającą się substancję po przekroczeniu dolnego punktu martwego. W tej fazie proce-



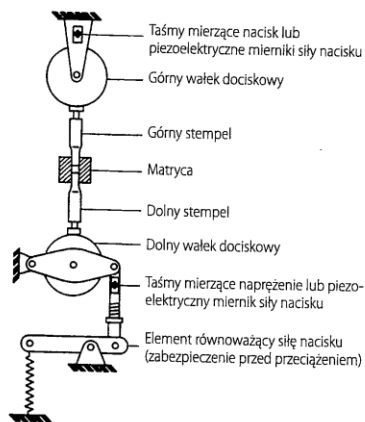
Ryc. 14.27. Zależność wartości siły nacisku występującej w procesie tabletkowania od chwilowego położenia stempla górnego w matrycy

su tabletki rozpręży się zgodnie z kierunkiem ruchu urządzenia. Pole powierzchni obejmującej cały przebieg krzywej (2), równe różnicy obu wzmiarkowanych zmian energii, jest równe co do wartości energii mechanicznej (zamienionej w ciepło) koniecznej do zajścia nieodwrotnego odkształcenia, będącym w szczególności odkształceniem plastycznym. Dzięki pomiarom kalorymetrycznym udało się wykazać, że ponad 90% wymienionej ilości energii mechanicznej zostaje zamienione w ciepło.

Tego typu podstawy bilansu energetycznego w przypadku pras mimosrodowych należy tworzyć wyłącznie na podstawie diagramów uzyskiwanych dla stempla górnego, ponieważ tylko górny stempel wykonuje czynną pracę w procesie prasowania, a co za tym idzie – tylko na górnym stemplu dochodzi do wymiany znaczącej ilości energii mechanicznej – co można przewidzieć na podstawie wartości pracy wykonywanej przez dolny stempel związanej z wychnięciem gotowej tabletki.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej rozważaniami oprzyrządowane prasy tabletkujące są urządzeniami, za pomocą których można wykonywać następujące zadania:

- opracowywanie receptur tabletek mających optymalne z punktu widzenia prasowania właściwości,
 - monitorowanie produkcji tabletek.
- W przypadku pierwszego zadania należy zwrócić uwagę, czy zostały spełnione następujące kryteria:
- faza prasowania wstępnego powinna być możliwie jak najkrótsza;
 - siła nacisku konieczna do otrzymania tabletki o dobrych właściwościach mechanicznych powinna być możliwie jak najmniejsza;
 - energia mechaniczna przekazana substancji do momentu osiągnięcia stanu maksymalnego ściśnięcia powinna być możliwie jak największa, z jednoczesnym spełnieniem wymienionych powyżej warunków. Optymalny byłby zatem możliwie jak najbardziej jednostajny wzrost wartości siły nacisku od momentu wnikięcia stempla w matrycę aż do dolnego punktu martwego;
 - spadek wartości siły nacisku powinien być jak najszybszy. Oznacza to, że możliwie jak największa część energii mechanicznej powinna być zużywana na zajście nieodwrotnego odkształcenia;
 - diagramy zależności siła nacisku–czas dla stempla górnego i dolnego powinny być możliwie jak najbardziej zbliżone. Aby tak było, siły tarcia występujące podczas prasowania i rozprężania materiału powinny być możliwie jak najmniejsze;



Ryc. 14.28. Schemat obrotowej prasy tabletkującej wyposażonej w układ mierzący wartość siły nacisku

- obserwowane na diagramie uzyskanym dla stempla dolnego siły szczytkowe powinny być możliwie jak najmniejsze;
- dzięki wykorzystaniu bardzo czułych pomiarów często można wykazać, że natychmiast po osiągnięciu dolnego punktu martwego, tj. stanu maksymalnego ściśnięcia, wartość siły nacisku zaczyna maleć. Efekt ten powinien być możliwie jak najmniejszy. Jest on wskaźnikiem ekstremalnych szybkości obróbki materiału i w określonych okolicznościach umożliwia również stwierdzenie wrażliwości badanej substancji na charakterystykę prasowania danej maszyny tabletkującej.

Drugie zadanie, czyli monitorowanie procesu produkcji tabletek, można zrealizować dzięki seryjnej produkcji oprzyrządowanych pras tabletkujących, w szczególności zaś – obrotowych pras tabletkujących (ryc. 14.28).

Dzięki użyciu tego typu urządzeń na ogół jest możliwe uzyskanie następujących danych:

- wartości maksymalnej siły nacisku dla poszczególnych cykli prasowania z jednoczesnym przypisaniem do określonego stanowiska prasującego,
- średniej wartości siły nacisku dla określonej liczby procesów prasowania.

Wartości te, stanowiące część dokumentacji, można otrzymać bezpośrednio, lub po poddaniu

danych analizie statystycznej w zintegrowanym programie obliczeniowym. Jednocześnie uzyskane dane pomiarowe można wykorzystać do wprowadzenia automatycznej regulacji dozowania lub nawet do obsługi bezpieczników. Siła nacisku jest często traktowana jako informacja pośrednia w procesie dozowania. Ponieważ wartość siły nacisku zależy nie tylko od dawki, ale również od wielu różnych warunków, w jakich prowadzi się proces produkcji tabletek, stanowi ona wielkość idealną, umożliwiającą zintegrowanie monitorowania produkcji i kontroli przebiegu procesu.

4.5.3. Dyspersyjność stałych form leków

Stałe formy leków są z reguły układami dyspersyjnymi, mogącymi stanowić układ faz typu stała/stała, cieka/stała i gazowa/stała (rozdz. 4). Substancje sproszkowane i granulaty zawierają znaczne ilości gazu lub powietrza, ale ilość ta ulega zmniejszeniu w wyniku procesu tłoczenia tabletek. Poszczególne cząstki proszku* tworzące substancję sproszkowaną można przedstawić w postaci samodzielnych układów dyspersyjnych typu faza stała/faza stała.

Zgodnie z równaniem Noyesa-Whitneya (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.6) szybkość rozpuszczania substancji jest tym większa, im większa jest jej **zwilżana** powierzchnia. Wynika stąd, że uwalnianie substancji czynnej ze stałej formy leku, np. z tabletki, zależy zarówno od stopnia rozdrobnienia substancji czynnej, jak i od właściwości granicy faz rozproszonych cząstek. Jeśli właściwości granic faz nie zależą od stopnia rozdrobnienia, tak jak np. w przypadku ciał bezpostaciowych, szybkość rozpuszczania rośnie wraz ze stopniem rozdrobnienia.

Dobre zwilżenie substancji można traktować jako etap poprzedzający jej rozpuszczenie. Dla takiego stanu układu można teoretycznie wykonać obliczenia, jeśli powierzchnia obecna w równaniu Noyesa-Whitneya zostanie zdefiniowana jako powierzchnia zwilżalna, w praktyce zaś dobrą zwilżalność osiąga się wówczas, gdy do zmielonej substancji hydrofobowej dodamy odpowiedni środek zapewniający zwilżalność.

* Przez pojęcie cząstki należy rozumieć pojedynczą jednostkę fazy rozproszonej obecnej w układzie dyspersyjnym. Oznacza to, że cząstką może być nie tylko kryształ w zawiesinie lub ziarno substancji sproszkowanej, ale również kropelka aerozolu, kropelka fazy wewnętrznej emulsji czy pęcherzyk gazu w cieczy albo ciele stałym.

W przypadku otrzymywania stałych dyspersji możliwe jest sterowanie nie tylko szybkością rozpuszczania substancji czynnych. Można uniknąć zjawiska, jakim jest niepożądany wzrost kryształów, utrzymując poszczególne cząstki substancji czynnej obecne w stałej dyspersji z dala od siebie oraz unieruchamiając je. W ten sposób możemy ograniczyć do minimum procesy dyfuzji i będące ich wynikiem zmiany stężenia w stanie stałym.

Owe rozważania, w których stałe formy leków traktujemy jak stałe dyspersje, pokazują wyraźnie, jak ważna jest dyspersyjna struktura form leków oraz właściwości faz tworzących daną dyspersję, zapewniające optymalne działanie i optymalną trwałość leku.

5. Powlekane stałe formy leków

Farmakopea wprowadza wyłącznie powlekane i odporne na działanie soku żołądkowego (odporne na działanie soku żołądkowego, powlekane) tabletki w monografii zatytułowanej „Tabletki”, a także powlekane i odporne na działanie soku żołądkowego (odporne na działanie soku żołądkowego, powlekane) granulaty w monografii „Granulaty”. Rolę rdzeni powlekanych form leków mogą odgrywać nie tylko tabletki, ale również rdzenie pochodzenia naturalnego, np. nasiona lub owoce, oraz niektóre formy półstałe.

Z powodu różnic wielkości siły ciężkości o wiele łatwiej jest powlekać lub chronić otczkami proste, duże rdzenie niż substancje sproszkowane czy granulaty. Im mniejsze są powlekane rdzenie, tym silniejsza jest ich tendencja do sklejania się, w przypadku której siły ciężkości z powodzeniem przeciwstawiają się większe siły adhezji.

Nazwa **drażetka** odnosi się zasadniczo do stałych form leków powlekanych cukrem lub syropem cukrowym. Zakłada się, że nazwa ta wywodzi się od greckiego słowa *tragemata* i oznacza zarówno słodkość, jak i łasowanie. Ze względu na czasochłonną produkcję wytwarza się również **drażetki cienko-warstwowe**.

Powlekane polimerami stałe formy leków noszą nazwy **tabletek powlekanych filmami** lub **tabletek lakierowanych**. Obecnie częściej jest stosowana nazwa tabletki powlekane filmami.

Czasami spotykane jest również określenie drażetki powlekane filmami, ale zgodnie z przytoczonymi powyżej definicjami nie jest ono prawidłowe, ponieważ w przypadku tego typu form leków na ogół mamy do czynienia z otczkami otrzymanymi z cukru.

Tabletki powlekane powinny posiadać pozabawioną luk, równomierną powłokę otrzymaną z cukru lub z odpowiednich polimerów. Tabletki te, odporne na działanie soku żołądkowego, powlekane są substancjami tworzącymi filmy, które gwarantują co najmniej dwugodzinną odporność tabletki na działanie kwaśnego środowiska soku żołądkowego. W soku trzustkowym lub w odpowiednim roztworze buforowym powłoki te powinny całkowicie rozpuszczać się w czasie poniżej 60 minut (rozdz. 6, podrozdz. 3.2).

Dzięki powlekanu stałych form leków osiąga się następujące cele:

- modyfikowanie lub sterowanie uwalnianiem substancji czynnej z formy leku, np. przez odporną na działanie soku żołądkowego i rozpuszczalną w jelcicie cienką powłokę;
- ochronę substancji czynnej przed jej dezaktywacją pod wpływem tlenu powietrza, wilgoci, światła lub silnie kwaśnego i enzymatycznie aktywnego soku żołądkowego;
- utrudnienie wywoływania podrażnień, np. błony śluzowej żołądka;
- ułatwienie przyjmowania leku dzięki zamaskowaniu przykrego zapachu i/lub przykrego smaku;
- łatwiejszą identyfikację leku;
- unika się ścierania pyłu, przede wszystkim dotyczy to leków zawierających substancje czynne o silnym działaniu.

5.1. Powlekanie cukrem

Powlekanie rdzeni tabletek cukrem, czyli drażowanie, jest bardzo starą metodą powlekania leków. Metoda ta została przejęta z przemysłu cukrowniczego, a wraz z upływem czasu zaczęła również spełniać coraz większą liczbę wymagań przemysłu farmaceutycznego. **Syropy do drażowania** to silnie stężone roztwory cukru zawierające aż do 80% tej substancji. Są one najważniejszym surowcem w konwencjonalnych metodach drażowania. Jako cukier do sporządzania syropów do drażowania stosowana jest przede wszystkim sacharaza, ponieważ jest ona najlepiej rozpuszczalna w wodzie, a jednocześnie – słabo higroskopijna. Do syropów do drażowania można dodawać również inne substancje pomocnicze, korzystnie wpływające na proces powlekania form leków.

Jeśli jednak podczas tworzenia stanu rozproszonego dochodzi do zmian polarności granicy faz w wyniku rozdrobnienia lub wytrącania się cząstek – często można zaobserwować spadek polarności –

efekt ten może zostać osłabiony, zaniknąć, a nawet ulec odwróceniu.

Idealne warunki występują wówczas, gdy substancja czynna jest rozdrobniona na poziomie cząsteczkowym i wchłaniana przez substancję pomocniczą. W takim przypadku granicznym substancja czynna nie wykazuje już właściwości charakterystycznych dla cząstek. Nie istnieje bowiem powierzchnia graniczna, a substancja czynna istnieje w stanie stałego roztworu. Uwalnianie substancji czynnej jest zaś wówczas procesem sterowanym wyłącznie przez szybkość rozpuszczania się nośnika substancji czynnej. Interesujący przykład stanowi dyspersja tworzona przez gryseofulwinę w makroglu 4000. Jeżeli rozpuścimy trudno rozpuszczalną w wodzie gryseofulwinę w stopionym makroglu, po wprowadzeniu preparatu do płynów ustrojowych gryseofulwina przechodzi bezpośrednio ze stałej dyspersji w stan rozproszenia na poziomie cząsteczkowym, czyli tworzy roztwór.

Jeśli substancja czynna nie rozpuszcza się bezpośrednio w materiale nośnika, jak opisana w powyższym przykładzie gryseofulwina w makroglu, otrzymywanie tego typu stałych dyspersji staje się utrudnione. Trudności te można jednak pokonać, o ile uda się znaleźć taki rozpuszczalnik lub mieszaninę rozpuszczalników, w którym rozpuszczalna jest zarówno substancja czynna, jak i nośnik. Po zakończeniu dyspergowania substancji czynnej i nośnika z roztworu należy odparować rozpuszczalnik.

Oprócz makroglu jako nośniki można również stosować wiele innych substancji pomocniczych (rozdz. 6), np. poliwinylpirolidon, poloksamer (Pluronic P68), mocznik, mannitol, dekstrynę, kwas bursztynowy, metylocelulozę i inne. Zwiększając powierzchnię lub granicę faz w celu uzyskania lepszego sterowania farmakokinetyką i farmakodynamiką substancji czynnej, nie wolno przeoczyć faktu, iż wraz ze zmianą wielkości powierzchni zmieniają się również efekty związane z tą powierzchnią, np. zwilżalność.

Jeżeli zdyspergujemy substancję czynną rozpuszczalną w wodzie w nierozpuszczalnym w wodzie nośniku, np. w wosku, wówczas uwalnianie substancji czynnej z tego typu stałych dyspersji zachodzi odpowiednio wolniej (rozdz. 16, podrozdz. 5.4 i 6.2.3).

W przypadku układów zawierających rozproszone cząstki substancji czynnych efekty występujące na granicach faz zawsze zależą od właściwości tych faz, przede wszystkim od ich kohezji lub adhezji, rozpuszczalności albo mieszalności, hydrofilowości bądź hydrofobowości, higroskopijności, zdolności do pęcznienia, zachowania w procesie topienia itd.

Jeżeli wrażliwe na reakcje hydrolizy substancje czynne, np. kwas acetylosalicylowy, rozdrobnimy w znacznym stopniu w celu uzyskania ich lepszej rozpuszczalności, wraz ze wzrostem powierzchni substancji w całej jej masie rośnie również podatność na uleganie reakcji hydrolizy.

Zwiększona skłonność do ulegania reakcji hydrolizy może prowadzić do problemów związanych ze stabilnością, jeśli na przykład na powierzchni kwasu acetylosalicylowego osiądzie inna faza: woda lub para wodna. Zgodnie z powyższymi stwierdzeniami kwas acetylosalicylowy w drobno zmielonej postaci, nieulegającej reakcji hydrolizy z dużą szybkością, można wprowadzić do utwardzonego tłuszczu z zachowaniem odpowiedniej stabilności preparatu tylko wtedy, gdy liczba hydroksylowa utwardzonego tłuszczu, a co za tym idzie – również i jego hydrofilowość, czyli zdolność do wiązania wody, jest odpowiednio mała. Przykład ten pokazuje, że zwiększona szybkość rozpuszczania substancji czynnej może pociągać za sobą obniżenie trwałości jej preparatu. Jednakże tego typu rozważania są bezcelowe bez znajomości odpowiednich dla danego przypadku związków przyczynowo-skutkowych. Jeżeli nie udaje się zabezpieczyć substancji przed niekorzystnym wpływem drugiej fazy tak łatwo jak w powyższym przykładzie, należy dążyć wówczas do osiągnięcia kompromisu między optymalną farmakokinetyką i farmakodynamiką a optymalną trwałością.

Często mamy do czynienia z taką sytuacją, że substancja czynna, np. cinaryzyna, jest nie tylko trudno rozpuszczalna, ale także trudno zwilżalna lub ma wyraźnie zaznaczony charakter hydrofobowy. Jeżeli drobno zmielimy tego typu substancje czynne, oczekiwana zwiększona szybkość rozpuszczania może być jednocześnie zmniejszana w wyniku nasilenia charakteru hydrofobowego układu.

Pogorszenie zwilżalności w wyniku procesów mielenia substancji wynika przede wszystkim stąd, że w procesie mielenia jako miejsca rozzerwania sieci krystalicznej faworyzowane są obecne w materiałach krystalicznych płaszczyzny poślizgu wykazujące silny charakter niepolarny (hydrofobowy).

Dzięki temu staje się również zrozumiałe, że materiały dobrze rozpuszczalne w wodzie, takie jak np. metamidol, podczas mielenia mogą wykazywać pogorszenie właściwości odpowiedzialnych za zwilżanie cząstek (rozdz. 4, podrozdz. 2.2.1 i 2.2.2).

Aby otrzymać na przykład przezroczyste, silnie glazurowane i mające słabszy charakter krystaliczny zestalone warstwy syropu, do syropów sacharozowych dodaje się od 10 do 40% syropu skrobiowego

pełniącego funkcję substancji opóźniającej krystalizację. Syrop ten zawiera oligosacharydy, przez co powoduje zakłócanie procesu krystalizacji cukru (rozdz. 6 i roztwór sorbitolu, niekrystalizujący, według farmakopei), co z kolei umożliwia prowadzenie procesu powlekania w taki sposób, aby otrzymać szkliste, bezpostaciowe otoczki. Obecność oligosacharydów powoduje ciągnięcie się włókien podczas skraplania syropu. Syrop skrobiowy otrzymuje się w wyniku gotowania zawiesiny skrobi z dodatkiem kwasu. W zależności od czasu gotowania syrop ten zawiera zmieniające się w pewnym zakresie ilości monosacharydu – glukozy, disacharydu – maltozy, a także oligosacharydów. Te ostatnie są odpowiedzialne za wzmiankowane powyżej ciągnięcie się włókien, charakterystyczne dla syropu skrobiowego.

Syrop do drażowania wylewa się porcjami na rdzenie wykonujące ruch obrotowy w kadzi do drażowania. Poszczególne porcje muszą mieć taką wielkość, aby równomiernie i wystarczająco zwilżyły powierzchnie powlekanych rdzeni. Po tym równomiernym rozproszaniu porcji syropu do kadzi wprowadza się puder do drażowania; następnie całość suszy się, przepuszczając przez każdą ściśle określoną ilość chłodniejszego lub cieplejszego powietrza. Owe występujące na przemian etapy powlekania i suszenia są powtarzane aż do momentu uzyskania warstwy o odpowiedniej grubości albo do uzyskania końcowej masy. Zbyt szybkie suszenie drażetek objawia się ich „obumieraniem”. Określenie to oznacza, iż nanoszone porcje syropu nie krystalizują w sposób szklisty, lecz tworzą kryształ, przy czym powstaje również pył cukrowy. Prowadzi to do powstawania dużej ilości odpadów. Pudry do drażowania zawierają na przykład talk lub mieszaninę talku i cukru pudru.

W przypadku konwencjonalnej metody drażowania nanosi się kolejno, porcjami, poszczególne warstwy:

- osłaniającą, otrzymywaną z niewielkiej liczby porcji syropu osłaniającego, między którymi dodaje się puder osłaniający,
- właściwą, otrzymywaną z większej liczby porcji syropu właściwego, między którymi dodaje się puder do drażowania,
- błyszczącą, otrzymywaną z czystego lub zabarwionego syropu, nadającą powierzchni drażetek połysk,
- ostateczne nabłyszczenie bądź polerowanie woskiem lub roztworem wosku.

Zadaniem warstwy osłaniającej jest mechaniczne wzmocnienie rdzeni i jednoczesne utrudnienie

wnikania wilgoci do wnętrza rdzeni. Do syropów stosowanych w warstwach osłaniających dodaje się jako substancje pomocnicze **środki wiążące**, takie jak żelatyna, etery celulozy lub poliwinylpirolidon, **środki zapobiegające sklejaniu**, np. talk, a także **nadające strukturę wypełniacze**, takie jak węgiel wapnia czy krzemionka koloidalna.

Syrop właściwy ma zbliżony skład, ale znacznie mniejsze stężenie, a co za tym idzie – również mniejszą lepkość. Syropy te powinny nadawać rdzeniom określoną wagę i jednocześnie je zaokrąglać. **Warstwa właściwa** stanowi najbardziej masywną warstwę otoczki drażującej.

Jako **syropy nabyliszczające** stosuje się głównie czyste, przezroczyste syropy, które można również barwić lub które mogą zawierać syrop skrobiowy.

Stanowiąc etap końcowy **polerowanie** drażetek wykonuje się przez zwilżanie ich roztworami twardych wosków, po czym odparowuje się z roztworu rozpuszczalnik. Lepszy i trwalszy efekt połysku uzyskuje się, prowadząc ten proces w kadziach wyłożonych materiałem lub filcem, po uprzednim wysuszeniu całości.

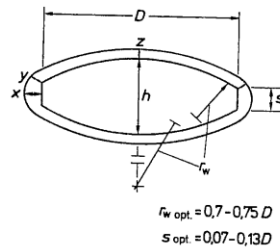
Ponieważ opisane powyżej metody wielowarstwowe, nazywane również wieloetapowymi, są nieekonomiczne, a przede wszystkim nie można ich zautomatyzować, opracowano i rozwinięto najczęściej współcześnie stosowane, racjonalizowane metody drażowania. W metodach tych zrezygnowano przede wszystkim z rozpylania proszku do drażowania. Skład formułacji stosowanych do powlekania dobrano tak, aby możliwie szybko uzyskiwać gładkie i jednorodne otoczki drażetek, jednocześnie unikając konieczności podziału otoczki na kilka warstw o różnym składzie. Efekt taki udało się uzyskać w głównej mierze dzięki zwiększeniu udziału substancji stałych w procesie, np. zawieszaniu cukru proszku lub innych wypełniaczy w syropie do drażowania. Tego typu zawiesiny drażujące, o zwiększonej zawartości substancji stałych wymagają jednak szczególnej optymalizacji stosowanych dodatków nabyliszczających.

Poniżej podano przykład receptury zawiesiny drażującej:

cukier (sacharoza)		58–64%
żelatyna	jako środek wiążący	0,5–1%
stearynian makrogolu 400	jako środek nadający poślizg i dyspergator	1%
dwutlenek tytanu	jako środek rozjaśniający i kryjący	0,05%

aerosil	jako środek suszący, zapewniający poprawę przyczepności i ułatwiający tworzenie się struktury	0,5–1%
pigmenty		odpowiednia ilość
woda		32–39%

Dana zawiesina powlekająca nie nadaje się do stosowania w każdym urządzeniu powlekającym (drażującym). Przede wszystkim należy dobrać odpowiednią dla danego urządzenia wartość stosunku woda/substancje stałe w danej zawieszynie do powlekania, a także ilości powietrza doprowadzanego i odprowadzanego z urządzenia. Zaletą metod powlekania wykorzystujących zawiesiny powlekające (drażujące) jest to, że prawie cały proces powlekania można przeprowadzić z wykorzystaniem tylko jednej zawiesziny powlekającej. Przebiegiem takich metod można zatem doskonale sterować za pomocą mikrokomputerów. W przypadku rdzeni wrażliwych i podatnych na zmiany konieczne jest wprowadzenie w warunkach odpowiadających początkowemu stadium procesu powlekania cienkiej warstwy izolującej, tzw. powłoki ochronnej. Jeśli się chce uzyskać błyszczącą powłokę, w końcowym etapie procesu powlekania stosuje się mieszaninę, w której na każdą część wagową zawiesziny do powlekania wprowadza się pięć części wagowych przezroczystego lub słabo zabarwionego syropu. Nabylisz-



Ryc. 14.29. Optymalny kształt drażetek będący warunkiem uzyskiwania równomiernej i równej grubości powłoki cukrowej: D – średnica rdzenia drażetki, h – wysokość rdzenia drażetki, s – wysokość mostka, r_w – promień wypukłości, y – minimalna grubość powłoki, x i z – maksymalna grubość powłoki

czanie na ogół stanowi odrębny, nieunikniony etap procesu powlekania.

Czasy wytwarzania drażetek w znacznym stopniu zależą od grubości nanoszonej otoczki drażującej. Można zatem znacząco skrócić czas drażowania, jeśli zmniejszymy również grubość otoczki drażującej. W przypadku konwencjonalnych drażetek masa otoczki powlekającej wynosi ok. 100% w odniesieniu do masy rdzenia. Jeżeli jednak otrzymujemy z wykorzystaniem zawieszin powlekających drażetki cienkowarstwowe, których masa została zmniejszona do 20–50% w stosunku do masy rdzenia zwykłej drażetki, czas procesu drażowania ulega skróceniu do połowy lub nawet do około 1/4. Warunkiem koniecznym otrzymywania tego typu drażetek cienkowarstwowych jest optymalny kształt rdzeni drażetek. Jeśli mostki rdzeni są zbyt wysokie i/lub jeżeli wypukłości rdzenia są zbyt płaskie, otrzymujemy zbyt ostro zakończone mostki. Na takich właśnie, zbyt ostrych mostkach tworzą się zbyt cienkie, przezroczyste zakończenia drażetki. Optymalne wymiary dobrze poddającego się drażowaniu rdzenia drażetki przedstawiono na rycinie 14.29.

5.2. Powlekanie polimerami

Stale formy leków można powlekać nie tylko cukrami, ale również związkami tworzącymi filmy. Związki te z reguły są polimerami (rozdz. 6, podrozdz. 3.2). Otrzymywane w taki sposób powlekane formy leków noszą nazwę tabletek pokrytych filmem lub tabletek lakierowanych. Na rdzenie nanosi się polimery w postaci roztworów lub zawieszin (w przypadku gdy rozpuszczalność polimeru jest niewystarczająca). Po odparowaniu rozpuszczalnika polimery pozostają na powierzchni rdzeni w postaci związanej, równomiernej powłoki filmu. Jeśli stosuje się roztwory stałe, warstwy filmu powstają wskutek zagęszczenia stanu typowego dla żelu. W przypadku dyspersji drobno zdyspergowane cząstki tworzące film muszą być tak miękkie lub spęczniałe, aby w trakcie procesu zagęszczania ulegały koalescencji i tworzyły ostatecznie film na powierzchni rdzenia.

Z powodu silnie zaznaczonego charakteru kleistego, w przeciwieństwie do cukru, polimery stosowane w formułacjach przeznaczonych do powlekania są rozpylane na powlekany materiał, nie zaś wylewane.

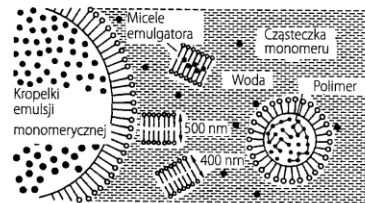
Stosowane są dwie techniki. Pewniejsze wyniki daje metoda **powlekania nieciągłego** w której, podobnie jak w procesie drażowania, rozpyla się

materiał powlekający małymi porcjami, a każdą naniesioną porcję suszy się strumieniem powietrza. **Powlekanie ciągłe**, w którym przeznaczona do powlekania formuła jest rozpylana w sposób nieprzerwany, a jednocześnie suszona wdmuchiwanym powietrzem, stanowi natomiast metodę szybszą. Wymaga ona jednak bardziej starannej kontroli szybkości rozpylania materiału.

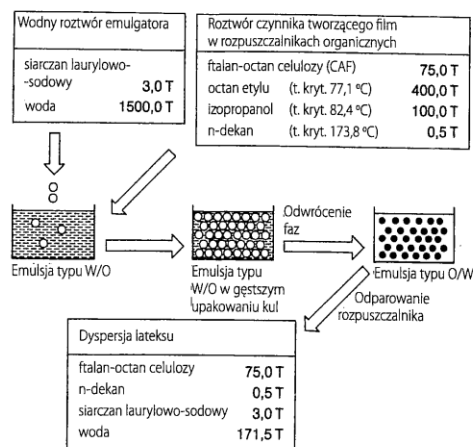
Do rozpylania można użyć **dysze rozpylającej pojedyncze substancje**, czyli **dysze wysokociśnieniowe**, **dysze rozpylające dwie lub więcej substancji**, a także **dysze ze szczeliną pierścieniową** (rozdz. 5, podrozdz. 2.2).

W przypadku dyszy rozpylających pojedyncze substancje pod ciśnieniem jest rozpylana wyłączanie formuła przeznaczona do powlekania. W tym celu w układzie rozpylającym za pomocą pomp wysokociśnieniowych jest wytwarzane ciśnienie rzędu od $50 \cdot 10^5$ do $200 \cdot 10^5$ Pa. Jeśli zaś chodzi o dysze rozpylające dwie lub więcej substancji, układy rozpylające znajdują się natomiast pod ciśnieniem atmosferycznym. Ciekłe formuły przeznaczone do rozpylania, znajdujące się w dyszach rozpylających dwie lub więcej substancji, są usuwane z dysz strumieniem sprężonego powietrza, a po opuszczeniu dysz są rozpylane przez rozprężające się powietrze.

Ponieważ roztwory lub dyspersje substancji tworzących filmy wysychają szybciej niż roztwory cukru, kształt rdzeni tabletek ma mniejsze znaczenie dla przebiegu procesu powlekania. Promienie krzywizn i wysokości mostków nie mają ograniczeń. Za pomocą tej metody nie można powlekać wyłącznie dwu płaskich, nieposiadających krzywizn, rdzeni. Po zwilżeniu można zaobserwować ich sklejanie się w postaci podobną do zwiniętego w rulonik banknotu.



Ryc. 14.30. Mechanizm polimeryzacji emulsyjnej (Lehmann, Dreher, 1972)



Ryc. 14.31. Przykład otrzymywania dyspersji lateksu przeznaczonej do powlekania filmem z użyciem czynników fizycznych (Ortega, 1977). Objasnienia zamieszczono w tekście

Formulacje preparatów przeznaczonych do powlekania filmem rdzeni tabletek składają się z następujących komponentów:

- czynnik tworzący film, np. ftalan-octan celulozy,
- środek zmniejszający, np. triacetin,
- dyspergator lub środek nadający powierzchni gładkość, np. monolaurynian polioksyetyleno-20-sorbitanu,
- środek zapewniający krycie, np. dwutlenek tytanu,
- barwnik,
- rozpuszczalnik, np. etanol i aceton.

Ze względu na lepszą rozpuszczalność polimerów w rozpuszczalnikach organicznych formulacje preparatów przeznaczonych do powlekania są otrzymywane w najprostszyc wersjach właśnie z udziałem tych rozpuszczalników. Aby zachowywać ostrożność toksykologiczną oraz z powodów związanych z problematyką ochrony środowiska, a także ze względu na palność wielu rozpuszczalników organicznych, obecnie opracowuje się i wprowadza do produkcji formulacje wodnych preparatów przeznaczonych do powlekania tabletek. Ponieważ większość polimerów

nie rozpuszcza się w wodzie, należy je w niej dyspergować, wykorzystując do tego celu odpowiednie dyspergatory, np. środki zwilżające lub emulgatory (ryc. 14.30 i 14.31) (wielkocząsteczkowe środki tworzące filmy, rozdz. 6, podrozdz. 3.2).

Stosowania rozpuszczalników organicznych nie daje się uniknąć na przykład wówczas, gdy powlekanii poddaje się substancje czynne podatne na uleganie reakcji hydrolizy lub nie udaje się zdyspergować polimeru w wodzie z powodu obecności w niej zbyt dużych ilości substancji pomocniczych o charakterze amfifilowym. W tego typu sytuacjach pozostaje możliwość odzyskiwania rozpuszczalników organicznych za pomocą instalacji oddestylowujących rozpuszczalniki. Odzyskiwanie rozpuszczalników w taki sposób jest jednak czasochłonne i kosztowne.

Głównymi zaletami tabletek powlekanych filmami w porównaniu z drażetkami są:

- cieńsze, a tym samym lżejsze filmy powlekające tabletki,
- krótsze czasy procesu otrzymywania tabletek powlekanych,
- zróżnicowane rozpuszczalności, uzależnione od rodzaju środka tworzącego dany film,
- większa trwałość.

Zestawienie mas powłok występujących w przypadku drażetek, drażetek cienkowarstwowych i tabletek powlekanych filmami pokazuje przewagę tabletek powlekanych filmami pod tym właśnie względem:

Forma leku	Masa powłoki odniesiona do masy rdzenia(w %)
drażetki	50-150
drażetki cienkowarstwowe	20-50
tabletki powlekane filmem	5-15

Makrocząsteczki jako farmaceutyczne środki tworzące filmy oraz możliwości ich zastosowania

Do powlekania stałych form leków nadają się wszystkie polimery bezpieczne z fizjologicznego punktu widzenia (syntetyczne i półsyntetyczne wielkocząsteczkowe substancje pomocnicze, rozdz. 6). Substancje te muszą nie tylko mieć wystarczające zdolności do tworzenia filmów, ale także cechować się określoną rozpuszczalnością, zwłaszcza w płynach ustrojowych. W tabeli 14.4 zamieszczono zestawienie najczęściej stosowanych w farmacji substancji tworzących filmy.

Polimery rozpuszczalne w wodzie, takie jak metyloceluloza lub sól sodowa karmelozy, są stosowane w postaci roztworów wodnych do otrzymywania preparatów powlekanych, niezawierających cukrów i rozpuszczalnych w wodzie. Polimery, które są rozpuszczalne zarówno w wodzie, jak i w rozpuszczalnikach organicznych, np. hydroksypropyloceluloza lub hypromelozę, można rozpuszczać w rozpuszczalnikach organicznych i nanosić na rdzenie tabletek razem z substancjami czynnymi wrażliwymi na działanie wody oraz łatwo ulegającymi reakcjom hydrolizy. Polimery te tworzą **powłoki ochronne**, ponieważ ich działanie polega na tym, że w obecności wody początkowo tylko pęcznieją, co powoduje zamknięcie wszystkich obecnych w strukturze porów. Do szybkiego rozpuszczenia powłoki dochodzi dopiero w obecności nadmiaru wody, co sprawia, że nie ma jakichkolwiek problemów z farmakodynamiką i farmakokinetyką substancji czynnej. Tego typu powłoki ochronne są bardziej efektywne od konwencjonalnych warstw osłonowych (podrozdz. 5.1), jeśli są one nanoszone między rdzeniami a nierozpuszczalnymi w wodzie, najbardziej zewnętrznymi

powłokami ochronnymi, np. powłokami odpornymi na działanie soku żołądkowego lub dyfuzyjnymi.

Otrzymywanie wodnych formulacji służących do uzyskiwania powłok z nierozpuszczalnych w wodzie polimerów może być realizowane zarówno na drodze chemicznej, jak i fizycznej. Chemiczna metoda otrzymywania wodnej dyspersji kopolimeru kwas metakrylowy-akrylan polega na przykład na przeprowadzeniu reakcji polimerizacji emulsyjnej.

W metodzie tej monomery poddaje się emulgowaniu w wodzie z wykorzystaniem odpowiednich emulgatorów. Częsteczki emulgatorów gromadzą się na granicach faz między kropelkami monomeru a wodą, ale tworzą również micelle, w których cząsteczki monomeru ulegają solubilizacji. Niektóre z tych cząsteczek przechodzą też jednak bezpośrednio do roztworu. Polimerizacja emulsyjna zostaje rozpoczęta po dodaniu do układu rozpuszczalnych w wodzie inicjatorów reakcji polimerizacji. Jako pierwsze reakcji ulegają rozpuszczone cząsteczki monomeru. Tworzą one aktywowany monomer lub oligomery oraz przenikają do wnętrza micel i kropelek. Dzięki swemu aktywowanemu stanowi przenoszą one reakcję polimerizacji do znajdujących się wewnątrz wzmiankowanych struktur cząsteczek monomeru (ryc. 14.30).

W taki właśnie sposób z miceli i kropelek powstają w przybliżeniu kuliste cząstki lateksu o średnicach od 0,01 do 1 μm. Emulsja przekształca się w wodną dyspersję lateksu. Przez pojęcie dyspersji lateksu w chemii związków wielkocząsteczkowych należy rozumieć dyspersję, zawierającą bardzo drobno zdyspergowane, półstałe, plastyczne lub elastyczne cząstki, dzięki czemu posiadają one bardzo zbliżoną postać do naturalnego lateksu. Wadą tego typu dyspersji lateksowych otrzymywanych metodą polimerizacji emulsyjnej jest fakt, iż nie można przechowywać ich przez dowolnie długi okres. W temperaturach przekraczających od 10 do 30°C cząstki lateksu wykazują skłonności do ulegania zmianom. Ponadto nie można bezpośrednio otrzymywać tego typu polimerizatów emulsyjnych. Dlatego też tego typu dyspersje lateksowe są z reguły dostarczane w postaci gotowych do użytku cieczy.

Fizyczne metody otrzymywania dyspersji lateksowych opierają się na prostszych zasadach. Na ogół konieczne jest jednak stosowanie dodatków substancji amfifilowych w takich ilościach, że nie można wykluczyć wystąpienia zmian specyficznych właściwości dla danego polimeru odpowiedzialnych za rozpuszczalność, np. odporności na działanie soku żołądkowego oraz rozpuszczalności w środowisku jelita cienkiego. Jedną z fizycznych metod otrzymy-

wania dyspersji lateksu wykorzystywana jest w etapie rozpuszczania polimeru w rozpuszczalnikach organicznych. Do otrzymanego roztworu organicznego dodaje się następnie, porcjami, wodny roztwór zawierający odpowiednie emulgatory umożliwiające dyspergowanie polimeru w wodzie. Początkowo powstaje przy tym – tak długo, jak długo faza organiczna jest obecna w układzie w nadmiarze – emulsja typu W/O. Podczas dodawania większych

ilości roztworu emulgatora dochodzi ostatecznie do odwrócenia faz, w wyniku czego powstaje drobno zdyspergowana emulsja typu O/W. Z tak otrzymanego układu można otrzymać dyspersję lateksową w wyniku odparowania rozpuszczalnika organicznego (ryc. 14.31).

Tworzenie filmów przez tego typu dyspersje lateksu różni się od procesu tworzenia filmów z roztworów. Jeśli z koloidalnego roztworu środka tworzą-

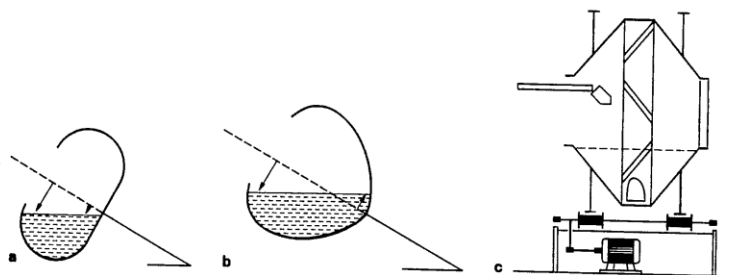
Tabela 14.4. Przegląd najważniejszych z punktu widzenia farmacji środków tworzących filmy (Substancje pomocnicze, rozdz. 6)

Środek tworzący film	Typ	Śr. M*	Rozpuszczalny w	Nierozpuszczalny w	Uwagi dotyczące stosowania
Pochodne celulozy					
Metyloceluloza (MC)	N	20 000–150 000	H ₂ O, metanolu, acetonie, H ₂ O i etanolu do 40%	rozp. org.	rozpuszczalne w wodzie otoczki powlekające, których rozpuszczalność początkowo rośnie wraz ze wzrostem SSP, następnie ponownie spada z racji obecności w cząsteczkach przeszkadzających wolnych grup -OH
Hypromelozę (HPMC), hydroksypropylometyloceluloza	N	10 000–150 000	H ₂ O, wodnych roztw. alk. drugo- i trzecio-rzędowych	etanolu, chloroformie, eterze, CH	rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalnikach powłoki-filmy, powłoki ochronne
Hydroksypropyloceluloza (HPC)	N	60 000–1,2 Mio.	H ₂ O, alkoholałch, glikolu propylenowym	CH, glicerolu, olejach	rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalnikach powłoki-filmy, powłoki ochronne
Hydroksyetyloceluloza (HEC)	N		H ₂ O	rozp. org.	powłoki rozpuszczalne w wodzie lub dyfuzyjne; rozpuszczalność rośnie wraz ze wzrostem SSP. SSP 0,3–1 nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w 5–10% NaOH, SSP > 3 rozpuszczalne w wodzie
Karmelozę sodową (CMC-Na lub Na-CMC), sól sodowa karboksymetylocelulozy (glikolan celulozy)	A	80 000–600 000	H ₂ O	rozp. org.	powłoki rozpuszczalne w wodzie, różne wartości DS, typy dostępne w handlu o SSP 1,5–0,3; SSP < 0,3 nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w zasadach; DS 0,45–1,5 rozpuszczalne w wodzie
Etyloceluloza (EC)	N		estrach, ket., alkoholałch, CH, aromatycznych CH	H ₂ O	powłoki dyfuzyjne, typy dostępne w handlu o SSP 2–3; (zawartość grup etoksylowych 45–50%), rozpuszczalność rośnie wraz ze wzrostem wartości SSP
Octanoftalan celulozy (CAP)	A	40 000	estrach, eterach, eterowanych alk., cykl. CH, mieszaninach alk.-halogenopoch. CH, roztw. wodnych o pH > 5,9	H ₂ O, alk., CH, hal. CH	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach przyda wartości pH > 6, ryzyko ulegania hydrolizie w środowisku zasadowym
Ftalan hypromelozy (HPMCP), ftalan hydroksypropylometylocelulozy	A	2 000–100 000	acetonie i etanolu, metanolu i chlorku metylenu	H ₂ O	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelicie cienkim, HP-50, pH > 5,0, HP-55, pH > 5,5

Tabela 14.4. ciąg dalszy

Środek tworzący film	Typ	Śr. M*	Rozpuszczalny w	Nierozpuszczalny w	Uwagi dotyczące stosowania
Kopolimery kwas metakrylowy-akrylany (również rozdz. 8)					
Kopolimer metakrylan dimetyloamino-etylo-metylu – metakrylan metylu (DMA-MMA), np. Eudragit® E	K	150 000	polarnych rozp. org. (alk., ket., hal. CH), etanolu i H ₂ O 6:4, wodnym roztw. o pH 2–5	H ₂ O o pH > 5, benzynie	powłoki nierozpuszczalne w wodzie i ślinie, rozpuszczalne w soku żołądkowym, trzustkowym i sztucznym żołądku
30% dyspersja poli(akrylanu etylu-metakrylanu metylu) (PEMMA-D), np. Eudragit® NE 30 D	N	80 000		H ₂ O	powłoki nierozpuszczalne w wodzie i powłoki dyfuzyjne
Kopolimer kwas metakrylowy-metakrylan metylu 1:1 (PMMA 1:1), np. Eudragit® L 100	A	135 000	alk., etero-alkoholałch, ket., etanolu i H ₂ O 6:4, wodnych roztw. o pH > 6	estrach, hal. CH, benzynie, toluenie, wodnych roztw. o pH < 6	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach dla wartości pH > 6
Kopolimer kwas metakrylowy-etakrylan (PMEA 1:1), np. Eudragit® L 100-55	A	250 000	wodnych roztw. o pH > 5,5	wodnych roztw. o pH < 5,5	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach dla wartości pH > 5,5
30% dyspersja PMMA 1:1, np. Eudragit® L 30 D-55	A	250 000	wodnych roztw. o pH > 5,5	wodnych roztw. o pH < 5,5	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach dla wartości pH > 5,5
PMMA 1:2, np. Eudragit® S 100	A	135 000	podobnie jak Eudragit L w wodnych roztw. o pH > 7	podobnie jak Eudragit L w wodnych roztw. o pH < 7	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach dla wartości pH > 7
TAMCL-EA-MMA 0,2:1,2 lub 0,1:1,2, np. Eudragit® RL lub RS	Q	150 000	hal. CH, mieszaninie alk. i acetonu lub alk. i hal. CH	benzynie, czterochlorku węgla, H ₂ O	powłoki dyfuzyjne, typ RS pęcznieje nieco słabiej w H ₂ O niż typ RL
Polimery winylowe					
Poliwinylopirolidon (PVP)	N	10 000–350 000	H ₂ O, alk., glicerynie, chlorku metylenu	eterze, CH	powłoki rozpuszczalne w wodzie i rozp. org.
Octan-ftalan poliwinyli (PVAP)	A	25 000–40 000	alk., wodnym roztw. alk.	H ₂ O	powłoki odporne na działanie soku żołądkowego, rozpuszczalne w jelitach
Środki pochodzenia naturalnego tworzące filmy					
Szelak	N	ok. 1 000	alk., glikolu dietylenowym	H ₂ O	powłoki nierozpuszczalne w wodzie

N – niejonowy, A – anionowy, K – kationowy, Q – czwartorzędowa grupa amoniowa, org. – organiczny, hal. – halogenowany, rozp. – rozpuszczalnik, alk. – niższe alkohole alifatyczne, ket. – ketony, CH – węglowodory, SSP – średni stopień podstawienia, DP – średni stopień polimeryzacji, MA – kwas metakrylowy, MMA – metakrylan metylu, EA – akrylan etylu (etakrylan), * masa cząsteczkowa,



Ryc. 14.32: a – kadź w kształcie tulipana, b – kadź w kształcie gruszki, c – obracająca się wokół osi poziomej kadź do drażowania (Pellegrini, Malland)

cego filmu będziemy odparowywać rozpuszczalnik, będą powstawać coraz bardziej stężone zole, które w ciągu dalszego wzrostu stężenia przechodzą w żele, a następnie po wylaniu w postaci cienkiej warstwy i jej całkowitym wysuszeniu – w suche filmy.

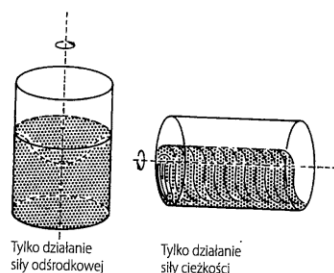
W trakcie przebiegu procesu odparowywania wody z wodnych dyspersji lateksu następuje zbliżanie się kulistych cząstek lateksu do siebie, co prowadzi ostatecznie do wytworzenia stanu gęstego upakowania cząstek. Dalsza utrata wody przez układ musi spowodować deformację cząstek. W układzie następuje ciągły wzrost wartości sił kapilarnych, co z kolei prowadzi do koalescencji cząstek, o ile cząstki te są wciąż miękkie i wykazują zdolność do przepływu.

Wielkością pozwalającą określić, czy tworzące dyspersję cząstki są gotowe do koalescencji lub zdolne do ulegania jej, jest **minimalna temperatura tworzenia filmu** (ang. *minimum film-forming temperature – MFT*). Jest ona związana z zakresem temperaturowym przejścia szklistego (rozdz. 4, podrozdz. 2.2.1), który w przypadku polimerów bezpostaciowych opisuje stan przejściowy między stanem elastycznym, podobnym do kauczuku, a szklistym stanem stałym. Minimalna temperatura tworzenia filmu określa wartość temperatury, w której cząstki substancji tworzącej film wykazują tak silnie zaznaczoną plastyczność, że proces koalescencji może doprowadzić do utworzenia przezroczystego filmu.

Jeśli cząstki tworzące film nie posiadają tego typu właściwości w temperaturach wykorzystywanych w procesach farmaceutycznych, należy zastosować dodatek odpowiedniego **środka zmiękczającego**. Jego działanie obejmuje nie tylko zwiększenie

elastyczności i przyczepności powstających filmów, ale również obniżenie minimalnej temperatury tworzenia filmu.

Istnieją wewnętrzne i zewnętrzne **środki zmiękczające**. Wewnętrzne środki zmiękczające ulegają polimeryzacji razem z monomerami i są tym samym mniej interesujące z farmaceutyczno-technologicznego punktu widzenia. Stosowane w farmacji formułacje preparatów do powlekania zawierają na ogół dodatek zewnętrznego środka zmiękczającego. Są to pozbawione smaku i zapachu, nietłotne i bezpieczne z punktu widzenia fizjologii organizmu ciecze, które z powodu swojego powinowactwa do cząsteczek tworzących film są w stanie wsuwać się między nie wówczas, gdy znajdują się one jeszcze w roztworze, i osłabiać ich wzajemne oddziaływanie międzycząsteczkowe. Wynikiem tego oddziaływania



Ryc. 14.33. Nakładanie się różnych rodzajów ruchu

są korzystniejsze właściwości związane z tworzeniem filmu, a przede wszystkim z jego elastycznością. Należy jednak pamiętać, że duże ilości dodawanych środków zmiękczających również mogą mieć wpływ na właściwości farmaceutyczne, takie jak np. odporność na działanie soku żółtkowego, podobnie jak w przypadku zbyt dużych ilości substancji amfifilowych dodawanych do dyspersji.

5.3 Urządzenia wykorzystywane do powlekania

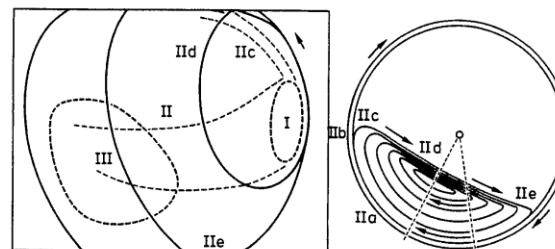
Proste kadzie do drażowania

Stosowane pierwotnie w przemyśle cukrowniczym konwencjonalne kadzie do drażowania są najstarszymi, wciąż wykorzystywanymi w przemyśle farmaceutycznym, urządzeniami. Kadzie te mają różne kształty i obecnie są one produkowane prawie wyłącznie ze stali nierdzewnej (ryc. 14.32).

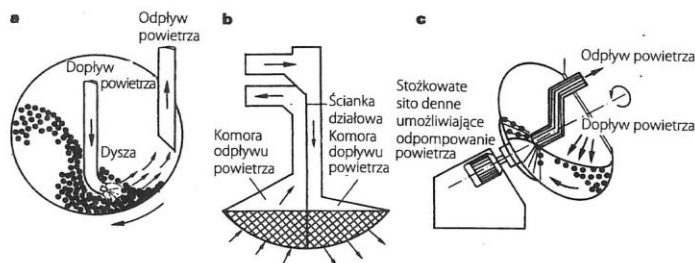
Ponieważ tego typu konwencjonalne kadzie (ryc. 14.32a i b) obracają się wokół osi ustawionej pod kątem ostrym do podłoża, dochodzi do nakładania się na siebie poziomych ruchów typowych dla walca i działających w płaszczyźnie pionowej sił odśrodkowych (ryc. 14.33). Takie nakładanie się sił jest przyczyną obserwowanego w kadziach do drażowania efektu dobrego wymieszania. Podczas szczególnej obserwacji ruchów materiału poddawanego drażowaniu można wyraźnie rozróżnić kilka stref ruchu (ryc. 14.34).

Strefom słabego ruchu, nazywanym czasami również „martwymi” strefami (ryc. 14.34 I), tworzącym się pomiędzy wznoszącymi się i opadającymi warstwami materiału w obracającej się kadzi, należy poświęcić szczególną uwagę, ponieważ w tych właśnie miejscach zbiera się większość suchych lub słabo wilgotnych rdzeni, a także gromadzą się w niej rdzenie o gładkiej powierzchni. Efektu tego można uniknąć dzięki wykorzystaniu ramion mieszających, szyszan odwracających kierunek przepływu materiału lub specjalnych elementów mieszających w całym materiale bądź łopatek mieszających. Oprócz strefy słabego ruchu ważna jest także strefa szybkiego ruchu materiału (ryc. 14.34 III). Z tej właśnie strefy najszybciej zostaje rozproszona w całości materiału wlewana lub napylna formułacja preparatu powlekającego, dlatego też preparaty te należy wlewać bądź napylnić do tej właśnie strefy.

Wadą konwencjonalnych kadzi do drażowania (powlekania) jest ich ograniczona pojemność. Tworząca kąt ostry z podłożem oś jest poddawana znacznemu obciążeniu. Ponadto w przypadku zwiększenia wielkości partii produkcyjnych pojawia się problem w postaci niedostatecznych ilości doprowadzanego do materiału powietrza suszącego. Wad tych unika się dzięki obróceniu kadzi do powlekania tak, aby obrót następował wokół osi poziomej kadzi (ryc. 14.32c). Kadzie tego typu mają masywne i stabilne podpory rolkowe, dzięki czemu można je załadowywać bardzo dużymi ilościami materiału, dzięki czemu osiąga się duże wydajności procesu. Oznacza to, iż pojemność tego typu obracających się wokół osi poziomej kadzi do drażowania jest ograniczona



Ryc. 14.34. Różne strefy ruchu występujące w kadzi do powlekania; I – strefa słabego ruchu („martwa” strefa) przechodząca przez całość poddawanego powlekanu materiału; II – ruch obrotowy materiału, a – ruch wznoszący wraz ze ścianą kadzi, b – oddzielenie materiału od ściany kadzi, c – krzywa balistyczna, d – splanowanie materiału w dół (ruch wzdłużny), e – hamowanie materiału szybkością ruchu kadzi; III – strefa najszybszego ruchu



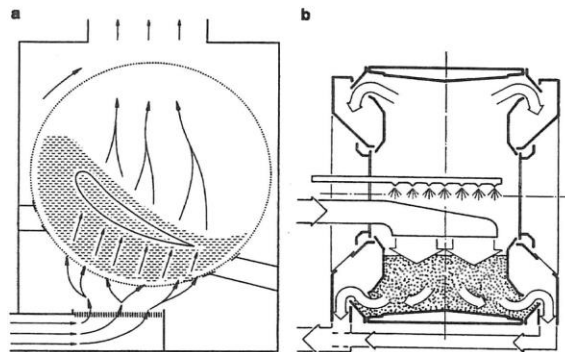
Ryc. 14.35. Lepsze metody wprowadzania powietrza suszącego bezpośrednio do powlekanego materiału; a – metody wykorzystujące rury nurkowe, b – metody wykorzystujące miecz nurkowy. Miecz nurkowy jest zanurzony w powlekanym materiale, podobnie jak w przypadku rur nurkowych, c – metody PIK-AB

praktycznie wyłącznie możliwościami obciążenia mechanicznego poddawane powlekanemu materiałowi. Wykorzystanie tego typu kadzi, w przeciwieństwie do tych, których oś obrotu tworzy kąt ostry z podłożem, z racji niekorzystnie oddziałujących sił odśrodkowych daje niepomyślnie efekty związane z mieszaniem. Wadę tę można skompensować przez

zaopatrzenie kadzi w szyki mieszające lub łopatki mieszające.

Kadzie do powlekania z unowocześnionym systemem doprowadzania powietrza suszącego

Wdmuchiwane do konwencjonalnych kadzi do powlekania powietrze suszące dociera wyłącznie do powierzchni powlekaną warstwy materiału.



Ryc. 14.36. a – kadź do powlekania z perforowanym dnem. Powietrze suszące przepływa przez powlekaną warstwę materiału w układzie odpowiednim do metod wykorzystujących współbieżny i przeciwbieżny przepływ powietrza; b – urządzenie Butterfly-Coater, rozszerzające się ku dołowi, co powoduje zmniejszenie wysokości warstwy suszonego materiału, metoda współbieżnego przepływu powietrza, powietrze suszące jest doprowadzane od góry, przepływa przez suszony materiał i jest odprowadzane przez boczne szczeliny zaciskowe (HUETTILIN, Steinen)

W przypadku zwiększenia wielkości partii produkcyjnej masa oraz objętość powlekanego materiału rośnie proporcjonalnie do trzeciej potęgi średnicy kadzi, podczas gdy powierzchnia materiału wystawiona na działanie suszącego powietrza wzrasta proporcjonalnie zaledwie do kwadratu tej wielkości. Jeśli więc partie produkcyjne zostaną zwiększone, stosunek powierzchni dostępnej działaniu suszącego powietrza do masy powlekanego materiału będzie coraz bardziej niekorzystny. Z tego powodu wypróbowano i wprowadzono w szereg instalacji umożliwiających bardziej efektywne wykorzystywanie powietrza suszącego.

Kadzie do drażnowania przemylwane strumieniem powietrza, z perforowanym dnem lub posiadające szczeliny odpowietrzające

Ponieważ wdmuchiwanie powietrza suszącego do powlekanego materiału za pomocą rury nurkowej nie zawsze jest wystarczająco dobrym rozwiązaniem, logiczne stało się wprowadzenie takich rozwiązań, jak konstrukcje kadzi mających perforowane dna lub boczne elementy odpowietrzające, umożliwiające przepływanie powietrza suszącego przez cały materiał poddawany powlekanemu (ryc. 14.36).

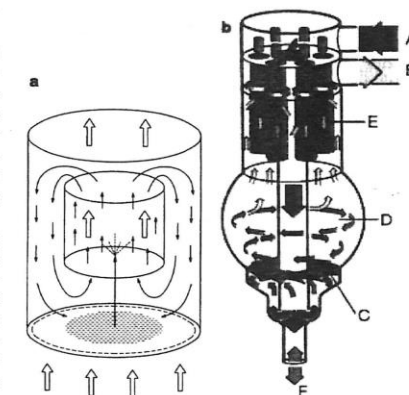
Kadzie tego typu są obecnie produkowane w różnych formach – z perforacjami dna przechodzącymi przez całą jego długość, z przerywanymi perforacjami, z instalacjami doprowadzającymi powietrze z dołu do góry i z góry do dołu. Nadzwyczajnym osiągnięciem jest urządzenie do powlekania o nazwie Butterfly-Coater (ryc. 14.36b). W przeciwieństwie do wszystkich innych kadzi, w których przez powlekaną warstwę przepływa powietrze, urządzenie to ma boczne szczeliny odpowietrzające, ponadto jego kształt zwraca się nie na podobieństwo litery V, lecz przypomina on literę X. Tego typu konstrukcja zapewnia dobre efekty mieszania już przy niewielkiej wysokości warstwy materiału, a co za tym idzie – również nieznaczne obciążenia mechaniczne rdzeni. Boczne szczeliny odpowietrzające pełnią w przypadku obrócenia kadzi funkcję otworów służących do opróżniania kadzi.

W tego typu kadziach, przez które przepływa powietrze suszące, można zrealizować dokładne dozowanie ilości powietrza suszącego. Fakt ten ma znaczenie w przypadku obrócenia kadzi funkcję otworów służących do opróżniania kadzi. Wodne formułki preparatów przeznaczonych do

powlekania zawierające polimery wymagają suszenia strumieniem powietrza o większej intensywności niż analogiczne formułki oparte na rozpuszczalnikach organicznych.

Urządzenia do powlekania w złożu fluidalnym, zawieszonym lub warstwie lotnej

W przeciwieństwie do obracających się kadzi, przez które przepuszczany jest strumień powietrza suszącego, w przypadku urządzeń do powlekania w złożu fluidalnym, zawieszonym lub w warstwie lotnej ruch powlekanego materiału nie jest wynikiem obrotu kadzi, lecz jest on powodowany przez



Ryc. 14.37. Urządzenia do powlekania w warstwie lotnej lub ślizgowej; a – w tym urządzeniu sito denne znajdujące się pod cylindrem doprowadzającym ma bliżej środka większą liczbę perforacji o większym rozmiarze. Powlekaną warstwę materiał jest przenoszony przez cylinder ku górze i rozpylony w współbieżnym strumieniu powietrza. Po wyrównaniu się ciśnien materiał wypływa ponownie na zewnątrz cylindra (metoda Wurster).

b – nowoczesne urządzenie do powlekania (tzw. turbojet) z homogenicznym przepływem materiału, A – dopływ powietrza, B – odpływ powietrza, C – dysze rozpylające w dnie lamelowym, D – cyrkulujące złoże zawieszony, E – wewnętrzny filtr powietrza odpływającego z kuli, które może ulec samooczyszczeniu dzięki przemienemu, zmieniającemu się w sposób pulsacyjny przeciwbieżnemu strumieniowi powietrza, F – zawory służące do napełniania i opróżniania urządzenia (HUETTILIN, Steinen)

