

Design, formulation and production of film coated medicines

Dizajn, formulacija i izrada film obloženih lijekova

DOI: 10.59366/2831-1086.2025.3.6.62

Jasmina Žigić¹

1. Evropski univerzitet „Kallos“ Tuzla

Corresponding autor

Email: jasmina.jaca.z@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8816-7754>

Abstract: Tablets are solid dosage forms of medicinal preparations that contain individually measured active substances and are produced by compressing powdered, crystalline, or granulated active ingredients with or without excipients for tableting. Most tablets are administered orally and are absorbed in the oral cavity, stomach, or gastrointestinal tract. Tablet production began in the 19th century, but the technology has significantly advanced over the past few decades. In recent years, following various reforms of pharmaceutical Good Manufacturing Practice (GMP) standards, tablet production has reached unprecedented levels. There are two main methods of tablet production by compression: direct compression and granule compression. These methods differ in the preprocessing steps of the powder or granule mixtures, while the final step-tableting is common to both. As tablet manufacturing technology evolved, so did the machinery, known as tablet presses. Today, modern automated tablet presses can be adapted to produce various types and shapes of tablets. There are two types of tablet presses: eccentric and rotary. Rotary tablet presses are now more widely used due to their advantages, such as uniform tablet hardness and high production capacity. Prior to market distribution, tablets must undergo various quality control procedures as prescribed by pharmacopeial standards.

Keywords: tablets; microencapsulation

Sažetak: Tablete su čvrsti oblici ljekovitih preparata koji sadrže pojedinačno doziranu aktivnu supstancu, a izrađuju se komprimiranjem praškastih, kristalnih ili granuliranih aktivnih supstanci sa ili bez pomoćnih supstanci za tabletiranje. Većina tableta primjenjuje se oralno, a apsorbiraju se u usnoj šupljini, želucu ili gastrointestinalnom traktu. Proizvodnja tableta počela je u 19. stoljeću, ali se tehnologija za njihovu proizvodnju uvelike razvila u posljednjih nekoliko desetljeća. Posljednjih nekoliko godina, uz razne reforme farmaceutskih GMP (good manufacturing practice) normi, proizvodnja tableta narasla je na neviđenu razinu. Postoje dva načina izrade tableta komprimiranjem, a to su direktna kompresija i komprimiranje granulata. Postupci se razlikuju u koracima predobrade mješavine prašaka ili granula, a zajedničko im je zadnji korak, tabletiranje. Kako se razvijala tehnologija proizvodnje tableta tako su se razvijali i uređaji, tzv. tabletirke. Danas su to suvremeni automatizirani uređaji, koji se mogu prilagoditi proizvodnji raznih vrsta i oblika tableta. Postoje dvije vrste tabletirke, ekscentrična i rotacijska. Rotacijske tabletirke se danas više primjenjuju zbog svojih prednosti kao što su ujednačena tvrdoća tableta i veliki kapacitet. Prije distribucije tableta na tržište, one moraju proći razne tehnološke postupke ispitivanja kvaliteta, koji su propisani farmakopejom.

Ključne riječi: tablete, mikrokapsuliranje

Uvod / Introduction

Već vijekovima je proces oblaganja čestica poznat i primjenjiv. O oblaganju čestica pomoću sluzi trputca već iz srednjeg vijeka stoje prvi pisani dokumenti. Već tada su se kao prvi oblici "kamufలాže" okusa koristili med, šećer, guma i smjese različitih mirođija. Pored ovih načina oblaganja tableta, korišteni su još i plemeniti metali poput zlata i srebra.

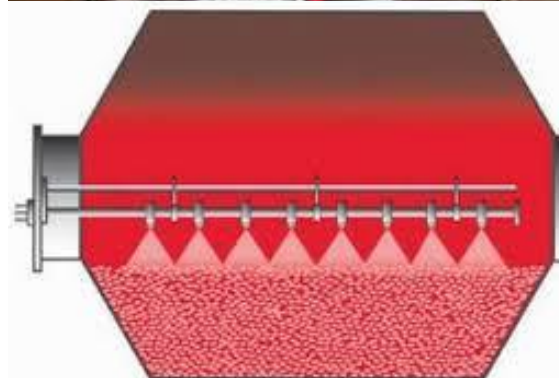
Međutim, u IX. stoljeću je ustanovljeno da veliku ulogu pri razgradnji tablete nosi supstanca kojom je ista obložena. Došlo se do saznanja da se zlato i srebro ne otapaju u gastrointestinalnom traktu, te ni oslobađanje kao ni djelovanje ljekovite supstance ne može biti omogućeno. Cilj ovog rada je istražiti i analizirati tehnologije proizvodnje tableta, te evaluirati utjecaj različitih postupaka proizvodnje na kvalitetu tableta.

Uređaji za oblaganje u farmaceutskoj industriji / Coating equipment in the pharmaceutical industry

Najstariji uređaji za provedbu oblaganja u farmaceutskoj industriji su bubnjevi unutar kojih su smješteni raspršivači. Oblaganje se provodi raspršivanjem otopine po sloju tableta koji se miješa. Naprednija verzija ovih uređaja su perforirani bubnjevi u kojima je ostvarena cirkulacija zraka, čime se postiže bolje i brže sušenje obloženih tableta. U novije su vrijeme razvijeni uređaji s fluidiziranim slojem, u kojima se otopina nanosi na tablete tijekom njihove fluidizacije u struji zraka.

Prednost oblaganja u bubnjevima je manje trošenje tablete, jer se one lagano gibaju uslijed rotacije bubnja. Veličina tableta u ovom procesu nije ograničavajući faktor.

Među nedostatke se ubrajaju dugotrajnost postupka, slabi prijenos tvari i topline, značajne varijacije u kvaliteti filma od tablete do tablete te pojava sparivanja tableta (engl. *twinning*) prilikom preklapanja zona raspršivanja pojedinih raspršivača. Oblaganje u fluidiziranom sloju, pak odlikuje ujednačeni sloj te dobra kontrola kvalitete filma odabirom procesnih uvjeta i načina raspršivanja otopine za oblaganje. Veličina tableta predstavlja ograničavajući faktor ove tehnologije. Tablete ne smiju biti prevelike jer nije moguće postići njihovu fluidizaciju. Zbog intenzivnog gibanja tableta u fluidiziranom sloju izraženija je erozija, posebno kod većih tableta. Preporučena minimalna tvrdoća oblaganih tableta je 20 N.



Slika 1. Prikaz bubnjaza oblaganje: a) fotografija perforiranog bubnja i sloja tableta, b) prikaz raspršivanja otopine za oblaganje

Izvedbe uređaja za oblaganje u fluidiziranom sloju / Designs of fluidized bed coating equipment

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, razvojem tehnologije fluidiziranog sloja ostvarena su poboljšanja mnogih procesa. Pojavili su se novi raspršivači, zračni filtri te raznolike raspodjelne rešetke kojima se ostvaruju značajno različiti uvjeti strujanja u sustavu te posljedično i drugačija fizička slika promatranog fenomena. Sve je to doprinijelo napretku tehnologije oblaganja u procesnom prostoru s unutarnjim raspršivanjem. (1)

Mikrokapsuliranje / Microencapsulation

Postupak mikrokapsuliranja je zapravo oblaganje čestica aktivne supstance mikroskopskih dimenzija odgovarajućim materijalima zbog poboljšavanja fizičko-hemijskih svojstava ljekovite supstance.

Acetilsalicilna kiselina je najčešće mikrokapsulirana aktivna supstanca. Čestice acetilsalicilne kiseline oblažu se etilcelulozom radi poboljšanja njenog reološkog svojstva. Tako mikrokapsulirana acetilsalicilna kiselina sporije oslobađa aktivnu supstancu u odnosu na prostu formulaciju tablete. Za mikrokapsuliranje aktivnih tvari primjenjuju se različite metode. U procesu mikrokapsuliranja acetaminofena, aktivna tvar se suspendira u vodi uz kontinuirano miješanje. Za oblaganje se koristi etilceluloza, koja se otapa u cikloheksanu.

Pripravljene otopine se miješaju uz zagrijavanje i konstantno miješanje. Kako se cikloheksan isparava zbog temperature, čestice acetaminofena postepeno se oblažu etilcelulozom.

Mikrokapsulirani acetaminofen oslobađa se polako jer etilceluloza, koja nije topiva u vodi, djeluje kao barijera koja usporava difuziju lijeka iz mikrokapsula.

Brzina oslobađanja ovisi o količini etilceluloze u ovojnici koja okružuje čestice acetaminofena. Mikrokapsuliranjem se također smanjuje gorki okus aktivne supstance. Izrada mikrokapsula nije dovoljno standardiziran postupak za proizvodnju reproducibilnih šarži priprema i često je potrebno miješanje različitih mikrokapsula radi postizanja potrebne brzine otapanja. (2)

Oblaganje u farmaceutskoj industriji / Coating in the pharmaceutical industry

Postoji nekoliko razloga za upotrebu oblaganja u farmaceutskoj industriji, koji se mogu svrstati u tri glavne kategorije: terapijske, tehnološke i marketinške.

Terapijski razlozi odnose se na učinke aktivnih tvari, dok tehnološki faktori uglavnom obuhvaćaju uvjete skladištenja i transporta tableta. S druge strane, marketinški razlozi usmjereni su na brendiranje proizvoda i povezani su s psihološkim aspektima prodaje i promocije.

Tablete se, dakle, oblažu zbog:

- zaštite lijeka od vanjskih utjecaja (vlaga, svjetlost, kisik iz zraka),
- poboljšanja stabilnosti proizvoda,
- maskiranja neugodnog okusa i mirisa,
- lakšeg gutanja tablete,
- identifikacije proizvoda, osiguravajući površinu za nanošenje tiskanih oznaka (ili nanošenjem obloge u boji) u cilju lakšeg prepoznavanja i razlikovanja proizvoda tijekom proizvodnje, distribucije i primjene,
- poboljšanja izgleda proizvoda i bolje prihvaćenosti lijeka od strane pacijenta, što se odnosi na ljepši izgled i boju tablete, glatkoću i sjaj, te ukupnu promjenu percepcije proizvoda,
- poboljšanje mehaničkog integriteta proizvoda – obložene tablete su u pravilu otpornije na mehaničku manipulaciju od neobloženih tableta (pakiranje, transport),
- smanjenja rizika interakcije između inkompatibilnih komponenti u istom proizvodu,
- kontrole mjesta i brzine oslobađanja lijeka. (4,5)

Nekoliko se postupaka oblaganja primjenjuje u farmaceutskoj industriji: oblaganje šećerom, film oblaganje i nanošenje ovojnice pod visokim pritiskom. (6) Dražiranje, ili oblaganje šećerom, je postupak u kojem se tabletne jezgre oblažu slojem šećera. Ovaj proces ima za cilj zaštitu tablete, prikrivanje neugodnog okusa i poboljšanje njenog izgleda.

Sloj nastao dražiranjem brzo se otapa u vodi nakon konzumiranja. Međutim, nedostatak ovog postupka je to što može stvoriti vrlo debelu ovojnicu koja povećava masu tablete za čak 50%, što utiče na njezinu veličinu, a samim time i na troškove transporta.

Oznake na tim tabletama obično se nanose tiskanjem, a cijeli proces je dugotrajan i zahtijeva više faza proizvodnje.

S druge strane, film oblaganje podrazumijeva nanošenje tankog sloja polimera na površinu tablete, pri čemu se stvara sloj debljine od 5 do 50 μm , što povećava masu tablete za 2 do 5%. Ovaj postupak se provodi u jednoj fazi, koristeći samo jednu vrstu opreme.

Kvaliteta nastalog filma ovisi o:

- brzini miješanje čestica,
- vremenu oblaganja,
- brzini doziranja filma za oblaganje,
- koncentraciji otopine,
- viskoznosti otopine,
- veličini kapi koje nastaju raspršivanjem filma za oblaganje.

Postupak oblaganja pod visokim pritiskom se odnosi na nanošenje obloge od suhog praha na tabletu jezgrom primjenom visokog pritiska. Moguće je ugravirati oznake na nastalu ovojnicu, što nije uobičajeno za šećerne ili film ovojnice. (7)

Investicija u opremu za komprimiranje je visoka, a osnovna prednost nanošenja obloge pod visokim pritiskom, je u tome što postupak ne uključuje upotrebu otapala. Shodno sve strožim propisima, vezanim uz zaštitu okoliša, nastoji se smanjiti upotrebu organskih otapala koja ga onečišćuju. Pored toga, izbjegavanjem upotrebe organskih otapala smanjuju se troškovi sustava za obradu otpadnih tokova. (8)

Oblaganje filmom / Film coating

Filmski premaz predstavlja uobičajeni korak u proizvodnji tableta, koji može unaprijediti njihov izgled, poboljšati organoleptička svojstva ili olakšati njihovo gutanje. Dodatno, funkcionalni filmski premazi mogu se primijeniti kao dio strategije za stabilizaciju proizvoda, kao i za kontrolu ili odgodu oslobađanja aktivne tvari.

Filmski sloj, zajedno s oblikom i veličinom tablete, definira izgled proizvoda. Istaknute boje i oblici mogu biti važni aspekti imidža marke. Boja također pomaže pacijentu da razlikuje različite lijekove i važan je aspekt usklađenosti. Pacijenti su osjetljiviji kada boja odgovara terapijskoj upotrebi, npr. plava je umirujuća boja i može biti korisna u lijekovima za spavanje. (9)

Polimer je glavni sastojak sredstva za filmsko oblaganje. Obično se koriste esteri celuloze, akrilni polimeri ili kopolimeri. Među najčešće korištenim su hidroksipropilceluloza (HPC), metilceluloza (MC), etilceluloza (EC), hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) i sintetski polimetakrilati.

S obzirom na to da polimer čini najveći dio smjese koja formira oblogu, njegova svojstva u velikoj mjeri određuju karakteristike obloge. Stoga je poželjno da odabrani polimer, uz odgovarajuću topljivost, viskoznost i permeabilnost, posjeduje i dobra mehanička svojstva.

U nekim slučajevima, kako bi se poboljšala svojstva obloge, koristi se mješavina dva ili više polimera. Ovakva kombinacija može omogućiti optimalnu kontrolu permeabilnosti premaza, što je važno za zaštitu jezgre tablete od vanjskih utjecaja poput vlage ili svjetlosti.

Međutim, obloga mora imati odgovarajuća mehanička svojstva – trebala bi biti dovoljno čvrsta da izdrži mehaničke udarce tijekom proizvodnje i transporta, ali i dovoljno fleksibilna da se ne razbije ili ne ošteti tijekom gutanja. Također, filmska obloga mora biti sjajna, glatka i neprozirna, kako bi bila estetski prihvatljiva i lako prepoznatljiva korisnicima.

Plastifikatori, koji su tvari niske molekulske mase, mogu poboljšati mehanička svojstva obloge tako što prodiru u makromolekulske strukturu polimera, čineći ga fleksibilnijim i elastičnijim.

Ova modifikacija nije moguća za polimere s većom kristalnošću, jer molekule plastifikatora ne mogu ući u njihovu strukturu.

Kombinovanjem različitih polimera može se smanjiti temperatura staklastog prijelaza, što omogućava krutim polimernim materijalima da postanu elastičniji. Na taj način se postiže glatka obloga umjesto krhke i staklaste strukture koja lako puca. Ovisno o vrsti polimera, plastifikatori mogu biti tvari poput propilenglikola, glicerola, polietilenglikola, dietilftalata, ricinusovog ulja i drugih.

Pri odabiru plastifikatora treba obratiti pažnju na hlapivost: ukoliko je ona visoka, oslobađanjem plastifikatora iz strukture ovojnice narušavaju se njena zaštitna svojstva. (10) Obojenje filma proizilazi od dodanih boja i pigmenata.

Osim što pružaju estetske prednosti, obojene ovojnice također štite aktivne tvari od utjecaja svjetlosti. Boje koje se koriste u oblogama obično su vodotopive, dok pigmenti nisu topljivi u vodi.

Bijeli pigmenti poput titanijevog dioksida i talka daju osnovnu bijelu boju ovojnicu, a talk dodatno sprječava lijepljenje tableta tijekom procesa oblaganja. Za obojanje se često koriste različiti oksidi i FDGC lakovi (netopljiva bojila koja su odobrena za upotrebu u farmaceutskoj industriji).

Surfaktanti, ili površinski aktivne tvari, smanjuju površinsku napetost, što olakšava prijanjanje obloge uz tabletnu jezgru. Ponekad se dodaju kako bi se spriječilo pjenjenje tijekom pripreme otopine za oblaganje.

Smjesa sastojaka koja se koristi za proizvodnju filmske obloge može se otopiti ili dispergirati u vodi ili organskim otapalima, poput alkohola, ketona ili estera.

Prednost organskih otapala je brže isparavanje: za sušenje vodene disperzije potrebna je tri puta veća količina topline. Međutim, toksičnost, zapaljivost i eksplozivnost organskih otapala te mogući utjecaj na sam proizvod čine ih lošijim izborom. (11)

Boja tableta također je povezana s percepcijama okusa (12) ružičasta se smatra slađom od crvene, dok se žuta smatra slanom bez obzira na stvarne komponente pripravka. (13)

Mnogi stariji pacijenti se trude gutati čvrste oralne oblike doziranja - stanje koje se naziva disfagija. Gutanje može biti olakšano i dizajnom tableta (malim, u obliku kapke) i prisutnošću folije. (14)

Američka FDA pokazala je da odsutnost filmske prevlake može ili smanjiti ili ograničiti pokretljivost tableta u usporedbi s obloženom tabletom iste veličine i oblika. (15)

Aktivni farmaceutski sastojci (API-i) obično imaju gorak okus, što može predstavljati značajan izazov u razvoju oralnih tekućina ili suspenzija, osobito za pedijatrijske pacijente.

Za tablete koje se uzimaju oralno, ovo predstavlja manji problem jer se može riješiti primjenom jednostavnog vodenog filmskog omotača.

Prevlaka djeluje kao fizička barijera između usne šupljine i API, a oblik doziranja obično se proguta u cjelini, što smanjuje mogućnost da solubilizirani lijek bude prisutan u ustima. Međutim, za oblike doziranja koji se ne gutaju u cjelini, npr. tablete za žvakanje, možda će

biti potrebno više pristupačnih slojeva za oblaganje filmom, koji mogu uključivati oblaganje granula kao i jezgre tableta. (16)

Glavna svrha dizajna je spriječiti otapanje u usnoj šupljini, bez utjecaja na brzo otapanje u želucu, čime se osigurava nepromijenjena bioraspoloživost. Enteričko oblaganje nije samo još jedna metoda nanošenja obloge, već specifičan postupak oblaganja koji se primjenjuje iz terapijskih razloga koje smo prethodno spomenuli.

Tabletnu jezgru potrebno je zaštititi od agresivnih uvjeta u želucu kako bi se osigurala kontrola dostave lijeka do crijeva, uz kontrolirano i odgođeno otpuštanje. Enteričko oblaganje sprječava degradaciju osjetljivih aktivnih sastojaka i iritaciju želuca. Ovisno o sastavu jezgre tablete i željenoj brzini otpuštanja, obloga se može nanositi u jednom ili dva sloja.

Klasično enteričko oblaganje koristi polimerni premaz osjetljiv na pH, kako bi se odgodilo oslobađanje određenih lijekova.

Ova metoda koristi se za zaštitu proizvoda od kiselog okruženja u želucu, kao što je slučaj s inhibitorima protonске pumpe, ili za zaštitu želuca od oštećenja prouzrokovanih rutinskom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova poput aspirina. Polimeri otporni na kiselinu, poput Eudragita L, Kollicoat D i Kollicoat DP, najčešće se koriste za sprečavanje otpuštanja pri pH 1,2, a postaju topivi pri pH iznad 5,5, čime omogućuju oslobađanje lijeka u tankom crijevu.

Neki proizvodi s odgođenim oslobađanjem, poput 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA), mogu biti sistemski toksični, pa se koriste za lokalno liječenje iritabilnih bolesti crijeva, posebno u debelom crijevu.

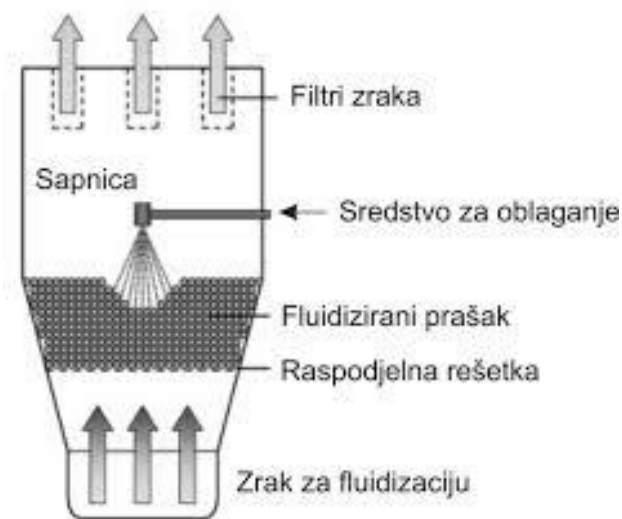
Cilj dizajna ovih proizvoda je odgoditi oslobađanje do trenutka kada lijek dosegne debelo crijevo, a to se postiže korištenjem polimera koji se otpuštaju pri pH iznad 7, kao što su Eudragit S, Eudragit FS i drugi odgovarajući polimeri.

Neki proizvodi koriste oba pristupa, pri čemu se prvi sloj otapa u tankom crijevu ($> \text{pH } 5,5$), oslobađajući dio proizvoda, a drugi sloj se otapa u debelom crijevu ($> \text{pH } 7$). To se može postići upotrebom višeslojnih slojeva ili dobivanja dviju različitih obloženih granula. (17)

Oblaganje s gornjim raspršivanjem / Top-spray coating

U pedesetim godinama prošlog vijeka, proces oblaganja tableta i drugih farmaceutskih čestica vršio se u tzv. top-spray granulatorima, pri

čemu je raspršivač bio smješten na vrhu komore za oblaganje. Jedan od glavnih nedostataka ove metode je neujednačeno nanošenje obloge, jer samo manji broj čestica iz cijelog fluidiziranog sloja dolazi u kontakt s raspršenom otopinom u svakom pojedinom ciklusu. Zbog toga je ukupna efikasnost oblaganja relativno niska. Ključni faktori koji utiču na kvalitet formirane obloge uključuju procesna svojstva, tlak zraka koji se koristi za raspršivanje, te brzinu doziranja otopine ili suspenzije.



Slika 2. Šematski prikaz oblaganja s gornjim raspršivanjem (17)

Tehnika gornjeg raspršivanja djeluje na sličan način kao sušenje u fluidiziranom sloju. (slika 2) Ulazni zrak održava čestice u stanju fluidizacije, dok dvofluidni raspršivač raspršuje otopinu ili suspenziju sredstva za oblaganje i usmjerava je prema nasumično pokrenutom sloju čestica.

Nakon što prođu kroz zonu oblaganja, čestice se kreću prema ekspanzijskoj komori, a zatim se vraćaju u glavni fluidizacijski sloj, gdje se proces kontinuirano ponavlja.

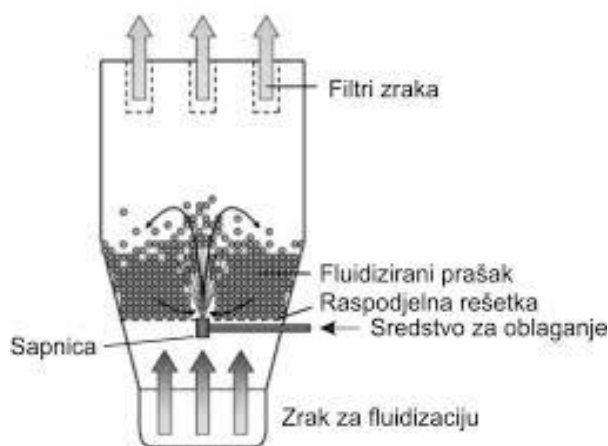
Ova metoda se najčešće primjenjuje za oblaganje čestica veličine najmanje 100 μm . Međutim, postoji nekoliko ograničenja koja mogu uticati na konačnu kvalitetu obloge.

Na primjer, nije moguće precizno kontrolisati udaljenost koju kapljice prijeđu prije nego što dođu u kontakt s površinom čestica jezgra, što može uzrokovati neujednačenost premaza.

Osim toga, jedan od izazova je i isparavanje otapala tokom procesa, što može otežati regulaciju debljine i svojstava obloge. Iako se metoda gornjeg raspršivanja koristi zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti i mogućnosti obrade velikih količina materijala, često ne daje zadovoljavajuće rezultate kada su potrebni visok stepen preciznosti i ujednačenosti premaza.

Oblaganje s donjim raspršivanjem / Bottom-spray coating

Tijekom šezdesetih godina prošlog stoljeća, razvijena je opcija inspirirana Wursterovim radom. (18) Metoda donjeg raspršivanja (bottom spray) podrazumijeva nanošenje sredstva za oblaganje odozdo, uz prisustvo dodatnog procesnog elementa – cijevi, koja omogućava drugačiji i recirkulirajući tok tvari unutar sistema (slika 30). Ovaj postupak povećava učestalost sudara između kapljica sredstva za oblaganje i čestica jezgre, čime se postiže veća efikasnost oblaganja uz sporiji proces sušenja. Ova tehnika se primjenjuje za oblaganje čestica čiji je minimalni promjer 100 μm .



Slika 3. Šematski prikaz konvencionalnog oblaganja s donjim raspršivanjem (17)

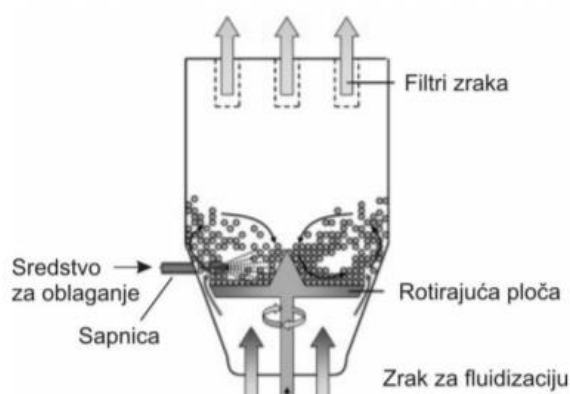
Čestice se zadržavaju u zoni oblaganja nekoliko sekundi, slično kao i kod oblaganja gornjim raspršivanjem. Ovim načinom doziranja lakše je postići željenu fizičku strukturu procesa u odnosu na prethodno spomenutu metodu. Budući da je udaljenost koju kapljice prelaze prije nego što dođu u kontakt s česticama koje se oblažu (jezgra oblaganja) vrlo kratka, isparavanje otapala gotovo je u potpunosti spriječeno.

Kapljice sredstva za oblaganje ravnomjerno se raspoređuju po površini jezgre, formirajući tanak sloj s izvrsnim fizikalnim svojstvima. Ipak, istraživanja pokazuju da i ovaj postupak ima određene nedostatke.

Naime, čestice obložene donjim raspršivanjem često imaju neujednačenu debljinu filma. Ova metoda oblaganja u fluidiziranom sloju posebno je učinkovita za veće čestice, dok kod manjih postoji povećan rizik od aglomeracije zbog visoke koncentracije vlažnih čestica.

Oblaganje u rotacijskom fluidiziranom sloju / Coating in a rotary fluidized bed

Upotreba centrifugalne sile u procesu oblaganja predstavlja relativno nov pristup. Tijekom fluidizacije dolazi do kombinacije triju sila koje omogućuju kretanje čestica po spiralnoj putanji. Centrifugalna sila, generirana rotacijom diska na dnu komore, potiskuje čestice prema stjenkama. Istovremeno, zrak koji ulazi kroz dno komore omogućuje njihovu akceleraciju i podizanje, dok ih gravitacija vraća prema dnu, odnosno prema rotirajućem disku. Raspršivač, smješten neposredno iznad diska i ispod sloja čestica, tangencijalno raspršuje otopinu za oblaganje u odnosu na smjer kretanja čestica. Film nastao ovim postupkom pokazuje kvalitetu usporedivu s onom dobivenom u Wursterovom procesu.

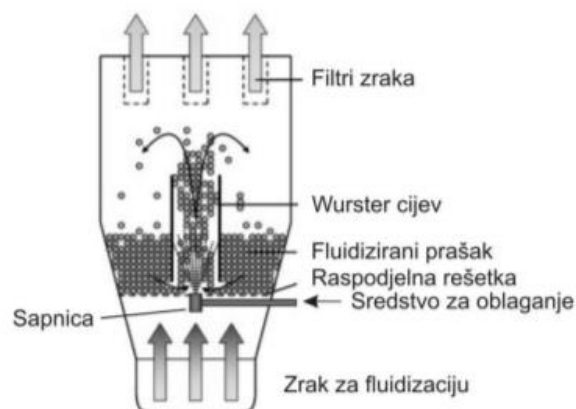


Slika 4. Šematski prikaz oblaganja u rotacijskom fluidiziranom sloju (17)

Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom (Fluidized bed coating using Wurster technology)

Proces oblaganja u fluidiziranom sloju razvio je D.E. Wurster. (17) Po čemu je i cijeli proces dobio naziv „Wursterov proces“. Ovaj uređaj omogućuje jednoliko oblaganje i mikroinkapsulaciju pojedinačnih čestica.

Upravo su Wursterovom tehnologijom oblagane prve komercijalno dostupne filmom obložene tablete. Proizvedene su u laboratoriju Abbott 1954. godine. Daljnji razvoj procesa preuzeo je Mercku postrojenjima u SAD-u i Velikoj Britaniji. (4)



Slika 5. Šematski prikaz oblaganja Wurster tehnologijom (17)

Glavna razlika između konvencionalnog oblaganja u fluidiziranom sloju (slika 4) i Wursterovog procesa (slika 5) leži u načinu kretanja čestica: dok se pri konvencionalnom oblaganju s donjim raspršivanjem čestice kreću nasumično, u Wursterovom procesu one prate unaprijed određenu putanju.

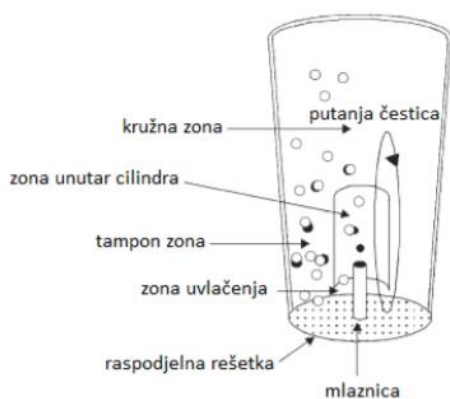
Ovim je osiguran povoljan omjer između vremena izloženosti čestica otopini za oblaganje i vremena sušenja. U procesu oblaganja gornjim raspršivanjem, strujanje čestica povoljno utječe na fizičku sliku procesa mokrog granuliranja.

Međutim, osim željenog oblaganja, mogu se pojaviti i neželjeni fenomeni poput nukleacije, koalescencije i konsolidacije.

Wursterova cijev je dizajnirana na način da čestice prate kružnu putanju, što omogućava da se gotovo isključivo aktivira mehanizam oblaganja.

Ovaj efekt se postiže korištenjem raspodjelne rešetke na dnu procesnog prostora i Wursterove cijevi smještene u središtu tog prostora. Unutrašnjost uređaja za oblaganje s Wursterovom cijevi može se podijeliti u četiri odjeljka:

1. zona uvlačenja ili eruptirajuća zona,
2. zona unutar cilindra,
3. kružna zona i
4. tampon zona (1,19)



Slika 6. Šematski prikaz zona unutar Wursterovog uređaja za oblaganje (10)

- U zoni uvlačenja ili eruptirajućoj zoni, tablete bivaju uvučene u Wursterovu cijev (cilindar). Ovo je područje u kojem tablete dolaze u kontakt s kapljicama otopine za oblaganje iz dvofluidnog raspršivača.
- U drugoj zoni, unutar cilindra, tablete su nošene u struji zraka. U ovom prostoru prevladava proces sušenja.
- Treća, odnosno kružna zona, nalazi se oko Wursterove cijevi; tablete padaju prema dnu komore pod utjecajem gravitacije.

- Četvrta je tampon zona, gdje se čestice postupno skokovito kreću prema eruptirajućoj zoni i proces oblaganja se ponavlja. (20)

Veličina otvora raspodjelne rešetke (slika 6) dizajnirana je tako da su otvori u središtu znatno veći nego na rubovima i okolnim područjima.

Ova raspodjela uzrokuje veći protok zraka i brzinu u središtu, što rezultira time da tablete slijede kružnu putanju. Tablete koje se nađu u zoni s većom brzinom kreću se prema vrhu Wursterove cijevi, a potom padaju u područje niže brzine.

Pod utjecajem gravitacije, čestice padaju prema dnu, a ciklus se ponavlja. Raspršivač, kroz koji se raspršuje otopina za oblaganje, smješten je na dnu zone visoke brzine.

Otopina se isparava dok čestice prolaze kroz Wursterovu cijev, ostavljajući tanak sloj sredstva za oblaganje na njihovoj površini (slika 6). Kretanje čestica u recirkulaciji ponavlja se nekoliko puta dok se ne postigne željeni stupanj obloženosti.

Vrijeme prolaska čestica kroz sve četiri zone može se prilagoditi promjenom razmaka između Wursterove cijevi i raspodjelne rešetke.

Wursterova cijev smanjuje brzinu protoka zraka, omogućavajući česticama da se vrate u zonu oblaganja. Osim toga, ona sprječava međusobno povezivanje čestica, čime se smanjuje mogućnost aglomeracije. Također, uz poboljšanje procesa usmjerenog na putanju čestica, Wursterova cijev utječe na oblikovanje područja u kojem se raspršuju sitne kapljice otopine.

Višerazinski pristup procesu oblaganja u fluidiziranom sloju / Multilevel approach to the fluidized bed coating process

Korisno je kompleksan proces oblaganja u fluidiziranom sloju promatrati višerazinskim pristupom. Makrorazina procesa oblaganja sagledava sadržani fenomen kao kontinuirano nanošenje kapljica otopine za oblaganja masu čvrstog supstrata, popraćeno sušenjem nastale obloge u struji toplog zraka.

Ovo istraživanje usmjereno je prema događajima koji se odvijaju na mezorazini procesa oblaganja. Mezorazina podrazumijeva studij fenomenologije prijenosa tvari između tableta i kapljica odnosno mehanizme kojima se kapljica deponira na česticu i kako isparava. Mikrorazina procesa bavi se teorijama formiranja filma iz vodene otopine i promjenama u položaju polimernih lanaca, do kojih dolazi uslijed isparavanja otapala. (7)

Raspršivanje otopine za oblaganje / Spraying of the coating solution

Uređaji dostupni na tržištu omogućuju upotrebu centrifugalne, tlačne, kinetičke ili ultrazvučne energije te vibracija za stvaranje raspršenja. Fino raspršenje otopine je, srećom, lako postići, premda su fenomeni objedinjeni u procesu raspršivanja kompleksni i stoga nisu u potpunosti shvatljivi. (21)

Za raspršivanje otopine pri oblaganju u fluidiziranom sloju koriste se dvofluidni ili tlačni raspršivači. Otopina se usmjerava u raspršivač pod niskim pritiskom, gdje se razdvaja na sitne kapljice koje zatim, pod visokim pritiskom, izlaze iz raspršivača i ravnomjerno se raspršuju po površini čestica.

Izvedbe dvofluidnih raspršivača mogu biti različite, najčešće se svrstavaju unutar tri osnovne skupine:

- Raspršivač s unutarnjim miješanjem – zrak i kapljevina dolaze u kontakt unutar glave raspršivača;
- Raspršivač s vanjskim miješanjem – kontakt dvaju fluida ostvaruje se izvan otvora raspršivača;
- Pneumatski raspršivač s rotirajućom glavom – kontakt fluida se ostvaruje na obodu rotirajuće glave. (8)

Dvofluidni raspršivač s vanjskim miješanjem / Two-fluid atomizer with external mixing

U jednostavnijim verzijama tih raspršivača obje faze izlaze aksijalno. Zrak za raspršivanje struji u koncentričnom prstenu oko središnje cijevi, kroz koju kapljevina prolazi uz vanjsko miješanje.

U zoni miješanja (L_{mix}) koja se nalazi izvan otvora raspršivača, dolazi do miješanja otopine i zraka.

Ova zona miješanja je vrlo kratka, obično odgovara dužini nekoliko otvora raspršivača. Kako otopina izlazi iz raspršivača, zrak ubrzava kapljice koje nastaju. Povećanje protoka kapljevine i zraka uzrokuje porast relativne brzine strujanja za istu veličinu kapljica.

Ako je protok kapljevine značajno manji od protoka zraka, kapljice usvajaju brzinu strujanja zraka, dok u slučaju većih protoka kapljevine one poprimaju odgovarajuću brzinu (v_d) strujanja pri kraju zone miješanja (jednačina 1):

$$v_d = \frac{v_{zrak}}{\left(1 + \frac{\dot{M}_{otop.}}{\dot{M}_{zrak}}\right)}$$

Primarna svrha raspršivanja kapljica je drastično povećanje njihove površine, što rezultira ubrzanim isparavanjem. U specifičnim uvjetima, učinkovitost ovog procesa doseže svoj maksimum.

Najmanje kapljice nastaju onda kada

$$\dot{M}_{otop.}/\dot{M}_{zrak} \rightarrow 0$$

Isparavanje otapala (sušenje) / Solvent evaporation (drying)

Vjerojatnost sudara je funkcija udaljenosti tablete od otvora raspršivača i njenog položaja u odnosu na druge tablete. U krajnjem slučaju, otapalo ispari za vrijeme puta od otvora raspršivača do površine tablete, te sudar nikako ne može biti uspješan. Usporedno napredovanju procesa sušenja raste viskoznost kapljica, a time i njihov otpor razlijevanju. (10)

Međutim, period širenja je puno kraći u odnosu na period sušenja, te je učinak sušenja na najveći promjer razlijevanja kapljice zanemariv. Isparavanje, dakle, uzima maha u periodu pomicanja kontaktne linije – usporava skupljanje kapljice i pospješuje prijanjanje. (23)

Previsoka temperatura uzrokuje prerano sušenje kapljica otopine za oblaganje, te se one odbijaju pri kontaktu s površinom tablete (nije ostvareno povećanje mase obloge). (7)

Kada tableta napusti zonu unutar Wursterove cijevi, njezina brzina naglo opada. U tom trenutku, dok je još djelomično obložena, mora biti potpuno neljepljiva prilikom pada na dno komore. Ključna stavka u ovom procesu je vrijeme potrebno za sušenje obloge tijekom svakog ciklusa. Tijekom sušenja, čestice se moraju držati odvojene, jer visoka koncentracija čestica i slabe inercijske sile mogu uzrokovati njihovo sparivanje.

Brzo sušenje sloja otopine od amorfnih polimera izaziva naglu promjenu viskoznosti, a pod povoljnim uvjetima može doći do staklastog prijelaza, što sprječava ljepljivost.

Budući da su kapljice elementi koji sačinjavaju konačni sloj obloge, vrlo je važna upravo mogućnost kontrole mehanizma depozicije kapljica, te kinetika sušenja pri sudaru s površinom: putem mehanizma depozicije i kinetike sušenja moguće je postići kontroliranu morfologiju sloja obloge. (7)

Upravo je složenost međusobne ovisnosti procesa prijanjanja, sušenja i močenja (razlijevanja kapljice) glavni razlog zbog kojeg se učinkovitost prijanjanja pri određenim uvjetima i dalje određuje eksperimentalno. (10)

Zaključak / Conclusion

Ovo istraživanje predstavlja optimiziranje procesa, te se temelji na varijaciji procesnih parametara, a provodi se s ciljem određivanja uslova u kojima se postiže najbolja kvaliteta obloge.

Optimiziranje u kojem je baza formulacija je više istraženo u odnosu na optimiziranje temeljeno na procesnim uvjetima.

Posljedica nerazumijevanja mehanizama, koji stoje iza formiranja obloge je prije svega heuristički pristup optimiranju. Veliki broj promjenljivih veličina u ovom pristupu zahtijeva nemali broj pokušaja i dosta vremena.

Konačan proizvod je, gotovo u svim slučajevima, pravi indikator kvalitete. Iz testiranja proizvoda se najčešće ne može zaključiti da li je kvaliteta nastale obloge nepodobna kao ni konkretan uzrok unutar procesa koji je do toga doveo.

Predvidljivost je u farmaceutskoj industriji osobito poželjna zbog toga što je u ranim fazama razvoja raspoloživost aktivne komponente ograničena, te što je unaprijed određeno vremensko razdoblje za razvoj pojedinog proizvoda.

Unatoč čestoj primjeni oblaganja u fluidiziranom sloju, i dalje predstavlja veliki izazov precizno definiranje granica procesa koje balansiraju između zaustavljanja preranog sušenja kapljica sredstva za oblaganje (prije nego dođu u kontakt s površinom) i sprječavanja prekomjernog vlaženja površine.

Kada se ovi uvjeti zadovolje, moguće je kontrolirati ujednačenost obloge i morfologiju filma.

Parametri koji se koriste za opis kvaliteta nastale obloge su: učinkovitost oblaganja, intra-tablet uniformity - ujednačenost filma na jednoj tableti, ocjena kvalitete obloge – ujednačenost filma, inter-tablet uniformity (faktor varijabilnosti ujednačenosti filma u kolektivu među pojedinim tabletama), mehanička otpornost obloge i estetske karakteristike (boja, sjaj, glatkoća).

Može se zaključiti da optimizacija procesa oblaganja u fluidiziranom sloju, temeljena na preciznoj kontroli parametara procesa, može značajno povećati kvalitetu obloge uključujući ujednačenost filma, mehaničku otpornost, estetiku i uniformnost u kolektivu.

Literatura / References

1. Turton, R. (2008). Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms, *Powder Technol.* 181. 186–194.
2. Arifin, D.Y., Lee, L.Y., Wang, C.H. (2006). Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews.* 58. 1274-1325.
3. Ali, A.A., Sayed, O.M. (2013). Development and characterization of ketorolac tromethamine osmotic pump tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 23. 275-281.
4. Pranjić, J. (2013). Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom (diplomski rad). Sveučilište u Zagrebu. FKIT. Zagreb.
5. Suzzi, D., Radl, S., Khinast, J.G. (2010). Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality, *Chem. Eng. Sci.* 65. 5699–5715.

6. Rujivipat, S. (2010). Novel formulation and processing aspects for compression-coated tablets and for the compression of polymer-coated multiparticulates. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Naturwissenschaften eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin.
7. Laksmana, F.L. (2010). Functional Encapsulation of Small Particles: Quantification and Control of the Morphology of the Coating Layers. University of Groningen, Faculty of Mathematics and Natural Sciences. Groningen.
8. Sundy, E., Danckwerts, M.P. (2004). A novel compression-coated doughnut-shaped tablet design for zero-order sustained release. *Eur.J.Pharm.Sci.* 22(5). 477–485.
9. Color Matters: The color of medications. <https://www.colormatters.com/color-symbolism/the-color-of-medications> . Accessed on 09 September 2017.
10. Werner, S.R.L., Jones, J.R., Paterson, A.H.J., Archer, R.H., Pearce, D.L. (2007). Air-suspension coating in the food industry: Part II —micro-level process approach, *Powder Technol.* 171. 34–45.
11. Bokulić, M. (2014). Učinkovito oblaganje tableta u fluidiziranom sloju promjenom uvjeta provedbe procesa i svojstava materijala. Sveučilište u Zagrebu. FKIT. Zagreb.
12. Delwiche, J. (2004). The impact of perceptual interactions on perceived flavor. *Food Qual. Prefer.* 15. 137–146.
13. Srivastava, R.K., More, A.T. (2010). Some aesthetic considerations for over the-counter (OTC) pharmaceutical products. *Int J Biotechnol.* 11. 267–283.
14. Liu, F., Ranmal, S.L., Batchelor, H.K., Orlu-Gul, M., Ernest, T.B., Thomas, I.W., Flanagan, T., Tuleu, C. (2014). Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. *Drugs.* 74. 1871–1889.
15. FDA. (2015). Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) June.
16. Sohi, H., Sultana, Y., Khar, R.K. (2004). Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. *Drug Dev Ind Pharm.* 30(5). 429–448.
17. Park, H.J., Jung, H.J., Ho, M.J., Lee, D.R., Cho, H.R., Choi, Y.S., Jun, J., Son, M., Kang, M.J. (2017). Colon-targeted delivery of solubilized bisacodyl by doubly enteric coated multiple-unit tablet. *Eur J Pharm Sci.* 102. 172–179.
18. Wurster, D.C. (1950). Air-suspension technique of coating drug particles –a preliminary report. *J. Am. Pharm. Assoc.* 48(8). 451–456.
19. Karlsson, S., Rasmuson, A., Niklasson Björn, I., Schantz, S. (2011). Characterization and mathematical modelling of single fluidised particle coating. *Powder Technol.* 207. 245–256.
20. Tzika, M., Alexandridou, S., Kiparissides, C. (2003). Evaluation of morphological and release characteristics of coated fertilizer granules produced in a Wurster fluidized bed. *Powder Technol.* 132. 16–24.
21. Dybdahl Hede, P., Bach, P., Jensen, A.D. (2008). Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review. *Chem. Eng. Sci.* 63. 3821–3842.
22. Cheng, X.X., Turton, R. (2000). The Prediction of variability occurring in fluidized bed coating equipment. II. The role of nonuniform particle coverage as particles pass through the spray zone, *Pharm.Dev.Technol.* 5(3). 323–332.
23. Khoufech, A., Benali, M., Saleh, K. (2015). Influence of Liquid Formulation and Impact Conditions on the Coating of Hydrophobic Surfaces. *Powder Technol.* 270. 599–611