

Farmaceuta i mechanik

w trosce o dobrą tabletkę cz.1

Jerzy Lasota

Antagoniści, czy współtwórcy dobrych, nowoczesnych formuacji? Zwaśnieni fachowcy, każdy w swej branży, czy współgospodarze udanego procesu produkcyjnego? Trudno o bardziej odległe od siebie obszary wiedzy, jak te właśnie: farmacja i mechanika. Spróbujmy rozważyć ile dobrego może przynieść współpraca mechanika i farmaceuty zawiązana od prapoczątków projektowania formuacji, czyli już w laboratorium. Ten właściwy temat będzie przedstawiony w części II, tu zaś polemika z niektórymi twierdzeniami, zakorzenionymi w farmacji od wielu lat.

Temat rozpoczyna się jak baśń. Dawno, dawno temu u producentów tabletek, a i w uczelniach, powstawać zaczęły pewne zasady, już to dogmaty i prawdy, spostrzeżenia, pouczenia i wskazówki, w dobrej zapewne głoszone wierze. Dostały się do podręczników, skryptów, świadomości technologów i tak pozostały. Jak się one mają we współczesnych realiach przemysłowej produkcji farmaceutycznej?

Piszącemu te słowa dane było niedawno usłyszeć takie oto pytanie: czy to prawda, że 60 procent błędów popełnionych przy granulacji da się poprawić podczas tabletkowania? Odpowiedź jest zdecydowanie przecząca, to jasne, ale zdumienie budzi sam fakt postawienia problemu w taki sposób. Najwidoczniej, znów kogoś „korci” do ujmowania tematyki produkcji tabletek w jakieś „zbawienne” regułki, z których aż emanuje brak rzetelnej wiedzy o technologii. Taka działalność

robi niestety wiele zamieszania, szczególnie w umysłach młodych ludzi po studiach. Układanie reguł, sentencji i złotych myśli odzwierciedla co prawda naturalną tendencję ludzką do porządkowania zastanej rzeczywistości, ale tu właśnie przynosi szkody. Pokutują więc w farmacji owe regułki, a rzadko jest okazja do ich weryfikacji, bo podczas produkcji niewiele się eksperymentuje. A właśnie eksperyment i to wieloletni, przedyskutowany w szerszym gronie specjalistów, ma moc zniesienia zakorzenionych niedobrych nawyków. O te nawyki nie można wszakże całkowicie winić kolegów farmaceutów. Dostarczana im wiedza nie jest nazbyt wyczerpująca w części dotyczącej mechaniki procesu (o tym będzie rys. 2), bo studentom farmacji nie jest potrzebna mechanika, to zrozumieli. Jednak w firmie produkującej tabletki jest ona nieodzowna do stosowania. Mowa tu o mechanice pojmowanej jako badania

własności fizycznych różnych substancji, ale też jako działalność konstrukcyjna dla wypracowania różnych możliwości badawczych. W jakim celu? Dla pomocy farmaceutyce w zmaganiach o dobrą technologię.

Słuchaczka jednego z kursów z cyklu Produkcja Tabletek, zorganizowanego dla farmaceutów i mechaników równocześnie (znakomity pomysł Jerzego Oryla z Polfarmedu!), napisała w opinii: jestem farmaceutką i tematy mechaniczne mnie nie interesują. W porządku! Ale aż się chce natychmiast zripostować: to proszę sobie dobrać takiego mechanika, z którym wspólnie wprowadzicie technologię bezpośredniego tabletkowania (bo o nią tu głównie chodzi) od laboratorium na halę produkcyjną. Samodzielne przejście przez etap projektowania formuacji, a żądanie pomocy od mechanika dopiero podczas produkcji, gdy zaczną się problemy - to już znacznie gorsze rozwiązanie. Choćby dlatego, że od samego początku projektowania formuacji trzeba umieć posługiwać się naciskami i to nie małymi, lecz wręcz potężnymi. To w laboratorium wcale nie jest takie łatwe, nawet gdy dysponuje się tabletkarką. Oto, co nas przeraża: niebezpieczeństwo zatarcia stempli w maszynie! Młody adept farmacji obawia się żeby nie „dostać po łapach” za zatarty stempel, złamaną prowadnicę, zniszczoną krzywkę, uszkodzony napęd, a do tego jeszcze mnóstwo mozolnej pracy mechaników i stratę

czasu. To skutecznie odstrasza od wszelkich śmiałych poczynań. Tymczasem bez śmiałości trudno wyobrazić sobie postęp. Można nawet powiedzieć, że kto nigdy nie zatarł stempla jakimś produktem, ten niewiele eksperymentował z substancjami. Czyż tabletkarka laboratoryjna nie powinna być tak skonstruowana, żeby zatarcie stempli w matrycy nie stanowiło żadnego problemu? Ten wątek będzie rozwinięty podczas V Konferencji Przemysłu Farmaceutycznego w Łodzi (16-18 listopada), w referacie n/t maszyn i urządzeń. Inne z zasadniczych pytań brzmi: jak z małej ilości substancji otrzymać wyniki liczące się w dużej skali? Rozpiętość eksperymentów jest bardzo duża, zazwyczaj przekraczająca możliwości jednej osoby, a już na pewno znacznie wykraczająca poza znajomość farmacji.

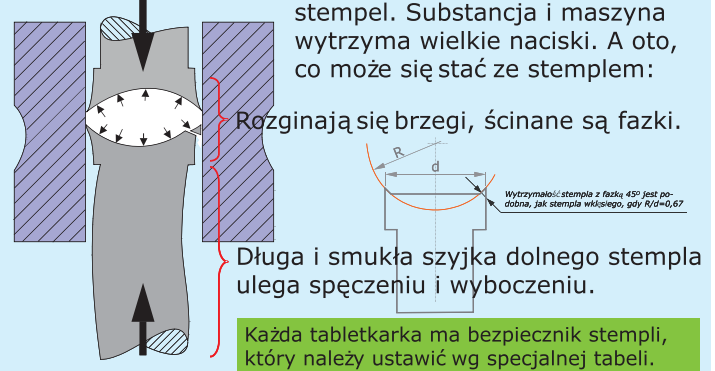
W poszukiwaniu twardości tabletki

Ekszelencjo, jest kilka powodów, dla których nie witamy was salwą armatnią. Po pierwsze: nie mamy armat. Ta anegdota przetransponowana na grunt naszych rozważań, mogła by zabrzmieć następująco. Farmaceuto, jest kilka powodów dla których nie należy przeciążać stempli. Po pierwsze: nie ma takiej stali, która by to wytrzymała!

Stal, ten odwieczny symbol trwałości i mocy, okazuje się za słaba w konfrontacji z tak – wydawało by się – mizernym tworem, jakim jest proszek ściskany w matrycy. Zauważmy, że bardzo solidnie wyglądający stempel posiada jednak zaskakująco słabą część roboczą, a słabość wynika z konstrukcji: wąskiej szyjki stempla dolnego i delikatnych obrzeży czaszy kształtującej tabletkę. Szyjka dolnego stempla musi mieć zawsze długość ponad 25 mm, gdy matryca EU-B ma wysokość 22,22 mm. Podczas wypychania tabletki stempel musi pokonać tę drogę. Z powodu tej długości szyjki jest podatna na wyboczenie, jako element smukły. Tak o tym traktuje elementarna wiedza o wytrzymałości materiałów. Z kolei czasza im jest bardziej wklęsła, tym mniej wytrzymała na siły rozrywające (rys. 1). Z tego wynika, że gdy jest całkiem płaska, to wówczas można najwięcej obciążyć stempel i tak rzeczywiście jest. Dokładniejsze informacje zawierają rysunki w numerze 2/2008 naszego pisma na str. 42. Trzeba uwypuklić i wciąż przypominać fakt, że w odróżnieniu od wielu innych procesów produkcyjnych, gdzie narzędzie stanowi ogniwo najtrwalsze, w procesie tabletkowania narzędzie jest elementem najsłabszym, wyjątkowo narażonym na zniszczenie. Rozczarowanie z tego powodu przeżywa – jak się zdaje – każde pokolenie farmaceutów, a gdy zdarzy się zniszczyć stempel, komentarz jest taki: widocznie zastosowano stal złej jakości lub słabo zahartowaną. Pojawiają się nawet wymówki pod adresem ogółu mechaników, że są ludem słabeuszy i nieudaczników, skoro nawet nie potrafią zrobić porządnego stempla. Tymczasem jakość stali już osiągnęła swe granice. Owszem, nieustannie trwają prace nad tym, żeby struktura po zahartowaniu była jak najdrobniejsza, a sieć krystaliczna regularna, bez defektów, bo to zapewnia lepszą wytrzymałość. Domieszkowane są różne składniki, stosowane specjalne technologie i rodzaje obróbki cieplno-chemicznej. Prace te nie odmieniają jednak sytuacji na tyle, żeby farmaceutyci mieli całkowitą swobodę w doborze nacisków. Zawsze pozostanie ograniczenie, dające farma-

W dokumentacji tabletkarki napisano: nacisk maksymalny 80kN. Można więc taki stosować do każdych tabletek.

Nieprawda! Najsłabszym elementem tego procesu jest stempel. Substancja i maszyna wytrzyma wielkie naciski. A oto, co może się stać ze stemplem:



Rys. 1.

ceucie pewną tylko „pulę” nacisków, w których on musi się zmieścić ze swą formacją. Jeśli więc w granicach dopuszczalnych nacisków nie uzyskiwane są wymagane twardości, to pozostaje tylko jedno działanie: przeprojektować formację. A w projektowaniu - wykonywać i wykorzystywać badania tabletkowości. To temat poruszany już wielokrotnie, m.in. w tych publikacjach. Tabela dopuszczalnych nacisków zastała zamieszczona we wspomnianym numerze PF 2/2008. Takie tabele są dołączane do każdej maszyny tabletkującej, a związane są nie z maszyną, lecz z konkretnymi narzędziami, gdzie

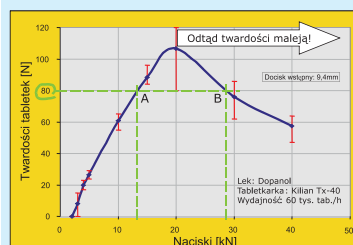
ważne są dwa parametry: średnica tabletki oraz jej kształt.

Ciągłe przypomnienie o wytrzymałości stempli ma sens dopóty, dopóki w firmach farmaceutycznych będą się zdarzały takie obrazki: w maszynie stempel wklęsły o średnicy 9 mm, mogące wytrzymać naciski do 32 kN, a w zeszycie wpis: proszę zastosować naciski maksymalne - 80 kN. Oczywiście świadczy to o całkowitym niezrozumieniu realiów procesowych i prowadzi wprost do dewastacji. Jest jednak okoliczność w pewnym sensie usprawiedliwiająca farmaceutów, bo rzucająca światło na genezę takich poczynań. Oto ona.

Wraz ze wzrostem siły nacisku zwiększa się twardość tabletki oraz wydłuża się czas jej rozpadu.

Cytat ze współczesnego podręcznika dla studentów farmacji

Nieprawda! To kategoryczne twierdzenie wymaga natychmiast sprecyzowania:



1. Zależy w jakiej strefie nacisków się poruszamy.
2. Są formacje, gdzie w dużym zakresie wzrostu nacisków czas rozpadu nie zmienia się, a nawet ulega skróceniu.

W pogoni za twardością nie wolno nigdy przekraczać nacisków maksymalnych, przewidzianych dla danych stempli (średnica, kształt).

Rys. 2.

Uniwersytecki opis procesu, a rzeczywistość

Jedno zdanie pokazane na rys. 2 (na niebieskim tle), to jest wszystko co na temat twardości i nacisków zapisano w cytowanym podręczniku dla farmaceutów. To stanowczo za mało. Ale teraz widać nadto wyraźnie skąd bierze się niezrozumienie spraw opisywanych w poprzednim rozdziale. Mając wpojona tego typu regułę, młoda osoba po studiach ma prawo sądzić, że „gdzieś tam” w maszynie są takie naciski, których zastosowanie na pewno spowoduje wzrost twardości, wystarczy tylko je zastosować. Regułka jest prosta: gdy tabletki za miękkie - zwiększyć nacisk! Zatem obserwuje się niekiedy takie rozumowanie: przygotowuję formułację zgodnie z podręcznikiem, opracuję technologię, a tabletkarz i mechanik niech tak ścisną, żeby tabletki miały odpowiednią twardość. Co, ułamały się stemple? No, to widać były za słabe, źle wykonane! Wobec zwierzchników w firmie lansowany jest czasem taki slogan: nasze granulaty są dobre, ale mechanicy nie dają sobie rady z maszyną.

Dopusćmy więc mechanika do głosu i wspólnie wykonajmy wykres spoistości dla obrabianej właśnie substancji. Szczegółowy tok postępowania zapisano w numerze PF 2/2007 w artykule o walidacji procesu, str. 54, a są to sprawy znane, m.in. zawsze omawiane na kursach. Wykres może wyglądać tak jak ten zamieszczony na rys. 2, a wtedy może się

okazać, że dla osiągnięcia twardości 80 N nie trzeba wcale stosować nacisków aż 28 kN, lecz zaledwie 14 kN. Wtedy mniej męczy się maszyna i oddala się ryzyko wieczkowania. Wprawdzie maksymalne dopuszczalne naciski wynoszą dla tych stempli 40 kN (dlatego na tej wartości skończono próbę, żeby ich nie zniszczyć), ale tu najlepszą spoistość osiągamy już przy 20 kN. Nastawienie więc bezpiecznika w maszynie na wartość np. 30 kN - nie będzie błędem. Byle tylko nie było więcej niż 40 kN, jak to przewiduje wspomniana tabela, no ale i nie za mało, żeby nie spowodować drgań rolki dociskowej. Wróćmy do wykresu. Wyraźne ekstremum spoistości, osiągnięte przy naciskach 20 kN, wskazuje na bezcelowość zwiększania nacisków ponad tę wartość. Wykres pod względem kształtu jest typowy dla wielu formułacji. Zdarzały się przypadki, że nieznanomość ekstremum spoistości była powodem odrzucenia serii produktu jako nieprzydatnego do tabletkowania (stosowano naciski „na prawo” od ekstremum - por. rys. 2), po czym okazywało się, że zmniejszenie sił ściskających poskutkowało pozytywnie: uzyskano wymagane twardości. Przy okazji pozbyto się przypadków wieczkowania i znacznie zwiększono wydajność.

Co z tą wydajnością? Potrzebujemy drugiej maszyny

Opisana tu sytuacja oby przydarzyła się każdemu producentowi. Oto wzrasta zapotrzebowanie na wytwarzany właśnie

lek. Radość w firmie wielka. Co prawda, głos rozsądku podpowiada, że taki trend może być krótkotrwały, ale nie zmienia to faktu, że natychmiast potrzeba uzbroić, czyli przygotować do pracy drugą tabletkarkę. Zakup 40 kompletów stempli i matryc, to inwestycja dość kosztowna, ponadto nie rozszerzająca asortymentu posiadanych narzędzi a tylko zwiększająca ilość. Nie bez znaczenia jest też dość długi czas wykonania nowych stempli. W tej sytuacji zaproponowano po prostu zwiększenie prędkości maszyny aktualnie pracującej. Spotkało się to początkowo z kategorycznym protestem farmaceutów, przewidujących, że będą za duże rozrzuty ciężarów tabletek. Przyglądając się jednak procesowi dokładniej i postępując powoli, acz rozsądnie w zaproponowanym kierunku (rys. 3), uzyskano bez problemu podwojenie wydajności. Ten eksperyment opisano także szczegółowo w dokumentacji serwisowej, gdyż maszynę poddano wnikliwej obserwacji w długim czasie. Zgodnie z przewidywaniami, nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw. Nie pominięto też interesów osoby obsługującej maszynę, która uzyskała wynagrodzenie stosownie do większego wkładu pracy. To przykład bardzo dobrej współpracy mechaników z farmaceutami. Wykresy z rys. 3 przedstawiają graficzną interpretację ciężarów tabletek pobranych z maszyny po każdej nowej nastawie. Taki sposób zapisywania wyników ważenia wydaje się najbardziej praktyczny, dlatego jest od dawna polecany. Możliwy do stosowania zarówno ręcznie, na zwykłej kartce papieru, jak też komputerowo, gdy akwizycja odbywa się bezpośrednio z wagi elektronicznej do arkusza EXCEL, a wykres tworzy się automatycznie w trakcie ważenia. W przypadku walidacji procesu lub np. testowania samej bramki odsortowującej, optyczna interpretacja ciężarów poparta automatycznie wykonanymi obliczeniami statystycznymi, dostarcza wiedzy w sposób bardzo przejrzysty.

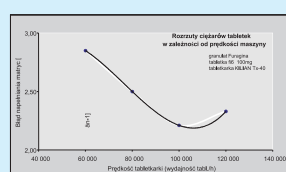
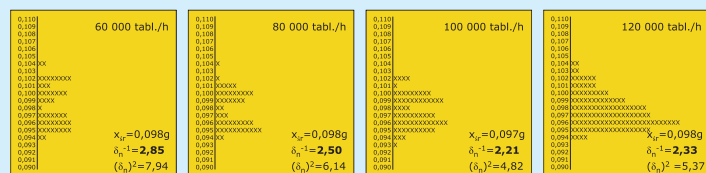
Nasz przyjaciel – komputer

W tabletkarce rotacyjnej naciski są wymuszane przez obecność substancji w matrycach i są wprost proporcjonalne do jej ilości. Nielikim odchyłkom napełnienia odpowiadają duże różnice sił nacisku, co jest niezwykle korzystne i stanowi idealną pętlę sprzężenia zwrotnego wykorzystywaną do regulacji nacisków. De facto komputer reguluje nie ciężary tabletek, lecz właśnie naciski, przestawiając odpowiednio krzywkę napełnienia matryc. Równe ciężary tabletek otrzymujemy poniekąd przy okazji, jako parametr wynikowy, gdy parametrem zadanym jest siła nacisku. Obrazowo można więc rzec, że komputer „posługuje się” wypełnieniem matryc dla utrzymania nacisków. Stąd wniosek, że nasze tabletki o równych ciężarach, to właściwie „produkt uboczny”, dla komputera będący tylko środkiem do osiągnięcia celu. Nie zmienia to faktu, że komputer już od lat 50. ubiegłego wieku stał się urządzeniem niezwykle pożytecznym.

Włączony, lecz nie sprzężony z tabletkarką komputer pokazuje tylko wartości sił nacisku, nie regulując napełnienia. Sprzęgamy go z maszyną (ustanawiając uprzednio bieżące wskazania sił jako parametr zadany) dopiero wówczas, gdy została ona już odpowiednio ustawiona i produkuje dobre tabletki. Od momentu sprzężenia, regulacja napełnień odbywa się już całkowicie pod kontrolą komputera i nie powinno się ingerować w ten proces (rys. 4). Często jednak zachodzi

Zawsze praca tabletkarki z małą prędkością gwarantuje równe napełnienie matryc i jednakowe ciężary tabletek.

Nieprawda! Tutaj prędkość zwiększono aż 2-krotnie, a odchyłki ciężarów nie zwiększyły się.



Wykonując ten test wykazano, że nie ma potrzeby przygotowywania drugiej maszyny żeby zapewnić 2-krotny wzrost wydajności. Wartości pobrane w wykresach górnych posłużyły do sporządzenia wykresu zbiorczego zamieszczonego obok.

Nadmierna ostrożność nie zawsze sprzyja jakości. Analiza masy tabletek pozwala lepiej dostosować maszynę.

Rys. 3.



potrzeba skorygowania ciężarów tabletek, na przykład po zmianie prędkości maszyny, zmianie prędkości nagarniaczy w napełniaczu itp. Co wówczas? Zgodnie z instrukcją, należy na chwilę odłączyć komputer, czyli przejść na ręczne sterowanie. Następnie wyregulować nową wartość napełnienia matryc, przy czym komputer pokaże oczywiście inną wartość nacisków: większą – gdy zwiększono napełnienie, mniejszą – gdy zmniejszono. Teraz należy skorygować także i naciski, osiągając poprzednie wartości poprzez zmianę dystansu pomiędzy rolkami dociskowymi. Dopiero po tej drugiej regulacji można ponownie połączyć komputer z maszyną. Jest jednak sposób, by zrobić to prościej, dokładniej i znacznie wygodniej.

Regulacji dokonujemy w sposób „niedozwolony”, a w każdym razie niespotykany w instrukcjach z lat ubiegłych. Czy będziemy zmieniać położenie krzywki napełniającej? Nie! Jeżeli poruszymy tę krzywkę, to komputer natychmiast zaprotestuje, przestawiając ją na powrót w położenie poprzednie, wszak realizowany jest nieustannie i bezwzględnie jeden cel: utrzymać nastawione naciski. Naruszając zaś krzywkę napełniającą spowodujemy silne wahnięcia wartości nacisków, na co komputer nie może się zgodzić. Podejrzmy zatem z innej strony: spróbujmy, nie przerywając pracy ani nie odłączając komputera, rozsunąć delikatnie rolki nacisku głównego (jeżeli naszym celem jest zwiększenie ciężarów tabletek) lub je zsunąć, gdy chcemy mieć tabletki lżejsze. Co na to komputer? Oczywiście też protestuje i ... zaczyna sam regulować napełnienie, a właśnie o to nam chodziło! Komputer zauważył zmianę siły (nasz ruch rolkami nacisku) i stosownie do tego zareagował zmianą napełnienia matryc, przywracając tym samym poprzednią siłę nacisku. Efektem „ubocznym” tej regulacji jest właśnie korekta ciężarów tabletek, którą zamierzaliśmy wykonać. Pięknie! Jest jednak jeden ważny warunek dla tak przeprowadzonej regulacji. Opowiedzmy o nim dokładniej, by lepiej poznać komputer.

Regulacje napełnienia matryc dokonywane przez komputer – to dużo, ale jeszcze nie wszystko. Do tego, żeby można mu bardziej zaufać, trzeba go wyposażać w jeszcze jedną ważną właściwość: umiejętność samodzielnego wyłączenia maszyny w przypadku poważnego naruszenia przebiegu procesu, na przykład gdy produkt się zawiesi w napełniaczu i nie dociera do matryc. Spada wówczas siła nacisku, bo matryce nie są wypełnione. Na spadek siły jest jedna reakcja: zwiększyć napełnienie, czyli: uruchomić silnik krzywki napełniającej na jeden interwał czasowy, czyli: wykonać jeden krok regulacyjny. Jeżeli po wykonaniu takiego kroku okaże się, że oczekiwane naciski jeszcze nie są osiągnięte, wykonuje się następny krok, po nim krótka przerwa na uspokojenie i tak do skutku. Ale skutku można nie osiągnąć, bo np. w zasypie nie ma już produktu. Co wtedy? Zadbali o to programiści komputera, zapisując mu następującą procedurę: jeżeli dokonanych zostało 10 kolejnych regulacji w tym samym kierunku, to zatrzymaj tabletkarkę. Zauważmy, że określenie „w tym samym kierunku” uwzględnia zarówno przypadki niedopełnienia, jak i przepelnienia matryc. Zliczanie kroków odbywa się interesująco. Kroki idące w jednym kierunku, z każdym wykonaniem się, powiększają stan licznika kroków o jeden. Jeśli jednak zdarzy się krok w kierunku przeciwnym do dotychczasowego, to licznik jest zerowany i zliczanie odbywa się od nowa. Tak jest bezustannie od momentu sprzężenia komputera z maszyną albo od wciśnięcia przycisku RESET.

Nie wolno regulować tabletkarki, gdy pracuje ona pod kontrolą komputera, który steruje napełnianiem.

Nieprawda! Sprytnie wykorzystując komputer, można mu zadać korektę ciężarów na życzenie.



Rys. 4.

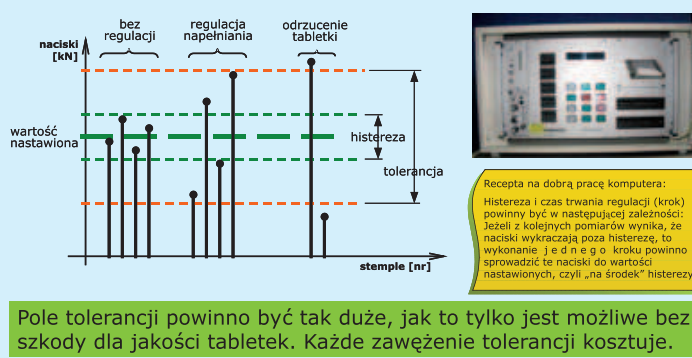
W ten sposób komputer nie tylko na bieżąco reguluje naciski, ale też śledzi historię regulacji, będąc przygotowanym „na najgorsze”. W opisanym przypadku, wykona się 10 kroków opuszczających krzywkę napełniającą (po każdym z nich spodziewane jest zwiększenie obecności produktu, czyli zwiększenie nacisków), a po kroku 10 nastąpi wyłączenie maszyny. Oczywiście zarówno owe 10 kroków, jak i sama długość kroku (w milisekundach dla silnika prądu stałego lub jako ilość impulsów dla silnika krokowego) – to wartości przyjęte zwyczajowo, mające wystarczyć w przypadkach typowych.

Przypadek nietypowy opisano w następnym rozdziale.

Wróćmy teraz do naszej regulacji i rozważmy taki przykład. W trakcie długotrwałej obserwacji procesu, po przeprowadzonych ważeniach kontrolnych, okazuje się, że należy nieco zmniejszyć ciężary tabletek. Tę regulację wykonamy nie pokrętle napełnienia – jak pamiętamy – ale pokrętle nacisku. Zatem zsuwamy nieco rolki, wywołując większy nacisk. Komputer natychmiast to zauważa, przez chwilę zmniejsza napełnienie po czym niespodziewanie wyłącza maszynę. Co się

Nastawienie wąskiej tolerancji spowoduje, że komputer będzie dokładniej regulował napełnienie matryc.

Nieprawda! Wielkość tolerancji wpływa tylko na sposób traktowania tabletek: dobre - złe.



Rys. 5.



stało? Zdziałał wspomniany licznik kroków. Otóż nie wzięliśmy pod uwagę stanu licznika, bo też najczęściej nie jest on pokazywany. Nic o tym nie wiemy, że przed chwilą komputer wykonał sześć kroków zmniejszających napełnienie, a po naszej regulacji został zmuszony do wykonania jeszcze kilku w tym samym kierunku i przy 10 wyłączył. Prawidłowo. A jak się ustrzec przed niepotrzebnym wyłączeniem? Sposób pierwszy, mniej elegancki: wcisnąć RESET przed regulacją, zaś po niej obserwować kolejne kroki i ewentualnie ponownie zresetować, najpóźniej przy dziewiątym kroku. Dlaczego jest to sposób mniej elegancki? Otóż podczas resetowania następuje co prawda wyzerowanie licznika kroków, ale też odrzucenie kilkunastu tabletek jako podejrzanych o złe parametry, bo w

pracy komputera, odbywającej się już rutynowo. Od tego momentu uznajemy naszą korektę za przyjętą i wykonaną lub – jeśli potrzeba – korygujemy dalej w opisany już sposób. Podsumujmy: nastawami nacisków (nie napełnienia!) zmieniamy ciężary tabletek, w pełnym biegu tabletkarki, nie odłączając komputera. Zauważmy moment bardzo korzystny i pożądany: korekta ciężarów odbyła się bez zmiany nacisków. Można to wykonać z wielką precyzją, nie tracąc ani jednej tabletki.

O tolerancji nacisków

Skondensowany opis problemu zawiera rys. 5. Niektóre komputery posiadają możliwość ustawienia dwóch tolerancji „jedna w drugiej”. Wówczas ta wewnętrzna, węższa, jest traktowa-

uwzględniony przez programistów. Od producenta (Niemcy, komputer pokazany na rys. 4) uzyskano nową pamięć EPROM, a w niej zapisane dłuższe kroki. Problem przestał istnieć natychmiast. Pod tym względem jednak sterowniki analogowe, które przykładowo wyglądały tak:



miały nieco lepsze rozwiązania, gdyż operator miał możliwość ustawiania zarówno zawartości licznika, jak i długości kroku oraz czasu bezczynności. Warto więc nie odchodzić zbyt pochopnie od tych urządzeń i nawet tam, gdzie są uszkodzone – naprawiać je.

Technologiczna niespodzianka

Na rys. 6 przedstawiono sytuację datowaną na koniec roku 1996, dotyczącą leku Ulgastran. Dostawcą substancji czynnej była firma Giulini.

Próba tabletkowania bezpośredniego na pewno nie została by podjęta, gdyby nie badania prowadzone wówczas od kilku lat, ukierunkowane ściśle na tę właśnie atrakcyjną technologię. Jak widać, tutaj zasada małej wrażliwości metody mokrej na fizyczną postać substancji nie potwierdziła się. Zmiana samej tylko zewnętrznej postaci substancji (inna obróbka końcowa u producenta) doprowadziła do kilku awarii maszyny i narzędzi, zniszczenia ich kompletu, a w końcu do przerwania produkcji i odstawienia czterech serii surowca. Po zastosowaniu technologii suchej, również i te odstawione serie przetworzono bez problemu. Uzyskano przy tym i inne korzyści właściwe dla suchego procesu: poprawa jakości tabletek, brak granulacji i suszenia oraz mieszanie w prostym oszczędnym mieszalniku, a nie wielkim mieszarko-granulatorze. Temat jak z baśni: znikło kilka niepotrzebnych urządzeń i procesów, a pojawiły się uśmiechnięte twarze ludzi zadowolonych z pracy. To przykład znaczącej roli badań mechanicznych i dobrej współpracy farmaceutów z mechanikiem.

Warto zapamiętać...

Najistotniejszym elementem łączącym farmaceutę i mechanika podczas pracy przy tabletkarce, potrzebny obydwu osobom w równym stopniu. Opanowany do perfekcji, powinien stać się „osią porozumienia” w wielu sytuacjach, wspólną pomocą w rozwiązywaniu problemów. Krótki artykuł nie da rzetelnej wiedzy o automatycznym sterowaniu procesem i akwizycji danych, ale niechby był zachętą do wspólnego rozszerzania horyzontów. Komputer zastosowano w większości omawianych tu przypadków. W tych firmach gdzie go nie ma, powinno się wykorzystać inne sposoby odczytu siły prasowania, jako zasadniczego parametru procesu. Od poznania wartości sił i efektów ich oddziaływania na substancje, rozpoczyna się ważny eksperyment. Rozpoczyna się etap współpracy pomiędzy specjalistą od farmacji i specjalistą od mechaniki.

Stosowanie mokrej granulacji gwarantuje, że różnice cech fizycznych substancji stają się nieistotne dla tabletkowania.

Nie zawsze! Oto przykład, gdy zastosowanie innej postaci substancji uniemożliwiło produkcję. Ale też dało okazję do zastosowania technologii tabletkowania bezpośredniego.

Problem:	Postać	Obróbka	Tabletkowanie	Tabletki
1. Sucralfat 1,00g 2. Kolidon K-25 0,04g 3. Alkohol met. 0,14g 4. Stear. magn. 0,01g	kryształiczna	mokra: mieszanie, granulowanie, suszenie		W większości dobre, ale zdarzają się wieczka i jest tendencja do pęknięcia tabletek
1. Sucralfat 1,00g 2. Kolidon K-25 0,04g 3. Alkohol met. 0,14g 4. Stear. magn. 0,01g	suszone rozpyłowo	mokra: mieszanie, granulowanie, suszenie		Wieczka wprost z matrycy, zacieranie matrycy. Nie można tabletkować
1. Sucralfat 1,00g 2. Kolidon K-25 0,04g 3. Stear. magn. 0,01g	suszone rozpyłowo	sucha: tylko mieszanie		Bardzo dobre tabletki.

Badania mechaniczne pozwalają wcześniej wykryć takie przypadki. Pozwalają też śmiało zastosować technologię *direct compression*.

Rys. 6.

tym momencie komputer nie kontroluje i nie reguluje nacisków. Jest jednak sposób bardziej subtelny, wymagający nieco więcej cierpliwości, bo polegający na obserwowaniu historii regulacji. Zgodnie z tym co powiedziano wcześniej o liczniku kroków, przyjmuje on wartość zerową, gdy wykonały się dwie następujące po sobie regulacje w przeciwnych kierunkach. I takiej sytuacji należy upatrywać, obserwując proces. Wówczas należy bardzo niewiele zmienić naciski i dalej obserwować. Wykona się automatycznie kilka regulacji jako skutek naszej ingerencji, aż jeden z kroków będzie w kierunku przeciwnym, jako rezultat normalnej

na tak, jak naszkicowana tu histereza. Dokładniejsze omówienie wymagałoby jeszcze więcej miejsca, niż w poprzednim rozdziale. Pozostawmy więc przy krótkim opisie i informacji, że zdarzają się sytuacje, gdy trzeba dość głęboko ingerować w oprogramowanie, bo komputer wyłącza bezcelowo, co bardzo utrudnia proces. Dzieje się tak w przypadku lekkich produktów i małej sypkości, gdy wykonanie kroku regulacyjnego nie powoduje zauważalnej zmiany napełnienia, zaś krok zostaje de facto zaliczony. Licznik szybko nalicza 10 takich mikro-kroków i komputer wyłącza maszynę, gdy wszystko idzie dobrze. Zdarzył się taki przypadek, nie