

Magdalena Czajkowska<sup>1</sup>, Bożenna Kawalec-Pietrenko<sup>2</sup>, Małgorzata Sznitowska<sup>1</sup>

e-mail: bożenna.kawalec-pietrenko@pg.gda.pl

<sup>1</sup> Katedra Farmacji Technicznej, Wydział Farmacji, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk<sup>2</sup> Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, Gdańsk

## Regulacja programowa przepływu powietrza w czasie fluidalnego powlekania form farmaceutycznych

## Wstęp

Powlekanie form farmaceutycznych tzw. rdzeni (peletek, granulek, tabletek) jest konieczne, gdy aktywny składnik leku w cząstce stałej tzw. rdzeniu musi być chroniony przed warunkami otoczenia oraz gdy uwalnianie leku do organizmu ma zachodzić z żądaną prędkością w określonym przedziale czasu [Gad, 2008]. Powlekanie rdzenia jest intensywnie rozwijającą się metodą [Behzadi i in., 2008] wytwarzania atrakcyjnych medycznie postaci leków. Powlekanie jest najczęściej realizowane z użyciem wodnych dyspersji polimerów akceptowanych w zastosowaniach farmaceutycznych. Bardzo ważną cechą wytwarzania powłok w warstwie fluidalnej jest duża elastyczność technologiczna procesu. Złoże fluidalne ekspanduje podczas powlekania dostosowując się do rosnącej w czasie objętości form stałych w warstwie.

Warunki hydrodynamiczne w warstwie fluidalnej mają kluczowe znaczenie dla uzyskania powłoki pożądanej i równomiernej grubości. Na przebieg powlekania wpływają przede wszystkim sposób rozpylania materiału powlekającego oraz prędkość gazu fluidyzującego. Bardzo ważna dla wyniku powlekania jest intensywność ruchu rdzenia względem czynnika fluidyzującego, o czym decydują kształt cząstek-rdzeni oraz stosunek natężeń przepływu gazu fluidyzującego i dopływu środka powlekającego [Smith, 2008]. Istotne znaczenie ma nie tylko wielkość generowanych kropelek środka służącego do powlekania, ale też i lokalizacja dyszy rozpylającej w przestrzeni, w której zachodzi powlekanie.

Grubość i równomierność powłoki, a zatem jakość produktu leczniczego zależą od odpowiedniego doboru parametrów procesowych. Tymczasem niewiele jest informacji na temat rozkładu grubości wytworzonych powłok na cząstkach-rdzeniach. Dlatego też w niniejszej pracy, poza wyznaczeniem zmian w czasie powlekania etylocelulozą minimalnej prędkości fluidyzacji powietrzem minitabletek i peletek, celem pracy jest także kontrola rozkładu grubości powłok na powierzchniach wymienionych form stałych

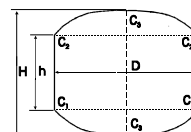
## Aparatura i zakres pomiarów

Główną częścią układu pomiarowego prędkości początku fluidyzacji była kolumna ( $D_o/D_i = 68/60$  mm,  $H = 1000$  mm) z umieszczoną w dnie płytą z otworami o średnicy 0,5 mm. Płyta jest dystrybutorem powietrza. Wysokość warstwy złoża nieruchomego wynosiła 50, 100 and 150 mm. Powlekanie prowadzono rozpylając nad dnem roztwór etylocelulozy o stężeniu 30% mas.

Tab.1. Charakterystyka peletek, tabletek oraz ich złożeń

Cecha	Peletki P0.7	Peletki P1.0	Minitabletki MT2.5
Średnica rdzenia, [mm]	0,7±0,8	1,0±1,25	2,7
Wysokość rdzenia, [mm]	0,7±0,8	1,0±1,25	2,1±0,2
Średnica zastępcza, [mm]	0,75	1,14	2,52
Gęstość, [kg·m <sup>-3</sup> ]	1400	1346	1340
Czynnik kształtu	0,87	0,87	0,80
Porowatość złoża	0,421	0,366	0,341
Porowatość złoża dla prędkości $u_{mf}$	0,459	0,467	0,359

W badaniach użyto formy leków stałych stosowanych w przemyśle farmaceutycznym, tj. minitabletki MT2.5 o kształtach odbiegających od kuli oraz peletki P0.7 i P1.0 o kształtach praktycznie kulistych. Wymiary rdzeni przedstawiono w tab. 1. Przekrój minitabletki wzdłuż jej wysokości z zaznaczeniem lokalizacji przekrojów kontrolnych przedstawiono na rys. 1.



Rys. 1. Lokalizacja przekrojów kontrolnych grubości powłok na minitabletce. H – wysokość minitabletki. D – średnica części cylindrycznej. H – wysokość części cylindrycznej. C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, D – przekroje kontrolne grubości powłok

## Metodyka obliczeń

Pozorną prędkość powietrza w kolumnie obliczano następująco:

$$u_G = \frac{V_G}{S} \frac{P_G}{P_{atm}} \quad (1)$$

gdzie:

$V_G$  – objętościowe natężenie przepływu powietrza mierzone pod dystrybutorem gazu, [m<sup>3</sup>·s<sup>-1</sup>]

$S$  – pole przekroju poprzecznego kolumny, [m<sup>2</sup>]

$P_G$  – ciśnienie powietrza pod dystrybutorem gazu, [Pa]

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

Średnice zastępcze peletek i minitabletek obliczono korzystając z wyznaczonych eksperymentalnie objętości tych cząstek

$$d_e = \left( \frac{6 V_{PT}}{\pi N} \right)^{1/3} \quad (2)$$

gdzie:

$V_{PT}$  – objętość rdzeni peletek / minitabletek w kuwecie, [mm<sup>3</sup>]

$N$  – liczba peletek / minitabletek w kuwecie

Jedną z zależności służących wyznaczaniu prędkości początku fluidyzacji dwufazowej jest wywodząca się z równania Erguna

$$\frac{1,75 \left( \frac{d_e u_{mf} \rho_G}{\eta_G} \right)^2}{\varepsilon_{mf}^3} + \frac{150 (1 - \varepsilon_{mf})^2 d_e u_{mf} \rho_G}{\varepsilon_{mf}^3 \eta_G} = Ar \quad (3)$$

gdzie:

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

$\rho_G$  – gęstość powietrza, [kg·m<sup>-3</sup>]

$\varepsilon_{mf}$  – porowatość złoża dla początku fluidyzacji, [-]

$\eta_G$  – lepkość dynamiczna powietrza, [Pa·s]

Liczba Archimedesowa w równ. (3) jest zdefiniowana następująco:

$$Ar = \frac{d_e^3 \rho_G (\rho_S - \rho_G) g}{\eta_G^2} \quad (4)$$

Dla małych cząstek stałych wyrażenie w równ. (3) pomija się, jeśli  $Re_{mf} < 20$ . W takim przypadku prędkość początku

fluidyzacji  $u_{mf}$  jest opisana zależnością

$$u_{mf} = \frac{d_e^2 (\rho_s - \rho_G) g \varepsilon_{mf}^3}{150 \eta_G (1 - \varepsilon_{mf})} \quad (5)$$

### Wyniki i dyskusja

Wartości liczb  $Re$  i  $Ar$  dla początku fluidyzacji i zależności eksperymentalne  $Ar = f(Re)$  dla peletek i minitabletek zamieszczono w tab. 2, a teoretyczne (równ. (5)) i eksperymentalne wartości prędkości początku fluidyzacji w tab. 3.

Tab. 2. Zależności eksperymentalne  $Ar = f(Re)$  dla początku fluidyzacji

Rdzeń	$Re$	$Ar$	$Ar = f(Re)$
P0.7	17,1	23080	$Ar = 20,7 Re^2 + 994,6 Re$
P1.0	32,9	77890	$Ar = 27,9 Re^2 + 1445,6 Re$
MT2.5	118,1	830000	$Ar = 40,5 Re^2 + 2253,5 Re$

Jak widać (Tab. 3), wartości eksperymentalne prędkości powietrza są wyższe od teoretycznych, w przypadku minitabletek prawie o 16%. Dlatego też uznano, że dla prowadzenia programowej regulacji zmian przepływu powietrza w czasie procesu powlekania, w przypadku minitabletek, konieczne jest eksperymentalne wyznaczenie wymaganych zmian prędkości początku fluidyzacji w czasie procesu powlekania.

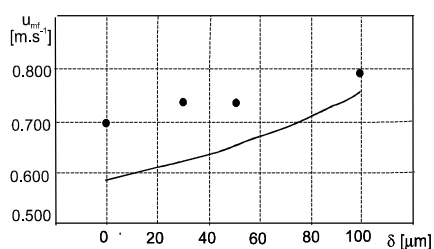
Tab. 3. Wartości prędkości początku fluidyzacji

Rdzeń	$Re$	$u_{mf}^{exp}$ [m·s <sup>-1</sup> ]	$u_{mf}^{calc}$ [m·s <sup>-1</sup> ]	$\frac{u_{mf}^{exp} - u_{mf}^{calc}}{u_{mf}^{exp}} \cdot 100\%$
P0.7	17,1	0,305	0,301	1,3
P1.0	32,9	0,440	0,403	6,4
MT2.5	118,1	0,689	0,581	15,9

Na rys. 2 przedstawiono wartości prędkości początku fluidyzacji przy wzroście grubości powłoki do 100  $\mu\text{m}$  tj. dla czasu prowadzenia procesu powlekania wynoszącego 133 min.

W czasie powlekania obserwuje się wzrost prędkości początku fluidyzacji (Rys. 2) minitabletek MT2.5. Efekt jest zgodny z oczekiwaniem, ponieważ wzrostowi grubości warstwy etylocelulozy na rdzeniu towarzyszy wprawdzie spadek średniej gęstości cząstki pokrytej powłoką, ale okazuje się, że jednoczesny wzrost średnicy odgrywa większą rolę.

W dalszych badaniach, dla trzech wartości czasu powlekania prowadzonego aż do uzyskania przyrostu masy do 20%, wyznaczono średnice zastępcze i średnie gęstości powleczonych rdzeni dla minitabletek MT2.5, a następnie obliczono wartości liczb  $Ar$  i  $Re$  dla początku fluidyzacji. Dla minitabletek MT2.5 przedstawiono te wartości w tab. 4. Jak widać wartości liczb  $Re$  i  $Ar$  rosną ze wzrostem grubości powłoki w czasie fluidyzacji.



Rys. 2. Przewidywane (krzywa) i eksperymentalne wartości (•) prędkości początku fluidyzacji jako funkcja wzrostu grubości warstwy etylocelulozy w czasie powlekania minitabletek MT2.5

Tab. 4. Zależne od czasu powlekania wartości liczb  $Ar$  i  $Re$  dla początku fluidyzacji minitabletek MT2.5

Czas, [min]	Grubość powłoki, [ $\mu\text{m}$ ]	Przyrost masy, [%]	$Re$	$Ar$
0	0	0	118,1	830 000
33	20÷30	5	119,6	880 740
66	40÷50	10	120,2	913 300
133	80÷100	20	123,3	1 009 450

Jak już wspomniano, rozkłady grubości powłok analizowano na podstawie zdjęć i analizy mikroskopowej. W tym celu pobierano próbki ze złoża i przecinano cząstki. Badania rozkładu grubości powłok na powierzchni cząstki w czasie powlekania wykazały jednoznacznie równomierną grubość na całej powierzchni peletek.

Tab. 5. Wartości eksperymentalne grubości powłok etylocelulozy w przekrojach  $D$ ,  $C_1$ ,  $C_2$  i  $C_3$  (Rys. 1), przeciętna grubość  $\delta_r$  powłoki mini-tabletek MT25 i średnia gęstość  $\rho_r$  powleczonych minitabletek

$\tau$ [min]	$\rho_r$ [kg·m <sup>-3</sup> ]	$\delta_r^{C1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\delta_r^{C2}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\delta_r^D$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\delta_r^{C3}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\delta_r$ [ $\mu\text{m}$ ]
0	1340	0	0	0	0	0
33	1328	25	25	35	30	30
66	1319	40	40	55	50	50
133	1296	85	80	105	100	100
$\rho_G = 1,213 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ; $u_G = 1,028 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ; $m_{ECD} = 66,6 \text{ g}$						

Wynik taki jest zgodny z oczekiwaniem, bo peletki kształtem praktycznie nie odbiegają od kuli. Natomiast inna jest sytuacja w przypadku minitabletek. Dla dokonania oceny grubości powłok pobrane próbki minitabletek ze złoża przecinano we wskazanych przekrojach kontrolnych (Rys. 1). Przykładowe wyniki dla minitabletek MT2.5 przedstawiono w tab. 5. Otrzymane wyniki dowodzą, że najmniejsza grubość powłok występuje w przekrojach  $C_1$  i  $C_2$ , tj. na połączeniach części cylindrycznej minitabletki oraz czaszy kulistej, a największa na powierzchni części cylindrycznej.

### Podsumowanie

Wyznaczono zależności eksperymentalne pozwalające przewidywać prędkość  $u_{mf}$  dla rdzeni minitabletek i peletek. Dla tych form wyznaczono zmiany prędkości początku fluidyzacji powietrzem wynikające z osadzania powłoki na rdzeniu.

Stwierdzono, że wartości prędkości początku fluidyzacji obliczone wg zależności wywodzącej się z równania Erguna są niższe niż wyznaczone eksperymentalne. Jest to ważna obserwacja z punktu widzenia realizacji procesu powlekania w warstwie fluidalnej i zachodzącego ciągłego wzrostu prędkości początku fluidyzacji ze wzrostem grubości powłok osadzanych na ww. formach. Stąd też wynika obszar dalszych badań mających na celu wyznaczenie koniecznego nadmiaru prędkości gazu fluidyzującego w celu uniknięcia przejścia warstwy fluidalnej w złożo nieruchome w trakcie procesu powlekania.

W wyniku badań rozkładów grubości powłok na rdzeniach, stwierdzono równomierny rozkład powłoki na peletkach. Natomiast silnie nierównomierny rozkład grubości powłoki obserwowano na minitabletkach. Największa grubość powłoki ma miejsce na powierzchni części cylindrycznej, a najmniejsza w obszarze krawędzi łączących część cylindryczną z czaszami kulistymi minitabletki.

### LITERATURA

- Behzadi S., Toegel S., Viernstein H., 2008. Innovations in Coating Technology. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2, 209-230. DOI 10.2174/187221108786241633
- Gad S.C., 2008. *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
- Smith P., 2008. *Applications of fluidization to food processing*. Wiley-Blackwell Publishing