



**Magdalena Turk**

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

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

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

**Gdańsk 2017**

## STRESZCZENIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

of the type of equipment), while for tablets it is an inlet air temperature. The construction of *Aircoater's* distributor allowed applying of lower inlet air velocity which could be relevant for coating of cores with a low mechanical strength.

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

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

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