

# Tabletkowanie rotacyjne

## czy niezbędne w laboratorium?

Jerzy Lasota

FARMASERWIS

Produkcja tabletek bywa trudna, gdy zmieniają się fizyczne cechy substancji, mające zasadniczy wpływ na efekt tabletkowania. Do głosu dochodzi wówczas inżynieria farmaceutyczna. Laboratoryjne badania wiele wnoszą, ale warunkiem powodzenia jest łatwe stosowanie urozmaiconych nacisków. Temu celowi służą urządzenia, których rozwój obserwuje się w ostatnich latach. Czy swym wyglądem i sposobem działania muszą naśladować produkcyjną tabletkarkę?

Przyjrzyjmy się współczesnym tabletkarkom (rys.1). Historycznie najstarsze są maszyny mimośrodowe (kolumna 1). Po nich wynaleziono maszyny rotacyjne, radykalnie poprawiające wydajność (kol.2-5). Dla potrzeb badawczych powstają nowe kon-

strukcje (kol.6), budową i działaniem odmienne od tabletek rotacyjnych. Maszyny mimośrodowe i rotacyjne (kol.1-5) cechuje zależność nacisków od napełnienia matrycy, zaś maszyny pokazane w kolumnie 6 są tej zależności celowo pozbawione. Różnice pomiędzy poszczególnymi tabletkarkami (rys.2) będą przedmiotem rozważań w dalszej części artykułu.

### MOŻLIWE PROBLEMY PROCESU TABLETKOWANIA:

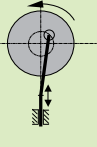

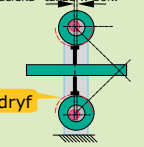

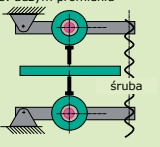

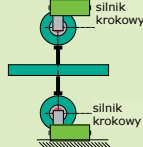

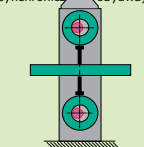


- tabletki są za miękkie, zwiększanie nacisków nic nie pomaga, a więcej ścisnąć już nie można, bo uszkodzą się stemple;
- uzyskano dobre twardości, ale za długi jest czas rozpadu; zmniejszenie nacisków powoduje skrócenie tego czasu, ale tabletki są wówczas za miękkie;
- tabletki są w większości dobre, ale przekroczenie pewnych nacisków powoduje całkowity brak rozpadu;
- granulaty lub proszki przykleją się do stempli;
- tworzą się bruzdy na bokach tabletek; trudne jest wypychanie, osad w matrycach;
- tabletki mają brudne plamy, mimo że produkt jest czysty i czysta maszyna;
- za duże są rozrzuty pomiędzy masami tabletek;
- pojawia się rozwarstwianie tabletek, tzw. wieczkowanie, zwane też denkowaniem;
- środki tabletek są miękkie i wycierają się podczas powlekania;
- tabletki są za grube, nie mieszczą się w blisterach; mocniej ściśnięte – tracą jakość;
- po powleczeniu, w okresie kwarantanny, tabletki pękają;
- po zastosowaniu surowca z nowej dostawy, formułacja źle się tabletkuje.

### Problem

Do dokładniejszego omówienia tematyki badawczej skłaniają niektóre trudności zakłócające proces lub czyniące go mało optymalnym. Dają się one dokładniej zaobserwować od ponad 20 lat, a istniały zapewne dużo wcześniej. W zasadzie jest jeden duży problem, streszczający się smutnym stwierdzeniem, że starannie przygotowana formułacja nie tabletkuje się w sposób oczekiwany. Powody mogą być rozmaite. Najważniejsze zebrano w postaci listy.

### Badania

Do powszechnie spotykanych należy zwłaszcza ostatni z problemów wymienionych na liście. Nie wyczerpuje ona wszystkich niekorzystnych przypadków, za to zawiera jeden wspólny element. Otóż wyszczególnione kwestie można i powinno się zauważyć już w laboratorium, zanim lek zostanie zarejestrowany i trafi do produkcji. Niektóre z cech powinny być rozpoznane jeszcze wcześniej – zanim dany produkt zostanie zakupiony. Ale to nie wszystko. Mając dostęp do licznych próbek, należy sprawdzić, jak zachowa się nasza formułacja, gdy trzeba będzie zastosować niektóre

Rotacyjne tabletkarki powstały w celu zwiększenia wydajności					
Mimośrodowe (historycznie najstarsze)	Rotacyjne podział ze względu na mocowanie i regulację nacisku rolek				Pozostałe (wciąż rozwijane)
	mimośrodowe	ramowe	samonośne	kolumnowe	
1	2	3	4	5	6
 	<p>Regulacja „po okręgu”; rolka „ucieka” także w bok.</p>  	<p>Regulacja „po okręgu”, ale o b. dużym promieniu</p>  	<p>Regulacja po liniach prostych</p>  	<p>Regulacja mimośrodamy, ale synchronizacji (obydwa)</p>  	<p>Maszyny nie rotacyjne oraz mimośrodkowe, stosowane do badań.</p> 
<b>Zalety:</b>	- łatwy dostęp do przestrzeni roboczej (brak słupów bocznych).	- prosta konstrukcja regulacji (jedna śruba), - prawie brak efektu przesunięcia osi.	- bardzo prosta, przejrzysta konstrukcja, łatwo zastosować silniki krokowe.	- połączenie zalet poprzednich maszyn.	<b>NACISK NIE ZALEŻY OD ILOŚCI PRODUKTU W MATRYCY.</b>
<b>Wady:</b>	- skomplikowany napęd elementów regulacji, - konieczność wspólnej orientacji mimośrodków (górze i dół), by uniknąć przesunięcia osi, co skraca czas ściskania stempli.	- docisk wstępny na tej samej ramie, co główny: uciążliwa regulacja, niemożliwa podczas ruchu maszyny. To duże ograniczenie, szczególnie przy wdrożeniach.	- trudny dostęp z powodu słupów bocznych, których obecność jest nieodzowna dla przeniesienia sił rozciągających maszynę. - trudne zabezp. stempli.	- konstrukcja kolumny jest nieco skomplikowana. Trudny dostęp do jej wnętrza.	- mała wydajność, - ograniczone możliwości pracy automatycznej
<b>Znane w Polsce:</b>	Kilian Tx-40	Korsch PH 300	Fette P1200	Korsch XL 200	Na zdj.: ELTAB oraz GAMLEN.

substancje od innych producentów. To ostatnie zadanie bywa najtrudniejsze dla technologa na etapie projektowania formułacji, a także później, gdy podczas produkcji pojawiają się problemy. Obraz, jaki się tu wylania, to ciągle eksperymentowanie z małymi próbkami, w celu zbierania informacji o tym, jak tabletkują się różne produkty.

Jest rzeczą zmienną, wciąż niestety powszechną, że najważniejsze cechy odpowiedzialne za ostateczny efekt tabletkowania, bardzo rzadko bywają mierzone. Rzadko też są one porównywane czy oceniane możliwie wcześniej, zanim produkt zostanie zakupiony i zastosowany. Owszem, czystość, tożsamość i inne parametry chemiczne sprawdzimy stosunkowo łatwo. A co wiemy o zdolności do utworzenia tabletki? W żadnym certyfikacie nie znajdziemy informacji o tym, jak będzie się tabletkowała substancja, którą zamierzamy wykorzystać w tabletkach. Co najwyżej, w folderze reklamowym spotkamy lakoniczną informację typu „produkt o znakomitej kompresji” albo np. „granulat do bezpośredniego tabletkowania”. Zamieszczane są czasem w folderach wykresy spoistości, ale one, wykonane zazwyczaj przy użyciu tabletkarki mimośrodkowej, przydatne są raczej dla lokalnych porównań, bez odniesienia do maszyny produkcyjnej. Zastanówmy się więc, jaka jest przydatność poszczególnych typów maszyn tabletkujących w laboratorium.

### Tabletkarka mimośrodkowa

Maszyny mimośrodkowe (popularny przedstawiciel to KORSCH EK-0), niesłusznie zwane uderzeniowymi,

nie symulują procesu rotacyjnego i w porównaniu z nim dają wyniki zbyt optymistyczne. Stawia to pod znakiem zapytania ich przydatność badawczą, co przyznaje nawet sam producent tych urządzeń. Podobnie rzecz się ma z wszystkimi innymi maszynami mimośrodkowymi, a odmiannych jest wiele, gdyż są dość łatwe do wyprodukowania. Trzeba jednak obiektywnie stwierdzić, że do pewnych wąskich zadań stosowanie maszyn mimośrodkowych ma sens.

Przydatność takiej maszyny znacznie wzrasta, gdy jest wyposażona w pomiar siły nacisku. Co prawda, sam czas przyłożenia nacisku jest ok. 10-krotnie dłuższy niż

„ Maszyny mimośrodkowe dają wyniki zbyt optymistyczne – stawia to pod znakiem zapytania ich przydatność badawczą, co przyznaje nawet sam producent

w maszynie rotacyjnej (ok. 0,2 s wobec 0,02 s), ale nie ma to dużego znaczenia w badaniach porównawczych między próbkami. O co chodzi? O punkt widzenia. Gdybyśmy szukali bezpośredniego przełożenia wyników z tabletkarki mimośrodkowej (KORSCH EK-0) na rotacyjną (KORSCH PH 300), to spotkamy przypadek, że tabletki z danego produktu, wykonane maszyną mimośrodkową, ma twardość 150N, a wykonane rotacyjnie – tylko 80N (przykład autentyczny). Jeśli jednak, świa-

## maszyny i urządzenia

**2**

Dla danego rozstawu rolek dociskowych, siła nacisku na produkt zależy od ilości tegoż produktu w matrycy.

Produkt jest ściśnięty z taką siłą, jaka w y m u s i poprzez swoją obecność w matrycy.

Ile produktu, taki nacisk.

Laboratoryjna tabletkarka rotacyjna

Tabletkarka nierotacyjna

Zależność nacisku od napełnienia, dobrze wykorzystywana podczas wielkoseryjnej produkcji (idealne sprzężenie zwrotne dla komputera), jest bardzo niewygodna w trakcie niektórych ważnych prac badawczych. W nowoczesnych laboratoryjnych tabletkarkach rotacyjnych, tę niedogodność próbuje się zniwelować programowo.

Równocześnie, produkowane są proste i tanie tabletkarki (rys. po lewej) pozbawione wspomnianej zależności, umożliwiające precyzyjne eksperymentowanie z minimalnymi ilościami produktów. Ich przydatność jest zaskakująco duża, z jednym wyjątkiem: trudno je dostosować do pracy automatycznej, wielkoseryjnej.

www.globepharma.com

**3**

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1006

1007

1008

1009

1010

1011

1012

1013

1014

1015

1016

1017

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

1030

1031

1032

1033

1034

1035

1036

1037

1038

1039

1040

1041

1042

1043

1044

1045

1046

1047

1048

1049

1050

1051

1052

1053

1054

1055

1056

1057

1058

1059

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

1076

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

1086

1087

1088

1089

1090

1091

1092

1093

1094

1095

1096

1097

1098

1099

1100

1101

1102

1103

1104

1105

1106

1107

1108

1109

1110

1111

1112

1113

1114

1115

1116

1117

1118

1119

1120

1121

1122

1123

1124

1125

1126

1127

1128

1129

1130

1131

1132

1133

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145

1146

1147

1148

1149

1150

1151

1152

1153

1154

1155

1156

1157

1158

1159

1160

1161

1162

1163

1164

1165

1166

1167

1168

1169

1170

1171

1172

1173

1174

1175

1176

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186

1187

1188

1189

1190

1191

1192

1193

1194

1195

1196

1197

1198

1199

1200

1201

1202

1203

1204

1205

1206

1207

1208

1209

1210

1211

1212

1213

1214

1215

1216

1217

1218

1219

1220

1221

1222

1223

1224

1225

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232

1233

1234

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

1283

1284

1285

1286

1287

1288

1289

1290

1291

1292

1293

1294

1295

1296

1297

1298

1299

1300

1301

1302

1303

1304

1305</

posiada program samouczący, który zapamiętuje naciski w zależności od nastawionych wysokości napełnienia. Są one zapisywane w pamięci w postaci „chmury” punktów, jako że jednej wartości X (napełnienie) odpowiada wiele wartości Y (siły nacisku). Nawet jeśli operator zmienia całkiem przypadkowo obydwie te wartości (byle tylko nie zmienił produktu bez poinformowania o tym komputera), to program skrzętnie posortuje dane i wyniki. Z otrzymanej „chmury” aproksymowanej linią prostą wyznaczy właściwą dla danego produktu ścieżkę, czyli wykres według którego zaproponuje dowolny nacisk dla wybranego napełnienia albo odwrotnie – napełnienie dla wybranego nacisku. Zauważmy (rys.3), że pozostawienie identycznego napełnienia dla innego z badanych produktów skutkuje zafalszowaniem wykonywanego profilu spoistości (dane przekreślone), dlatego dokonano korekty. Linią przerywaną pokazano fałszywe twardości, wynikające z faktu, że tym razem tabletki grubsze trudniej jest rozkruszyć. Gdyby zaś zmierzono siły

Tabletkarka używana do badań powinna być tak skonstruowana, aby zakleszczenie narzędzi produktem było dopuszczalne i dało się łatwo usunąć

wypychania, to tu rozbieżności byłyby jeszcze większe, a to z powodu różnic w powierzchni bocznej tabletki, mającej kontakt ze ściankami matrycy i wpływającej znacząco na siły tarcia.

Powróćmy do nacisków. Pomimo najdokładniejszych wyliczeń komputerowych, wartości rzeczywiste prawie zawsze będą się różniły od nominalnych, więc zamiast np. 5,00 kN otrzymamy 4,73 lub 5,16 itp., a to z powodu niejednorodności samego produktu i wspomnianych już dużych wahań nacisków przy najmniejszych wahań napełnień. Nie jest to duża przeszkodą, gdy korzystamy z arkusza kalkulacyjnego (np. EXCEL), który podczas tworzenia wykresu sam posortuje wprowadzane przez nas dane. Co najwyżej musimy zagęścić niektóre punkty pomiarowe. W droższych wersjach tabletek, wyposażonych w pomiar grubości, masy i twardości tabletek oraz automatycznie pobierających próbki, wspomniany profil spoistości może zostać wykreślony całkowicie automatycznie. Tu zazwyczaj do aproksymacji używany jest wielomian 3 stopnia. Jeszcze pełniejszy wykres powstanie, gdy oprócz twardości tabletek naniesiemy siły, z jakimi zostały one wypchnięte. Na rys. 3 pominięto te wyniki dla lepszej czytelności. Dodając linię dla produktu posiadającego wyraźne ekstremum spoistości pokazano, jak bardzo przydatne bywają takie wykresy. Z tego wykresu (rys.3, linia szara, dodana) wynika, że ze względu na twardość tabletek, najkorzystniejsze dla tego produktu jest stosowanie nacisków ok. 20 kN, pomimo że dopuszczalne wynoszą 40 kN.



Tabletkarki wykonane specjalnie do badań laboratoryjnych

4

Proste maszyny, w których naciski nie zależą od ilości produktu i można je zadawać precyzyjnie jako wstępne i główne, zaś zatarcie stempli w matrycy jest dopuszczalne.



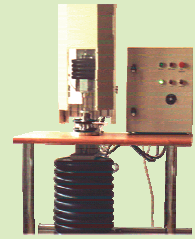
NP-RD10  
www.casburt.com

Hydrauliczna, ręczna. Korzysta z oprzyrządowania standardowego dowolnego typu. W zakładce /products\_iteminfo.php?ID=206 można obejrzeć film.



GAMLEN  
www.compressibility.com

Hydrauliczna, napęd agregatem umieszczonym oddzielnie. Tensometryczny pomiar sił nacisku i wypychania. Prace z dowolnym komputerem.



ELTAB  
www.farmaserwis.com

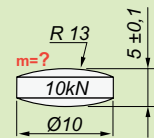
Grawitacyjna (uderzeniowa), symulacja rotacyjną. Sterowana komputerem. Narzędzia nie mocowane na stałe (tester). Pomiar sił wypychania – twardościomierzem.

Klucz do precyzyjnych badań mechanicznych wykonywanych maszyną nierotacyjną

5

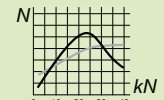
1. „Uwolnienie” masy tabletki.

Substancji na tabletkę należy wziąć tyle, żeby sprasowana siłą 10kN miała grubość 5±0,1mm. Po takim skalibrowaniu masy, możliwe jest otrzymywanie bardzo dokładnych wyników w następujących badaniach:



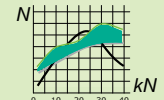
2. Badanie tabletkowości.

Jest to stosunek twardości do sił wypychania, całkownych w przedziale nacisków 2-40kN. Wyliczony jest także inny parametr: zgniot, jako procentowy ubytek grubości.



3. Test zacierania matryc (opcja).

Polega na czytaniu i porównywaniu "drugich" sił wypychania, czyli dla tabletek wykonanych naciskami w kolejności odwrotnej: 40-2kN.



Otrzymywanie profilu spoistości substancji (twardości tabletek w funkcji nacisków) oraz innych parametrów, przy użyciu maszyny nierotacyjnej.

6

Wykonując próbę nieznaną substancji, należy odważyć jej tyle, żeby tabletkę sprasowaną siłą 10kN miała grubość 5±0,1mm. Raz skalibrowana masa dotyczy już wszystkich tabletek w danej próbie, zarówno dla nacisków „w dół” (5 i 2kN), jak i „w górę” (20 - 40kN).

Łatwa, szybka i wygodna kalibracja, po której wystarczy wykonać tylko 6 tabletek, a gdy trzeba znać czasy rozpadów - jeszcze 6.

Podreczny kalkulator

AcSt lub MgSt trzeba dodać do gotowej mieszanki, żeby tabletki nie zacieraly cSt 0,3 a lepiej 0,2! Rozetrzeć grudki AcSt. Mieszać. nu powoduje dłuższy rozpad, niż gdy użyjemy kwasu

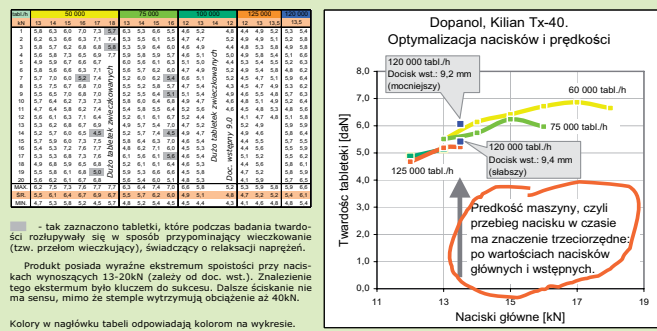
Masa	Naciski wst.	Sila wyp.	Grubość	Twardość	Czas rozp.
g	kN	kN	mm	daN	min
3,800 g *	0,408				
0,000 g	2	2,1	5,6	1,8	2
0,000 g	5	4,5	5,3	2,8	
0,000 g	10	7,2	5,0	4,6	6
0,000 g	20	13,3	4,9	5,0	
0,000 g	30	12,4	4,8	5,7	
4,000 g	40	14,2	4,7	11,8	18

Zgniot: 15,7 %    Tabletkowość: 0,53

Tu zawsze grub. 5mm

7

Ten produkt tabletkował się źle na mokro. Badania wykonane maszyną nierotacyjną doprowadziły do zmiany technologii na suchą. Wydajność wzrosła aż 22-krotnie, poprawiła się jakość tabletek. Poniższe prace optymalizacyjne, realizowane już podczas produkcji (walidacja równoczesna), przyniosły jeszcze 2-krotny wzrost wydajności. Kluczową rolę odegrał tu bardzo mocny **docisk wstępny**, prawie równy głównemu, wygodnie regulowany z pulpitu.

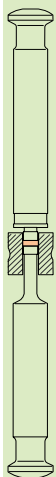


— tak zaznaczono tabletki, które podczas badania twardości rozluźniły się w sposób przypominający wieszczkowanie (tzw. przełom wieszczkowy), świadczący o relaksacji naprężeń.  
 Produkt posiada wyraźne ekstremum spoistości przy naciskach wynoszących 13-20kN (zależy od doc. wst.). Znalezienie tego ekstremum było kluczem do sukcesu. Dalsze ściskanie nie ma sensu, mimo że stemple wytrzymują obciążenie aż 40kN.  
 Kolory w nagłówku tabeli odpowiadają kolorom na wykresie.

w tym przypadku zaliczyć ręczną obsługę, bowiem podczas badań łatwo jest zaobserwować wnętrze matrycy, ruch stempla w matrycy bez obciążenia czy wykonać inne obserwacje narzędzi i produktów, niedostępne w maszynach omawianych poprzednio. Wielką zaletą jest praca z minimalnymi ilościami surowca, bez strat. Tak korzystne cechy stawiają te proste maszyny obok tabletekarek rotacyjnych, jako ich uzupełnienie.

Oprogramowanie niwelujące nieodgodną zależność nacisków od napełnień nie jest tu oczywiście potrzebne, gdyż precyzja nacisków jest już zapewniona przez samą konstrukcję. Warto jednak wypracować sobie pewne sposoby postępowania (rys.5). Jest to tylko propozycja, którą czytelnik nie musi się sugerować. Podobnie propozycja jest definicja tabletkowości. Jednym z badań, całkowicie niedostępnym dla maszyn mimośrodowych i rotacyjnych, jest testowanie śladów pozostawianych w matrycy przez tabletki wykonywane kolejno różnymi naciskami (pkt 3 na rys.5). Dokładniej temat ten omówiono w artykule „Test zacierania matryc” w numerze 6/2010 Przemysłu Farmaceutycznego. Metoda jest nowa, aktualnie stosowana i obserwowana, pozwalająca precyzyjnie i na wczesnym etapie wyznaczyć skłonność badanego produktu do zacierania narzędzi lub przyklejania się do ich powierzchni. Organizacja badań wykonanych maszyną nierotacyjną została też przedstawiona jako przykładowa (rys.6). W przypadku optymalizacji lub poszukiwania błędów w formulacji maszyny te bardzo dobrze sobie radzą z problemami, pozwalając na rozłożenie całego procesu na elementarne czynniki.

8



Korzyści z zastosowania maszyny nierotacyjnej

Jeżeli pozbedziemy się zależności nacisków od ilości produktu w matrycy (tzw. wysokość napełnienia) - to zyskujemy wielką swobodę w badaniach. **W maszynie rotacyjnej nacisk zależy od ilości produktu**

Jeżeli potrafimy ścisnąć produkt w matrycy siłą **zadaną**, dokładnie taką jaką chcemy - to wykonanie ok. 6-12 tabletek wystarczy by znać mechaniczną charakterystykę produktu.

Jeśli mamy tester w którym można wykonać tabletkę niezależnie od tabletkarki rotacyjnej, to przyłożenie nacisku, nawet identycznego jak w dużej maszynie - nie jest problemem.

Czy można bez rotacji?

Nietrudno jest wykonać tabletkę, dysponując maszyną znacznie mniej skomplikowaną niż rotacyjna. Pomimo prostoty, maszyny tego typu (rys.4) cechuje bardzo duża dokładność nacisków. Nie ma więc strat produktu wynikających z konieczności kalibrowania. Naciski nie są tu wymuszane obecnością produktu, lecz dozowane



Produkt kierowany na maszyny rotacyjne musi być już odpowiednio przygotowany pod względem zabezpieczenia przed zatarciem, co dla badacza stanowi istotne ograniczenie

wprost jako wartości zadane. Trudno mówić o wydajności godzinowej, gdyż możliwości pracy automatycznej są ograniczone. Wykonanie małej serii tabletek do powlekania może trwać nawet kilka godzin. Do zalet należy

Prędkość tabletkowania

Skoro już zaobserwowaliśmy, że sam kształt maszyny tabletkującej oraz zasada jej działania nie są krytyczne dla zastosowań badawczych, a zwłaszcza dla porównań, to rozprawmy się z jeszcze jednym mitem, od lat lansowanym i chyba niepotrzebnie wyolbrzymianym. Powszechne jest przekonanie, że przebieg nacisków na tabletkę badaną powinien być identyczny, jak na tabletkę produkowaną. Owszem, dobrze, gdy tak się dzieje. Ale zadajmy sobie pytanie: na ile znacząca jest owa identyczność przebiegu nacisków? W odpowiedzi sięgnijmy po przykład (rys.7), w którym tabletkowano produkt z różnymi prędkościami. Przykład dość charakterystyczny, bowiem do prac badawczych zastosowano maszynę nierotacyjną, a następnie wyniki przeniesiono wprost na tabletkarkę rotacyjną. Ze skutkiem, jak widać, niezwykle korzystnym. Z przykładu wynika, że czas trwania nacisku ma wprawdzie wpływ na wynik tabletkowania, ale nie czas jest tu najważniejszy. Znacznie istotniejsza jest wartość nacisku głównego, potem – wstępnego, a dopiero na trzecim miejscu występuje czas kształtowania tabletki. Swoboda dysponowania urządzeniem, wykonującym tabletki niezależnie od maszyny rotacyjnej, skłania do stwierdzenia (rys.8), że dzięki zastosowaniu prostych i tanich środków technicznych możliwe jest tabletkowanie z przebiegami sił

identycznymi jak w maszynie rotacyjnej. Stąd już tylko krok do spostrzeżenia, że nie ma potrzeby odtwarzania ruchu rotacyjnego tam, gdzie nie zależy nam na dużych wydajnościach.

### Siły nacisku wstępnego

Porównując ze sobą tabletkarki nie można pominąć pewnego ważnego elementu. Tak ważnego, że może wprost ukierunkować rodzaj technologii: mokra czy sucha. Ta decyzja, jak wiadomo, ma charakter strategiczny i może przeobrazić firmę całkowicie, jak to już zdarzało (np. ADAMED, rok 1994, Furaginum, potem inne leki), eliminując potrzebę zakupu drogich urządzeń i drastycznie zmniejszając koszty produkcji (m.in. brak konieczności suszenia). Tym ważnym elementem jest posiadanie dużego docisku wstępnego właśnie w laboratorium. Bez tego może się zdarzyć, że nie wszystkie próby „siłowe” zostaną wykonane w pełni, a tym samym dla produktu tabletkującego się trudno, zbyt pochośnie może zostać przyjęta obróbka mokra jako jedyna możliwa.

Spora grupa małych maszyn rotacyjnych po prostu nacisku wstępnego nie posiada lub jest on bardzo mały. Powód? Za mało jest miejsca na dużą rolkę,

” W droższych wersjach tabletek rotacyjnych profil spistości może zostać wykreślony całkowicie automatycznie

więc z konieczności stosuje się krzywkę usuwającą powietrze lub mały krążek na sprężynie. Temat ten, z pozoru drobny, urasta do rangi problemu. Minęły już czasy, gdy docisk wstępny traktowano wyłącznie, jako element usuwający powietrze z matrycy. Dla potwierdzenia, popatrzmy na współczesne konstrukcje maszyn produkcyjnych, gdzie rolki wstępnego i głównego nacisku są identyczne. Wynika to z faktu, że w pracowniach naukowców (jednym z nich był profesor Peter Schmidt z Uniwersytetu w Tübingen, z którym autor się kontaktował i korzystał z jego prac) wykryto bardzo znaczący wpływ dużego wstępnego docisku, jako elementu rozdrabniającego (upraszczając), „otwierającego” kryształ, powodującego dyslokacje i wyeksponowanie znacznie większych powierzchni do wzajemnego kontaktu. Zwykła praktyka produkcyjna potwierdza to w sposób następujący (tu znów użyjemy uproszczenia) – jeśli tabletkujemy maszynami bez docisku wstępnego i tabletki mają małą twardość, to wówczas, w zależności od jakości dostaw, powinniśmy rozważać celowość stosowania młyna. Przy czym temat jest o tyle złożony, że wiele zależy od samego sposobu rozdrabniania produktu. Tego jednak tutaj nie zdołamy wyczerpać. Poznajmy tylko pewien

### Wyniki z maszyny nierotacyjnej, transferowane na rotacyjną.

9

Producent wprowadził na rynek substancję nowszej generacji, która jednak przestała się dobrze tabletkować wg dotychczasowej „mokrej” technologii. Badając małą próbkę (4g) za pomocą maszyny nierotacyjnej, zauważono znakomitą spistość w stanie suchym oraz bardzo dobrą sypkłość. Zmiana technologii przyniosła korzyści we wszystkich parametrach procesu oraz samej tabletki. Kluczem do sukcesu okazała się cenna właściwość maszyny laboratoryjnej: możliwość tabletkowania bez obaw o zatarcie narzędzi.

#### Tabletkowanie tradycyjne:

Formulacja	Postać	Obróbka	Tabletki
1. Sucrafat 1,00g 2. Kolidon K-25 0,04g 3. Alkohol met. 0,14g 4. Stear. magn. 0,01g	kryształczna	mokra: mieszanie, granulowanie, suszenie	W większości dobre, ale zdarzają się wieczka i jest tendencja do pęknięcia tabletek
1. Sucrafat 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. <b>Nie można tabletkować!</b>

#### Tabletkowanie bezpośrednie:

3	1. Sucrafat 1,00g 2. Kolidon K-25 0,04g 3. Stear. magn. 0,01g	suszone rozpyłowo	sucha: tylko mieszanie	Bardzo dobre tabletki.
---	---	-------------------	------------------------	------------------------

### W laboratorium nie jest konieczne odtwarzanie ruchu rotacyjnego

10

Zewnętrzne podobieństwo tabletkarki laboratoryjnej do maszyny produkcyjnej, czy nawet identyczność narzędzi - to cechy zupełnie drugorzędne dla potrzeb laboratoryjnych. Jakże więc są te pierwszorzędne? Oto one:

- Łatwość uruchomienia dla jednej tabletki, z pełnym monitoringiem,
- z precyzyjnie **zadany** naciskiem (także wstępnym, o znacznej wartości!),
- bez obawy o konsekwencje zatarcia narzędzi produktem.

Wypukłono słowo „zadany”, w odróżnieniu od nacisków wynikowych, zależnych od ilości substancji w matrycy, jak to się dzieje w maszynach rotacyjnych, gdzie nacisku nie można zadać dokładnie i trzeba „trafiać”.

Nacisk niezależny od napełnienia matrycy, dozowany precyzyjnie jako parametr zadany - oto co znakomicie służy badaniom substancji oraz projektowaniu formulacji. Drugim, nie mniej ważnym czynnikiem jest badanie siły wypychania tabletek z matrycy.

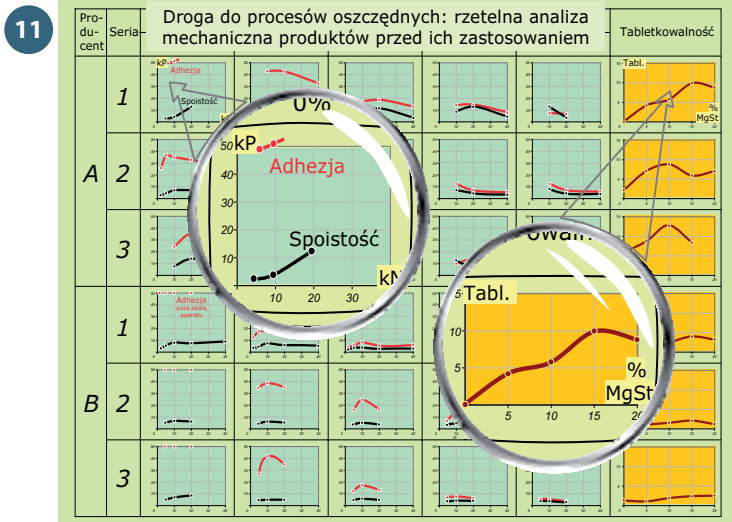


Przydatność takiej maszyny dla celów laboratoryjnych jest niekwestionowana, ale raczej dla „małej produkcji”, a mniej do badań.



ważny termin: rozdrabnianie selektywne.

A co z dociskiem wstępnym w nowoczesnych maszynach laboratoryjnych? Jest lepiej niż w maszynach starszych, ale wciąż bywa on sporo mniejszy od głównego i tak już pewnie pozostanie. Czy jest się czym martwić? Niekoniecznie. Najczęściej spotyka się maszyny, w których naciski główne mogą osiągać wartości do 50 kN, zaś wstępne – tylko do 10 kN. Cóż więc robić, gdy potrzebujemy wykonać prace badawcze z naciskami wstępnymi zbliżonymi do głównych? Użyjmy pożytecznego sposobu, sprowadzając wszystkie parametry „w dół”, oprócz wspomnianego nacisku. Należy przeskalować całe nasze badania i pracować wyłącznie stemplami, dla których nacisk 10 kN jest naciskiem maksymalnym, a wówczas bezpiecznik nacisku głównego należy nastawić na 10 kN, żeby nie zniszczyć stempli. A będą to stemple o średnicy 4-6 mm, jak wynika z powszechnie znanej tabeli nacisków (źródło: adamus.com.pl). Z pomocą tychże narzędzi wykonamy wszelkie niezbędne optymalizacje, by na koniec przejść na stempel docelowy, założony



sposób, żeby wykonać jak najwięcej pełnowartościowych prób tabletkowania.

**Korzyści**

Nietrudno jest wymienić korzyści z badań wykonywanych przy pomocy maszyn nierotacyjnych. Przede wszystkim są one stosunkowo tanie, łatwo dostępne, możliwe nawet do samodzielnego wykonania. Trudno jest je uszkodzić, nie wymagają zaawansowanej elektroniki, umożliwiają nieskrępowane eksperymentowanie. Jest wiele przykładów pozytywnego transferu danych z maszyny nierotacyjnej na produkcyjną (rys.9), włącznie z wykonywaniem projektów formulacji od podstaw i przenoszeniem wprost do produkcji, nawet z pominięciem maszyny laboratoryjnej rotacyjnej. Zamiast niej możliwe są inne konstrukcje, które ostatnio powstają, oparte na nowym spojrzeniu na problem i zastosowaniu innych wytycznych (rys.10). Warto sobie uświadomić, że producentowi dużych maszyn łatwo jest wyprodukować miniaturę, żeby ją zaoferować, ale zaradny eksperymentator (mechanik lub farmaceuta) z powodzeniem jest w stanie korzystać z maszyn o wiele prostszych, lecz równie przydatnych do zaawansowanych badań.

Systematyczne badania są potrzebne, gdyż w substancjach tkwią pewne cechy, które można wykorzystać, a które wciąż nie są powszechnie znane. Czy to możliwe? Tak, bo dotychczasowa technologia tabletkowania opierała się głównie na chemii i farmacji, zostawiając mechanikę na uboczu. Tymczasem proces, który tu omawiamy, jest na wskroś mechaniczny. Nadszedł czas nadrabiania nagromadzonych opóźnień, jeśli tylko chce się produkować nowoczesnie.

Oto przykład ważnego leku, substancji tabletkującej się wyjątkowo trudno (rys.11) i uchodzącej powszechnie za nadającą się tylko do mokrej obróbki. Poddano ją bardzo śmiałym badaniom, których maszyna rotacyjna mogłaby nie wytrzymać. Znalezione warunki niezbędne dla tabletkowania bezpośredniego. Substancja czynna zaczęła „współpracować” jako tworzywo konstrukcyjne w tabletkce. Korzyści są niebywale. Temat zrealizowano u bardzo znanego producenta leków.

\*\*\*

Podsumujmy krótką sentencją. To produkt ma nam dyktować, w jakich warunkach będzie obrabiany (rys.12), a nie my produktowi. Do wykonywania zaawansowanych badań technologicznych nie jest wymagana kosztowna i skomplikowana tabletkarka rotacyjna, przydatna raczej do pracy seryjnej. Bardziej liczy się pomysłowość i zaradność – przejawiające się w umiejętnym eksperymentowaniu, swobodnym zadawaniu złożonych nacisków oraz w sposobach gromadzenia i interpretacji otrzymanych wyników.

**12** **Farmaserwis** **HARMONIA PROCESU**

Klucz do taniego tabletkowania i dobrej jakości tabletek

Jeżeli w firmie produkującej tabletki szukamy oszczędności i metod na dobrą produkcję, to najbardziej efektywna jest ta:

**Dokładne poznanie własności mechanicznych różnych substancji (obok badań chemicznych) i odpowiednie dostosowanie sposobów obróbki. Do tego: szersza kontrola dostaw.\***

**Częstokroć najlepszym sposobem okazuje się tabletkowanie bezpośrednie, bez granulacji.**

\* W specyfikacji produktu przeznaczonego do tabletkowania, a mającego duży udział w tabletkce, powinien znaleźć się jeszcze jeden parametr: tabletkowalność.

tym razem już na maszynę produkcyjną. Przelicznik dla nacisków jest prosty i wynika ze stosunku powierzchni tabletki badanej do powierzchni tabletki produkowanej.

Do wykonywania badań mechanicznych nie jest wymagana kosztowna i skomplikowana tabletkarka rotacyjna, która przydatna jest raczej do pracy seryjnej, gdy potrzebne są duże wydajności procesu

Notabene, wspomniana redukcja średnicy tabletek jest bardzo dobrym rozwiązaniem w przypadku produktów drożych i/lub posiadanych w małych ilościach. Jest to