



**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ**



Krajowy Naukowy
Ośrodek Wiodący

Przemysław Skoczeń

**Badania nad rozwiązaniem problemu ograniczonej
stabilności fizykochemicznej tabletek zwykłych na bazie
celulozy mikrokrystalicznej**

Praca wykonana
w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
i przedstawiona
Radzie Wydziału Farmaceutycznego z OML
w celu uzyskania stopnia
doktora nauk farmaceutycznych

Kierownik Katedry i promotor pracy:
prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Gdańsk 2016

Część doświadczalna pracy została wykonana w laboratoriach Departamentu Badań i Rozwoju Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S. A. w Starogardzie Gdańskim.

Składam podziękowania mojemu Promotorowi Prof. dr hab. n. farm. Wiesławowi Sawickiemu za opiekę naukową oraz cenne rady i wskazówki merytoryczne.

*Monice i Marysi,
za motywację i wsparcie...*

Spis treści

I.	WSTĘP	6
	Tabletkowanie bezpośrednie	6
	Klasyfikacja substancji wypełniająco-wiążących	9
	Zsypywalność masy tabletkowej oraz metody jej oceny	11
	Kształt i wielkość ziaren masy tabletkowej oraz ich wpływ na zsypywalność i prasowalność masy tabletkowej	15
	Celuloza mikrokrystaliczna	18
II.	CEL PRACY	23
III.	CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	24
1.	Odczynniki, materiały i aparatura	24
	• Odczynniki i materiały	24
	• Aparatura	25
2.	Ocena wpływu wielkości ziaren celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych	26
	• Przygotowanie mas tabletkowych placebo	26
	• Kompresja mas tabletkowych placebo oraz ocena właściwości fizycznych tabletek	26
	• Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	28
	• Przygotowanie mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy	31
	• Kompresja mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy oraz ocena właściwości fizycznych tabletek	32
	• Ocena właściwości fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	33
3.	Ocena wpływu dodatku substancji wiążących na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych	35
	• Przygotowanie mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji wiążących	35
	• Kompresja mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji wiążących oraz ocena właściwości fizycznych tabletek	35
	• Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo z dodatkiem substancji wiążących po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	36
4.	Ocena wpływu dodatku substancji adsorbujących wodę na stabilność właściwości fizycznych tabletek niepowlekanych placebo	38
	• Przygotowanie mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę	38
	• Kompresja mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę oraz ocena właściwości fizycznych tabletek	38

• Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza.....	39
5. Modyfikacja celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodatek substancji hydrofobowych.....	41
• Modyfikacja metodą I – sucha granulacja (brykietowanie) mieszanin celulozy mikrokrystalicznej i składników hydrofobowych	41
• Modyfikacja metodą II – strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodanie antyrozpuszczalnika.....	42
• Badanie zwilżalności laboratoryjnie zmodyfikowanych celuloz mikrokrystalicznych	43
• Badanie właściwości sorpcyjnych wybranych laboratoryjnych modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej	51
• Kompresja celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I oraz ocena właściwości fizycznych tabletek.....	52
• Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	54
• Kompresja celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II oraz ocena właściwości fizycznych tabletek.....	57
• Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	59
6. Ocena wpływu zastosowania wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy.....	63
• Przygotowanie mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej MCC	63
• Kompresja mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej oraz ocena właściwości fizycznych tabletek.....	63
• Ocena właściwości fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza	64
7. Ocena przydatności zaproponowanej metody modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej w warunkach przemysłowych	66
• Badanie pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej metodą chromatografii gazowej	66
• Ocena zastosowania wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej w warunkach półtechnicznych – próby tabletkowania w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A.	68

•	Badanie dostępności farmaceutycznej z tabletek sporządzonych na bazie wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokryształicznej.....	71
•	Badania trwałości tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy w warunkach „przyśpieszonych” oraz „długoterminowych”	74
•	Ocena przydatności wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokryształicznej w procesie otrzymywania tabletek powlekanych	76
IV.	OMÓWIENIE WYNIKÓW	79
V.	WNIOSKI	109
VI.	STRESZCZENIE.....	111
VII.	SUMMARY.....	113
VIII.	PIŚMIENNICTWO	115

I. WSTĘP

Tabletkowanie bezpośrednie

Tabletkowanie bezpośrednie jest metodą powszechnie stosowaną w przemyśle farmaceutycznym. W porównaniu do wytwarzania tabletek z etapem granulacji jest to proces znacznie bardziej opłacalny ze względu na krótszy czas trwania, mniejszą ilość niezbędnych urządzeń produkcyjnych, zużywających mniejsze ilości energii [1]. W przemyśle farmaceutycznym jednak znacznie ważniejszy niż ekonomiczny jest aspekt jakościowy, a również z tego punktu widzenia tabletkowanie bezpośrednie jest procesem preferencyjnym. W tabeli 1 przedstawiono porównanie ilości etapów jednostkowych w procesach tabletkowania bezpośredniego oraz z zastosowaniem granulacji. W tabletkowaniu bezpośrednim, ze względu na mniejszą ilość operacji jednostkowych, znacznie prostsza jest kontrola krytycznych dla jakości produktu końcowego parametrów procesowych. Łatwiejsze jest też osiągnięcie powtarzalności procesu oraz płynne przejście na większą skalę produkcyjną. Otrzymywane tabletki charakteryzują się lepszymi parametrami fizycznymi, krótszymi czasami rozpadu, a profile dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych są najczęściej bardziej powtarzalne [2]. Jest to spowodowane faktem, że tabletki otrzymane w procesie kompresji bezpośredniej ulegają rozpadowi nie na aglomeraty ziaren, a na pojedyncze cząstki, przez co powierzchnia uwalniania jest większa [1].

Tabela 1: Etapy jednostkowe otrzymywania tabletek metodą granulacji na mokro na sucho i tabletkowania bezpośredniego [3].

Lp.	GRANULACJA NA MOKRO	GRANULACJA NA SUCHO	TABLETKOWANIE BEZPOŚREDNIE
1.	Mieszanie proszków	Mieszanie proszków	Mieszanie proszków
2.	Zwilżanie lepiszczem	-	-
3.	Granulacja – formowanie granulatu	Kompakcja w urządzeniu ślimakowym lub obrotowym	-
4.	-	Mielenie uzyskanego kompaktu	-
5.	Suszenie	-	-
6.	Ujednolicenie ziaren	Ujednolicenie ziaren	-
7.	Mieszanie granulatu z substancjami poślizgowymi	Mieszanie granulatu z substancjami poślizgowymi	Mieszanie proszków z substancjami poślizgowymi
8.	Kompresja (tabletkowanie)	Kompresja (tabletkowanie)	Kompresja (tabletkowanie)

W trakcie tabletkowania bezpośredniego, wraz z pominięciem etapu granulacji, eliminowane są czynniki mogące potencjalnie negatywnie wpływać na trwałość substancji leczniczej, np. kontakt z wodą lub innymi rozpuszczalnikami na etapie zwilżania oraz działanie podwyższonej temperatury podczas suszenia [4].

Wciąż rosnące zainteresowanie bezpośrednią metodą otrzymywania tabletek spowodowane jest jednak nie tylko jej zaletami w porównaniu do granulacji mokrej, ale również ze względu na coraz szersze zastosowania narzędzi PAT (ang. *Process Analytical Technology*). PAT określane jest jako zbiór systemów, które poprzez bieżący, bezpośredni pomiar parametrów krytycznych, właściwości półproduktu oraz analizę wydajności poszczególnych operacji cząstkowych zapewniają wymaganą jakość produktu końcowego [5]. PAT wymaga stosowania optymalnych technik analizy chemicznej wbudowanych w proces, strategii sterowania procesem opartych na sprzężeniu zwrotnym, narzędzi do zarządzania informacją oraz optymalizacji całego procesu produkcji [6]. Sterowanie procesem poprzez użycie narzędzi PAT jest znacznie prostsze w przypadku mniejszej ilości operacji jednostkowych.

Procesowi tabletkowania bezpośredniego poddawane są najczęściej związki krystalizujące w układzie regularnym [2] jednakże tylko nieliczne substancje mogą być tabletkowane samodzielnie. Większe znaczenie praktyczne ma bezpośrednia kompresja mieszanin substancji leczniczych z odpowiednimi substancjami pomocniczymi o właściwościach wypełniająco-wiążących (ang. *filler-binder*) [5]. Mogą to być m.in. celuloza mikrokryształiczna oraz inne pochodne celulozy, glukoza, mannitol, laktoza, sorbitol, skrobia modyfikowana lub sole nieorganiczne [2].

W procesie tabletkowania bezpośredniego występuje etap mieszania jednej lub kilku substancji leczniczej z substancjami pomocniczymi, a ze względu na różnice w gęstości cząstek poszczególnych składników masy tabletkowej istnieje ryzyko zjawiska segregacji podczas transportu mieszaniny z mieszalników przez beczki, biny lub leje zasypowe [1]. Ograniczenia wynikające z potencjalnej segregacji są jedną z największych wad procesu tabletkowania bezpośredniego. Pomimo, że na etapie przygotowania (mieszania) uzyskuje się jednolitą masę tabletkową, w trakcie transportu i/lub kompresji może nastąpić rozwarstwienie mieszaniny, a otrzymywane tabletki nie spełnią wymogu specyfikacji w parametrze jednolitości zawartości substancji leczniczej.

Planując formułę przeznaczoną do tabletkowania bezpośredniego należy zatem zwrócić szczególną uwagę na rozkład wielkości cząstek oraz gęstość jej poszczególnych składników, zarówno substancji leczniczych jak i pomocniczych. Jednym ze sposobów pozwalającym na uzyskanie jednolitych mieszanin jest użycie surowców zbliżonych w obu tych parametrach. Najczęściej jest to jednak utrudnione ponieważ wiele substancji

leczniczych stosuje się w formie zmikronizowanej (w celu zwiększenia ich powierzchni właściwej oraz podniesienia szybkości rozpuszczania), a substancje wypełniające-wiążące charakteryzują się najczęściej większymi cząstkami, które mają zagwarantować odpowiednio dobrą zsypywalność mieszaniny. W takich przypadkach konieczne może być zastosowanie etapu mieszania wstępnego (ang. *premixing*), w trakcie którego, pomiędzy cząstkami substancji leczniczej i pomocniczej wytwarza się szereg oddziaływań, np. siły Van der Waalsa, przyciąganie elektrostatyczne lub adsorpcja na powierzchni substancji pomocniczej. Występowanie tych oddziaływań w odpowiednich warunkach pozwala przezwyciężyć oddziaływania grawitacyjne i zapobiega segregacji mieszaniny [1].

W procesie tabletkowania bezpośredniego właściwości substancji pomocniczych w znacznej mierze warunkują poprawny przebieg procesu kompresji, dlatego też wymagania co do ich jakości są bardziej restrykcyjne niż dla ich odpowiedników przeznaczonych np. do granulacji mokrej. Najważniejsze parametry brane pod uwagę w ocenie przydatności poszczególnych substancji wypełniająco-wiążących to [1]:

a) **ściśliwość** (ang. *compactability*)

Odpowiednio wysoka ściśliwość gwarantuje, że prasowana masa pozostaje związana nawet po ustąpieniu siły tabletkowania, bez wystąpienia zjawiska elastycznego odkształcenia (ang. *elastic recovery*).

b) **zsypywalność** (ang. *flowability*)

Odpowiednio wysoka zsypywalność przyczynia się do szybkiego i jednolitego wypełnienia matryc podczas tabletkowania, gwarantując wydajny proces oraz zachowanie jednolitości zawartości substancji leczniczej w poszczególnych jednostkach dawkowania (tabletkach).

c) **zdolność mieszania** (ang. *dilution potential*).

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Wells'a i Langridge'a jest to maksymalna ilość słabo- (bądź w ogóle nie-) ściśliwej substancji leczniczej „B”, którą można połączyć z dobrze ściśliwą substancją pomocniczą „A”, otrzymując tabletki charakteryzujące się odpowiednimi parametrami wytrzymałościowymi [7].

d) **stabilność**

Brak fizycznych i chemicznych zmian podczas procesu wytwarzania oraz w trakcie przechowywania gotowej postaci leku. Niektóre substancje wypełniająco-wiążące są stabilne tylko w określonych warunkach. Przykładem mogą być produkty wytwarzane na bazie niektórych cukrów lub alkoholi cukrowych, które ze względu na silną higroskopijność nie mogą być przechowywane w warunkach wysokiej wilgotności [8].

e) **powtarzalna jakość**

Jakość substancji wypełniająco-wiążącej musi być powtarzalna dla jej poszczególnych serii, ponieważ nawet niewielkie różnice właściwości fizykochemicznych i mechanicznych mogą mieć wpływ na przebieg procesu tabletkowania bezpośredniego.

Powyższa lista nie wyczerpuje wymagań stawianych wzorcowej substancji wypełniająco-wiążącej, jak również żaden ze znanych surowców nie spełnia wszystkich kryteriów jednocześnie. Dlatego też zdarza się, że w celu uzyskania odpowiedniego zachowania podczas tabletkowania bądź zagwarantowania stabilności produktu, stosowane są mieszaniny dwóch (lub rzadziej większej ilości) substancji. Należy jednak pamiętać, że w przypadku użycia mieszaniny można zaobserwować efekt synergizmu bądź antagonizmu wpływu poszczególnych składników na przebieg procesu kompresji oraz parametrów tabletek [9]. Oceny tych interakcji dokonuje się stosując różne modele eksperymentalne [10, 11]. Dodatkowo konieczność spełnienia wszystkich powyższych kryteriów sprawia, że cena substancji wypełniająco-wiążących przeznaczonych do tabletkowania bezpośredniego jest stosunkowo wysoka. Koszty te są jednak bilansowane przez eliminację z procesu wytwarzania czasochłonnych i zużywających duże ilości energii operacji jednostkowych np. granulacji i suszenia [1].

Klasyfikacja substancji wypełniająco-wiążących

W oparciu o różne kryteria istnieje wiele sposobów klasyfikacji substancji pomocniczych wypełniająco-wiążących używanych do tabletkowania bezpośredniego opierające się na różnych kryteriach.

Stosując podział ze względu na rodzaj produktu końcowego można wyodrębnić następujące grupy:

- a. przeznaczone do wytwarzania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej;
- b. przeznaczone do wytwarzania tabletek do połykania;
- c. przeznaczone do wytwarzania tabletek do rozgryzania lub żucia;
- d. przeznaczone do wytwarzania pastylek;
- e. przeznaczone do wytwarzania tabletek o modyfikowanym uwalnianiu.

Użycie kryterium natury chemicznej skutkuje podziałem na:

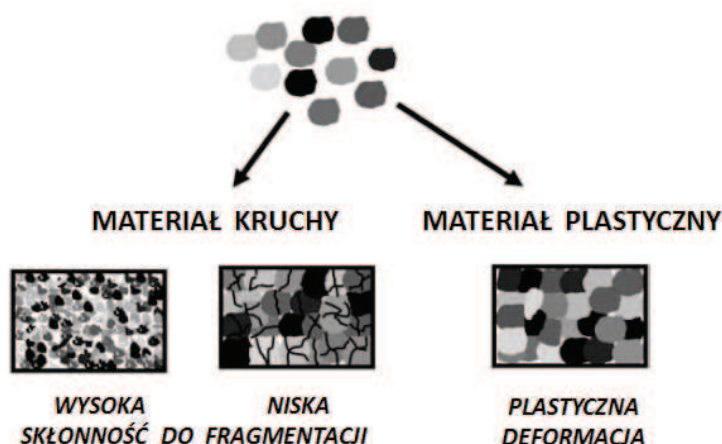
- a. celulozę oraz jej pochodne;
- b. skrobię oraz jej pochodne;
- c. sole wapnia;
- d. alkohole cukrowe (poliole);
- e. cukry i oligosacharydy;
- f. substancje modyfikowane / łączone (ang. *co-processed*).

Podczas procesu tabletkowania, w wyniku działania siły nacisku, dochodzi do deformacji składników masy tabletkowej. Deformacja może być elastyczna, plastyczna lub występować w postaci rozdrobnienia – fragmentacji [12]. W oparciu o zachowanie substancji pomocniczych pod wpływem przyłożonego nacisku opracowano klasyfikację fizykomechaniczną. Jest ona szczególnie przydatna, gdyż pozwala wstępnie przewidzieć interakcję substancji wypełniająco-wiążącej z substancjami smarującymi oraz jej zachowanie w trakcie tabletkowania z dużą szybkością [12].

Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżniono trzy grupy substancji pomocniczych wypełniająco-wiążących:

- a. kruche z wysoką skłonnością do fragmentacji, które ulegają pęknięciu w trakcie fazy przegrupowania już przy niskich siłach kompresji. Drobne fragmenty cząstek po kompresji są losowo rozmieszczone w całej objętości tabletki.
- b. kruche z niską skłonnością do fragmentacji, które ulegają pęknięciu głównie po fazie przegrupowania. Fragmenty cząstek po kompresji są pogrupowane w lokalne agregaty ziaren.
- c. plastyczne, które nie ulegają fragmentacji, a jedynie plastycznemu odkształceniu. Bywają również nazywane materiałami o bardzo niskiej skłonności do fragmentacji.

Na ryc. 1 przedstawiono możliwe formy przegrupowania cząstek proszku pod wpływem kompresji.



Ryc. 1: Formy przegrupowania cząstek podczas kompresji substancji pomocniczych [13].

Dodatek substancji smarującej do masy tabletkowej może spowodować pogorszenie parametrów fizycznych tabletek (obniżenie twardości i/lub wydłużenie czasu rozpadu). Jest to spowodowane powstawaniem hydrofobowej warstwy na powierzchni ziaren masy tabletkowej. Nasilenie tego zjawiska zależy od rodzaju substancji smarującej oraz wypełniająco-wiążącej i jest określane jako wrażliwość na smarowanie (ang. *lubrication sensitivity*). Materiały o wysokiej skłonności do fragmentacji szybko pękają i przemieszczają się pod wpływem przyłożonej siły kompresji. Zmiana wielkości oraz ułożenia cząstek powoduje zniszczenie warstwy substancji smarującej i umożliwia tworzenie wiązań pomiędzy nowo powstałymi, pozbawionymi środka smarującego powierzchniami. W przypadku materiałów o niskiej skłonności do fragmentacji, również następuje pękanie cząstek i przerywanie warstwy substancji smarującej, jednakże przemieszczanie nowo powstałych ziaren jest mniej nasilone. Warstwa hydrofobowa nie jest usuwana tak skutecznie, a wiązania pomiędzy poszczególnymi cząstkami są słabsze. W przypadku substancji plastycznych nie dochodzi do pękania cząstek, a jedynie ich odkształcenia. Warstwa substancji smarującej nie zostaje przerywana, więc oddziaływania między ziarnami (a w efekcie również twardość tabletek) są niższe [1].

Zwiększanie szybkości procesu tabletkowania może powodować obniżanie twardości otrzymywanych tabletek. Materiały plastyczne są znacznie bardziej podatne na ten efekt niż materiały kruche [1].

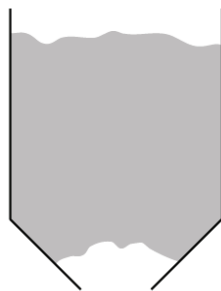
Zsypywalność masy tabletkowej oraz metody jej oceny

Zdolność zsypywania masy tabletkowej (zsypywalność) jest jednym z kluczowych elementów w produkcji tabletek. Warunkuje ona jednolity zasyp matryc tabletkarki, pozwalając na utrzymanie prawidłowej masy pojedynczych tabletek, co z kolei gwarantuje odpowiednią zawartość substancji leczniczej w poszczególnych jednostkach dawkowania – tabletkach [14].

Zsypywalność zależy od wielu czynników takich jak m.in. wielkość i rozkład wielkości, kształt, powierzchnia właściwa, porowatość, zawartość wilgoci czy struktura krystalograficzna ziaren proszku. Nie bez znaczenia są też czynniki zewnętrzne, jak wilgotność względna otoczenia, czy konstrukcja urządzeń (kąt nachylenia ścian leja, średnica otworu). Wibracje i napowietrzanie masy proszków – mogą przyczyniać się do występowania problemów podczas produkcji tabletek [15,16]. Znajomość konstrukcji urządzeń, ich obsługi i warunków w jakich prowadzone są procesy oraz wiedza na temat sypkości surowców w tych warunkach pozwala przewidzieć zachowanie masy tabletkowej podczas produkcji. Jednakże nawet niewielkie zmiany mogą powodować wyraźny spadek

zsypywalności [17]. Przykładowo, wraz ze wzrostem wilgotności względnej powietrza maleje zsypywalność celulozy mikrokrystalicznej (zwłaszcza gdy zawartość wilgoci przekracza 50%) [18].

Ważnymi parametrami fizycznymi wpływającymi na zdolność płynięcia masy tabletkowej są kohezja i adhezja. W przypadku substancji o drobnych, zmikronizowanych cząstkach siły kohezji pomiędzy poszczególnymi ziarnami mogą przewyższać siłę grawitacji, przez co zsypywalność ulega znacznemu pogorszeniu [14]. Zmiany sypkości mogą wynikać m.in. z adhezji cząstek do powierzchni urządzeń i skutkować tworzeniem w binach tzw. „mostków” czyli nieruchomych sklepień [15] (ryc. 2). Występowanie tego zjawiska zmniejsza, a nawet całkowicie zahamowuje dalsze zsypywanie masy tabletkowej, a jego powstawaniu sprzyja elektryczność statyczna, higroskopijność, siły kohezji i adhezji oraz wielkość cząstek [14]. Poprzez dobór odpowiednich substancji pomocniczych i urządzeń można jednak w znacznym stopniu zmniejszyć występowanie „mostków” [19].



Ryc. 2: Efekt „mostka” wynikający z silnego przyciągania ziaren powstający podczas wysypywania się masy tabletkowej z bina [20].

Znanych jest kilka metod opisujących zdolność zsypywania proszków. W oparciu o te metody można wyznaczyć następujące parametry [17]:

- współczynnik Hausnera
- wskaźnik zagęszczalności (indeks Carr’a)
- kąt usypu

Współczynnikiem Hausnera określany jest stosunek gęstości ubijanej do gęstości nasypowej proszku.

$$IH = \frac{V_t}{V_p}$$

gdzie: IH - współczynnik Hausnera
 V_t - gęstość ubijana proszku, [kg/m³]
 V_p - gęstość nasypowa proszku, [kg/m³]

Współczynnik Hausnera (IH) jest wskaźnikiem sypkości proszku wahającym się zwykle między wartością 1,2 dla proszków łatwo zsypywalnych do 1,6 dla proszków spójnych, trudno zsypujących się [21]. Współczynnik Hausnera zależy od wielkości ziaren proszku. Im są one mniejsze tym większa jest jego wartość, a większa wartość IH charakteryzuje większą spójność proszku, która jest z kolei spowodowana wzrostem oddziaływań międzycząsteczkowych [22].

Wskaźnikiem wykorzystywanym również do określania zsypywalności proszku jest wskaźnik zagęszczalności (ang. *compressibility index*, indeks Carra, /CI/) [23, 24], który można wyliczyć ze wzoru:

$$CI = 100 \frac{(V_t - V_p)}{V_p}$$

gdzie: CI - indeks Carra, [%]
 V_t - gęstość ubijana proszku, [kg/m³]
 V_p - gęstość nasypowa proszku, [kg/m³]

Proszki o wskaźniku zagęszczalności poniżej 16% odznaczają się dobrą zsypywalnością, a gdy ten parametr jest wyższy niż 26% charakteryzują się słabą zsypywalnością. Klasyfikacja płynięcia proszku na podstawie korelacji współczynnika Hausnera oraz Indeksu Carra szczegółowo opisują wartości przedstawione w tabeli 2 [25].

Tabela 2: Klasyfikacja płynięcia proszku na podstawie korelacji współczynnika Hausnera oraz Indeksu Carra [25].

Indeks Carra (%)	Określenie stopnia zsypywalności (płynięcie)	Współczynnik Hausnera
1-10	Bardzo dobry	1,00 – 1,11
11-15	Dobry	1,12 – 1,18
16-20	Dość dobry	1,19 – 1,25
21-25	Dostateczny	1,26 – 1,34
26-31	Słaby	1,35 – 1,45
32-37	Bardzo słaby	1,46 – 1,59
> 38	Zły	> 1,60

Ograniczeniem w interpretacji wartości indeksu Carra jest fakt, że wskazuje on jedynie stopień konsolidacji proszku, a nie opisuje jak i kiedy powstaje [22].

W przypadku, gdy proszek jest zsypywany z leja nasypowego na płaską powierzchnię dochodzi do uformowania stożka. Kąt pomiędzy ścianami tego stożka, a płaską powierzchnią nazywany jest kątem swobodnego usypu (ryc. 3). Jest on miarą spistości proszku i przedstawia moment, w którym siły oddziaływań międzycząsteczkowych przewyższają siłę przyciągania grawitacyjnego ziaren [26].



Ryc. 3: Interpretacja kąta swobodnego usypu.

Wartość kąta swobodnego usypu można obliczyć korzystając ze wzoru:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{2h}{d}$$

gdzie: $\operatorname{tg} \alpha$ – wartość kąta swobodnego usypu, [°]
 h – wysokość stożka swobodnie zsypanego proszku, [mm]
 d – średnica stożka swobodnie zsypanego proszku, [mm]

Proszki o dobrej zsypywalności formują stożki o łagodnym nachyleniu ścian i dlatego wartość kąta swobodnego usypu jest dla nich niska, podczas gdy proszki spójne tworzą bardziej strome ściany charakteryzujące się dużym kątem usypu. Przyjmuje się, że kąty poniżej 30° wskazują na dobre właściwości zsypywania proszków, a kąt większy niż 40° świadczy o ograniczonej sypkości lub jej ewidentnym braku [24]. W tabeli 3 przedstawiono wartości kąta usypu oraz odpowiadające mu oceny zsypywalności [25, 27].

Tabela 3: Wartości kąta usypu oraz odpowiadające mu oceny zsypywalności [25].

Określenie stopnia zsypywalności	Wartość kąta usypu [°]
Bardzo dobre	25 – 30
Dobre	31 – 35
Dość dobre (nie wymaga wspomagania)	36 – 40
Dostateczne (możliwe zawieszanie się)	41 – 45
Słabe (konieczne wstrząsanie, wibracja)	46 – 55
Bardzo słabe	56 – 65
Złe	> 66

Kształt i wielkość ziaren masy tabletkowej oraz ich wpływ na zsypywalność i prasowalność masy tabletkowej

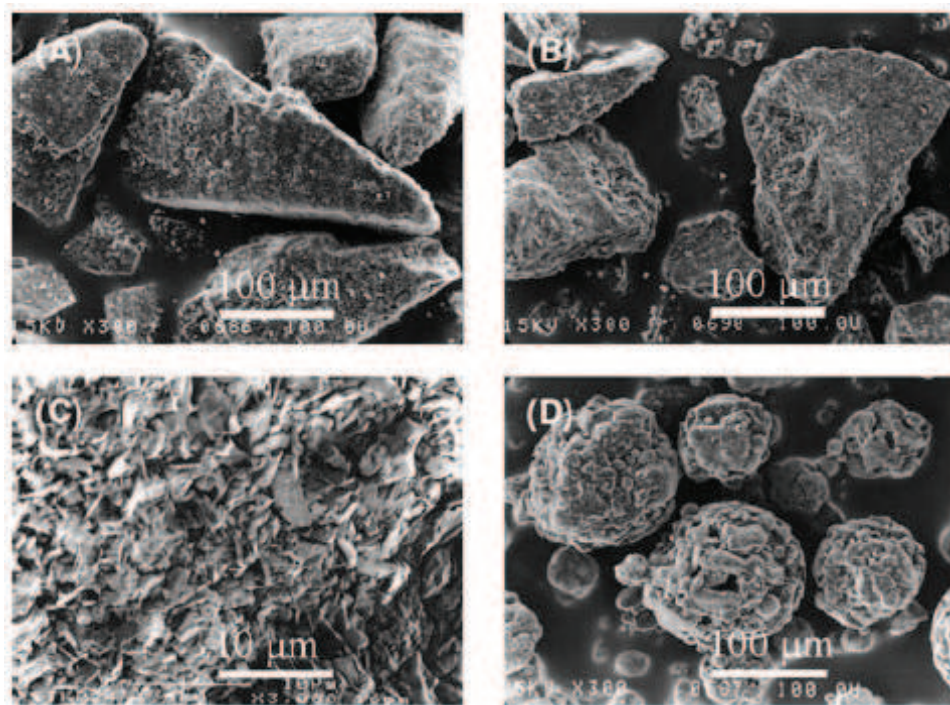
Struktura i wytrzymałość parametrów fizycznych tabletki może być analizowana np. jako zależności pomiędzy właściwościami ziaren proszku lub granulatu, a właściwościami gotowej tabletki [27]. Struktura wielkości ziaren substancji pomocniczych i leczniczych oraz ich morfologia będą wpływać na parametry zsypywalności, porowatości, kompaktacji, stabilności i wytrzymałości mechanicznej tabletek. Ziarna o tej samej wielkości, ale różnym kształcie będą miały różne właściwości. Ziarna sferyczne będą charakteryzować się lepszą zsypywalnością niż cząstki o kształcie nieregularnym, które mogą ulegać mechanicznym zakleszczeniom i powodować niejednorodną zawartość substancji leczniczej w gotowym produkcie. Z drugiej strony jednak, ziarna o nieregularnych kształtach, ale ulegające fragmentacji podczas kompaktacji, będą się lepiej tabletkować [14].

W tabeli 4 przedstawiono główne kształty ziaren oraz ich wpływ na zsypywalność.

Tabela 4: Wpływ kształtu ziaren mieszaniny proszków masy tabletkowej na zsypywalność [32].

	Opis kształtu	Wygląd	Wpływ na zsypywalność
1.	Sferyczne		Przeważnie charakteryzują się dobrą zsypywalnością.
2.	Podłużne o gładkich krawędziach		Przeważnie charakteryzują się dobrą zsypywalnością.
3.	Zbliżone do sześcianu o ostrych krawędziach		Zsypywalność przeważnie gorsza niż sferycznych i podłużnych,
4.	Nieregularne z „zakleszczonymi” cząstkami		Najczęściej charakteryzują się słabą zsypywalnością.
5.	Nieregularne, płaskie o wyglądzie zbliżonym do płatka		Często mają lepszą zsypywalność niż 4, ale mniejszą niż 1, 2 i 3.
6.	Nitkowate		Zsypują się bardzo słabo oraz mają dużą tendencję do sklejanja

Należy jednak zauważyć, że kształt cząstek poszczególnych substancji pomocniczych może być modyfikowany podczas procesu ich produkcji. Stale zwiększająca się popularność procesu tabletkowania bezpośredniego wymusiła na wytwórcach substancji pomocniczych stworzenie rodzajów przeznaczonych do tabletkowania bezpośredniego, charakteryzujących się m.in. zwiększoną zsypywalnością oraz prasowalnością. Na ryc. 3 przedstawiono obrazy uzyskane techniką skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) różnych rodzajów laktozy. Poprzez zastosowanie procesu suszenia rozpyłowego kształt ziaren laktozy został zmieniony z nieregularnego z tendencją do zakleszczania cząstek na sferyczne, o znakomitej zsypywalności (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w tabeli 4).

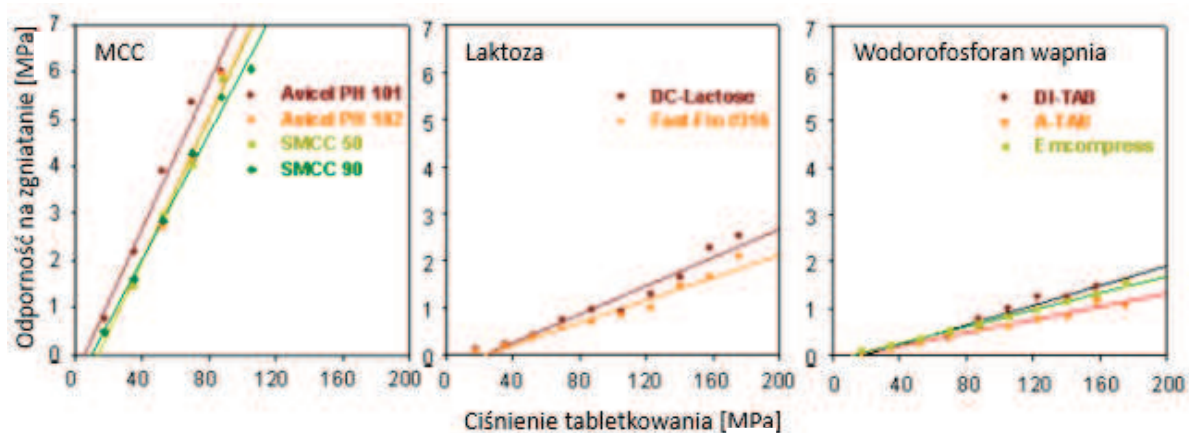


Ryc. 4: Obrazy uzyskane techniką skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) różnych rodzajów laktozy: (A) α -laktoza jednowodna; (B) i (C) β -laktoza bezwodna (SuperTab 21AN); (D) laktoza suszona rozpyłowo (SuperTab 11SD) [1].

Duży wpływ na jakość otrzymywanych tabletek ma również wielkość ziaren poszczególnych składników masy tabletkowej. Wraz ze zmniejszeniem wielkości ziarna lub ze wzrostem liczby nierówności na jego powierzchni, ilość miejsc dostępnych do tworzenia wiązań pomiędzy poszczególnymi ziarnami zwiększa się, a w związku z tym siła niezbędna do ich zerwania również będzie większa. Prowadzi to do wzrostu wytrzymałości mechanicznej tabletek, ale również do pogorszenia zsypywalności masy tabletkowej ze względu na rosnące siły kohezji [28]. Zależność ta jest jednak bardziej złożona i zależy również od właściwości fizykomechanicznych zastosowanych substancji leczniczych i pomocniczych [27]. W przypadku substancji ulegających plastycznej deformacji wielkość ziaren proszku będzie znacząco wpływać na porowatość uzyskanego kompaktu, w którym większe ziarna będą tworzyć nierówności. Natomiast dla substancji kruchych, ulegających fragmentacji podczas kompaktacji, początkowa wielkość ziaren może nie mieć aż tak dużego wpływu na porowatość powierzchni tabletki [29]. Substancje ulegające deformacji plastycznej, o dużej powierzchni i nierównościach, mają na ogół większą powierzchnię wiązania, a tym samym tworzą tabletki o lepszych parametrach wytrzymałościowych [29].

Na ryc. 5 przedstawiono profile kompresji różnych rodzajów trzech, najpopularniejszych substancji pomocniczych o właściwościach wypełniająco-wiązujących – MCC, laktozy oraz wodorofosforanu wapnia. MCC (ulegająca podczas kompresji

plastycznej deformacji) tworzy tabletki o największej twardości. W przypadku laktozy oraz wodorofosforanu wapnia (czyli substancji ulegających fragmentacji) odporność mechaniczna uzyskanych tabletek jest wyraźnie mniejsza [30].

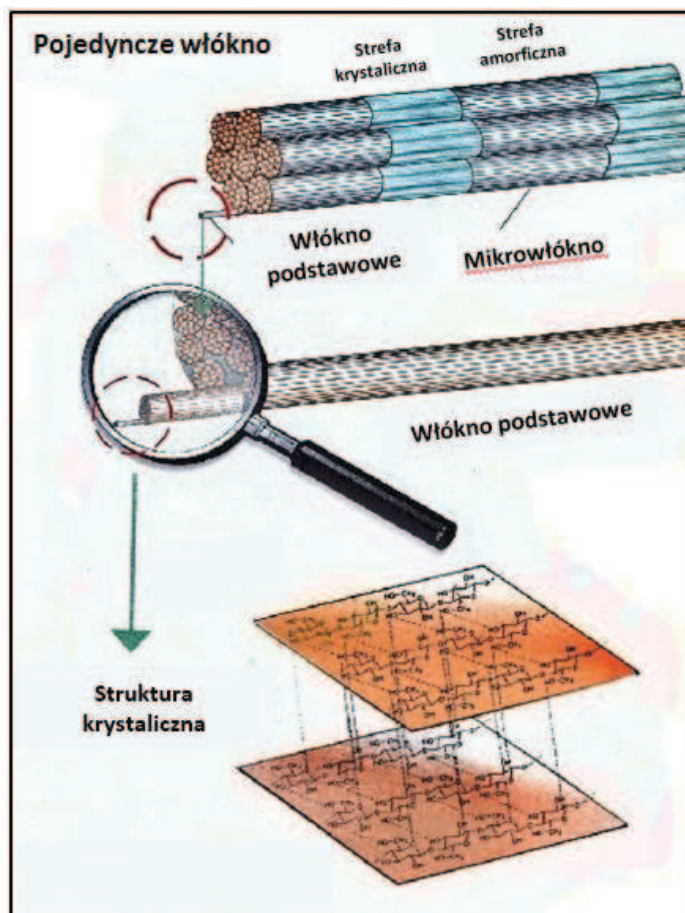


Ryc. 5: Twardość tabletek uzyskanych na bazie celulozy mikrokrystalicznej, laktozy oraz wodorofosforanu wapnia, w zależności od przyłożonej siły nacisku [30].

Kształt cząstek i porowatość powierzchni proszków lub granulatów może zwiększać tarcie i powodować adhezję ziaren do stempli lub matrycy tabletkarki, prowadząc do przyklejania proszku do powierzchni urządzeń [31]. Kształt ziarna będzie wtedy determinować strukturę przegrupowania cząstek w płaszczyźnie. Ziarna o nierównej powierzchni i nieregularnych kształtach częściej będą łączyć się w wyniku mechanicznego zakleszczania, które ułatwi tworzenie wiązań i zwiększy wytrzymałość mechaniczną tabletki [32].

Celuloza mikrokrystaliczna

Celuloza jest naturalnym, włóknistym polisacharydem, zbudowanym z cząsteczek D-glukozy (w ilości 3000-5000), połączonych wiązaniami β -1,4-glikozydowymi. Konfiguracja β przyczynia się do utworzenia długich, prostych i sztywnych łańcuchów o masie cząsteczkowej około 570 000 g/mol, które układają się równolegle tworząc micelle powiązane mostkami wodorowymi (ryc. 6) [2].



Ryc. 6: Budowa włókien celulozy mikrokrystalicznej [33].

Farmakopea Polska X definiuje celulozę mikrokrystaliczną jako celulozę oczyszczoną, częściowo zdepolimeryzowaną przez działanie kwasami nieorganicznymi na alfa-celulozę, uzyskaną jako pulpa z włóknistego materiału roślinnego [25].

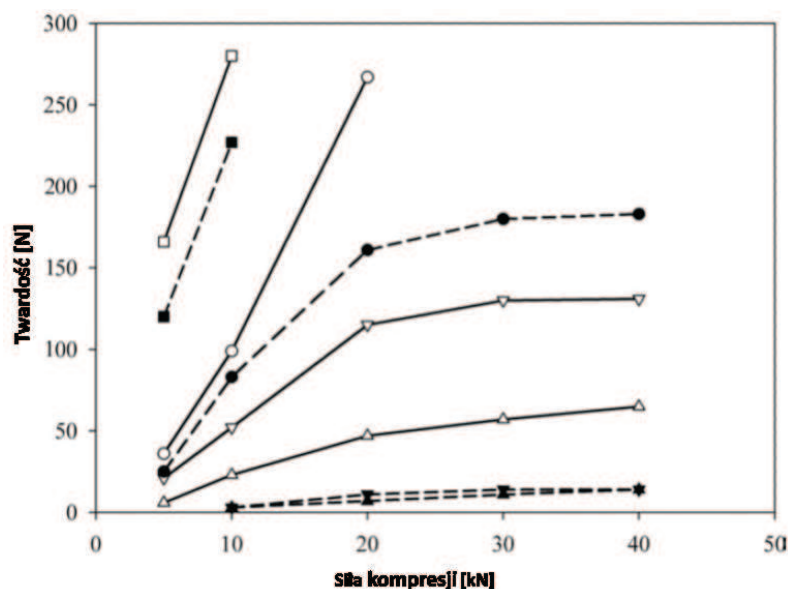
Włókna celulozy w materiale wyjściowym są zbudowane z wielu mikrowłókien, w których można wyodrębnić dwie strefy – pseudokrystaliczną (którą stanowi, amorficzna, elastyczna masa łańcuchów celulozy) oraz krystaliczną (zbudowana z ciasno i liniowo upakowanych wiązek łańcuchów celulozowych) [34]. W procesie kontrolowanej hydrolizy otrzymywane są łańcuchy celulozy o zwiększonej zawartości frakcji krystalicznej (elementy bezpostaciowe są w większości usuwane). Po oczyszczeniu przez filtrację oraz suszeniu

rozpyłowym otrzymywane są suche, porowate mikrokryształy. Rozkład wielkości uzyskiwanych cząstek zależy od zastosowanych parametrów suszenia [35, 36].

W warunkach temperatury pokojowej i wilgotności względnej rzędu 40 – 50%, MCC Avicel PH-101 zawiera ok. 5 do 6 % wilgoci, a sorpcja pary wodnej odbywa się zgodnie z mechanizmem opisanym dla innych pochodnych celulozy oraz skrobi. W pierwszej kolejności następuje silne związanie jednej cząsteczki wody poprzez fragment anhydroglukozy, a po nim, adsorpcja kolejnych cząsteczek wody, które nie są wiązane równie mocno. W przeciwieństwie do skrobi, woda jest wiązana jedynie przez amorficzne fragmenty MCC [37].

Zdolność MCC do kompaktacji zależy w dużym stopniu od zawartości wilgoci. W przypadku zawartości wilgoci rzędu 5% większość wody jest zlokalizowana w porach i związana z fragmentami celulozy wiązaniami wodorowymi. Pod wpływem przyłożonego nacisku MCC ulega plastycznej deformacji, a wilgoć zawarta w porach pełni rolę substancji smarującej, ułatwiając poślizg i wzajemne przesuwanie się mikrokryształów [38]. Ponadto, obecność wody w MCC zapobiega wystąpieniu zjawiska elastycznego odkształcenia (ang. *elastic recovery*) po ustąpieniu siły kompresji, co jest tłumaczone możliwością tworzenia silnych wiązań wodorowych pomiędzy poszczególnymi łańcuchami celulozy [39].

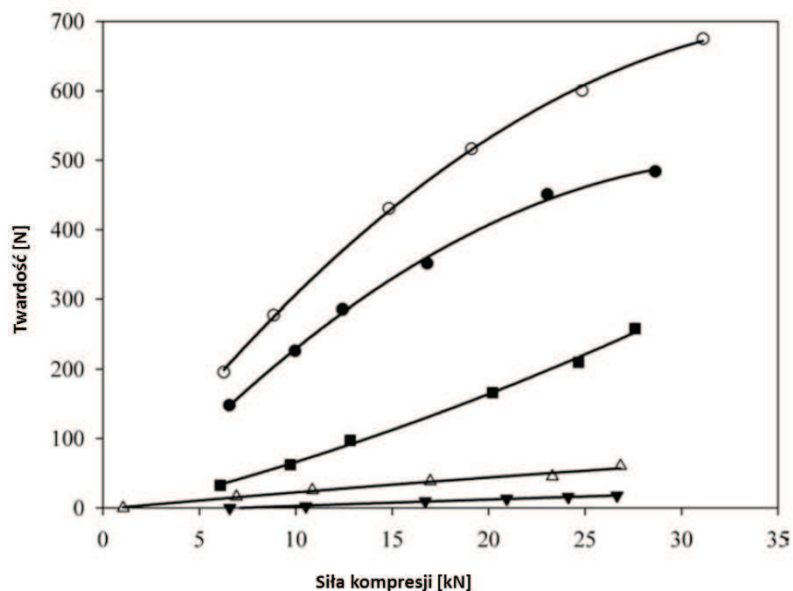
Pod wpływem nacisku MCC ulega plastycznej deformacji, przez co może charakteryzować się wrażliwością na smarowanie. Na ryc. 7 przedstawiono profile kompresji popularnie stosowanych substancji pomocniczych ulegających podczas prasowania plastycznej deformacji. Wynika z nich, że w przypadku MCC efekt obniżenia twardości na skutek dodatku substancji smarującej jest słabo nasilony. Tłumaczone jest to bardzo dobrą zdolnością kompresji czystej MCC (bez dodatku substancji smarującej). Efekt obniżenia twardości tabletek na bazie MCC pod wpływem dodatku substancji smarującej, obserwowany jest raczej przy zastosowaniu długich czasów mieszania i ma raczej małe znaczenie (w porównaniu do innych substancji pomocniczych z grupy plastycznie deformowanych).



Ryc. 7: Profile kompresji pochodnych celulozy i skrobi bez (puste symbole) oraz z 1% dodatkiem stearynianu magnezu (pełne symbole). (□■) celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH-102); (Δ▲) celuloza proszkowa (Elcema G250); (○●) modyfikowana skrobia ryżowa (Eratab); (▽▼) skrobia żelowana (Starch 1500). Tabletki o średnicy 13 mm i masie 500 mg prasowane przy użyciu prasy hydraulicznej (5,1 s) [1].

Mechanizm rozpadu tabletki na bazie MCC warunkowany jest penetracją wody do jej wnętrza przez łańcuchy celulozowe i rozluźnianie wiązań wodorowych pomiędzy poszczególnymi jej cząstkami [40]. Obserwacje wskazują, że penetracja wody do wnętrza tabletek otrzymanych na bazie MCC następuje bardzo szybko i powoduje znaczne (nawet 20-krotne) zwiększenie objętości porów [41]. Potwierdzeniem teorii, że rozpad tabletek jest warunkowany osłabianiem wiązań wodorowych jest fakt znacznego wydłużenia czasu rozpadu w płynach o niskiej wartości stałej dielektrycznej [42]. Zwiększenie ciśnienia podczas tabletkowania znacznie ogranicza penetrację wody do wnętrza tabletek, a przez to wydłuża czas rozpadu [35].

MCC jest jedną z najpopularniejszych substancji wypełniająco-wiążących stosowanych w procesach tabletkowania bezpośredniego. Jest to spowodowane dużą zdolnością mieszania, właściwościami rozsadzającymi oraz znakomitą ściśliwością [1]. Na ryc. 8 zaprezentowano profile kompresji, różnych, substancji pomocniczych wypełniająco-wiążących. Twardość tabletek otrzymanych na bezie MCC jest wyraźnie wyższa.



Ryc. 8: Profile kompresji różnych substancji wypełniająco-wiążących z 0,5% dodatkiem stearyninanu magnezu. (●) celuloza mikrokrystaliczna /Pharmacel 102/; (○) celuloza mikrokrystaliczna z dodatkiem krzemionki koloidalnej /Prosolv SMCC 90/; (▼) skrobia żelowana /Starch 1500/; (Δ) wodorofosforan wapnia dwuwodny /Di-Cafos/; (■) mleczan wapnia pięciowodny /Puracal DC/. Tabletki o średnicy 13 mm i masie 500 mg prasowane przy użyciu symulatora kompresji (300 mm/s) [1].

MCC jest komercyjnie dostępna w wielu odmianach, różniących się rozkładem wielkości ziaren, gęstością nasypową czy zawartością wilgoci. W zależności od właściwości, poszczególne rodzaje MCC znajdują specyficzne zastosowania w procesach wytwarzania tabletek. W tabeli 5 przedstawiono przykładowe rodzaje MCC oferowane przez jednego z wielu dostawców – firmę FMC Biopolymers, wraz z krótką charakterystyką ich właściwości fizycznych oraz podstawowymi zastosowaniami.

Tabela 5: Nazwy handlowe, właściwości fizyczne i przykłady zastosowań różnych rodzajów celulozy mikrokrystalicznej oferowanych komercyjnie przez firmę FMC Biopolymer [43].

Rodzaj MCC	Średnia wielkość cząstek [μm]	Zawartość wilgoci [%]	Gęstość nasypowa [g/mL]	Uwagi
Avicel PH-105	20	≤ 5,0	0,20 – 0,30	MCC o najdrobniejszych cząstkach i największej zdolności do kompaktacji. Nie może być stosowana samodzielnie, ze względu na bardzo ograniczoną zsypywalność. Często stosowana jako dodatek do innych rodzajów MCC w celu poprawy twardości otrzymywanych tabletek.
Avicel PH-101	50	3,0 – 5,0	0,26 – 0,31	Jeden z dwóch najpopularniejszych rodzajów MCC. Używany w procesach mokrej granulacji oraz rzadziej tabletkowania bezpośredniego (ze względu na ograniczoną zsypywalność).
Avicel PH-102	100	3,0 – 5,0	0,28 – 0,33	Jeden z dwóch najpopularniejszych rodzajów MCC. Używany w procesach mokrej granulacji oraz tabletkowania bezpośredniego (częściej niż Avicel PH-101, ze względu na lepszą zsypywalność wynikającą z większych cząstek).
Avicel PH-200	180	2,0 – 5,0	0,29 – 0,36	MCC o doskonałej zsypywalności. Stosowana w celu poprawy jednolitości masy tabletki i/lub zwiększenia wydajności procesu tabletkowania. Może charakteryzować się zwiększoną wrażliwością na smarowanie (ze względu na najmniejszą powierzchnię właściwą).
Avicel PH-301	50	3,0 – 5,0	0,34 – 0,45	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-101. Zwiększona gęstość nasypowa poprawia zsypywalność oraz obniża grubość otrzymywanych tabletek. Pozwala wytwarzać większe serie przy użyciu tych samych mieszalników (mniejsza objętość masy tabletkowej). Często stosowana do napełniania kapsulek żelatynowych twardych.
Avicel PH-302	100	3,0 – 5,0	0,35 – 0,46	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-102. Zwiększona gęstość nasypowa poprawia zsypywalność oraz obniża grubość otrzymywanych tabletek. Pozwala wytwarzać większe serie przy użyciu tych samych mieszalników (mniejsza objętość masy tabletkowej). Często stosowana do napełniania kapsulek żelatynowych twardych.
Avicel PH-103	50	≤ 3	0,26 – 0,31	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-101. Obniżona zawartość wilgoci. *
Avicel PH-113	50	≤ 2	0,27 – 0,34	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-101. Obniżona zawartość wilgoci. *
Avicel PH-112	100	≤ 1,5	0,28 – 0,34	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-102. Obniżona zawartość wilgoci. *
Avicel PH-200 LM	180	≤ 1,5	0,30 – 0,38	Rozkład wielkości cząstek jak w Avicel PH-200. Obniżona zawartość wilgoci. *

*Rodzaje MCC o obniżonej zawartości wilgoci, które mogą być stosowane w formulacjach zawierających substancje lecznicze wrażliwe na hydrolizę.

II. CEL PRACY

W technologii postaci leku celuloza mikrokrystaliczna (MCC) jest substancją pomocniczą charakteryzującą się dobrą zsypywalnością oraz ściśliwością, dzięki czemu znajduje częste zastosowanie w procesie tabletkowania bezpośredniego [44]. Tabletki wytwarzane przy użyciu MCC mają jednak tendencję do utraty odporności mechanicznej i występowania tzw. zjawiska „mięknienia” w warunkach wysokiej wilgotności. Zjawisko to spowodowane jest osłabieniem wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami MCC [3].

Znaczne właściwości higroskopijne tabletek na bazie MCC stanowią ich wadę i niejednokrotnie wykluczają możliwość zastosowania tej pomocniczej substancji wiążąco-wypełniającej w formulacji tabletek wytwarzanych metodą kompresji bezpośredniej.

Celem pracy jest opracowanie i ocena metody otrzymywania tabletek zwykłych na bazie MCC o zwiększonej odporności mechanicznej w warunkach wysokiej, sięgającej do 75% wilgotności względnej powietrza.

Rozwiązanie problemu ograniczonej odporności mechanicznej tabletek postanowiono uzyskać w trzech etapach postępowania technologicznego:

- uzyskania tabletek o jak największej odporności na zgniatanie (twardości);
- wprowadzenia do składu mas tabletkowych substancji pomocniczych o właściwościach adsorbujących wodę. Założono, że adsorpcja zmniejszy negatywne oddziaływanie wilgoci na twardość tabletek;
- opracowania metody otrzymywania i zastosowanie w składzie mas tabletkowych MCC zmodyfikowanej poprzez dodatek substancji hydrofobowych. Zaplanowano modyfikację MCC dwoma sposobami: na drodze suchej granulacji (brykietowania) oraz techniką strącania składnika hydrofobowego z roztworu organicznego metodą dodatku antyrozpuszczalnika.

Istotnym elementem pracy będzie sprawdzenie możliwości przeniesienia zaproponowanych rozwiązań technologii otrzymywania tabletek z warunków laboratoryjnych na przemysłowe poprzez przeprowadzenie doświadczeń w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. Ponadto przeprowadzone zostaną długoterminowe badania trwałości oraz sprawdzenie możliwości użycia tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej jako rdzeni w procesie powlekania.

III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Odczynniki, materiały i aparatura

- Odczynniki i materiały
 - 2-propanol – izopropanol (J. T. Baker, Deventer, Holandia)
 - 2-propanol – izopropanol (POCH, Gliwice, Polska)
 - Aceton (J. T. Baker, Deventer, Holandia)
 - Aceton (POCH, Gliwice, Polska)
 - Aeropearl 300 – granulowana, bezwodna, krzemionka koloidalna (Evonik Industries AG, Darmstadt, Niemcy)
 - Alkohol cetostearylowy (Mosselman, Ghlin, Belgia)
 - Azot 5.0 (Linde Gaz Polska Sp. z o.o., Kraków, Polska)
 - Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości, 75 ml (APON, Żyrardów, Polska)
 - Di-Cafos – wodorofosforan wapnia dwuwodny (Budenheim KG, Budenheim, Niemcy)
 - Dimetylosulfotlenek (Sigma Aldrich, St. Louis, USA)
 - Etanol bezwodny (J. T. Baker, Deventer, Holandia)
 - Folia aluminiowa twarda (Amcro Flexibles Kreuzlingen AG, Kreuzlingen, Szwajcaria)
 - Folia z polichlorku winylu o grubości 250 µm (MKF-Ergis, Wąbrzeźno, Polska)
 - Klucel LF – hydroksyprpyloceluloza (Ashland Speciality Ingredients, Hopewell, USA)
 - Kollidon VA64 – kopolimer winylopirolidonu z octanem winylu (BASF SE, Ludwigshafen, Niemcy)
 - Kwas solny, roztwór o stężeniu 0,1 mol/l (Merck, Darmstadt, Niemcy)
 - Kwas stearynowy (PMC Biogenix, Memphis, USA)
 - Magnesia 4140 – glinokrzemian magnezu (Magnesia GmbH, Luneburg, Niemcy)
 - Methocel E15 – hypromeloza (Samsung Fine Chemicals, Seul, Korea Południowa)
 - Kolliwax HCO – uwodorniony olej rycynowy (BASF Personal Care and Nutrition GmbH, Düsseldorf, Niemcy)
 - Opadry Brown 20A265011 – gotowa do użycia mieszanka do powlekania (Colorcon Ltd., Dartford Kent, Anglia)
 - Polyplasdone INF 10 – krospowidon (ISP GmbH, Waalwijk, Holandia)
 - Stearynian magnezu (Peter Greven, Venio, Holandia)
 - Vivapur 101 – celuloza mikrokrystaliczna o średniej wielkości ziaren 50 µm (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
 - Vivapur 102 – celuloza mikrokrystaliczna o średniej wielkości ziaren 90 µm (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
 - Vivapur 105 – celuloza mikrokrystaliczna, o średniej wielkości ziaren 25 µm (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
 - Vivapur 200 – celuloza mikrokrystaliczna o średniej wielkości ziaren 250 µm (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
 - Vivastar P – sodowy glikolan skrobi, typ A (JRS Pharma, Rosenberg, Niemcy)
 - Woda oczyszczona (Z.F. Polpharma S. A., Starogard Gdański, Polska)
 - Wodorobursztynian doksylaminy, nr serii: F060003; F070001; F080002 (Farchemia S.R.L., Bergamo, Włochy)

- Aparatura

- Aparat do badania czasu rozpadu tabletek, typ DISI 3 (Dr Schleuniger Pharmatron, Manchester, Anglia)
- Aparat do badania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z tabletek, typ Sr8+, (Hanson Research, Chatsworth, USA)
- Aparat do badania masy, grubości, średnicy oraz twardości tabletek, typ AUTOTEST 4 (Dr Schleuniger Pharmatron, Manchester, Anglia)
- Aparat do badania właściwości sorpcyjnych, typ DVS Advantage 1 (Surface Measurement Systems UK Ltd. Londyn, Anglia)
- Automatyczny system otrzymywania wody oczyszczonej (Z.F. Polpharma S.A., Starogard Gdański, Polska)
- Chromatograf gazowy, typ 3400 (Varian, Paolo Alto, USA) z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym wyposażony w dozownik typu on-column, model 1041
- Friabilator – aparat do badania ścieralności tabletek, typ TAR 10 (Erweka, Heusenstamm, Niemcy) z wagą analityczną, typ AB 54-S (Mettler Toledo, Columbus, USA)
- Granulator oscylacyjny z sitem o wielkości oczek 0,4 mm (Kraemer Elektronik, GmbH, Darmstadt, Niemcy)
- Komora stabilnościowa, typ 4201 (Rumed, Laatzen, Niemcy)
- Komora stabilnościowa, typ 4301 (Rumed, Laatzen, Niemcy)
- Mieszadło magnetyczne, typ RTC basic (IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Niemcy)
- Mieszadło mechaniczne, typ Eurostar 20 Digital (IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Niemcy)
- Mieszalnik do proszków, typ Canguro, (Zanchetta, Lucca, Włochy)
- Mieszalnik do proszków, typ ML-B1109 (Kates, Olsztyn, Polska)
- Półautomatyczna linia pakująca, typ Clinipack+ (IMA PG Private Ltd., Mumbai, Indie)
- Prasa hydrauliczna, typ Atlas Power T8 (Specac, Slugh, Anglia)
- Sita o wielkości oczek 0,106 mm, 0,425 mm oraz 1,00 mm (Retsch, Haan, Niemcy)
- Spektrofotometr UV/VIS, typ UV 500 (Unicam, Lizbona, Portugalia)
- Strzykawka gazoszczelna o pojemności 100 µl, model 1710 (Hamilton, Reno, USA)
- Strzykawkowe filtry membranowe z octanu celulozy o wielkości porów 0,2 µm (Machery-Nagel GmbH & Co. KG, Duren, Niemcy)
- Suszarka fluidalna, typ VFC-LAB MICRO (Freund-Vector, Marion, USA)
- System analizy kształtu kropli, typ DSA 100 (Krüss, Hamburg, Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna, typ XL 100 (Korsch, Berlin, Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna, typ XL 200 (Korsch, Berlin, Niemcy)
- Tabletkarka uderzeniowa, typ XP1 (Korsch, Berlin, Niemcy)
- Termostat blokowy do inkubacji próbek, typ AccuBlock Digital (Labnet International Inc., Edison, USA)
- Urządzenie do powlekania, typ GC300 (Glatt, Drezno, Niemcy)
- Waga elektroniczna, typ PB 8001 (Mettler Toledo, Columbus, USA)
- Waga elektroniczna, typ SR 16001 (Mettler Toledo, Columbus, USA)
- Wagosuszarka halogenowa, typ HR 73 (Mettler Toledo, Columbus, USA)

2. Ocena wpływu wielkości ziaren celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych

- Przygotowanie mas tabletkowych placebo

W tabeli 6 przedstawiono składy mas tabletkowych placebo na bazie rodzajów MCC różniących się wielkością cząstek. We wszystkich przypadkach zastosowano 0,5% dodatek substancji smarującej – stearynianu magnezu.

Poszczególne substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm i wymieszano w mieszalniku ML-B1109 z szybkością 12 obr./min. Czas mieszania formułacji złożonych z dwóch rodzajów MCC (PLA_3 – PLA_7) wynosił 15 min., natomiast czas mieszania wszystkich formułacji po dodaniu stearynianu magnezu wynosił 5 min.

Tabela 6: Skład [%] mas tabletkowych placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości cząstek.

Substancja	Formulacja						
	PLA_1	PLA_2	PLA_3	PLA_4	PLA_5	PLA_6	PLA_7
MCC (25 μm)	-	-	30,0	-	30,0	-	-
MCC (50 μm)	-	-	-	30,0	-	30,0	-
MCC (90 μm)	99,5		69,5	69,5-	69,5	-	30,0
MCC (250 μm)	-	99,5	-	-	-	69,5	69,5
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

- Kompresja mas tabletkowych placebo oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Przygotowane masy tabletkowe placebo formułacji PLA_1 – PLA_7 poddano kompresji przy użyciu uderzeniowej tabletkarki laboratoryjnej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli płaskich o średnicy 8 mm. Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN. Masę pojedynczej tabletki ustawiono na 165 mg ($\pm 7,5\%$).

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem właściwości fizycznych (masy, grubości, czasu rozpadu oraz odporności na zgniatanie – twardości i na ścieranie – ścieralności).

Badanie masy, grubości oraz odporności tabletek na zgniatanie – twardości

Masę, grubość oraz odporność tabletek na zgniatanie zbadano przy użyciu zautomatyzowanego aparatu do badania masy, grubości oraz twardości tabletek Autotest 4. Wynik badania masy tabletek stanowi wartość średnia wyznaczona z 20 tabletek, wyrażona z dokładnością do 0,1 mg.

Wynik grubości tabletek stanowi wartość średnia wyznaczona z 10 tabletek, wyrażona z dokładnością do 0,01 mm.

Badanie twardości zostało wykonane zgodnie z metodą 2.9.8. opisaną w Farmakopei Polskiej X. Polega ono na rejestracji siły jaką należy użyć w celu zniszczenia struktury tabletki. Wynikiem jest średnia wartość przyłożonej siły, wyznaczona z 10 tabletek, wyrażona z dokładnością do 0,1 N [25].

Badanie odporności tabletek na ścieranie – ścieralności

Badanie wykonano zgodnie z metodą 2.9.7. opisaną w Farmakopei Polskiej X za pomocą firabilatora TAR 10. Próbkę tabletek o masie zbliżonej do 6,5 g odpylono, dokładnie zważono, umieszczono w bębnie i wykonano 100 obrotów bębna. Tabletki, po wyjęciu z bębna i odpyleniu, dokładnie ważono i wyznaczano ubytek masy. Wynik stanowi wartość ubytku masy uzyskany w pojedynczym badaniu, wyrażony w % [25].

Badanie czasu rozpadu tabletek

Badanie wykonano za pomocą urządzenia do badania czasu rozpadu DISI 3, zgodnie z metodą 2.9.1. opisaną w Farmakopei Polskiej X. Wynik stanowi czas, w którym wszystkie 6 badanych tabletek ulegnie całkowitemu rozpadowi [25].

Wyniki analiz właściwości fizycznych tabletek placebo formulacji PLA_1 – PLA_7 przedstawiono w tabelach 7 i 8.

Tabela 7: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokryształicznej o różnej wielkości cząstek, otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
PLA_1	167,6	2,4	2,90	0,04	57,5	3,9	0,03	1'30''
PLA_2	174,3	2,3	2,92	0,02	63,5	5,0	0,08	0'52''
PLA_3	132,2	46,5	2,62	0,47	99,4	54,9	0,09	4'18''
PLA_4	157,4	21,2	2,78	0,04	77,0	59,0	0,06	1'00''
PLA_5	145,0	58,5	2,75	0,10	100,2	75,1	0,18	12'42''
PLA_6	163,0	9,7	2,73	0,05	48,4	19,0	0,14	3'28''
PLA_7	163,8	2,6	2,79	0,04	37,7	5,0	0,18	0'54''

Tabela 8: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości cząstek, otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
PLA_1	165,1	3,2	2,57	0,02	117,9	5,4	0	2'14''
PLA_2	165,9	1,5	2,56	0,01	83,8	2,9	0,06	1'40''
PLA_3	156,3	31,6	2,51	0,27	269,2	151,0	0,03	*
PLA_4	158,7	19,1	2,43	0,25	167,6	50,0	0,05	11'48''
PLA_5	158,1	50,2	2,47	0,44	241,3	212,0	0,06	*
PLA_6	167,0	8,4	2,51	0,08	80,0	9,0	0,09	4'52''
PLA_7	165,2	8,3	2,54	0,06	71,7	10,0	0,06	1'10''

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki placebo formulacji PLA_1 – PLA_7 w otwartych butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301) w temperaturze 50°C oraz 75% wilgotności względnej (RH) powietrza. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F).

Równanie 1:

$$F = \frac{H_{14}}{H_0} \times 100 - 100$$

gdzie: F współczynnik względnej zmiany twardości, [%]
 H_{14} średnia twardość tabletek po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH, [N]
 H_0 średnia twardość tabletek przed ekspozycją w warunkach 50°C/ 75% RH, [N]

Wyniki właściwości parametrów fizycznych tabletek oraz wartości współczynnika F dla tabletek placebo formulacji PLA_1 – PLA_7 przedstawiono w tabelach 9 – 15.

Tabela 9: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_1**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	167,6	2,4	2,90	0,04	57,5	3,9	0,03	1'30''
	14	171,4	2,3	3,02	0,0	34,5	2,2	0,35	6'44''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 40,0%								
12,5	0	165,1	3,2	2,57	0,01	117,9	5,4	0	2'14''
	14	169,5	2,0	2,66	0,0	76,2	1,9	0,13	1'14''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,4%								

Tabela 10: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_2**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	174,3	2,3	2,92	0,02	63,5	5,0	0,08	0'52''
	14	178,6	2,2	3,08	0,0	38,1	1,7	0,29	0'38''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 40,0%								
12,5	0	165,9	1,5	2,56	0,01	83,8	2,9	0,06	1'40''
	14	170,3	1,8	2,72	0,0	46,9	2,9	0,18	0'36''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 44,0%								

Tabela 11: Tab. 20. Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_3**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	132,2	46,5	2,62	0,47	99,4	54,9	0,09	4'18''
	14	153,2	61,0	2,85	0,32	63,2	32,9	0,23	3'18''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 36,4%								
12,5	0	156,3	31,6	2,51	0,27	269,2	151,0	0,03	*
	14	148,9	47,9	2,59	0,44	127,1	163,0	0,20	2'46''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 52,8%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 12: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 4**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	157,4	21,2	2,78	0,04	77,0	59,0	0,06	1'00''
	14	159,9	24,9	2,98	0,06	49,9	45,0	0,31	0'58''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,2%								
12,5	0	158,7	19,1	2,43	0,25	167,6	50,0	0,05	11'48''
	14	163,3	12,8	2,63	0,13	108,0	36,0	0,15	7'34''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,6%								

Tabela 13: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 5**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	145,0	58,5	2,75	0,10	100,2	26,9	0,18	12'42''
	14	159,5	76,3	2,86	0,25	67,9	46,6	0,25	1'46''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 32,2%								
12,5	0	158,1	50,2	2,47	0,44	241,3	212,0	0,06	*
	14	161,5	43,9	2,60	0,49	166,3	141,0	0,17	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 31,1%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 14: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 6**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	163,0	9,7	2,73	0,05	48,4	19,0	0,14	3'28''
	14	165,9	14,2	2,92	0,06	35,5	12,0	0,51	0'32''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 26,7%								
12,5	0	167,0	8,4	2,51	0,08	80,0	9,0	0,09	0'52''
	14	167,7	6,8	2,83	0,33	41,9	24,0	0,26	0'30''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 47,6%								

Tabela 15: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_7**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	163,8	2,6	2,79	0,04	37,7	5,0	0,18	0'54''
	14	165,9	6,6	2,93	0,30	24,3	31,0	0,51	0'36''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,5%								
12,5	0	165,2	8,3	2,54	0,06	71,7	10,0	0,06	1'10''
	14	168,7	5,5	2,69	0,05	48,6	9,0	0,40	0'32''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 32,2%								

- Przygotowanie mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksyłaminy

W tabeli 16 przedstawiono skład [%] mas tabletkowych zawierających substancję leczniczą – wodorobursztynian doksyłaminy (WD). Formulacje WD_1 – WD_4 zawierały substancję leczniczą w stężeniu 50% i zostały sporządzone na bazie mieszanin MCC o różnych wielkościach ziaren. Formulacje WD_5 – WD_7 sporządzono na bazie MCC o wielkości cząstek 90 µm, zawierały one odpowiednio 50, 25 i 10% WD.

Poszczególne substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm. WD oraz MCC wymieszano przez 15 min. w mieszalniku ML-B1109. Następnie dodano stearynian magnezu i mieszano przez 5 min. W obu etapach zastosowano szybkość mieszania 12 obr./min.

Tabela 16: Skład [%] mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksyłaminy na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren.

Substancja	Formulacja						
	WD_1	WD_2	WD_3	WD_4	WD_5	WD_6	WD_7
Wodorobursztynian doksyłaminy	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	25,0	10,0
MCC (25 µm)	15,0	15,0	-	-	-	-	-
MCC (50 µm)	-	-	15,0	15,0	-	-	-
MCC (90 µm)	34,5	-	34,5	-	49,5	74,5	89,5
MCC (250 µm)	-	34,5	-	34,5	-	-	-
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

- Kompresja mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Przygotowane masy tabletkowe formulacji WD_1 – WD_7 poddano kompresji przy użyciu uderzeniowej tabletkarki laboratoryjnej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli o średnicy 5 mm (dla formulacji WD_1 – WD_5), 6 mm (dla formulacji WD_6) oraz 9 mm (dla formulacji WD_7). Dawka substancji leczniczej w pojedynczych tabletkach miała wynosić 25 mg, w związku z tym masę tabletek ustawiono na 50 mg (dla formulacji WD_1 – WD_5, zawierających 50% WD), 100 mg (dla formulacji WD_6, zawierającej 25% WD) oraz 250 mg (dla formulacji WD_7, zawierającej 10% WD). Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN.

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu. Wyniki przedstawiono w tabelach 17 i 18.

Tabela 17: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy, na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren, otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
WD_1	47,7	6,6	2,29	0,22	38,6	14,0	0,16	9'26''
WD_2	49,8	9,2	2,34	0,26	35,4	20,0	0,25	8'36''
WD_3	50,6	7,3	2,38	0,21	30,0	17,0	0,18	7'56''
WD_4	51,6	6,6	2,44	0,22	27,6	8,0	0,20	8'10''
WD_5	52,1	7,1	2,59	0,06	40,8	6,6	0,08	8'16''
WD_6	99,3	6,7	2,87	0,13	61,7	5,6	0,12	4'27''
WD_7	247,3	9,8	4,19	0,12	74,8	9,3	0,06	2'06''

Tabela 18: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy, na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren, otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
WD_1	48,1	8,5	2,26	0,28	43,9	22,0	0,14	9'50''
WD_2	49,5	4,9	2,32	0,18	39,5	8,0	0,29	8'14''
WD_3	50,3	8,0	2,35	0,23	35,7	13,0	0,20	8'06''
WD_4	51,1	5,9	2,37	0,22	35,8	9,0	0,23	7'42''
WD_5	50,6	7,4	2,34	0,10	34,9	3,9	0,13	8'16''
WD_6	103,2	7,8	2,72	0,17	71,8	4,2	0,09	5'45''
WD_7	251,3	13,6	4,12	0,07	106,3	17,1	0,04	3'23''

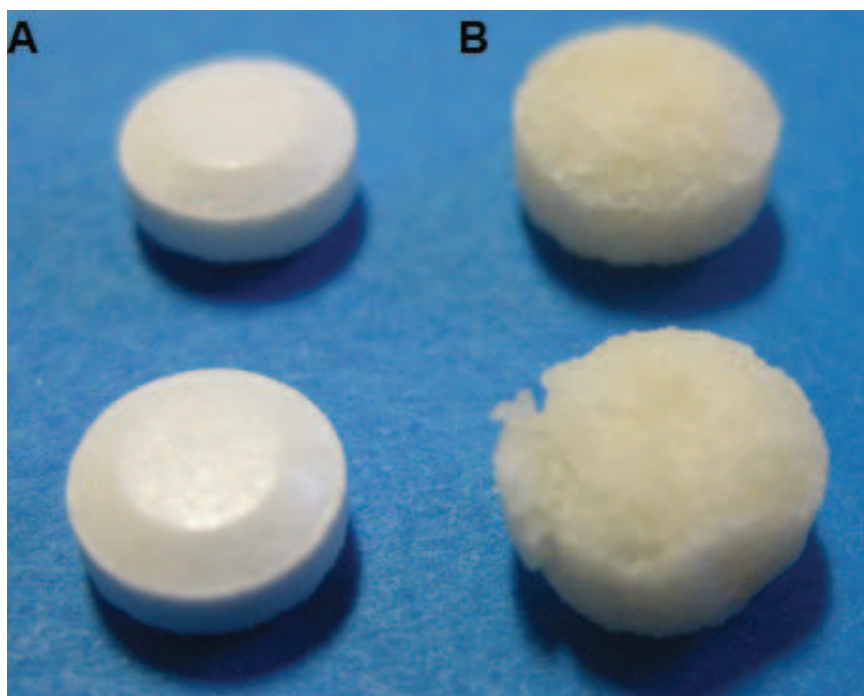
- Ocena właściwości fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksyminy po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki formulacji WD_1 – WD_7 w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301), w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2.

Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F).

W przypadku tabletek zawierających 50% WD (formulacje WD_1 – WD_5) zaobserwowano wyraźne zmiany w wyglądzie tabletek – znaczne zwiększenie grubości oraz utratę spójności. Tabletki tych formulacji były dodatkowo posklejane między sobą i miały miękką, plastyczną konsystencję. Oznaczenie twardości nie było możliwe, przyjęto zatem, że względny współczynnik twardości dla tabletek tych formulacji wynosił -100%.

Wygląd tabletek formulacji WD_1 przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH przedstawiono na ryc. 9.



Ryc. 9: Wygląd tabletek formulacji WD_1 przed (A) i po (B) 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C / 75% RH.

Wyniki właściwości fizycznych tabletek formulacji WD_6 i WD_7 przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH przedstawiono w tabelach 19 i 20.

Tabela 19: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja WD_6**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	99,3	6,7	2,87	0,13	61,7	5,6	0,12	4'27''
	14	104,3	5,2	2,93	0,11	19,7	6,9	0,24	4'58''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 68,1%								
12,5	0	103,2	7,8	2,72	0,17	71,8	4,2	0,09	6'45''
	14	106,2	12,8	2,81	0,02	33,2	5,3	0,36	6'52''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 53,8%								

Tabela 20: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja WD_7**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	247,3	9,8	4,19	0,12	74,8	9,3	0,06	2'06''
	14	249,8	11,3	4,24	0,31	36,6	4,8	0,11	1'56''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 51,1%								
12,5	0	251,3	13,6	4,12	0,07	106,3	17,1	0,04	3'23''
	14	254,2	9,6	4,17	0,13	45,4	12,8	0,23	4'27''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 57,3%								

Na podstawie powyższych obserwacji stwierdzono, że dodatek WD znacznie nasila zjawisko zmniejszenia twardości tabletek pod wpływem wilgoci. Podjęto decyzję o kontynuacji badań głównie dla formulacji placebo. Badania formulacji z WD miały być przeprowadzone w przypadku uzyskania pozytywnych rezultatów dla tabletek placebo.

3. Ocena wpływu dodatku substancji wiążących na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych

- Przygotowanie mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji wiążących

W tabeli 21 przedstawiono skład [%] mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji wiążących – hypromelozy (Methocel E15), hydoksypropylocelulozy (Klucel LF) lub kopowidonu (kopolimeru winylopirolidonu z octanem winylu – Kollidon VA64). Zastosowano MCC o średniej wielkości ziaren 90 μm , jako rodzaj najczęściej stosowany w procesie tabletkowania bezpośredniego.

Poszczególne substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm. MCC oraz substancję wiążącą wymieszano przez 15 min. w mieszalniku ML-B1109. Następnie dodano stearynian magnezu i wymieszano przez 5 min. W obu etapach zastosowano szybkość mieszania 12 obr./min.

Tabela 21: Skład [%] mas tabletkowych placebo na bazie celulozy mikrokryształicznej o średniej wielkości ziaren 90 μm z dodatkiem różnych substancji wiążących.

Substancja	Formulacja		
	PLA_8	PLA_9	PLA_10
MCC (90 μm)	87,5	87,5	87,5
Methocel E15	12,0	-	-
Klucel LF	-	12,0	-
Kollidon VA64	-	-	12,0
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5

- Kompresja mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji wiążących oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Przygotowane masy tabletkowe placebo PLA_8 – PLA_10 poddano kompresji przy użyciu uderzeniowej tabletkarki laboratoryjnej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli płaskich o średnicy 8 mm. Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN. Masę pojedynczej tabletki ustawiono na 165 mg ($\pm 7,5\%$). Uzyskane tabletki przebadano pod kątem właściwości fizycznych (masy, grubości, czasu rozpadu, twardości i ścieralności) zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2. Wyniki przedstawiono w tabelach 22 i 23.

Tabela 22: Właściwości fizyczne tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej (90 μm) z dodatkiem substancji wiążących otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	$\pm$ SD	Średnia	$\pm$ SD	Średnia	$\pm$ SD		
PLA_8	167,5	2,6	2,76	0,32	234,5	8,5	0	*
PLA_9	166,5	0,9	2,75	0,66	245,3	8,5	0	*
PLA_10	166,6	0,5	2,83	0,03	297,9	8,7	0	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 23: Właściwości fizyczne tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej (90 μm) z dodatkiem substancji wiążących otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	$\pm$ SD	Średnia	$\pm$ SD	Średnia	$\pm$ SD		
PLA_8	166,3	1,7	2,61	0,13	303,7	7,1	0	*
PLA_9	165,3	1,8	2,56	0,08	302,8	7,0	0	*
PLA_10	166,2	1,4	2,68	0,05	398,0	8,1	0	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo z dodatkiem substancji wiążących po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki placebo formulacji PLA_8 – PLA_10 w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej typ 4301 w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F). Wyniki przedstawiono w tabelach 24 – 26.

Tabela 24: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_8**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	167,5	2,6	2,76	0,32	234,5	8,5	0	*
	14	171,1	0,9	2,90	0,11	173,7	3,9	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 25,9%								
12,5	0	166,3	1,7	2,61	0,13	303,7	7,1	0	*
	14	168,2	1,0	2,72	0,42	203,0	6,6	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 33,2%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 25: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_9**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	166,5	0,9	2,75	0,66	245,3	8,5	0	*
	14	169,8	1,2	2,87	0,26	176,9	6,7	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 27,9%								
12,5	0	165,3	1,8	2,56	0,08	302,8	7,0	0	*
	14	170,0	1,7	2,67	0,11	214,3	8,7	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 29,2%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 26: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA_10**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	166,6	0,5	2,83	0,03	297,9	8,7	0	*
	14	179,5	0,8	2,96	0,06	232,6	12,1	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 21,9%								
12,5	0	166,2	1,4	2,68	0,05	398,0	8,1	0	*
	14	171,7	2,0	2,81	0,05	293,2	7,6	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 26,3 %								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

4. Ocena wpływu dodatku substancji adsorbujących wodę na stabilność właściwości fizycznych tabletek niepowlekanych placebo

- Przygotowanie mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę

W tabeli 27 przedstawiono skład [%] mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę – granulowanej, bezwodnej krzemionki koloidalnej (Aeroperl 300), krospowidonu (Polyplasdane INF 10) oraz glinokrzemianu magnezu (Magnesia 4140). Na tym etapie doświadczeń użyto MCC o średniej wielkości cząstek 90 μm .

Poszczególne substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm. MCC oraz poszczególne adsorbenty wymieszano przez 15 min. w mieszalniku ML-B1109. Następnie dodano stearynian magnezu i wymieszano przez 5 min. W obu etapach zastosowano szybkość mieszania 12 obr./min.

Tabela 27: Skład [%] mas tabletkowych placebo, na bazie celulozy mikrokryształicznej o średniej wielkości ziaren 90 μm , z dodatkiem substancji adsorbujących wodę.

Substancja	Formulacja		
	PLA_11	PLA_12	PLA_13
MCC (90 μm)	79,5	79,5	79,5
Aeroperl 300	20,0	-	-
Polyplasdane INF 10	-	20,0	-
Magnesia 4140	-	-	20,0
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5

- Kompresja mas tabletkowych placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Przygotowane masy tabletkowe placebo (formulacji PLA_11 – PLA_13) poddano kompresji przy użyciu uderzeniowej tabletkarki laboratoryjnej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli płaskich o średnicy 8 mm. Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN. Masę pojedynczej tabletki ustawiono na 165 mg ($\pm 7,5\%$).

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem właściwości fizycznych (masy, grubości, czasu rozpadu oraz twardości i ścieralności) zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2. Wyniki przedstawiono w tabelach 28 i 29.

Tabela 28: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokryształicznej o średniej wielkości ziaren 90 μm z dodatkiem substancji adsorbujących wodę, otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
PLA_11	164,9	0,6	3,37	0,01	69,5	2,5	0,06	3'56''
PLA_12	165,9	1,8	2,99	0,01	152,6	9,7	0	0'38''
PLA_13	163,9	3,5	2,69	0,02	83,9	9,5	0,02	6'14''

Tabela 29: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokryształicznej o średniej wielkości ziaren 90 μm z dodatkiem substancji adsorbujących wodę, otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
PLA_11	165,2	0,6	2,83	0,01	171,7	6,1	0,04	10'00''
PLA_12	166,5	1,7	2,66	0,02	282,8	4,5	0	1'50''
PLA_13	165,7	2,5	2,43	0,02	157,1	7,2	0,02	13'16''

- Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo z dodatkiem substancji adsorbujących wodę po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki placebo formulacji PLA_11 – PLA_13 w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301) w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F). Wyniki przedstawiono w tabelach 30 – 32.

Tabela 30: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 11**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	164,9	0,6	3,37	0,01	69,5	2,5	0,06	10'00''
	14	169,7	0,9	3,52	0,01	51,1	3,3	0,24	2'56''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 26,5%								
12,5	0	165,2	0,6	2,83	0,01	171,7	6,1	0,04	3'56''
	14	170,7	0,4	2,95	0,01	129,1	9,3	0,24	16'58''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 24,8%								

Tabela 31: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 12**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	165,9	1,8	2,99	0,01	152,6	9,7	0	0'38''
	14	176,5	1,4	3,39	0,01	98,2	8,4	0,23	1'10''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,6%								
12,5	0	166,5	1,7	2,66	0,02	282,8	4,5	0	1'50''
	14	177,8	2,7	3,05	0,03	131,4	10,7	0,22	1'04''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 53,5%								

Tabela 32: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja PLA 13**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	163,9	3,5	2,69	0,02	83,9	9,5	0,02	6'14''
	14	170,4	3,9	2,81	0,02	53,9	6,5	0,01	17'56''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,8%								
12,5	0	165,7	2,5	2,43	0,02	157,1	7,2	0,02	13'16''
	14	169,8	2,9	2,52	0,03	92,7	5,8	0,18	17'00''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 41,0%								

5. Modyfikacja celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodatek substancji hydrofobowych

W kolejnym etapie badań skoncentrowano się na opracowaniu metod otrzymywania i zastosowania w składzie mas tabletkowych celulozy mikrokrystalicznej (MCC) zmodyfikowanej poprzez dodatek substancji hydrofobowych. Zaproponowano dwa sposoby modyfikacji MCC – metodę I (sucha granulacja /brykietowanie) i II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni MCC z roztworu organicznego poprzez dodanie antyrozpuszczalnika).

- Modyfikacja metodą I – sucha granulacja (brykietowanie) mieszanin celulozy mikrokrystalicznej i składników hydrofobowych

Mieszanie

Przygotowano mieszaniny MCC i składników hydrofobowych o składach przedstawionych w tabeli 33. Substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm i wymieszano w mieszalniku ML-B1109 przez 10 min. z szybkością 12 obr./min.

Tabela 33: Skład [%] celuloz mikrokrystalicznych zmodyfikowanych metodą I.

Substancja	Formulacja MCC zmodyfikowanej metodą I								
	MOD.I.SA.5	MOD.I.SA.10	MOD.I.SA.20	MOD.I.CA.5	MOD.I.CA.10	MOD.I.SA.20	MOD.I.CO.5	MOD.I.CO.10	MOD.I.CO.20
MCC (90 µm)	95,0	90,0	80,0	95,0	90,0	80,0	95,0	90,0	80,0
Kwas stearynowy (SA)	5,0	10,0	20,0	-	-	-	-	-	-
Alkohol cetostearylowy (CA)	-	-	-	5,0	10,0	20,0	-	-	-
Uwodorniony olej rycynowy (CO)	-	-	-	-	-	-	5,0	10,0	20,0

Granulacja na sucho (brykietowanie) i mielenie brykietów

Uzyskane mieszaniny proszków poddano brykietowaniu przy użyciu tabletkarki rotacyjnej XL 100, stosując płaskie stemple o średnicy 10 mm, siłę kompresji 15 – 20 kN oraz szybkość rotora 20 obr./min. Brykiety (o średniej masie ok. 350 mg) rozkruszono ręcznie w moździerzu za pomocą pistla i zmielono przez sito o średnicy oczek 0,4 mm przy użyciu granulatora oscylacyjnego.

- Modyfikacja metodą II – strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodanie antyrozpuszczalnika

Rozpuszczanie składników hydrofobowych

W tabeli 34 przedstawiono skład mieszanin przygotowanych w celu modyfikacji MCC metodą II. Każdy ze składników hydrofobowych rozpuszczono w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, mieszając przy użyciu mieszadła magnetycznego RTC basic z szybkością 500 obr./min. W przypadku rozpuszczania CO niezbędne było ogrzanie mieszaniny rozpuszczalników (acetonu i 2-propanolu) do temperatury 50°C. Pozostałe składniki hydrofobowe (SA i CA) rozpuszczano w temperaturze pokojowej.

Tabela 34: Skład [%] celuloz mikrokrystalicznych zmodyfikowanych metodą II.

Substancja	Formulacja MCC zmodyfikowanej metodą II								
	MOD.II.SA.5	MOD.II.SA.10	MOD.II.SA.20	MOD.II.CA.5	MOD.II.CA.10	MOD.II.SA.20	MOD.II.CO.5	MOD.II.CO.10	MOD.II.CO.20
MCC (90 µm)	95,0	90,0	80,0	95,0	90,0	80,0	95,0	90,0	80,0
Kwas stearynowy (SA)	5,0	10,0	20,0	-	-	-	-	-	-
Alkohol cetostearylowy (CA)	-	-	-	5,0	10,0	20,0	-	-	-
Uwodorniony olej rycynowy (CO)	-	-	-	-	-	-	5,0	10,0	20,0
Rozpuszczalnik użyty do rozpuszczenia składnika hydrofobowego	etanol bezwodny (temperatura pokojowa)						aceton+2-propanol (temperatura 50°C)		

Zawieszanie celulozy mikrokrystalicznej i strącanie składnika hydrofobowego poprzez dodanie antyrozpuszczalnika

W organicznych roztworach składników hydrofobowych zawieszono MCC mieszając przy użyciu mieszadła mechanicznego Eurostar 20 Digital, a następnie dodano wodę oczyszczoną (w ilości równej ilości rozpuszczalników organicznych) i strącono składnik hydrofobowy na powierzchni MCC.

Każdą z formułacji zmodyfikowanej MCC oddzielono od rozpuszczalników używając sita Retsch o wielkości oczek 0,106 mm, suszono przy użyciu suszarki fluidalnej VFC-LAB MICRO do uzyskania zawartości wilgoci w zakresie 3 – 5%, a następnie przetarto przez sito Retsch o wielkości oczek 0,425 mm. Zawartość wilgoci oznaczano przy użyciu wagosuszarki halogenowej HR 73 w temperaturze 80°C.

- Badanie zwilżalności laboratoryjnie zmodyfikowanych celuloz mikrokrystalicznych

Badanie zwilżalności – pomiar statycznego kąta zwilżania

Próbki (200 – 400 mg) czystej MCC oraz jej modyfikacji z dodatkiem substancji hydrofobowych prasowano przy użyciu prasy hydraulicznej Atlas Power T8 stosując stemple o średnicy 13 mm oraz nacisk 1T. Czas prasowania wynosił 10 s.

Wartości statycznego kąta zwilżania mierzono przy użyciu systemu analizy kształtu kropli DSA 100. Kroplę wody, o objętości 2 µl, dozowano z szybkością 600µl/min. Pomiar wykonywano przez 1 s (z częstotliwością 5 razy/s). Wynik jest wartością średnią z 5 cykli pomiarowych. Wyniki przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 35: Wartość statycznego kąta zwilżania [°] celulozy mikrokrystalicznej przed modyfikacją oraz jej laboratoryjnych modyfikacji otrzymanych metodami I i II.

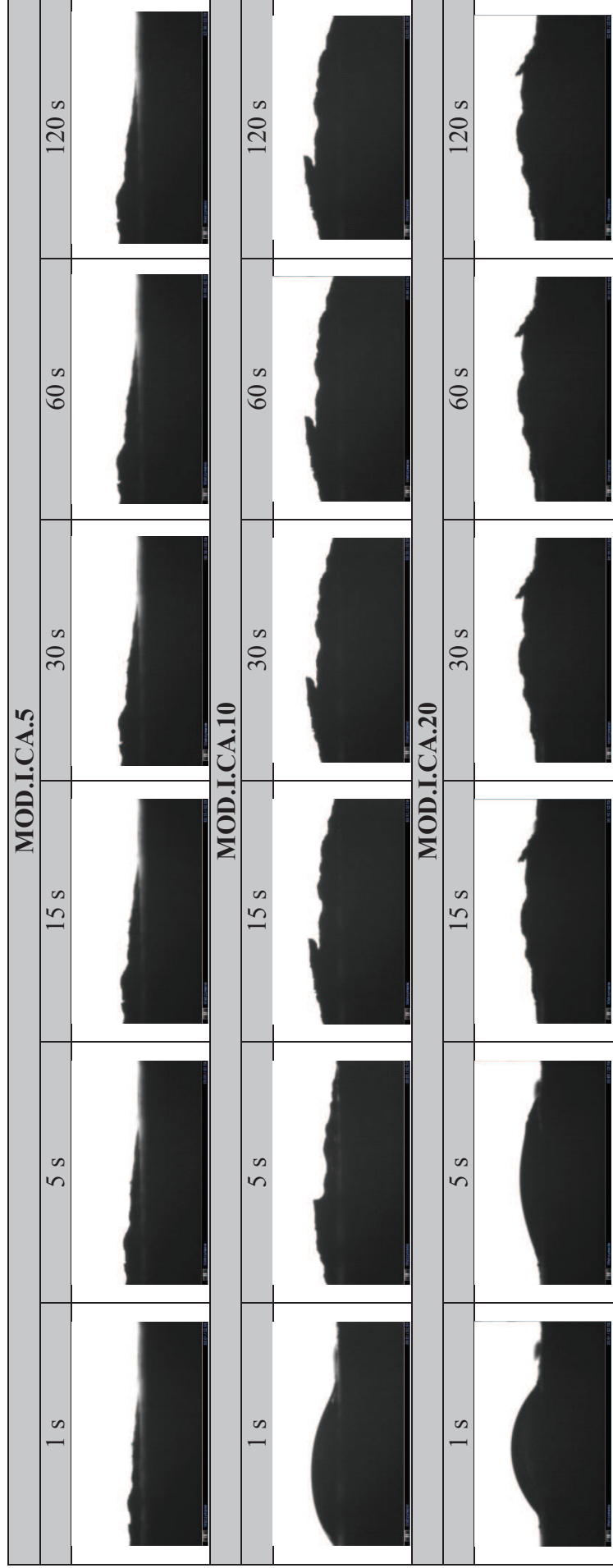
Formulacja zmodyfikowanej MCC	Statyczny kąt zwilżania [°] ± SD
MCC (90 µm) przed modyfikacją	18,1 ± 0,98
MOD.I.SA.5	94,0 ± 1,76
MOD.I.SA.10	102,7 ± 3,45
MOD.I.SA.20	94,1 ± 1,91
MOD.I.CA.5	10,5 ± 3,67
MOD.I.CA.10	16,4 ± 2,88
MOD.I.CA.20	57,6 ± 31,88
MOD.I.CO.5	90,8 ± 3,45
MOD.I.CO.10	106,6 ± 0,63
MOD.I.CO.20	95,2 ± 2,96
MOD.II.SA.5	79,7 ± 1,22
MOD.II.SA.10	73,3 ± 1,68
MOD.II.SA.20	72,2 ± 0,50
MOD.II.CA.5	93,7 ± 0,35
MOD.II.CA.10	96,8 ± 2,04
MOD.II.CA.20	102,7 ± 1,57
MOD.II.CO.5	80,8 ± 57,22
MOD.II.CO.10	55,0 ± 22,67
MOD.II.CO.20	59,1 ± 1,23

Obserwacja kształtu i wielkości kropli wody po naniesieniu jej na powierzchnię badanej próbki

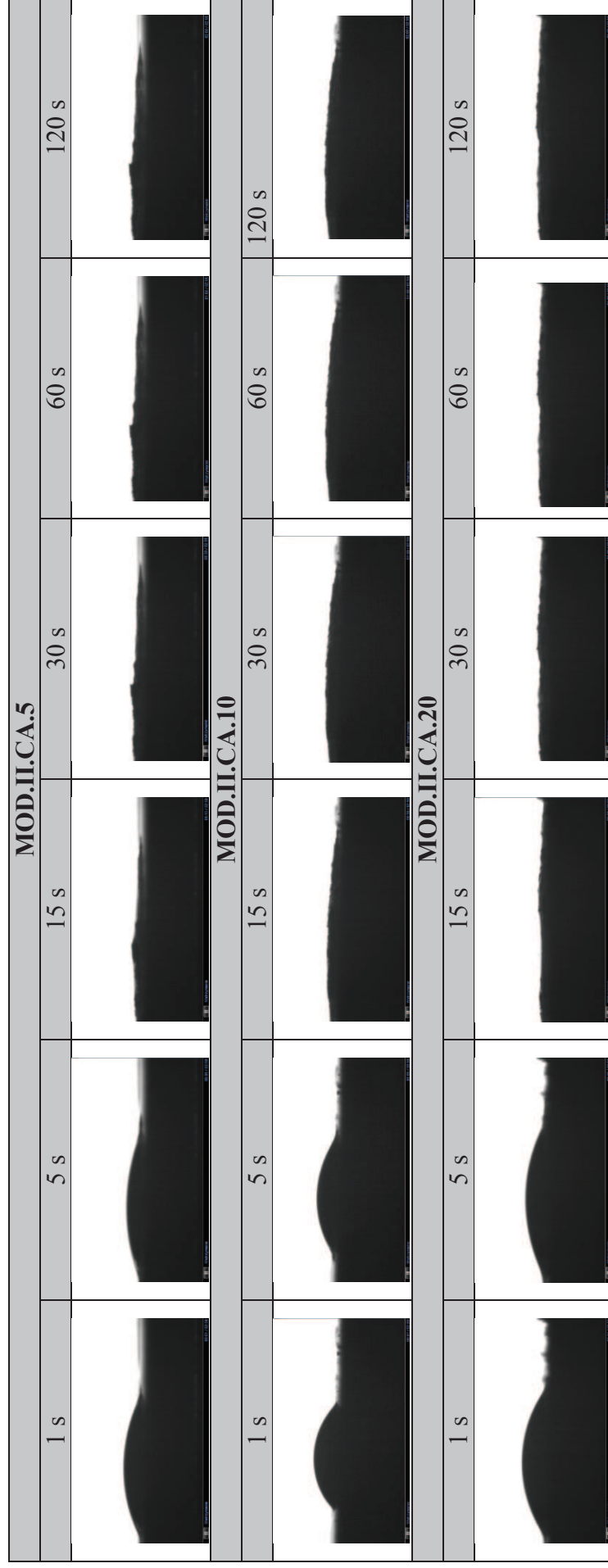
Podczas badania statycznego kąta zwilżania wykonano zdjęcia kropli po upływie 1, 5, 15, 30, 60 i 120 s od momentu jej naniesienia na powierzchnię badanej próbki (celulozy mikrokrystalicznej przed modyfikacją oraz jej laboratoryjnych modyfikacji otrzymanych metodami I i II). Zdjęcia przedstawiono na ryc. 10 – 16.



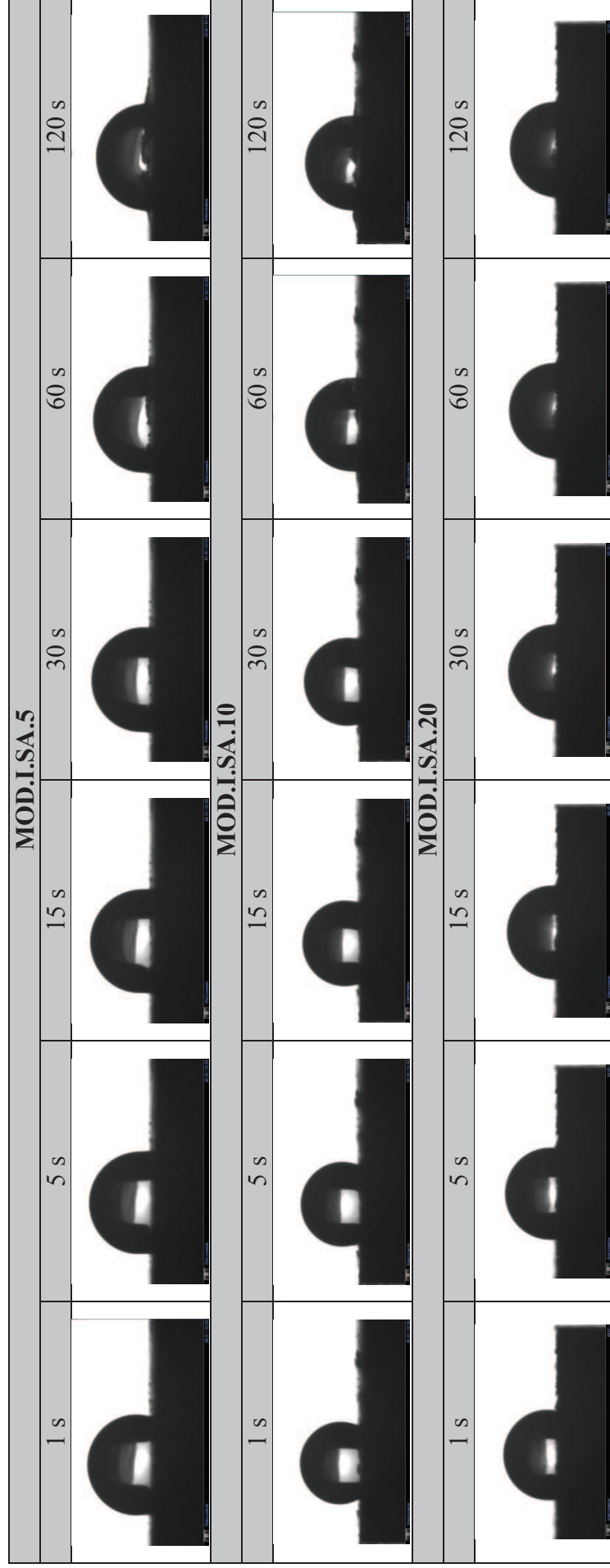
Ryc. 10: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokrystalicznej przed modyfikacją.



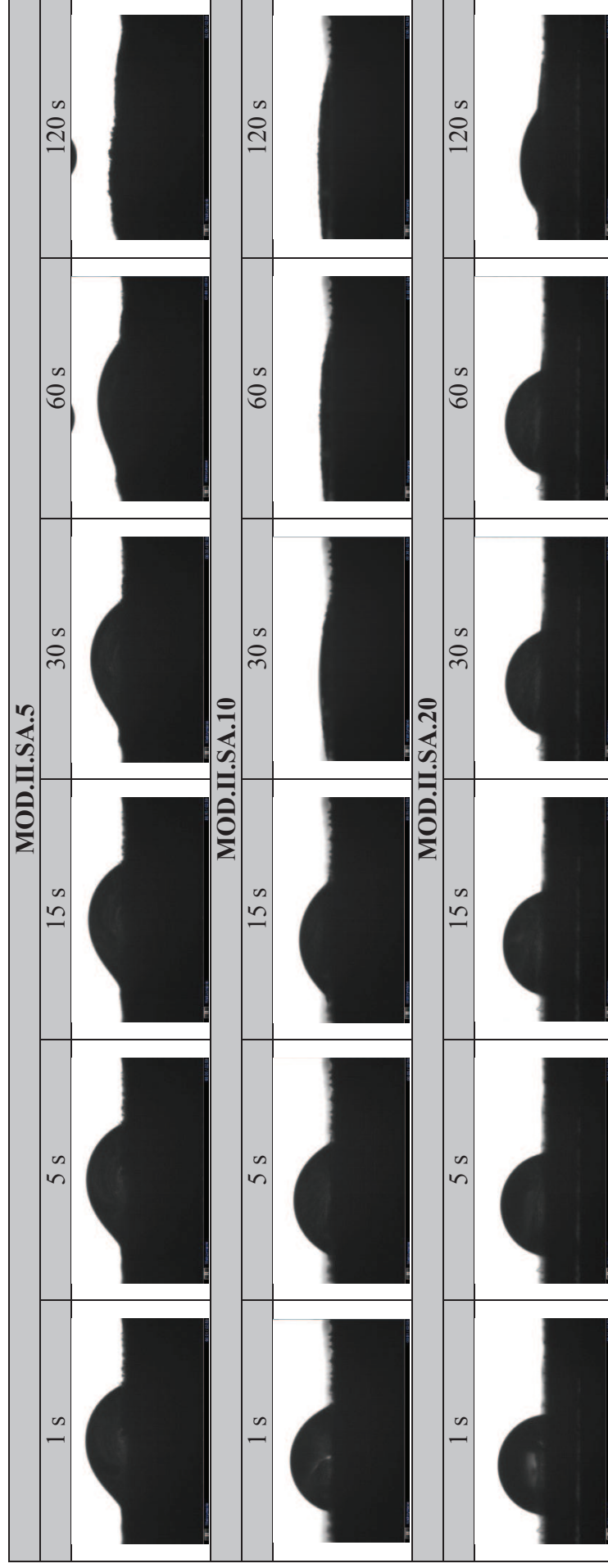
Ryc. 11: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej alkoholem cetostearylowym, otrzymanej metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie).



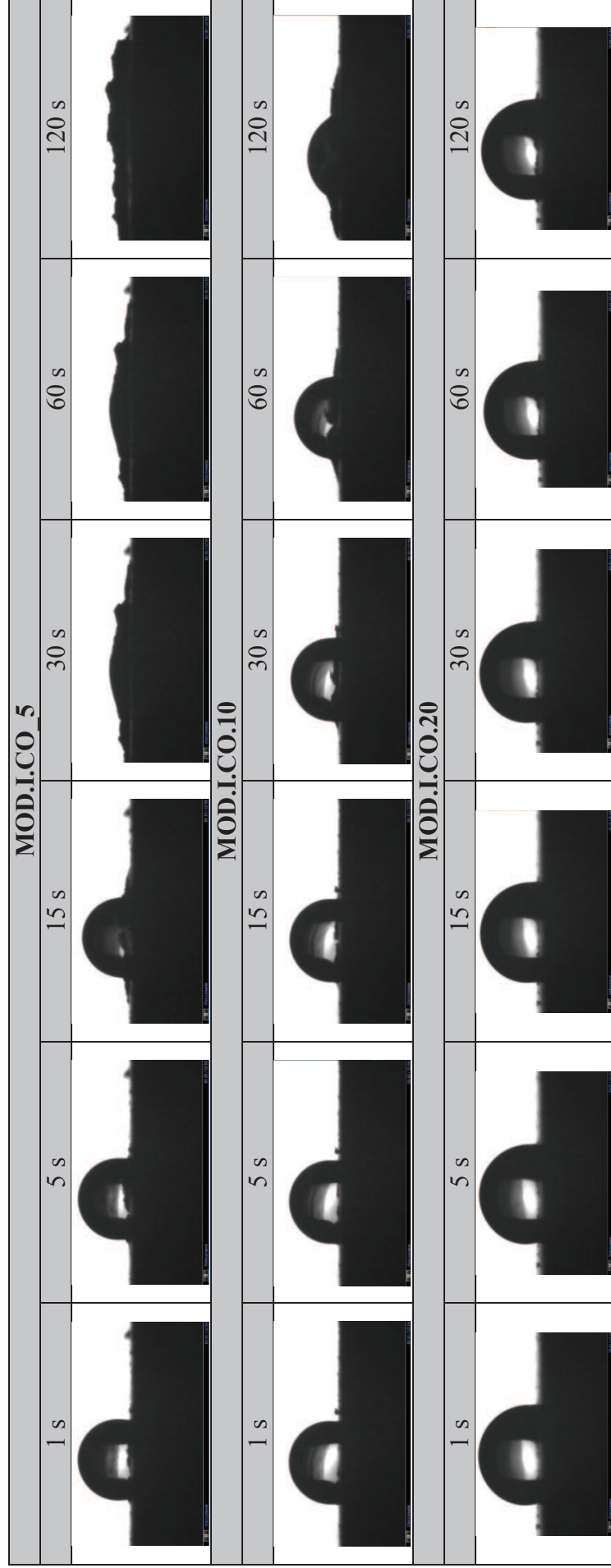
Ryc. 12: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej alkoholem cetostearylowy, otrzymanej metodą II (strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni celulozy mikrokryształicznej poprzez dodanie antyrozpuszczalnika).



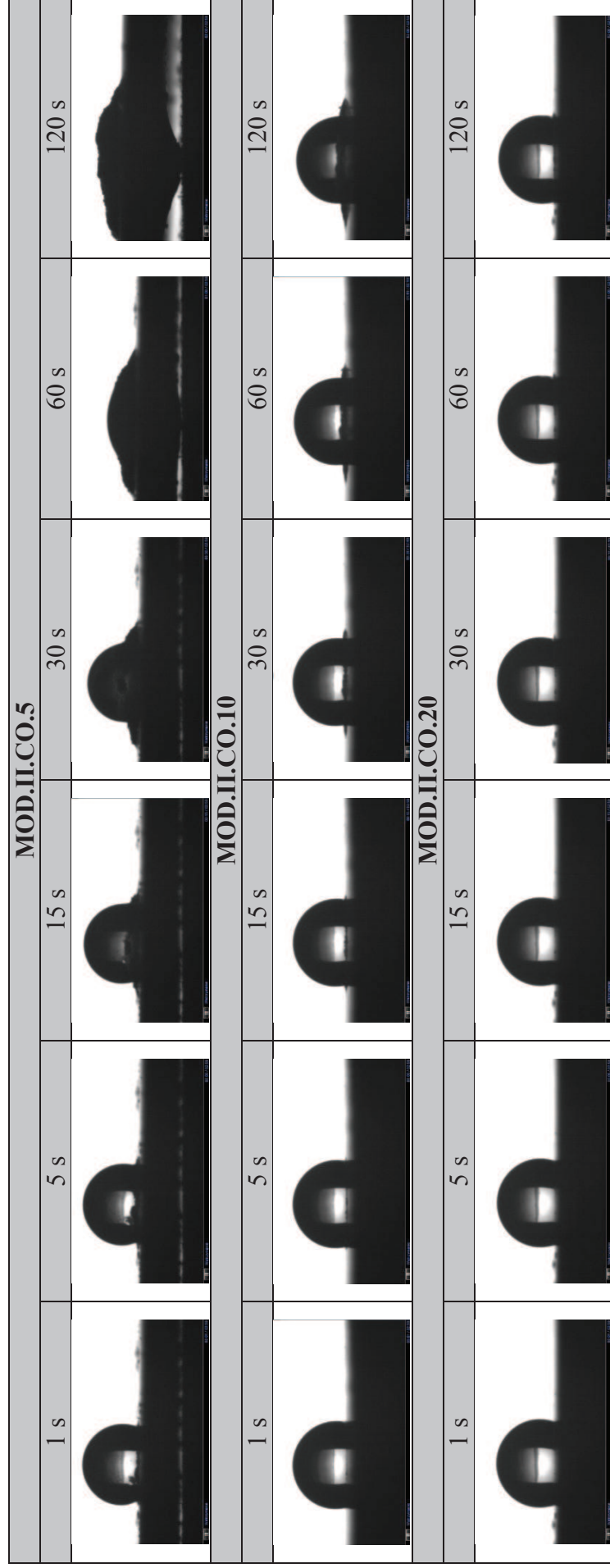
Ryc. 13: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej kwasem stearynowym, otrzymanej metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie).



Ryc. 14: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej kwasem stearynowym, otrzymanej metodą II (strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni celulozy mikrokryształicznej poprzez dodanie antyrozpuszczalnika).



Ryc. 15: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej olejem rycynowym, otrzymanej metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie).

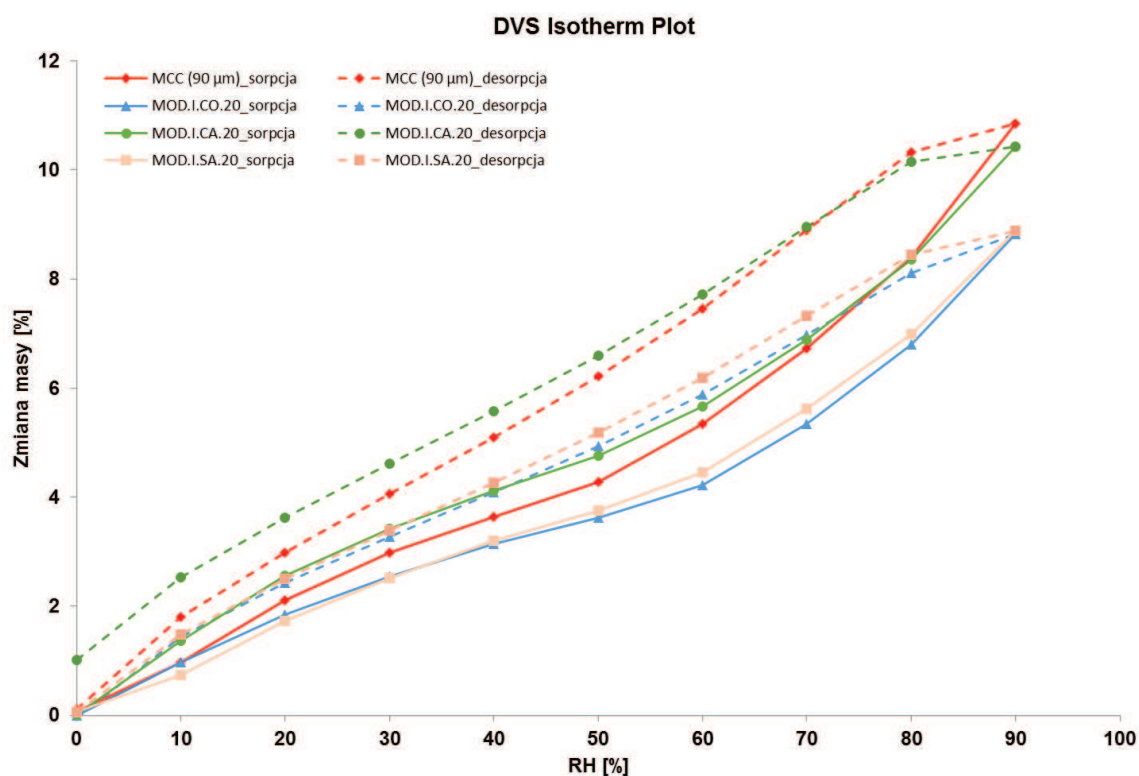


Ryc. 16: Kształt kropli naniesionej na powierzchnię celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej uwodornionym olejem rycynowym, otrzymanej metodą II (strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni MCC poprzez dodanie antyrozpuszczalnika).

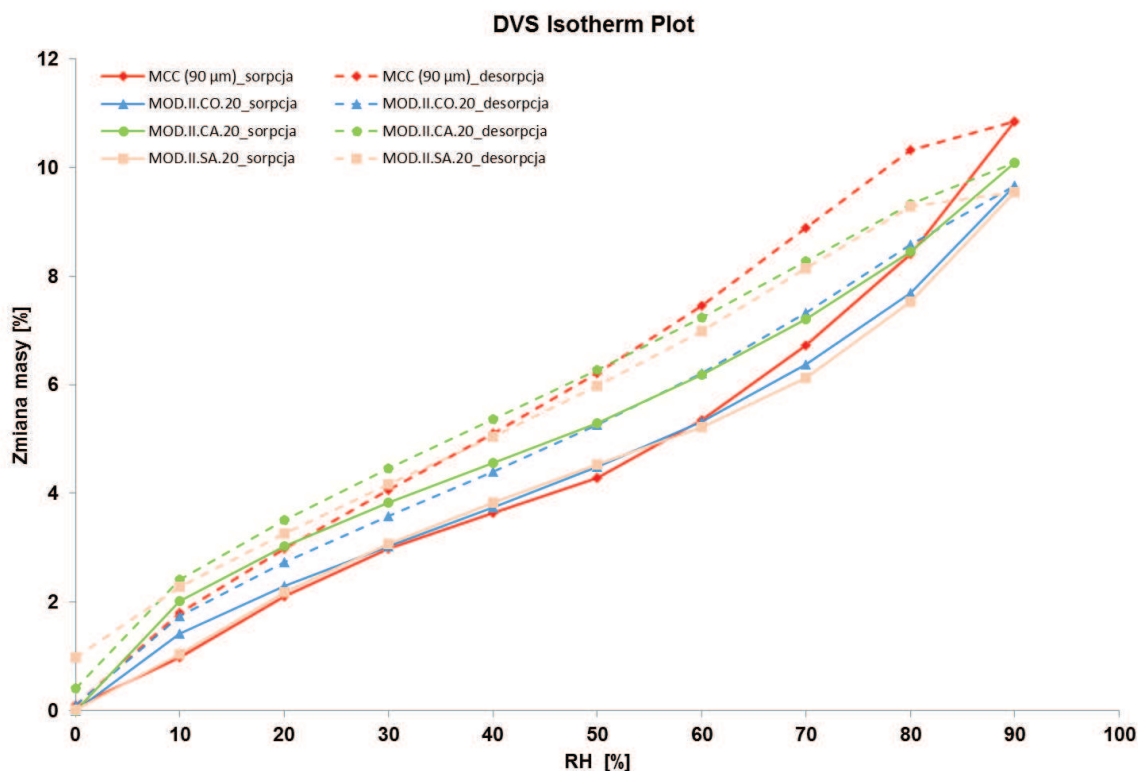
- Badanie właściwości sorpcyjnych wybranych laboratoryjnych modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej

Izotermy sorpcji-desorpcji pary wodnej dla czystej MCC oraz wybranych formułacji zmodyfikowanych MCC otrzymano przy użyciu aparatu DVS Advantage 1, w temperaturze 25°C. Przed rozpoczęciem pomiaru próbka była utrzymywana w warunkach 0% RH do momentu ustalenia stałej masy. W trakcie cyklu pomiarowego RH była zwiększana od 0% do 90%, a następnie ponownie obniżana do 0%. Zmiany RH były dokonywane w przedziałach 10%, a przejście do następnego etapu badania następowało po ustaleniu stałej masy próbki w danych warunkach ($dm/dt \leq 0,02\%/min.$).

Na ryc. 17 i 18 przedstawiono izotermy sorpcji i desorpcji pary wodnej dla czystej MCC oraz jej laboratoryjnych modyfikacji (zawierających 20% poszczególnych substancji hydrofobowych) otrzymanych metodami I i II.



Ryc. 17: Izotermy sorpcji pary wodnej dla celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji (zawierających 20% poszczególnych składników hydrofobowych) otrzymanych metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie).



Ryc. 18: Izotermy sorpcji pary wodnej dla celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji (zawierających 20% poszczególnych składników hydrofobowych) otrzymanych metodą II (strącanie składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej).

- Kompresja celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Masy tabletkowe stanowiły laboratoryjne modyfikacje MCC otrzymane metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie mieszanin MCC i substancji hydrofobowych). Masy tabletkowe nie wymagały dodatku substancji smarujących, gdyż składniki hydrofobowe użyte do modyfikacji posiadają właściwości smarujące.

Proces tabletkowania przeprowadzono przy użyciu tabletkarki uderzeniowej XP1, w trybie automatycznym, z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli płaskich o średnicy 8 mm. Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN. Masa tabletek została ustawiona na 165 mg ($\pm 7,5\%$). Proces tabletkowania przebiegał prawidłowo.

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem właściwości fizycznych (masy, grubości, czasu rozpadu oraz twardości i ścieralności) zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2. Wyniki przedstawiono w tabelach 36 i 37.

Tabela 36: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I (sucha granulacja / brykietowanie), otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
MOD.I.CA.5	162,3	6,4	2,54	0,04	37,1	4,1	0,31	1'00''
MOD.I.CA.10	161,2	2,6	2,38	0,02	38,2	2,5	0,23	0'42''
MOD.I.CA.20	160,9	9,9	2,39	0,04	43,1	1,7	0,16	0'40''
MOD.I.SA.5	165,4	5,6	2,47	0,01	55,0	1,1	0,28	0'56''
MOD.I.SA.10	162,1	10,3	2,48	0,09	86,1	19,4	0,33	17'18''
MOD.I.SA.20	159,9	15,6	3,13	0,03	85,1	4,1	0,16	4'18''
MOD.I.CO.5	164,2	7,4	2,74	0,01	25,9	1,5	0,33	2'12''
MOD.I.CO.10	165,1	4,7	2,67	0,03	41,3	1,3	0,21	44'06''
MOD.I.CO.20	167,3	3,1	2,64	0,02	47,2	1,1	0,11	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 37: Właściwości fizyczne tabletek placebo, na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I (sucha granulacja / brykietowanie), otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
MOD.I.CA.5	163,7	1,3	2,42	0,03	41,8	1,4	0,23	0'44''
MOD.I.CA.10	164,9	4,5	2,4	0,07	44,1	2,3	0,21	0'52''
MOD.I.CA.20	166,3	2,1	2,4	0,13	47,3	3,0	0,17	0'44''
MOD.I.SA.5	169,1	9,5	2,43	0,01	59,8	2,0	0,18	9'16''
MOD.I.SA.10	167,0	6,4	2,47	0,06	93,8	4,6	0,09	21'04''
MOD.I.SA.20	167,2	5,6	2,57	0,05	91,2	3,1	0,15	4'42''
MOD.I.CO.5	165,9	2,9	2,62	0,03	35,5	1,1	0,30	3'16''
MOD.I.CO.10	166,8	9,8	2,64	0,01	46,5	0,9	0,15	27'16''
MOD.I.CO.20	163,1	2,7	2,65	0,02	49,9	1,5	0,09	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą I po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki placebo na bazie MCC zmodyfikowanej metodą I (sucha granulacja/ brykietowanie) w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301) w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F). Wyniki przedstawiono w tabelach 38 – 46.

Tabela 38: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – formuła MOD.I.CA.5.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	162,3	6,4	2,54	0,04	37,1	4,1	0,31	1'00''
	14	166,1	3,4	2,66	0,07	15,3	1,5	0,36	1'06''
	<i>Względny współczynnik zmiany twardości (F):</i> – 58,7%								
12,5	0	163,7	1,3	2,42	0,03	41,8	1,4	0,23	0'44''
	14	165,4	2,4	2,57	0,03	17,8	2,0	0,46	1'36''
	<i>Względny współczynnik zmiany twardości (F):</i> – 57,4%								

Tabela 39: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – formuła MOD.I.CA.10.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	161,2	2,6	2,38	0,02	38,2	2,5	0,23	0'42''
	14	163,5	6,0	2,53	0,03	16,3	1,1	0,54	1'16''
	<i>Względny współczynnik zmiany twardości (F):</i> – 57,3%								
12,5	0	164,9	4,5	2,40	0,07	44,1	2,3	0,21	0'52''
	14	167,7	3,2	2,56	0,04	17,2	1,1	0,42	1'04''
	<i>Względny współczynnik zmiany twardości (F):</i> – 61,0%								

Tabela 40: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.CA.20**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	160,9	9,9	2,39	0,04	43,1	1,7	0,16	0'40''
	14	167,0	2,6	2,53	0,04	16,3	0,5	0,18	1'27''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 62,2%								
12,5	0	166,3	2,1	2,40	0,13	47,3	3,0	0,17	0'44''
	14	169,6	8,7	2,55	0,05	17,7	0,7	0,34	0'42''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 62,6%								

Tabela 41: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.SA.5**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	165,4	5,6	2,47	0,01	55,0	1,1	0,28	0'56''
	14	166,8	8,3	2,6	0,01	24,3	2,1	0,32	3'06''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 55,8%								
12,5	0	169,1	9,5	2,43	0,01	59,8	2,0	0,18	9'16''
	14	170,8	3,4	2,65	0,05	21,8	3,4	0,25	10'31''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 63,5%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 42: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.SA.10**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	162,1	10,3	2,48	0,09	86,1	19,4	0,33	17'18''
	14	165,8	5,3	2,47	0,04	39,5	9,4	0,38	22'01''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 54,1%								
12,5	0	167,0	6,4	2,47	0,06	93,8	4,6	0,09	21'04''
	14	168,9	7,8	2,59	0,04	53,2	3,5	0,15	21'38''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 43,3%								

Tabela 43: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.SA.20**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	159,9	15,6	3,13	0,03	85,1	4,1	0,16	4'18''
	14	163,4	9,9	3,25	0,04	44,9	8,8	0,21	6'16''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 47,2%								
12,5	0	167,2	5,6	2,57	0,05	91,2	3,1	0,15	4'42''
	14	168,7	8,3	2,68	0,03	51,1	1,8	0,23	5'12''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 44,0%								

Tabela 44: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.CO.5**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	164,2	7,4	2,74	0,01	25,9	1,5	0,33	2'12''
	14	167,3	8,3	2,84	0,01	22,1	1,3	0,32	3'11''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 14,7%								
12,5	0	165,9	2,9	2,62	0,03	35,5	1,1	0,30	3'16''
	14	170,1	5,3	2,72	0,01	31,6	1,1	0,34	3'38''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 11,0%								

Tabela 45: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.CO.10**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	165,1	4,7	2,67	0,03	41,3	1,3	0,21	44'06''
	14	167,6	12,3	2,77	0,02	38,6	2,6	0,26	39'01''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 6,5%								
12,5	0	166,8	9,8	2,64	0,01	46,5	0,9	0,15	27'16''
	14	167,1	7,6	3,25	0,03	41,7	1,4	0,21	31'43''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 10,3%								

Tabela 46: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.I.CO.20**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	167,3	3,1	2,64	0,02	47,2	1,1	0,11	*
	14	168,4	4,4	2,69	0,02	43,2	1,6	0,17	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 8,5%	
12,5	0	163,1	2,7	2,65	0,02	49,9	1,5	0,09	*
	14	164,8	6,8	2,69	0,02	45,9	1,0	0,21	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 8,0%	

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Kompresja celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Masy tabletkowe stanowiły laboratoryjne modyfikacje MCC otrzymane metodą II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni MCC). Podobnie jak w przypadku modyfikacji uzyskanych metodą I, mieszaniny nie wymagały dodatku substancji smarujących gdyż składniki hydrofobowe użyte do modyfikacji posiadały właściwości smarujące.

Proces tabletkowania przeprowadzono przy użyciu tabletkarki uderzeniowej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli płaskich o średnicy 8 mm. Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN. Masa tabletek została ustawiona na 165 mg ($\pm 7,5\%$). Proces tabletkowania przebiegał prawidłowo. Wyjątkiem była seria zmodyfikowanej MCC MOD.II.SA.20 (zawierająca 20% kwasu stearynowego, uzyskana metodą II), której tabletkowanie było niemożliwe ze względu zbyt słabą zsypywalność i nieprawidłowe napełnianie matrycy tabletkarki.

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem właściwości fizycznych (masy, grubości, czasu rozpadu oraz twardości i ścieralności) zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2. Wyniki przedstawiono w tabelach 47 i 48.

Tabela 47: Właściwości fizyczne tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni MCC) otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
MOD.II.CA.5	163,2	3,4	3,69	0,02	19,3	1,0	0,50	0'34''
MOD.II.CA.10	164,5	2,4	3,33	0,01	26,5	1,3	0,02	0'26''
MOD.II.CA.20	163,6	5,4	3,06	0,01	47	1,9	0	1'06''
MOD.II.SA.5	165,2	5,3	3,57	0,02	30,7	0,8	0,06	0'24''
MOD.II.SA.10	161,9	3,1	3,41	0,01	39,9	2,8	0,26	0'44''
MOD.II.CO.5	165,3	4,9	2,73	0,13	92,8	11,6	0,16	*
MOD.II.CO.10	167,9	7,5	2,56	0,04	99,6	5,8	0,16	*
MOD.II.CO.20	167,4	2,1	2,69	0,01	102,6	2,4	0,17	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 48: Właściwości fizyczne tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni MCC) otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
MOD.II.CA.5	168,6	6,5	2,61	0,05	133,4	4,7	0,09	4'54''
MOD.II.CA.10	166,8	8,6	2,54	0,03	114,1	1,7	0,10	4'02''
MOD.II.CA.20	167,2	3,8	2,60	0,02	101,2	3,3	0,01	7'50''
MOD.II.SA.5	166,8	4,7	2,57	0,02	132,3	2,5	0,07	4'20''
MOD.II.SA.10	168,9	2,8	2,63	0,02	139,1	5,1	0,04	13'48''
MOD.II.CO.5	161,0	8,9	2,52	0,02	100,6	3,1	0,19	*
MOD.II.CO.10	165,6	2,4	2,50	0,03	98,8	3,8	0,20	*
MOD.II.CO.20	162,8	7,8	2,63	0,03	101,8	3,5	0,17	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Ocena właściwości fizycznych tabletek placebo na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej metodą II po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki placebo na bazie MCC zmodyfikowanej metodą II (strącanie składników hydrofobowych na powierzchni MCC) w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301), w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F). Wyniki przedstawiono w tabelach 49 – 56.

Tabela 49: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CA.5.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	163,2	3,4	3,69	0,02	19,3	1,0	0,50	0'34''
	14	165,3	5,4	3,88	0,03	12,5	1,3	0,99	0'20''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 35,2%								
12,5	0	168,6	6,5	2,61	0,05	133,4	4,7	0,09	4'54''
	14	169,2	7,2	2,78	0,07	75,9	2,8	0,17	4'00''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 43,1%								

Tabela 50: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CA.10.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	164,5	2,4	3,33	0,01	26,5	1,3	0,02	0'26''
	14	167,2	3,2	3,60	0,01	14,6	1,3	0,34	0'24''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 44,9%								
12,5	0	166,8	8,6	2,54	0,03	114,1	1,7	0,10	4'02''
	14	169,0	5,1	2,76	0,03	54,6	0,8	0,16	4'20''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 52,1%								

Tabela 51: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CA.20.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	163,6	5,4	3,06	0,01	47	1,9	0	1'06''
	14	168,2	6,7	3,32	0,03	22	1,6	0,15	1'12''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 53,2%								
12,5	0	167,2	3,8	2,60	0,02	101,2	3,3	0,01	7'50''
	14	168,3	8,3	2,83	0,02	44,2	0,8	0,05	7'26''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 56,3%								

Tabela 52: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.SA.5.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	165,2	5,3	3,57	0,02	30,7	0,8	0,06	0'24''
	14	169,5	3,4	3,89	0,02	16,9	2,1	1,45	2'06''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 45,0%								
12,5	0	166,8	4,7	2,57	0,02	132,3	2,5	0,07	4'20''
	14	168,3	5,0	2,84	0,02	83,44	1,9	0,19	9'32''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 36,9%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 53: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.SA.10.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	161,9	3,1	3,41	0,01	39,9	2,8	0,26	0'44''
	14	163,9	8,7	3,71	0,02	28,8	1,8	0,38	14'10''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 27,8%								
12,5	0	168,9	2,8	2,63	0,02	139,1	5,1	0,04	13'48''
	14	169,7	3,4	2,90	0,04	91,4	2,1	0,16	27'06''
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 34,3%								

Tabela 54: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CO.5.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	165,3	4,9	2,73	0,13	92,8	11,6	0,16	*
	14	166,8	5,9	2,81	0,05	90,6	4,5	0,32	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 2,4%	
12,5	0	161,0	8,9	2,52	0,02	100,6	3,1	0,19	*
	14	164,2	3,9	2,57	0,19	79,2	13,0	0,36	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 21,3%	

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 55: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CO.10.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	167,9	7,5	2,56	0,04	99,6	5,8	0,16	*
	14	168,2	6,4	2,66	0,01	84,4	1,5	0,25	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 15,3%	
12,5	0	165,6	2,4	2,50	0,03	98,8	3,8	0,20	*
	14	166,8	6,8	2,62	0,03	91,8	2,2	0,26	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 7,1%	

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 56: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja MOD.II.CO.20.**

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	167,4	2,1	2,69	0,01	102,6	2,4	0,17	*
	14	168,2	5,4	2,80	0,02	96,2	2,6	0,23	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 6,2%	
12,5	0	162,8	7,8	2,63	0,03	101,8	3,5	0,17	*
	14	163,8	11,2	2,69	0,04	92,8	1,8	0,20	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F):							– 8,8%	

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Na podstawie powyższych wyników do dalszych etapów badań wytypowano laboratoryjną modyfikację celulozy mikrokrystalicznej (MCC) zawierającą 20% dodatek uwodornionego oleju rycynowego otrzymaną metodą II (MOD.II.CO.20).

Tabletki placebo sporządzone na bazie tej modyfikacji charakteryzowały się najmniejszym nasileniem zjawiska obniżenia twardości po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH.

6. Ocena wpływu zastosowania wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy

- Przygotowanie mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej MCC

W tabeli 57 przedstawiono skład [%] mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy (WD), sporządzonych na bazie zmodyfikowanej MCC MOD.II.CO.20 (otrzymanej poprzez strącenie 20% CO na powierzchni MCC).

Poszczególne substancje odważono na wadze PB 8001, przesiano przez sito Retsch o wielkości oczek 1,0 mm. WD oraz modyfikowaną MCC wymieszano przez 15 min. w mieszalniku ML-B1109, stosując szybkość 12 obr./min.

Tabela 57: Skład [%] mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej laboratoryjnie (MOD.II.CO.20).

Substancja	Formulacja		
	WD_8	WD_9	WD_10
Wodorobursztynian doksylaminy	50,0	25,0	10,0
MOD.II.CO.20	50,0	75,0	90,0

- Kompresja mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej oraz ocena właściwości fizycznych tabletek

Przygotowane masy tabletkowe WD_8 – WD_10 poddano kompresji przy użyciu uderzeniowej tabletkarki laboratoryjnej XP1 w trybie automatycznym z szybkością 25 tabl./min. Do tabletkowania użyto stempli o średnicy 5 mm (dla formulacji WD_8), 6 mm (dla formulacji WD_9) oraz 9 mm (dla formulacji WD_10). Dawka substancji leczniczej w pojedynczych tabletkach miała wynosić 25 mg, w związku z tym masę tabletek ustawiono na 50 mg (dla formulacji WD_8, zawierającej 50% WD), 100 mg (dla formulacji WD_9, zawierającej 25% WD) oraz 250 mg (dla formulacji WD_10, zawierającej 10% WD). Z każdej masy tabletkowej uzyskano tabletki stosując dwie siły nacisku: 5 oraz 12,5 kN.

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu. Wyniki przedstawiono w tabelach 58 i 59.

Tabela 58: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksyminy, na bazie celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej laboratoryjnie (MOD.II.CO.20), otrzymanych z siłą kompresji 5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
WD_8	49,4	2,0	3,13	0,07	42,9	4,7	0	16'18''
WD_9	103,6	3,2	3,13	0,08	79,6	4,9	0	*
WD_10	250,1	2,6	3,42	0,09	102,8	9,0	0	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 59: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksyminy, na bazie celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej laboratoryjnie (MOD.II.CO.20), otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN.

Formulacja	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
WD_8	52,4	11,9	2,37	0,05	47,3	15,9	0	17'50''
WD_9	105,3	21,7	3,01	0,08	76,4	6,1	0,02	*
WD_10	245,5	9,7	3,14	0,10	118,1	7,0	0,01	*

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

- Ocena właściwości fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksyminy po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza

Tabletki formulacji WD_8 – WD_10 w otwartych butelkach z HDPE umieszczono w komorze klimatycznej (typ 4301) w warunkach 50°C/ 75% RH. Po upływie 14 dni tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji, korzystając z równania 1, wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F). W przypadku tabletek zawierających 50% WD (formulacja WD_8) zaobserwowano wyraźne zmiany w wyglądzie tabletek – znaczne zwiększenie grubości oraz utratę spójności. Oznaczenie twardości było niemożliwe, przyjęto zatem, że względny współczynnik twardości dla tabletek formulacji WD_8 wynosił –100%. Wyniki właściwości fizycznych tabletek formulacji WD_9 i WD_10 przedstawiono w tabelach 60 i 61.

Tabela 60: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja WD 9**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	103,6	3,2	3,13	0,08	79,6	4,9	0	*
	14	104,6	2,9	3,16	0,06	57,6	7,0	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 27,6%								
12,5	0	105,3	21,7	3,01	0,08	76,4	6,1	0,02	*
	14	101,0	3,1	3,03	0,09	55,4	9,0	0,03	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 27,5%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Tabela 61: Właściwości fizyczne tabletek placebo przed i po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH – **formulacja WD 10**.

Siła kompresji [kN]	Czas ekspozycji [dni]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
5	0	250,1	2,6	3,42	0,09	102,8	9,0	0	*
	14	252,2	19,2	3,48	0,10	92,2	7,3	0	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 10,3%								
12,5	0	245,5	9,7	3,14	0,10	118,1	7,0	0,01	*
	14	246,1	4,08	3,13	2,79	107,3	9,0	0,04	*
	Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 9,1%								

* tabletki nie uległy rozpadowi w ciągu 60 min.

Na podstawie powyższych wyników do dalszych etapów badań wytypowano formulację na bazie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej zawierającą 10% substancji leczniczej – wodorobursztynianu doksylaminy (WD).

7. Ocena przydatności zaproponowanej metody modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej w warunkach przemysłowych

Jednym z założeń pracy doktorskiej była ocena przydatności zaproponowanych rozwiązań problemu ograniczonej stabilności fizycznej tabletek zwykłych na bazie MCC w warunkach przemysłowych. W tym celu przeprowadzono następujące doświadczenia:

- a. badanie pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej do dalszych badań, zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej – ocena zgodności z obowiązującą wytyczną Międzynarodowej Konferencji Harmonizacyjnej (ICH) – ICH Q3C *Impurities: Guideline for Residual Solvents* [⁴⁵].
 - b. proces tabletkowania w skali półtechnicznej – ocena możliwości przeniesienia procesu na wyższą skalę produkcyjną;
 - c. badanie dostępności farmaceutycznej WD;
 - d. badanie trwałości w warunkach zgodnych z wytyczną ICH;
 - e. badanie powlekania tabletek na bazie zmodyfikowanej MCC – ocena czy zmodyfikowana MCC może mieć zastosowanie szersze niż tylko do produkcji tabletek zwykłych (niepowlekanych).
- Badanie pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej metodą chromatografii gazowej

Badanie przeprowadzono we współpracy z Katedrą i Zakładem Toksykologii, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przygotowanie próbek badanych

Zważono dokładnie ok. 0,3 g MCC zmodyfikowanej (MOD.II.CO.20), przeniesiono ilościowo do kolby miarowej o objętości 10 ml, uzupełniono do objętości dimetylosulfotlenkiem (DMSO), szczelnie zamknięto i wytrząsano.

Przygotowanie próbek odniesienia metodą dodatku wzorca

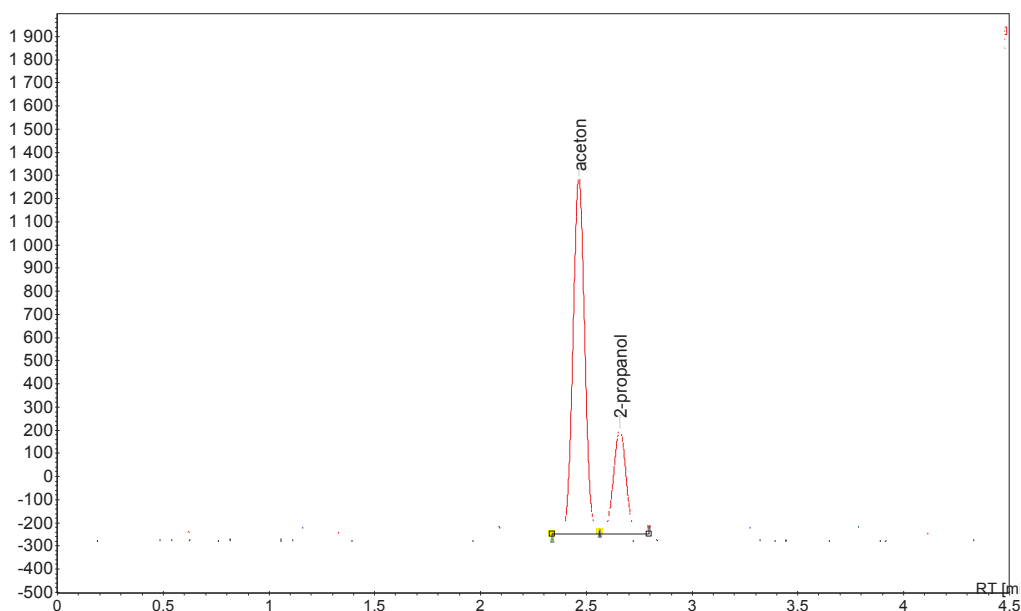
Zważono dokładnie ok. 0,3 g MCC modyfikowanej (MOD.II.CO.20), przeniesiono ilościowo do kolby miarowej o objętości 10 ml, dodano roztwór wzorcowy zawierający aceton i 2-propanol w (DMSO) w stężeniu odpowiadającym 5000 ppm, uzupełniono do objętości DMSO, szczelnie zamknięto i wytrząsano.

2 ml roztworu próbek badanych oraz odniesienia przeniesiono do fiolek typu *head-space*, szczelnie zamknięto kapslem i inkubowano w termostacie Accublock w temperaturze 85°C przez 45 minut. Po upływie tego czasu przy użyciu strzykawki gazoszczelnej (model 1710) pobrano 100 µl fazy gazowej nad roztworem, którą zanalizowano przy użyciu chromatografu gazowego Varian 3400 z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (FID) wyposażonego w dozownik typu on-column (model 1041). Wykorzystano kolumnę VF-624 ms (30 m × 0,53 mm × 3 µm) o składzie fazy stacjonarnej: polidimetylosiloksan (94%) i policyjanopropylofenylosiloksan (6%).

Analizę prowadzono przy zachowaniu następujących warunków pracy chromatografu:

- a. Gaz nośny: azot 5.0
- b. Temperatura dozownika: 220°C
- c. Temperatura detektora: 300°C
- d. Program temperaturowy pieca kolumny: 35°C – 4 min., 35→220°C (30°C/min), 220°C – 2 min.
- e. Przepływy gazów zasilających detektor: gaz uzupełniający (azot, 25 ml/min), powietrze 300 ml/min, wodór 30 ml/min.

Na ryc. 19 przedstawiono przykładowe chromatogramy czystego DMSO, próbki badanej – MCC zmodyfikowanej (MOD.II.CO.20) w DMSO oraz próbki odniesienia – MCC zmodyfikowanej (MOD.II.CO.20) w DMSO zawierającym dodatek acetonu i 2-propanolu w stężeniu odpowiadającym 5000 ppm.



Ryc. 19: Chromatogram uzyskany w wyniku analiz HS-GC-FID. Czysty DMSO (niebieski), próbka badana – MCC zmodyfikowana (MOD.II.CO.20) w DMSO (czarny) oraz próbka odniesienia – MCC zmodyfikowana (MOD.II.CO.20) w DMSO zawierającym aceton i 2-propanol w granicznym stężeniu odpowiadającym 5000 ppm (czerwony).

- Ocena zastosowania wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej w warunkach półtechnicznych – próby tabletkowania w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A.

Przygotowanie masy tabletkowej z wodorobursztynianem doksylaminy w skali półtechnicznej

Przygotowano masę tabletkową (w ilości 15 kg) na bazie MCC zmodyfikowanej przez strącenie na jej powierzchni 20% CO – MOD.II.CO.20. Skład masy tabletkowej wzorowany był na produkcie zawierającym wodorobursztynian doksylaminy w dawce 25 mg (prototypowa formuła produktu rozwijanego w Z. F. Polpharma S.A.). W formułacji DOX_MOD.01T-25 nie zastosowano dodatku substancji smarującej – stearynianu magnezu, ze względu na właściwości smarujące CO (użytego do modyfikacji MCC).

W tabeli 62 zaprezentowano skład obu formułacji – DOX20T-25 (prototypowa formuła produktu rozwijanego na bazie MCC niemodyfikowanej) oraz DOX_MOD01T-25 (analogiczny produkt, otrzymany na bazie MCC zmodyfikowanej laboratoryjnie).

Tabela 62: Skład [%] mas tabletkowych z wodorobursztynianem doksylaminy na bazie celulozy mikrokrystalicznej (DOX20T-25) oraz zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej (DOX MOD.01T-25).

Substancja	Formuła	
	DOX20T-25	DOX_MOD.01T-25
Wodorobursztynian doksylaminy	10,0	10,0
MCC (90 µm)	42,0	-
MOD.II.CO.20	-	44,0
Wodorofosforan wapnia dwuwodny (DCP)	42,0	42,0
Sodowy glikolan skrobi, typ A (SSG)	4,0	4,0
Stearynian magnezu	2,0	-

Poszczególne składniki mas tabletkowych odważono na wadze SR16001 i przesiano przez sito o wielkości oczek 1,0 mm. WD, MCC (lub MOD.II.CO.20), wodorofosforan wapnia (DCP) oraz sodowy glikolan skrobi (SSG) wymieszano przez 15 min. w binie o pojemności 50 L przy użyciu mieszalnika Canguro. W przypadku formułacji DOX20T-25 dodano stearynian magnezu i wymieszano przez kolejne 5 minut. W obu etapach zastosowano szybkość mieszania 12 obr./min.

Kompresja masy tabletkowej z wodorobursztynianem doksylaminy (formulacja DOX MOD.01T-25) w skali półtechnicznej oraz ocena właściwości tabletek

Przygotowaną masę tabletkową DOX_MOD.01T-25 poddano kompresji przy użyciu półtechnicznej tabletkarki rotacyjnej XL 200. Zastosowano 10 kompletów stempli o średnicy 9 mm i promieniu sferyczności R 12 (Ø9 R12). Użyto stempli górnych z wytłoczonym symbolem „100”. Podobnie jak w poprzednich etapach badań dawka substancji leczniczej w pojedynczych tabletkach miała wynosić 25 mg, w związku z tym masę tabletek ustawiono na 250 mg ($\pm 5\%$). W celu oceny wpływu siły kompresji na właściwości tabletek pobrano próbki tabletek otrzymanych ze stałą szybkością tabletkowania (12000 tabl./godz., co odpowiada szybkości rotora tabletkarki 20 obr./min.) przy użyciu różnych sił kompresji (6, 12, 18 oraz 24 kN).

Następnie, po ustawieniu siły kompresji 12 kN pobrano próbki tabletek otrzymanych przy różnych szybkościach tabletkowania – 18 000, 24 000, 30 000 oraz 36 000 tabl./godz. (równej szybkości rotora tabletkarki odpowiednio 30, 40, 50 oraz 60 obr./min).

Kolejnym etapem oceny procesu kompresji masy tabletkowej DOX_MOD.01T-25 było ustawienie stałych parametrów – siły nacisku 12 kN oraz szybkości 24 000 tabl./godz. (szybkość rotora 40 obr./min.) i pobranie próbek tabletek po upływie 1, 30, 60, 90 oraz 120 min. od momentu rozpoczęcia procesu kompresji. Dodatkowo, po zakończeniu kompresji, tabletki umieszczono w beczce ze stali nierdzewnej i po dokładnym wymieszaniu i ujednoliceniu serii pobrano próbkę, której właściwości fizyczne przyjęto za reprezentatywne dla całej serii tabletek.

Próbki tabletek przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2. Wyniki przedstawiono w tabelach 63 – 66.

Tabela 63: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy (formulacja DOX_MOD.01T-25, na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej) otrzymanych w skali półtechnicznej przy użyciu różnych sił kompresji i stałej szybkości procesu (12 000 tabl./godz.)

Siła kompresji	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
6 kN	253,6	1,6	3,45	0,02	48,9	2,5	0,18	5'58''
12 kN	252,8	2,3	3,38	0,02	60,1	2,6	0,16	7'46''
18 kN	251,0	1,9	3,36	0,02	64,6	3,7	0,08	9'26''
24 kN	254,7	1,6	3,34	0,03	65,9	4,2	0	9'52''

Tabela 64: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksyminy (formulacja DOX MOD.01T-25, na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej) otrzymanych w skali półtechnicznej przy różnych szybkościach procesu tabletkowania oraz stałej siły kompresji (12 kN).

Szybkość procesu tabletkowania [tabl./godz.]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
12 000	252,8	2,3	3,38	0,02	60,1	2,6	0,14	7'46''
18 000	252,5	1,4	3,35	0,02	59,6	2,2	0,11	8'22''
24 000	248,0	1,7	3,33	0,02	52,5	4,6	0,13	8'01''
30 000	246,6	2,8	3,39	0,02	58,0	6,0	0,16	8'13''
36 000	249,9	1,8	3,35	0,03	44,3	6,8	0,21	7'58''

Tabela 65: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksyminy (formulacja DOX MOD.01T-25, na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej) otrzymanych w skali półtechnicznej przy stałej szybkości procesu tabletkowania (12 000 tabl./godz.) oraz stałej siły kompresji (12 kN).

Czas trwania procesu kompresji	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
	Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
1 minuta	250,7	3,0	3,39	0,03	52,9	5,9	0,11	7'47''
30 minut	252,8	1,3	3,41	0,02	55,2	3,5	0,13	7'41''
60 minut	253,3	3,3	3,43	0,03	56,0	4,3	0,09	7'58''
90 minut	252,2	2,7	3,38	0,03	56,7	2,8	0,13	8'02''
120 minut	251,2	3,5	3,34	0,04	55,4	2,6	0,14	7'51''

Tabela 66: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksyminy (formulacja DOX MOD.01T-25, na bazie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej) – próbka reprezentatywna dla całej serii.

Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
252,3	2,8	3,40	0,03	55,8	2,9	0,13	7'46''

- Badanie dostępności farmaceutycznej z tabletek sporządzonych na bazie wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej

W celu określenia dostępności farmaceutycznej WD użyto po 6 tabletek formułacji DOX_MOD.01T-25 otrzymanych przy użyciu różnych sił kompresji. Badanie wykonano przy użyciu opracowanej w Z.F. Polpharma S.A. metodą w aparacie łopatkowym typ Sr8+ zgodnym z wymaganiami FP X, przy zachowaniu następujących warunków:

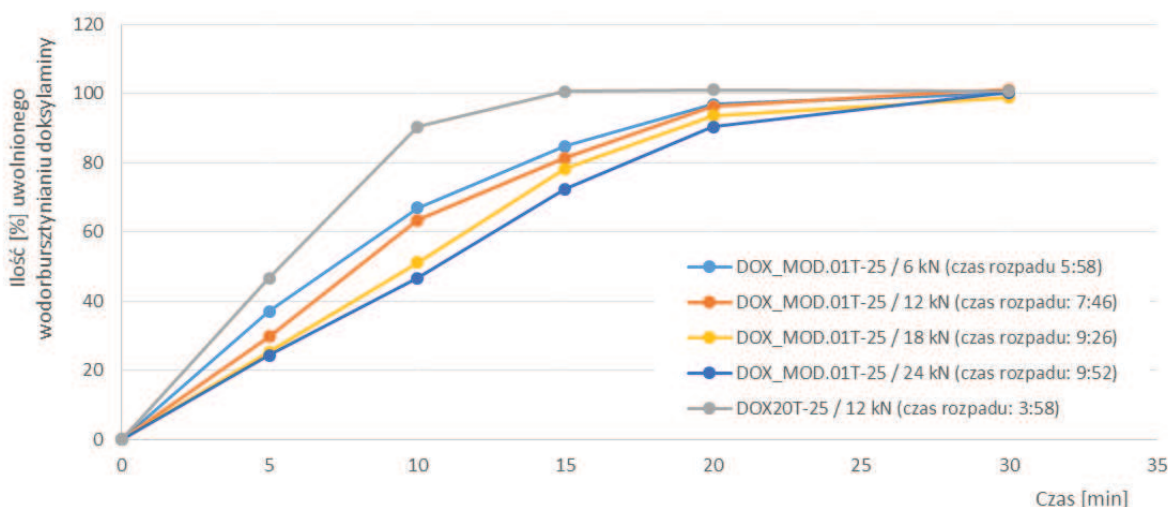
- | | |
|------------------------------------|---|
| a. Szybkość obrotów łopatek: | 50 obr./min |
| b. Płyn akceptorowy | roztwór kwasu solnego (HCl)
o stężeniu 0,1 mol/l |
| c. Objętość płynu akceptorowego | 900 ml |
| d. Temperatura płynu akceptorowego | 37°C ± 0,5°C |

W każdym punkcie czasowym (5, 10, 15, 20 i 30 min.) pobrano 20 ml płynu akceptorowego, uzupełniając każde z naczyń 20 ml roztworu HCl o stężeniu 0,1 mol/l. Pobrany roztwór przesączono przez strzykawkowy filtr membranowy o średnicy porów 0,2 µm (każdorazowo odrzucając pierwsze 4 ml sączonego płynu). Następnie, do kolby miarowej o objętości 20 ml, pobrano dokładnie 4 ml przesączonego płynu. Zawartość kolby uzupełniono 0,1 mol/l roztworem HCl i dokładnie wymieszano. Przy użyciu spektrofotometru UV/Vis, typ UV 500 mierzono absorbancję roztworów badanych przy długości fali 262 nm, w kuwetach kwarcowych o grubości 1 cm, wobec 0,1 mol/l roztworu HCl. Przygotowano dwa roztwory wzorcowe WD w 0,1 mol/l roztworze HCl. Stężenia roztworów wzorcowych WD wynosiły 0,4 mg / ml oraz 0,02 mg/ml. Mierzono absorbancję roztworów wzorcowych przy długości fali 262 nm, w kuwetach kwarcowych o grubości 1 cm wobec 0,1 mol/l roztworu HCl. Wyniki zestawiono w zwalidowanym arkuszu kalkulacyjnym. Każdy punkt na krzywej szybkości uwalniania jest wartością średnią z sześciu próbek.

Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzono dla próbek tabletek formułacji DOX_MOD.01T-25 uzyskanych przy różnych siłach kompresji. Wyniki (w porównaniu do produktu wytwarzanego w Z.F. Polpharma S.A produktu na bazie MCC – formułacji DOX20T-25) przedstawiono w tabeli 67 oraz na ryc. 20.

Tabela 67: Dostępność farmaceutyczna wodorobursztynianu doksylaminy z tabletek formułacji DOX_MOD.01T-25 (otrzymanych przy różnych siłach kompresji) oraz DOX20T-25.

Próbka	DOX_MOD.01T-25				DOX20T-25
	6 kN	12 kN	18 kN	24 kN	12 kN
Czas [min]	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD
5	37,0 ± 19,6	29,7 ± 23,5	25,3 ± 24,6	24,3 ± 30,5	46,7 ± 13,2
10	66,9 ± 7,6	63,4 ± 14,6	51,2 ± 11,3	46,7 ± 17,6	90,4 ± 8,4
15	84,8 ± 1,5	81,3 ± 7,5	78,2 ± 5,6	72,3 ± 5,1	100,6 ± 1,3
20	96,8 ± 1,3	96,3 ± 4,2	93,6 ± 2,7	90,3 ± 3,8	101,1 ± 1,3
30	100,1 ± 1,9	101,2 ± 3,4	98,9 ± 2,3	100,2 ± 3,4	100,7 ± 1,3



Ryc. 20: Szybkość uwalniania wodorobursztynianu doksylaminy z tabletek formułacji DOX_MOD.01T-25 (otrzymanych przy różnych siłach kompresji) oraz DOX20T-25.

Przygotowano masę tabletkową formułacji (DOX_MOD.02T-25) o zwiększonej zawartości substancji rozsadzającej – SSG. Skład masy tabletkowej przedstawiono w tabeli 68, a sposób jej przygotowania był analogiczny do opisanego powyżej.

Tabela 68: Skład [%] masy tabletkowej z wodorobursztynianem doksylaminy (formulacja DOX_MOD.02T-25, na bazie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej o zwiększonej zawartości substancji rozsadzającej).

Substancja	Formulacja
	DOX_MOD.02T-25
Wodorobursztynian doksylaminy	10,0
MOD.II.CO.20	44,0
Wodorofosforan wapnia dwuwodny (DCP)	36,0
Sodowy glikolan skrobi – typ A (SSG)	10,0

Masę tabletkową DOX_MOD.02T-25 poddano kompresji przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej XP1, stosując stemple średnicy 9 mm i promieniu sferyczności R12 (Ø9 R12), z symbolem „100” wytłoczonym na stemple górnym. Stosowano siłę kompresji 12 kN oraz szybkość tabletkowania 25 tabl./ min.

Uzyskane tabletki przebadano pod kątem, masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2 (wyniki zamieszczono w tabeli 69).

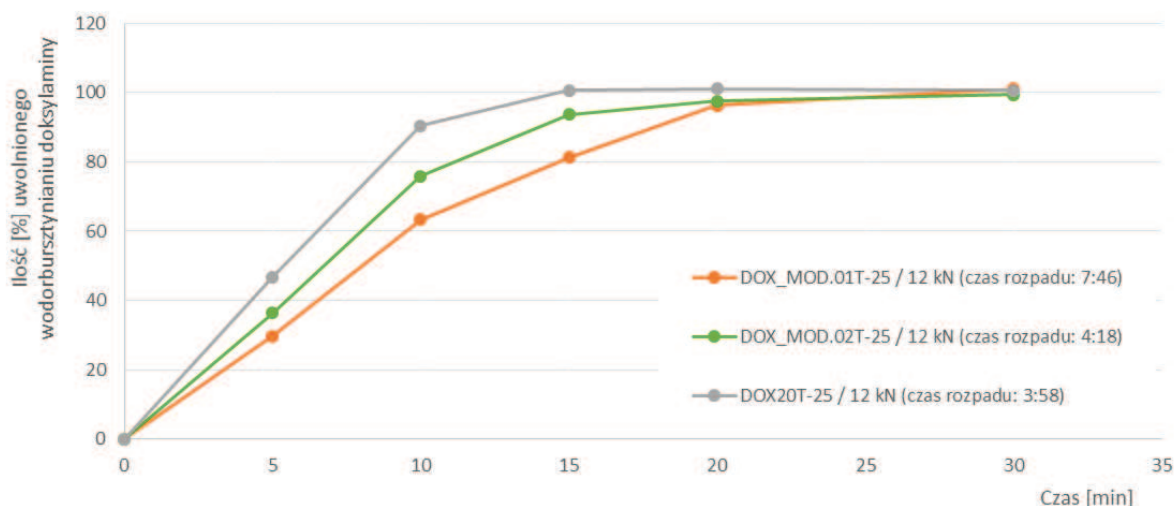
Tabela 69: Właściwości fizyczne tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy (formulacja DOX_MOD.02T-25, na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokryształicznej o zwiększonej zawartości substancji rozsadzającej), siła kompresji 12 kN.

Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
252,7	2,5	3,33	0,03	61,8	3,7	0,21	4'18''

Oznaczono również profil dostępności farmaceutycznej WD stosując metodę opisaną powyżej. W tabeli 70 oraz na ryc. 21 przedstawiono wykres profilu dostępności farmaceutycznej WD z tabletek formulacji DOX_MOD.02T-25 (12kN) w porównaniu do tabletek formulacji DOX_MOD.01T-25 (12 kN) oraz DOX20T-25.

Tabela 70: Szybkość uwalniania wodorobursztynianu doksylaminy z tabletek formulacji DOX_MOD.02T-25, DOX_MOD.01T-25 oraz DOX20T-25.

Próbka	DOX_MOD.02T-25	DOX_MOD.01T-25	DOX20T-25
	12 kN	12 kN	12 kN
Czas [min]	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD	Średnia ± RSD
5	36,3 ± 15,2	29,7 ± 23,5	46,7 ± 13,2
10	75,9 ± 6,4	63,4 ± 14,6	90,4 ± 8,4
15	93,7 ± 2,3	81,3 ± 7,5	100,6 ± 1,3
20	97,6 ± 1,7	96,3 ± 4,2	101,1 ± 1,3
30	99,4 ± 1,6	101,2 ± 3,4	100,7 ± 1,3



Ryc. 21: Szybkość uwalniania wodorobursztynianu doksylaminy z tabletek formułacji DOX_MOD.02T-25, DOX_MOD.01T-25 oraz DOX20T-25.

- Badania trwałości tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy w warunkach „przyspieszonych” oraz „długoterminowych”

W celu przeprowadzenia badań trwałości (zgodnie z obowiązującą wytyczną ICH Q1(A) *Stability testing of new drug substances and products* [47]) tabletki z WD formułacji DOX_MOD.01T-25 i DOX_MOD.02T-25 zapakowano w blistry z folii AL/PVC przy użyciu półautomatycznej linii pakującej Clinipack +.

Blistry umieszczono w komorach klimatycznych – typ 4301, w warunkach „przyspieszonych” ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\%\text{RH} \pm 5\%$) oraz typ 4201, w warunkach „długoterminowych” ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\%\text{RH} \pm 5\%$).

Próbki tabletek formułacji DOX_MOD.01T-25 wyjmowano z komór po upływie 1, 3 i 6 miesięcy (z warunków „przyspieszonych”) oraz 3, 6, 9 i 12 miesięcy (z warunków „długoterminowych”) od momentu rozpoczęcia badań trwałości. Tabletki przebadano pod kątem masy, grubości, twardości, ścieralności oraz czasu rozpadu zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 2. Na podstawie różnicy twardości przed i po ekspozycji wyznaczono względny współczynnik zmiany twardości (F) Wyniki właściwości fizycznych tabletek formułacji DOX20T-25, DOX_MOD.01T-25 oraz DOX_MOD.02T-25 oraz przedstawiono w tabelach 71 – 73.

Dla tabletek formułacji DOX20T-25 przedstawiono wyniki po upływie 1 miesiąca (warunki „przyspieszone”) oraz 3 miesięcy (warunki „długoterminowe”). Ze względu na znaczną utratę twardości oraz zwiększenie ścieralności tabletek badań dla tej formułacji nie kontynuowano.

Tabela 71: Wyniki badań trwałości tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy – formuacja DOX20T-25.

Warunki sezonowania	Czas sezonowania [miesiące]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	±SD	Średnia	±SD	Średnia	±SD		
x	0	250,8	2,3	3,38	0,03	64,8	4,3	0,15	3'38''
40°C / 75% RH	1	253,2	1,6	3,69	0,03	14,9	2,1	1,26	2'56''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 77,0%							
25° / 60% RH	3	251,3	2,7	3,49	0,03	28,6	3,5	0,78	3'17''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 55,9%							

x – badanie wstępne, przed rozpoczęciem sezonowania

Tabela 72: Wyniki badań trwałości tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy – formuacja DOX_MOD.01T-25.

Warunki sezonowania	Czas sezonowania [miesiące]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	±SD	Średnia	±SD	Średnia	±SD		
x	0	252,3	2,8	3,40	0,03	55,8	2,9	0,13	7'46''
40°C / 75% RH	1	255,5	1,3	3,69	0,02	27,5	0,7	0,21	7'24''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 50,7%							
	3	257,6	1,3	3,69	0,03	28,0	1,0	0,26	7'42''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 49,8%							
	6	256,7	1,7	3,70	0,02	31,3	1,3	0,23	7'12''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 43,9%							
25°C / 60% RH	3	252,8	0,6	3,41	0,01	52,7	1,7	0,25	9'08''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 5,5%							
	6	253,1	1,1	3,43	0,02	54,5	1,2	0,28	9'26''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 2,3%							
	9	252,1	1,5	3,42	0,01	50,3	2,3	0,27	8'23''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 9,8%							
	12	253,4	0,9	3,43	0,02	51,6	1,2	0,30	8'56''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 7,5%							

x – badanie wstępne, przed rozpoczęciem sezonowania

Tabela 73: Wyniki badań trwałości tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy – formuacja DOX_MOD.02T-25.

Warunki sezonowania	Czas sezonowania [miesiące]	Masa [mg] n=20		Grubość [mm] n=10		Twardość [N] n=10		Ścieralność [%]	Czas rozpadu n=6
		Średnia	± SD	Średnia	± SD	Średnia	± SD		
x	0	252,7	2,5	3,33	0,03	61,8	3,7	0,21	4'18''
40°C / 75% RH	1	253,9	1,6	3,60	0,01	37,7	0,5	0,31	4'11''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 39,0%							
	3	255,0	0,7	3,61	0,03	34,5	1,6	0,46	4'12''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 44,2%							
	6	254,5	1,0	3,61	0,02	29,5	2,4	0,46	4'14''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 52,3%							
25°C / 60% RH	3	253,2	2,5	3,35	0,02	53,2	1,8	0,32	4'15''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 13,9%							
	6	251,9	1,1	3,31	0,01	51,8	1,3	0,31	4'26''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 16,2%							
	9	252,9	1,3	3,32	0,01	49,9	3,1	0,32	4'29''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 19,3%							
	12	252,1	1,5	3,37	0,02	53,4	1,5	0,29	4'11''
		Względny współczynnik zmiany twardości (F): – 13,6%							

x – badanie wstępne, przed rozpoczęciem sezonowania

- Ocena przydatności wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej w procesie otrzymywania tabletek powlekanych

Na podstawie wyników badań zwilżalności (opisanych w punkcie 5) stwierdzono, że zaproponowana modyfikacja polegająca na strąceniu na powierzchni MCC 20% CO powoduje zwiększenie hydrofobowości powierzchni uzyskiwanych tabletek.

Zgodnie z założonym celem pracy, wszystkie dotychczasowe etapy badań koncentrowały się na ocenie właściwości fizycznych tabletek niepowlekanych. Na ostatnim etapie badań postanowiono sprawdzić czy pomimo hydrofobowej powierzchni tabletki otrzymane na bazie MCC modyfikowanej mogą być użyte w procesie powlekania.

Powlekanu poddano tabletki/ rdzenie placebo (formulacja MOD.II.CO.20) oraz tabletki/ rdzenie z 10% zawartością WD (formulacja DOX_MOD.01T-25). Do powlekania użyto komercyjnie dostępnej mieszaniny Opadry Brown 20A265011 o składzie przedstawionym w tabeli 74.

Tabela 74: Skład [%] komercyjnie dostępnej mieszaniny do powlekania Opadry Brown 20A265011.

Substancja	Zawartość [%]
Hypromeloza	33,75
Hydroksypropyloceluloza	33,75
Talk	20,00
Tlenek żelaza żółty	10,58
Tlenek żelaza czerwony	1,72
Tlenek żelaza czarny	0,20

Przygotowanie zawiesiny do powlekania

Zawiesina do powlekania została przygotowana zgodnie z zaleceniami producenta – firmy Colorcon Ltd. Stężenie stałych składników w gotowej zawieszynie do powlekania wynosiło 12%.

Odpowiednie ilości wody oczyszczonej oraz gotowej do użycia mieszaniny Opadry Brown odważono na wadze PB 8001. Szybkość obrotów mieszadła mechanicznego Eurostar 20 Digital umieszczonego w zlewce z wodą oczyszczoną, stopniowo zwiększano, aż do momentu utworzenia wiru (750 obr./min), do którego powoli wsypywano odważoną uprzednio ilość mieszaniny Opadry Brown. Po dodaniu całej ilości mieszaniny, zmniejszano obroty mieszadła do momentu zaniku wiru (200 obr./min) i kontynuowano mieszanie przez czas 45 minut. Podczas procesu powlekania gotowa zawiesina była stale mieszana w celu uniknięcia sedymentacji jej składników.

Powlekanie tabletek placebo i tabletek z wodorobursztynianem doksyłaminy

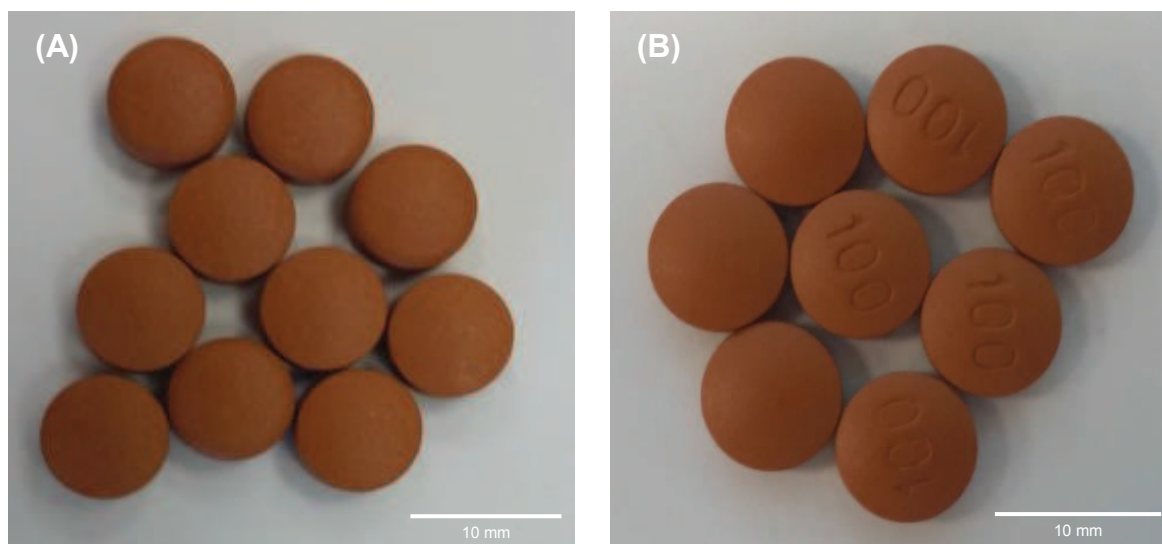
Rdzenie tabletek placebo formulacji MOD.II.CO.20 (w ilości 100 g, odpowiadającej ok. 606 sztuk tabletek) oraz rdzenie tabletek z WD formulacji DOX_MOD.01T-25 (w ilości 500 g, odpowiadającej ok. 2000 sztuk tabletek) umieszczono w perforowanym bębnie laboratoryjnego urządzenia do powlekania, typ GC300 i ogrzewano przez 15 min. w temperaturze powietrza dolotowego 45°C, przy szybkości obrotów bębna 1 obr./min. Następnie przeprowadzono proces powlekania przy użyciu poniższych parametrów:

- | | | |
|---|-----------|---------------------|
| a. Objętość powietrza wlotowego: | 150 | [m ³ /h] |
| b. Temperatura powietrza dolotowego: | 48-55 | [°C] |
| c. Temperatura powietrza wylotowego: | 42-44 | [°C] |
| d. Ciśnienie powietrza rozpylającego: | 2,0 | [bar] |
| e. Szybkość obrotów bębna: | 4-10 | [obr./min] |
| f. Szybkość podawania zawiesiny powlekającej: | 5,0 – 5,5 | [w skali aparatu] |

Proces powlekania prowadzono przez 30 min., do momentu uzyskania 4% przyrostu masy tabletek. Podczas procesu powlekania nie zaobserwowano problemów z adhezją otoczki do rdzeni, zarówno placebo, jak i zawierających WD.

Po zakończeniu procesu powlekania tabletki suszono/ sezonowano przez 15 min. w temperaturze powietrza dolotowego 45°C, przy szybkości obrotów bębna 1 obr./min.

Na ryc. 22 przedstawiono wygląd tabletek powlekanych placebo (rdzenie: MOD.II.CO.20) oraz zawierających 10% WD (rdzenie: DOX_MOD.01T-25).



Ryc. 22: Wygląd tabletek powlekanych placebo – formuacja MOD.II.CO.20 (A) oraz z 10% wodorobursztynianu doksylaminy – formuacja DOX_MOD.01T-25 (B).

IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Celuloza mikrokrystaliczna (MCC) jest substancją pomocniczą o właściwościach wypełniająco-wiążących popularnie stosowaną w przemyśle farmaceutycznym do otrzymywania stałych, doustnych postaci leku. W stężeniach 20 – 90% może być używana zarówno w procesach granulacji mokrej, jak i tabletkowania bezpośredniego [48]. Ze względu na swoją doskonałą zsypywalność oraz podatność na kompaktację już przy niskich siłach nacisku jest najpopularniejszą substancją wypełniającą używaną w procesach tabletkowania bezpośredniego. Zaletami, które dodatkowo zwiększają jej przydatność w tej technologii są własności smarujące oraz rozsadzające [49].

Wadą tabletek sporządzonych na bazie MCC jest zjawisko spadku odporności na zgniatanie (twardości) oraz ścieranie (ścieralności) w warunkach o wysokiej wilgotności względnej powietrza [3]. Zjawisko to nasila się w obecności dobrze rozpuszczalnych i higroskopijnych substancji leczniczych. W niektórych przypadkach obserwowano tak wyraźne pogorszenie parametrów fizycznych w trakcie przechowywania produktu, że niemożliwe stawało się wyjęcie tabletek z blistrów bez ich uszkodzenia (pokruszenia czy zgniecenia). Dyskwalifikowało to daną formulację i pomimo dobrej dostępności farmaceutycznej substancji aktywnej oraz doskonałej stabilności chemicznej konieczne było zastosowanie metod zabezpieczających tabletki przed niekorzystnym wpływem wilgoci.

Jako sposoby zwiększenia odporności tabletek na ekspozycję w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza stosuje się powlekanie tabletek otoczkami chroniącymi rdzeń przed dostępem wilgoci [50] oraz pakowanie w opakowania bezpośrednie z materiałów o niskiej przepuszczalności dla pary wodnej.

W przemyśle farmaceutycznym zdarzają się przypadki braku możliwości zastosowania metody powlekania preparatów generycznych ze względu na obowiązujące patenty. Dodatkowo otoczki chroniące przed nadmierną penetracją wilgoci do wnętrza tabletki mogą obniżać szybkość uwalniania substancji leczniczej, co w przypadku tabletek o niemodyfikowanym tj. natychmiastowym uwalnianiu jest zjawiskiem niepożądanym.

Podstawowym opakowaniem bezpośrednim stosowanym w przypadku tabletek są blistry z folii Al./PVC [51]. Folia PVC charakteryzuje się dużą przepuszczalnością dla pary wodnej, nie można jej zatem traktować jako ochrony przed wilgocią zawartą w powietrzu. Możliwe jest zapakowanie produktu w materiał o mniejszej przepuszczalności dla pary wodnej. Jest to jednakże niekorzystne z przyczyn ekonomicznych, nie tylko ze względu na wyższy koszt samego materiału opakowaniowego, ale również z powodu mniejszej szybkości procesu pakowania, która spada wraz ze zmniejszeniem przepuszczalności materiału opakowaniowego.

Nie bez znaczenia są również aspekty marketingowe. Przykładem może być materiał o najmniejszej przepuszczalności dla pary wodnej, czyli folia aluminiowa, która jest nieprzezroczysta. Produkt zapakowany w blister z folii Al/Al jest niewidoczny, co niekorzystnie wpływa na jego odbiór przez pacjentów (dotyczy to zwłaszcza produktów OTC).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień o skutecznym sposobie zahamowania spadku twardości tabletek niepowlekanych sporządzonych na bazie MCC w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza. Wymusza to często rezygnację z używania MCC jako głównego składnika tabletek zawierających dobrze rozpuszczalne i/lub higroskopijne substancje lecznicze bądź powoduje konieczność zastosowania droższego materiału opakowaniowego o niskiej przepuszczalności dla pary wodnej.

Wodorobursztynian doksyłaminy (WD) należy do grupy antagonistów receptorów histaminowych H1 pierwszej generacji. Wykazuje działanie uspokajające, nasenne, przeciwwymiotne i przeciwuczuleniowe [52]. Ze względu na działanie uspokajające stosowanie WD wskazane jest w krótkotrwałym, objawowym leczeniu sporadycznej bezsenności, zwłaszcza w przypadku trudności z zasypianiem, częstych przebudzeń nocnych lub wczesnego budzenia w godzinach porannych [53]. WD jest substancją łatwo rozpuszczalna w wodzie oraz silnie higroskopijną, dlatego też została wybrana jako modelowa substancja lecznicza w badaniach nad rozwiązaniem problemu ograniczonej stabilności fizycznej tabletek zwykłych na bazie MCC.

WD jest dostępny na rynku w postaci tabletek zwykłych oraz powlekanych w dawkach 12,5 mg, 15 mg lub 25 mg. W tabeli 75 przedstawiono przykłady produktów z różnych krajów zawierających 25 mg lub 15 mg WD, wraz ze składem, rodzajem opakowania bezpośredniego oraz warunkami przechowywania.

Tabela 75: Porównanie składów, opakowań bezpośrednich oraz warunków przechowywania komercyjnie dostępnych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy [53,54,55,56].

Produkt	Noctis	Donormyl	Hoggar Night	Unisom Sleep Tabs
Podmiot odpowiedzialny	Biofarm	Brystol-Meyers Squibb	Stada GmbH	Sanofi
Dawka	25 mg	15 mg	25 mg	25 mg
Kraj	Polska	Francja	Niemcy	USA
Forma	Tabletka powlekana		Tabletka	
Skład - substancje pomocnicze	<u>Rdzeń:</u> Wodorofosforan wapnia, MCC, Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia, Krzemionka koloidalna bezwodna, Stearynian magnezu, <u>Otoczka:</u> Hypromeloza, Tytanu dwutlenek, Talk, Makrogol 6000, Indygotyna lak,	<u>Rdzeń:</u> Laktoza jednowodna, MCC, Karemeloza sodowa usieciowana, Hypromeloza, Makrogol 6000, Stearynian magnezu, <u>Otoczka:</u> Hypromeloza, Tytanu dwutlenek, Glikol propylenowy,	Żelatyna, Skrobia ziemniaczana, Skrobia kukurydziana, Laktoza jednowodna, Krzemionka koloidalna bezwodna, Talk, Stearynian magnezu,	Wodorofosforan wapnia, MCC, Sodowy glikolan skrobi typ A, Stearynian magnezu, Indygotyna lak,
Opakowanie bezpośrednie	Blistry z folii AL/PVC	Tuba HDPE z korkiem z polipropylenu	Blistry z folii AL//PVC/PVDC	
Okres ważności	3 lata	3 lata	5 lat	3 lata
Warunki przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania		Poniżej 30°C	15 – 30°C

Z danych przedstawionych w tabeli 75 wynika, że jedynie produkty w formie tabletek powlekanych nie posiadają ograniczeń w warunkach przechowywania. Wskazuje to, że w trakcie badań stabilności prowadzonych w warunkach tzw. „przyśpieszonych” (40°/ 75% RH) nie wystąpiły wyniki nie spełniające wymagań specyfikacji i potwierdza brak negatywnego wpływu podwyższonej wilgotności powietrza oraz podwyższonej temperatury na jakość produktu.

W przypadku produktów zawierających WD w formie tabletek niepowlekanych (Hoggar Night oraz Unisom Sleep Tabs) natomiast zastosowano materiał opakowaniowy o zmniejszonej przepuszczalności dla pary wodnej (blistry AL//PVC/PVDC) oraz dodatkowo wprowadzono ograniczenie warunków przechowywania produktów do 30°C, co wskazuje że podczas badań stabilności w warunkach „przyśpieszonych” (40°C/ 75% RH) wystąpiły wyniki poza specyfikacją.

Podczas pracy nad opracowaniem formulacji zawierającej WD prowadzonych w Z.F. Polpharma S.A. stwierdzono, że substancja lecznicza jest stabilna chemicznie i nie ulega degradacji termicznej bądź hydrolitycznej w warunkach „przyśpieszonych” (40°/ 75% RH), stąd założono, że ewentualne problemy ze spełnieniem wymogów specyfikacji napotkane w trakcie badań stabilności preparatów opisanych w tabeli 75 były wynikiem negatywnego wpływu podwyższonej wilgoci na parametry fizyczne tabletek niepowlekanych.

Celem pracy doktorskiej było opracowanie i ocena metody technologii otrzymywania tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokryształicznej, które charakteryzowałyby się zwiększoną odpornością twardości w warunkach podwyższonej wilgotności powietrza. Realizując cel pracy zaproponowano 3 etapy postępowania technologicznego:

- otrzymanie tabletek o jak największej twardości
- wprowadzenie do składu masy tabletkowej substancji pomocniczych o właściwościach adsorbujących wilgoć;
- opracowanie metody otrzymywania i zastosowania w składzie masy tabletkowej celulozy mikrokryształicznej zmodyfikowanej poprzez dodatek substancji hydrofobowych.

Ocenę odporności tabletek zwykłych na działanie wilgoci prowadzono poddając je 14-dniowej ekspozycji w komorze klimatycznej w temperaturze 50°C oraz 75% wilgotności względnej (RH) powietrza. W trakcie ekspozycji tabletki umieszczone były w otwartych butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE). Zastosowanie otwartych butelek zapewniało jednakowy dostęp wilgoci do wszystkich badanych serii tabletek. Na podstawie średniej twardości tabletek przed i po ekspozycji (korzystając z równania 1) wyznaczano względny współczynnik zmiany twardości (F). Ujemne wartości współczynnika F wskazują zmniejszenie, a dodatnie zwiększenie twardości pod wpływem ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności. W przypadku braku zmiany średniej twardości tabletek współczynnik F przyjmuje wartość 0.

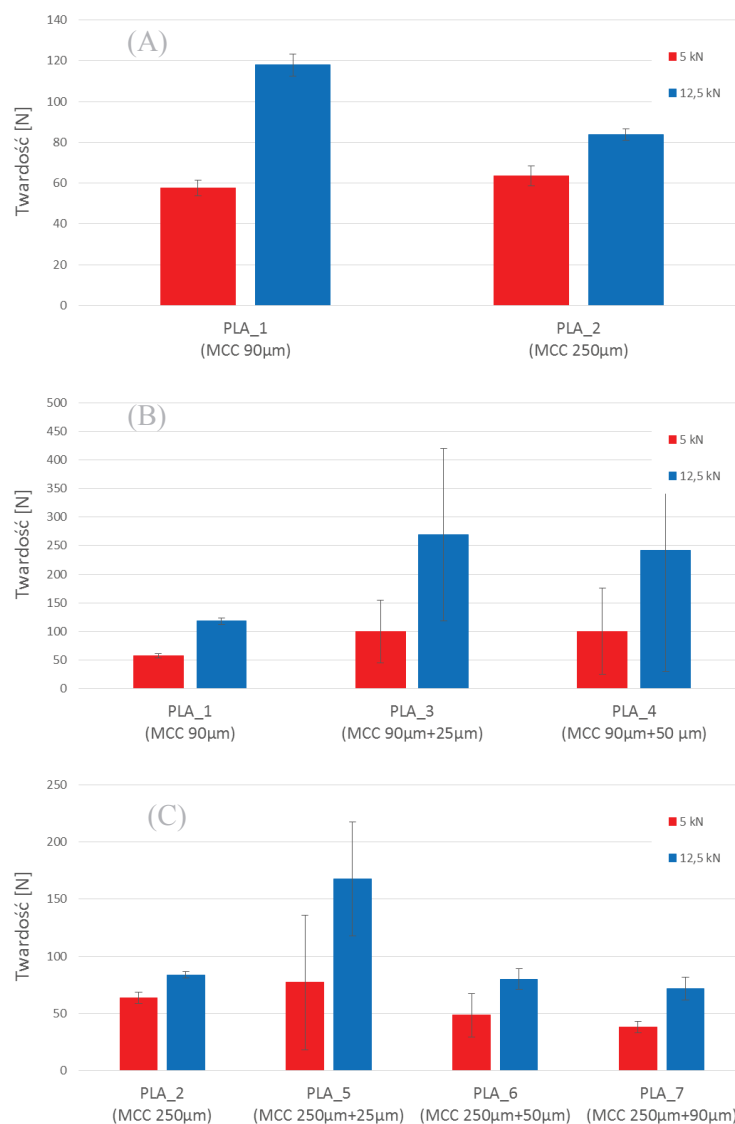
Podczas pierwszych doświadczeń porównano wyniki dla próbek tabletek poddanych 7, 14 oraz 28-dniowej ekspozycji. Stwierdzono wyraźne różnice w wartościach współczynnika F dla tabletek po 7 i 14-dniowej ekspozycji oraz brak lub jedynie nieznaczne różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi dla próbek wyjętych z komory klimatycznej po 14 i 28 dniach. Na tej podstawie uznano, że okres ekspozycji 14 dni jest wystarczający do zaobserwowania negatywnego wpływu wilgoci na twardość tabletek.

W pierwszym etapie badań próbowano uzyskać tabletki o możliwie największej twardości z założeniem, że wysoka twardość tabletek przed ekspozycją w warunkach wysokiej wilgotności względnej przyczynia się do utrzymania wystarczająco dużej spoiwości tabletek nawet po obniżeniu twardości spowodowanym osłabieniem wiązań wodorowych pomiędzy poszczególnymi łańcuchami MCC w wyniku oddziaływania wilgoci.

Przygotowano 7 formułacji mas tabletkowych (PLA_1 – PLA_7) na bazie MCC różniących się wielkością ziaren (składy przedstawiono w tabeli 6, punkt 2). Formułacje PLA_1 i PLA_2 stanowiły dwa rodzaje MCC przeznaczone do tabletkowania bezpośredniego o średniej wielkości ziaren odpowiednio 90 oraz 250 μm . Formułacje PLA_3 i PLA_4 stanowiły mieszaniny zawierające MCC o średniej wielkości cząstek 90 μm z 30% dodatkiem MCC o większym rozdrobnieniu ziaren (odpowiednio 25 i 50 μm). Formułacje PLA_5, PLA_6 i PLA_7 stanowiły mieszaniny MCC o średniej wielkości cząstek 250 μm z 30% dodatkiem MCC o większym rozdrobnieniu ziaren (odpowiednio 25, 50 i 90 μm). Założono, że zastosowanie w masach tabletkowych drobniejszej frakcji MCC pozwoli zwiększyć twardość uzyskiwanych tabletek

Wyniki badania właściwości fizycznych tabletek formułacji PLA_1 – PLA_7 przedstawiono w tabelach 7 i 8 (punkt 2). Wszystkie tabletki otrzymane na bazie formułacji PLA_1 – PLA_7 spełniały wymagania Farmakopei Polskiej X (FP X) w parametrze ścieralności, niezależnie od zastosowanej siły kompresji. Najwyższą ścieralność zaobserwowano dla tabletek formułacji PLA_5 i PLA_7, jednakże uzyskana dla obu próbek wartości (0,18%) jest znacznie niższa niż dopuszczalny przez FP X limit ścieralności (1,0 %). Czas rozpadu tabletek formułacji PLA_1 PLA_7 zwiększał się wraz ze zwiększeniem siły kompresji. Wyniki uzyskana dla poszczególnych formułacji tabletek były mocno zróżnicowane. Mieściły się w przedziale 0'52'' (dla tabletek PLA_2 otrzymanych z siłą kompresji 5 kN) do 12'42'' (dla tabletek formułacji PLA_5 poddanych kompresji z siłą 12,5 kN). Dla dwóch serii tabletek (PLA_3 /12,5 kN oraz PLA_5 /12,5 kN) badanie czasu rozpadu przerwano po 60 minutach nie uzyskawszy całkowitego rozpadu tabletki. Dopuszczalny limit dla czasu rozpadu tabletek niepowlekanych wynosi 15 min., zatem wszystkie tabletki (z wyjątkiem PLA_4 i PLA_5 uzyskanych z siłą kompresji 12,5 kN) spełniały wymagania FP X. Wydłużone czasy rozpadu obserwowano dla formułacji masy tabletkowej zawierające duże ilości drobnoziarnistej MCC. Jest to spowodowane niską porowatością tabletek na bazie drobnoziarnistej MCC i brakiem możliwości penetracji wody do wnętrza tabletki [57] oraz faktem, że MCC należy również do substancji pęczniejących, a więc podobnie jak w przypadku pęczniejących substancji rozsadzających obserwuje się wpływ wielkości ziaren na efektywność czas rozpadu tabletek [58].

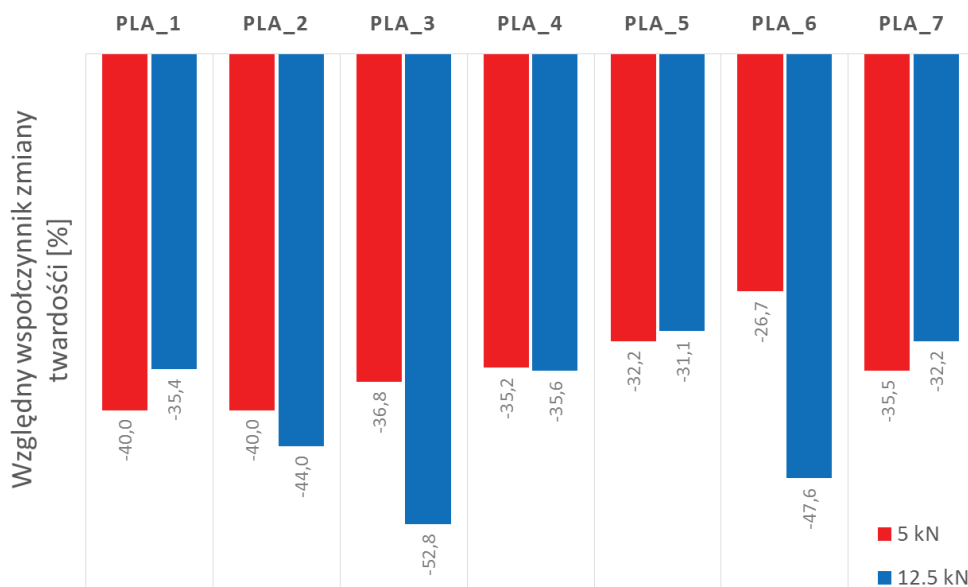
Porównanie twardości poszczególnych formułacji przedstawiono na ryc. 23. Na uwagę zasługuje fakt, że zwiększenie zawartości MCC o mniejszej wielkości ziaren przyczyniało się do zwiększenia wartości odchylenia standardowego w pomiarach twardości oraz masy tabletek. Wraz ze zwiększeniem zawartości frakcji drobnoziarnistej, obniżała się zsypywalność poszczególnych mas tabletkowych co powodowało nierówne napełnianie matrycy podczas tabletkowania.



Ryc. 23: Zależność twardości tabletek od wielkości ziaren celulozy mikrokrystalicznej. (A) – wpływ średniej wielkości cząstek; (B) – wpływ dodatku 30% frakcji drobnoziarnistej do celulozy mikrokrystalicznej o średniej wielkości ziaren 90 μ m; (C) – wpływ dodatku 30% frakcji drobnoziarnistej do celulozy mikrokrystalicznej o średniej wielkości ziaren 250 μ m.

Tabletki formulacji PLA_1 – PLA_7 poddano 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH. Dla wszystkich tabletek zaobserwowano wzrost średniej masy oraz grubości tabletek. Potwierdza to występowanie zjawiska adsorpcji wilgoci.

Wartości względnego współczynnika zmiany twardości zaprezentowano na ryc. 24. Na ich podstawie można stwierdzić, znaczne zmniejszenie twardości obserwowane dla tabletek wszystkich formulacji. Wartości współczynnika F zawarte są w przedziale od -52,8% (dla tabletek formulacji PLA_3, otrzymanych z siłą kompresji 12,5 kN) do -26,7% (formulacja PLA_6, prasowana z siłą 5 kN).



Ryc. 24: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości tabletek (F) po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/75% RH; tabletki placebo formulacji PLA_1 – PLA_7.

W przypadku tabletek 3 formulacji (PLA_3, PLA_4 oraz PLA_5) prasowanych z siłą 12,5 kN stwierdzono, że pomimo wyraźnego obniżenia twardości wskutek działania wilgoci spoistość tabletek pozostała na stosunkowo wysokim poziomie (odpowiednio 127,1; 108,0 oraz 166,3 N). Twardość w zakresie 100-150 N w przypadku tabletek o średnicy 8 mm została uznana za wystarczającą, zwłaszcza, że wyniki ścieralności po ekspozycji wahały się od wartości 0,15% (PLA_4) do 0,17 % (PLA_5).

Do kolejnego etapu badań, otrzymywania i oceny stabilności tabletek z wodorobursztynianem doksyliny (WD), wytypowano formulacje PLA_03, PLA_04 oraz PLA_05.

Przygotowano 4 masy tabletkowe (WD_1 – WD_4) zawierające WD w stężeniu 50%, sporządzone na bazie mieszanin MCC o różnych wielkościach cząstek wytypowanych w poprzednim etapie badań.

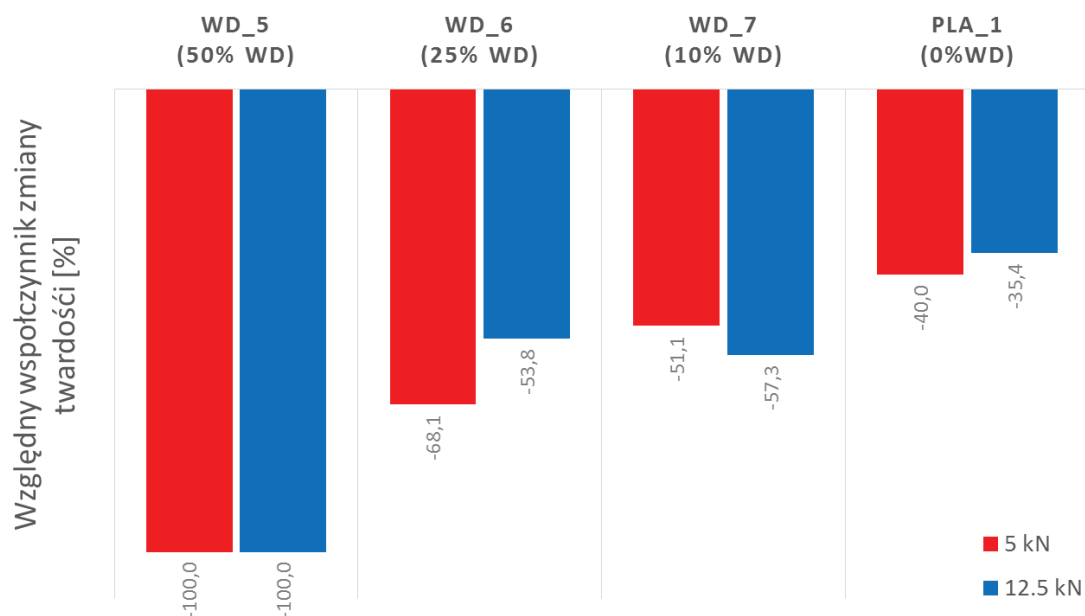
Formulacje WD_5 – WD_7 sporządzono na bazie MCC o wielkości cząstek 90 µm, a zawierały one odpowiednio 50, 25 i 10% WD. Składy formulacji WD_1 – WD_7 przedstawiono w tabeli 16 (punkt 2).

Masy tabletkowe formulacji zawierających 50% WD charakteryzowały się słabą zsypywalnością, co przełożyło się na wysokie wartości odchylenia standardowego zarówno w trakcie pomiaru masy jak i twardości tabletek. Było to spowodowane słabą zsypywalnością substancji leczniczej. W przypadku tabletek formulacji WD_6 i WD_7 rozrzut masy był niższy (przykładowo wartości względnego odchylenia standardowego wynosiły 13,63; 6,74 oraz 3,96% odpowiednio dla tabletek zawierających 50, 25 i 10% WD).

Tabletki formulacji WD_1 – WD_5 charakteryzowały się ścieralnością poniżej limitu farmakopealnego limitu 1%. Wartości ubytku masy badaniu wahały się od 0,08% (formulacja WD_5 / siła kompresji 5 kN) do 0,29% (formulacja WD_2 / siła kompresji 12,5 kN). Czasy rozpadu tabletek zawierających 50% WD wahały się od 7'42'' (formulacja WD_4/ 12,5 kN) do 9'50'' (formulacja WD_1/ 12,5 kN). Zaobserwowano, że wpływ zwiększenia siły kompresji na czas rozpadu tabletek z 50% WD nie był tak wyraźny jak w przypadku tabletek placebo. WD jest substancją dobrze rozpuszczalną w wodzie, można więc stwierdzić, że mechanizm rozpadu tabletki jest wypadkową dwóch zjawisk – rozpuszczania substancji leczniczej oraz rozpadu tabletki pod wpływem zwiększenia objętości pęczniejących włókien MCC. Podobnie jak w przypadku tabletek placebo najdłuższymi czasami rozpadu charakteryzowały się formulacje zawierające najdrobniejsze ziarna MCC.

Tabletki formulacji WD_1 – WD_7 poddano ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH. W przypadku wszystkich tabletek zawierających 50% WD zaobserwowano wyraźne zmiany w wyglądzie tabletek – znaczne zwiększenie grubości oraz utrata spoistości. Tabletki tych formulacji były dodatkowo posklejane między sobą i miały miękką, plastyczną konsystencję (ryc. 9). Oznaczenie twardości nie było możliwe, przyjęto zatem, że względny współczynnik zmiany twardości dla tabletek tych formulacji wynosił -100%.

Na ryc. 25 zaprezentowano wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) po 14-dniowej ekspozycji tabletek sporządzonych na bazie MCC o średniej wielkości ziaren 90 µm w zależności od zawartości WD.



Ryc. 25: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości tabletek (F) po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH w zależności od zawartości wodorobursztynianu doksylaminy.

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że dodatek WD, silnie higroskopijnej substancji leczniczej, znacznie nasila zjawisko utraty twardości pod wpływem ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH. Podjęto również decyzję o kontynuacji badań tylko dla formułacji placebo. Założono, że formułacje mas tabletkowych z dodatkiem WD zostaną ponownie przebadane jedynie w przypadku uzyskania zwiększonej odporności tabletek placebo na działanie wilgoci.

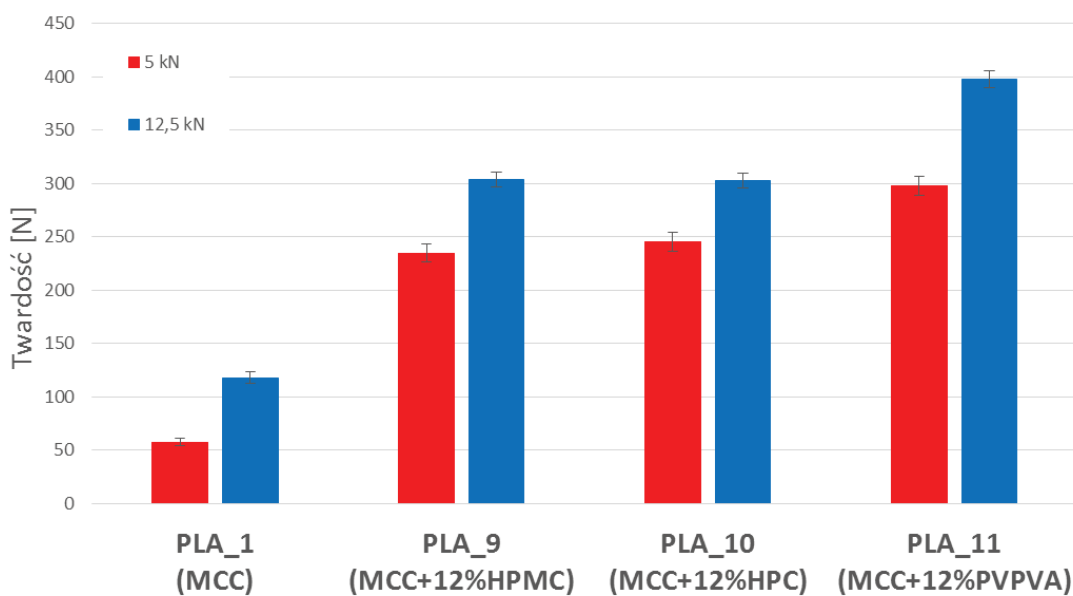
W kolejnym etapie badań sprawdzono wpływ dodatku do składu masy tabletkowej substancji pomocniczych o właściwościach wiążących – hypromelozy (HPMC) Methocel E-15, hydoksypropylocelulozy (HPC) Klucel LF lub kopowidonu – kopolimeru winylopirolidonu z octanem winylu (PVPVA) Kollidon VA64. Zastosowano MCC o średniej wielkości cząstek 90 μm , jako rodzaj najczęściej używany w procesie tabletkowania bezpośredniego. Składy formułacji PLA_8 – PLA_10 przedstawiono w tabeli 21 (punkt 3).

Wyniki badania właściwości fizycznych tabletek placebo zawierających 12% substancji wiążących przedstawiono w tabelach 23 i 24 (punkt 3).

Na podstawie przeprowadzonych badań właściwości fizycznych (tabele 22 i 23, punkt 3) wykazano, że dodatek substancji wiążących spowodował znaczne obniżenie ścieralności (tabletki formułacji PLA_9 – PLA_11 charakteryzowały się zerową ścieralnością) oraz wydłużenie czasu rozpadu (żadna z serii tabletek formułacji z dodatkiem substancji wiążących nie uległa rozpadowi do 60 min. badania – po upływie tego czasu badanie przerwano). Nie zaobserwowano natomiast negatywnego wpływu dodatku substancji

wiązących na zsypywalność masy tabletkowych. Wartości odchylenia standardowego dla tabletek formulacji PLA_9 – PLA_11 były porównywalne z obserwowanymi dla tabletek formulacji PLA_01 (na bazie MCC o średniej wielkości ziaren 90 μm).

Na ryc. 26 zaprezentowano twardości tabletek formulacji PLA-9 – PLA_11, w porównaniu do tabletek formulacji PLA_1 (na bazie MCC bez dodatku substancji wiążących).

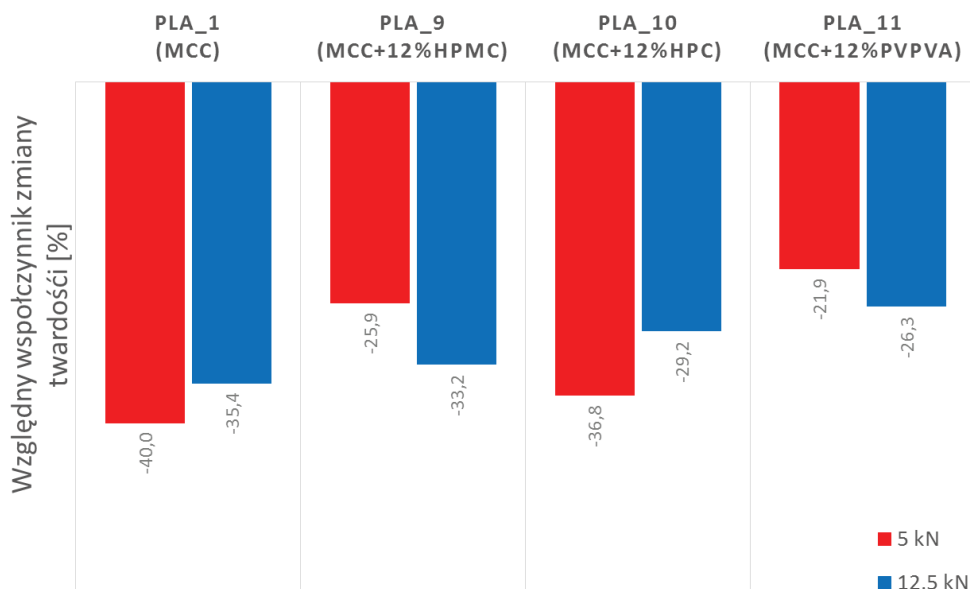


Ryc. 26: Twardości tabletek placebo w zależności od rodzaju dodanej substancji wiążącej.

Na podstawie wyników stwierdzono, zgodnie z oczekiwaniami, wyraźne zwiększenie twardości wynikające z dodatku substancji wiążących w ilości 12%. Największą twardość zaobserwowano po wprowadzeniu kopowidonu.

Tabletki formulacji PLA_9 – PLA_11 poddano ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH (wyniki parametrów fizycznych tabletek przed i po ekspozycji przedstawiono w tabelach 24-26, punkt 3).

Na ryc. 27 zaprezentowano wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) po 14-dniowej ekspozycji tabletek placebo sporządzonych na bazie MCC z dodatkiem substancji wiążących w porównaniu do tabletek formulacji PLA_1 (MCC o średniej wielkości ziaren 90 μm).



Ryc. 27: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości tabletek (F) po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH w zależności od rodzaju dodanej substancji wiążącej.

Dodanie substancji wiążących w ilości 12% do składu mas tabletkowych placebo spowodowało wyraźne zwiększenie twardości tabletek. Nie zaobserwowano jednak zwiększonej odporności tabletek na działanie wilgoci. Wartości współczynnika F po 14-dniowej ekspozycji były porównywalne lub tylko nieznacznie niższe niż obserwowane dla tabletek na bazie samej MCC. W połączeniu z bardzo wyraźnym wydłużeniem czasu rozpadu tabletek formułacji PLA_9 – PLA_11 podjęto decyzję o przejściu do następnego etapu badań bez przeprowadzania doświadczeń z dodatkiem wodorobursztynianu doksylaminy (WD).

W kolejnym etapie badań przygotowano masy tabletkowe formułacji PLA_12 – PLA_14 (składy przedstawiono w tabeli 27, punkt 4) zawierające MCC o średniej wielkości ziaren 90 µm oraz substancje pomocnicze adsorbujące wodę:

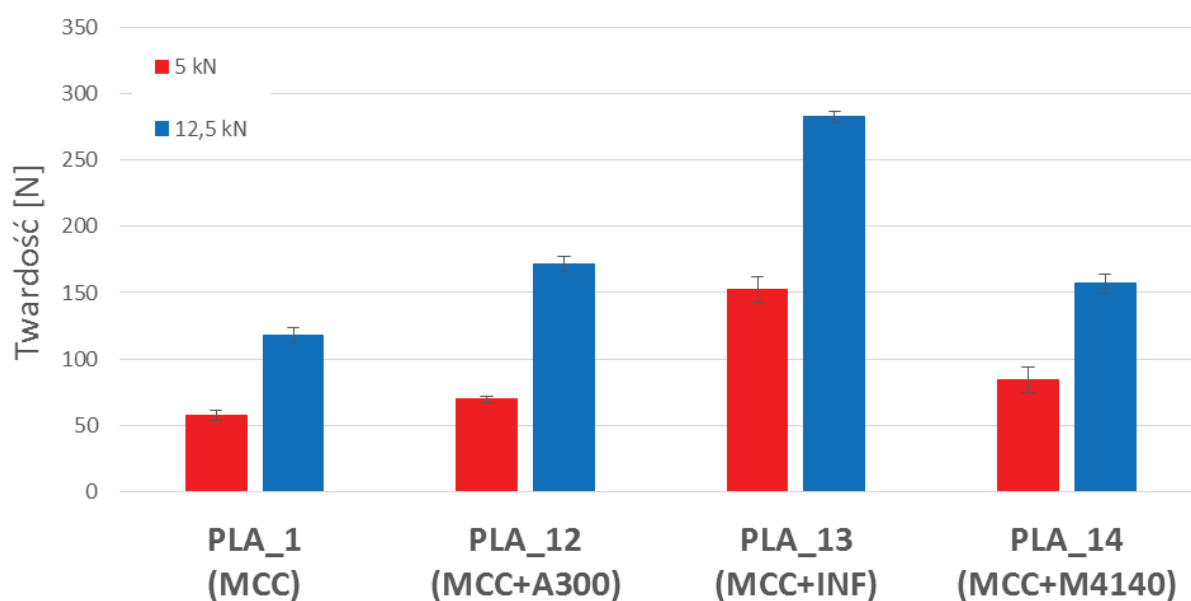
- granulowaną, bezwodną krzemionkę koloidalną – Aeropearl 300 (A300);
- krospowidon – Kollidon INF 10 (INF);
- glinian krzemowo - magnezowy – Magnesia 4140 (M4140).

Poszczególne adsorbenty zastosowano w stężeniu 20%. Założono, że ich zdolność wiązania wody może obniżyć oddziaływanie wilgoci na wiązania wodorowe pomiędzy poszczególnymi łańcuchami MCC, a przez to zmniejszyć nasilenie zjawiska utraty twardości tabletek po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza.

Wyniki badania właściwości fizycznych tabletek placebo zawierających 20% adsorbentów, przedstawiono w tabelach 28 i 29 (punkt 4).

Odnotowano niskie wartości odchylenia standardowego podczas badania masy tabletek. Na tej podstawie można stwierdzić, że masy tabletkowe formulacji PLA_12 – PLA_14 charakteryzowały się bardzo dobrą zdolnością zsypywania.

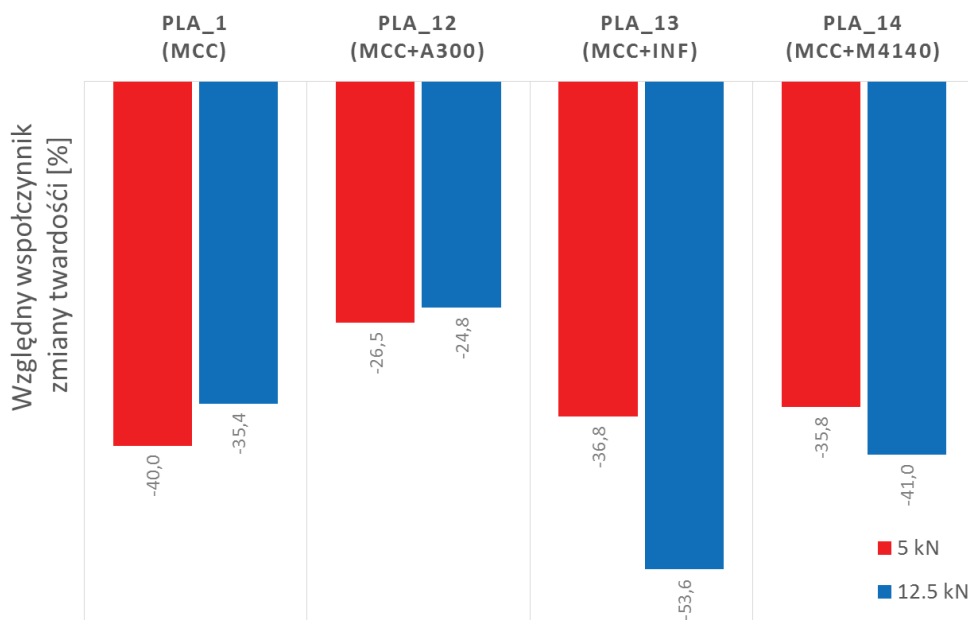
Ścieralność tabletek na bazie tych mas tabletkowych była bardzo niska (najwyższa uzyskana wartość to 0,06%). Zaobserwowano też zwiększoną twardość tabletek, w porównaniu z tabletkami formulacji PLA_1 na bazie MCC bez dodatku adsorbentów (ryc. 28). Powyższe własności tabletek na bazie mas tabletkowych z dodatkiem adsorbentów wynikają z faktu, że substancje te należą do grupy substancji poślizgowych (ang. *glidant*), które redukują tarcie pomiędzy poszczególnymi cząstkami masy tabletkowej poprawiając jej zsypywalność. Dodatkowo ze względu na duże rozdrobnienie ziaren zwiększają twardość tabletek [⁵⁹].



Ryc. 28: Twardości tabletek placebo w zależności od rodzaju dodanej substancji pomocniczej o właściwościach adsorpcyjnych.

Tabletki formulacji PLA_12 – PLA_14 poddano ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH (wyniki parametrów fizycznych tabletek przed i po ekspozycji przedstawiono w tabelach 30-32, punkt 4).

Na ryc. 29 zaprezentowano wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) po 14-dniowej ekspozycji tabletek placebo sporządzonych na bazie MCC z dodatkiem substancji adsorbujących wodę w porównaniu do tabletek formulacji PLA_1 (MCC o średniej wielkości ziaren 90 µm).



Ryc. 29: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek placebo po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH w zależności od rodzaju dodanej substancji o właściwościach adsorpcyjnych.

Dodanie adsorbentów w ilości 20% do składu mas tabletkowych placebo przyczyniło się do zwiększenia twardości tabletek. Nie zaobserwowano jednak zwiększonej odporności tabletek na działanie wilgoci. Wartości względnego współczynnika zmiany twardości F po 14-dniowej ekspozycji były porównywalne, nieznacznie niższe bądź nieznacznie wyższe od analogicznych wartości obserwowanych dla tabletek na bazie MCC bez dodatku adsorbentów.

Zaproponowane w dotychczasowych etapach badań próby zwiększenia odporności tabletek niepowlekanych na działanie wilgoci wykorzystujące technologiczne sposoby postępowania ściśle związane z procesem tabletkowania bezpośredniego nie przyniosły spodziewanego efektu.

W kolejnym etapie badań skoncentrowano się na opracowaniu metody otrzymywania i zastosowania w składzie mas tabletkowych celulozy mikrokryształicznej (MCC) odpowiednio zmodyfikowanej poprzez dodatek hydrofobowych substancji pomocniczych. Zaproponowano modyfikację MCC dwoma sposobami: na drodze suchej granulacji (brykietowania) oraz techniką strącania składnika hydrofobowego na powierzchni MCC z roztworu organicznego metodą dodatku antyrozpuszczalnika.

Zastosowano 3 różne substancje hydrofobowe – alkohol cetostearylowy (CA), kwas stearynowy (SA) oraz uwodorniony olej rycynowy (CO) w ilościach 5 %, 10% oraz 20% (w stosunku do masy MCC). Składy poszczególnych modyfikacji MCC przedstawiono w tabelach 33 i 34 (punkt 5).

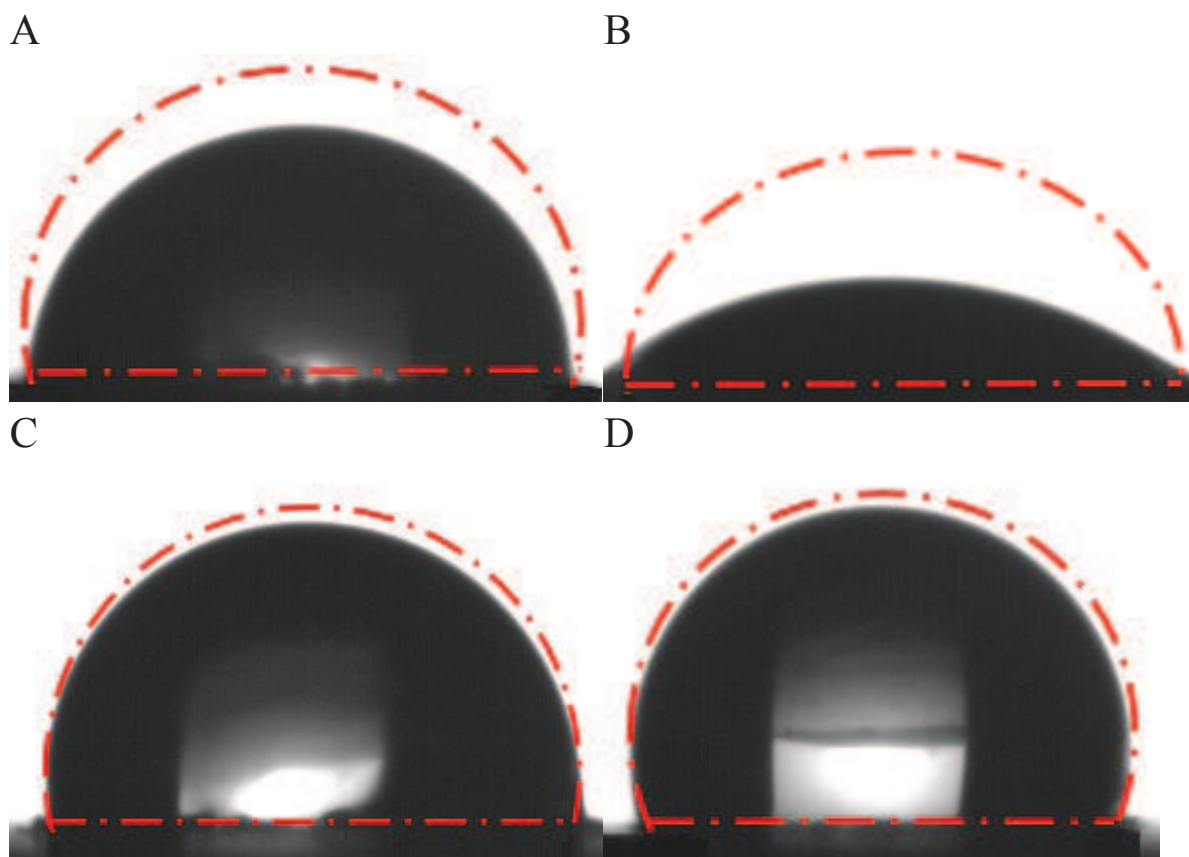
Uzyskane obiema metodami (zgodnie z opisem zamieszczonym w punkcie 5) zmodyfikowane MCC przebadano i oceniono pod kątem zwilżalności. Wykonano pomiary statycznego kąta badania (wyniki przedstawiono w tabeli 35, punkt 5) wykorzystując system analizy kształtu kropli. Zaproponowano również ocenę właściwości powierzchniowych zmodyfikowanej MCC – poprzez obserwację zachowania kropli wody naniesionej na powierzchnię sprasowanej próbki (zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 5, wyniki przedstawiono na ryc. 10 – 16). Ponadto zbadano właściwości sorpcyjne serii zmodyfikowanych MCC zawierających 20% składników hydrofobowych (ryc. 17 i 18, punkt 5).

Większość serii zmodyfikowanej MCC charakteryzowała się większymi wartościami statycznego kąta zwilżania w porównaniu do MCC przed modyfikacją. Jedynie modyfikacje MOD.I.CA.5 i MOD.I.CA.10 otrzymane metodą I (sucha granulacja /brykietowanie) miały nieznacznie niższe wartości statycznego kąta zwilżania niż MCC przed modyfikacją [60]. Wyższe wartości statycznego kąta zwilżania są charakterystyczne dla powierzchni hydrofobowych. Stwierdzono więc, że zaproponowane metody modyfikacji MCC zwiększają hydrofobowość jej powierzchni. Zaobserwowano jednak, że większość uzyskanych wyników pomiaru statycznego kąta zwilżania charakteryzuje się wysokimi rozrzutami pomiędzy poszczególnymi pomiarami (wysokie wartości względnego odchylenia standardowego). W trakcie pomiaru (trwającego 1 s) kropla jest wchłaniania przez badany materiał, a zatem jej kształt oraz kąt zwilżania ulega zmianie [60]. Nie pozwala to na precyzyjne określenie wartości kąta statycznego zwilżania, co ogranicza stosowanie tej metody w celu oceny właściwości zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej.

Analiza zachowania kropli wody po jej naniesieniu na powierzchnię próbek potwierdziła obserwacje, że dla większości badanych materiałów następuje jej wchłanianie podczas badania. Dla MCC niemodyfikowanej oraz jej modyfikacji na bazie alkoholu cetostearylowego wchłanianie jest bardzo szybkie (na zdjęciach wykonanych po 1, 5 i 15 s nie udało się zarejestrować wyraźnie zarysowanego kształtu kropli – ryc. 10 -12). Czas utrzymywania się kropli na powierzchni badanego materiału wzrastał w kolejności MCC niemodyfikowana < MCC zmodyfikowana alkoholem cetostearylowym < MCC zmodyfikowana kwasem stearynowym < MCC zmodyfikowana uwodornionym olejem rycynowym, przy czym czas utrzymania kropli na powierzchni zależał wprost proporcjonalnie od stężenia składnika hydrofobowego [60].

Na ryc. 30 przedstawiono wzajemnie nałożone obrazy dla wybranych modyfikacji MCC (sporządzonych obiema zaproponowanymi metodami) uzyskane po 1 i 120 s od momentu naniesienia kropli na powierzchnię badanej próbki. W przypadku formulacji z 20% dodatkiem kwasu stearynowego większą stabilność kropli zaobserwowano dla próbki

zmodyfikowanej metodą I (zmiana kształtu kropli po upływie 120 s jest mniej wyraźna niż w przypadku modyfikacji metodą II). Różnicę można wytłumaczyć faktem, że podczas brykietowania (metoda I) przykładany jest duży nacisk, który powoduje zmniejszenie porowatości MCC oraz „wygładzenie” powierzchni przez co wchłanianie kropli jest wolniejsze. Dla MCC zmodyfikowanej 20% dodatkiem uwodornionego oleju rycynowego różnica pomiędzy obiema metodami nie jest tak wyraźna. Można stwierdzić, że w przypadku użycia CO jako składnika hydrofobowego obie zaproponowane metody gwarantują uzyskanie kompaktów o silnie hydrofobowej powierzchni.

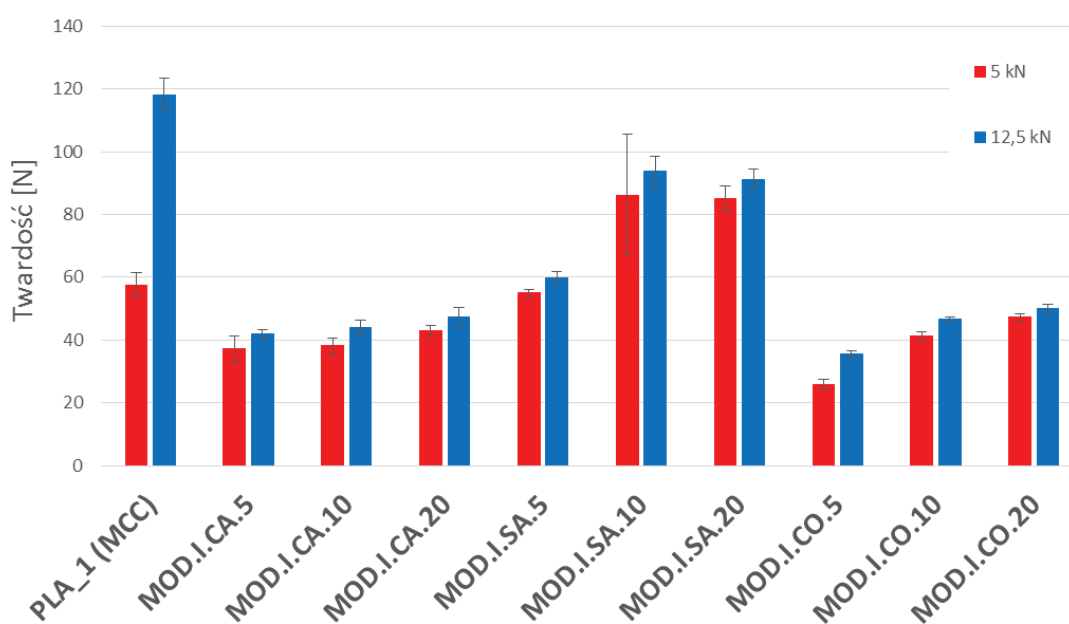


Ryc. 30: *Kształt kropli w po upływie 1s (linia przerywana) oraz 120s (zdjęcie) od momentu jej naniesienia na powierzchnię celulozy mikrokrystalicznej zmodyfikowanej/ A: MOD.I.SA.20; B: MOD.II.SA.20; C: MOD.I.CO.20; D: MOD.II.CO.20 [60].*

Stwierdzono, że modyfikacje MCC charakteryzują się porównywalną lub nieznacznie niższą zdolnością sorpcji pary wodnej (ryc. 17 i 18, punkt 5). Istnieje korelacja pomiędzy zdolnością sorpcji pary wodnej, a wartością kąta zwilżania i trwałością kropli. Modyfikacje z kwasem stearynowym (SA) oraz uwodornionym olejem rycynowym (CO) charakteryzowały się najniższą zdolnością sorpcją pary wodnej. MCC niemodyfikowana oraz zmodyfikowana dodatkiem alkoholu cetostearylowego (CA) zaadsorbowały największe ilości wody.

Modyfikacja MOD.I.CO.20 charakteryzowała się najniższą zdolnością sorpcji pary wodnej – na poziomie 80-90% w porównaniu do czystej MCC. Koreluje to jednak z zawartością MCC i wskazuje, że modyfikacja nie wpływa na zmniejszenie całkowitej zdolności sorpcji pary wodnej przez MCC. Natomiast na podstawie wydłużonego czasu utrzymywania się kropli na powierzchni sprasowanej próbki można stwierdzić, że dopiero w wyniku kompresji zmodyfikowanej MCC następuje wyraźne zwiększenie hydrofobowości powierzchni kompaktu i ograniczone zostaje wnikanie wody do jego wnętrza.

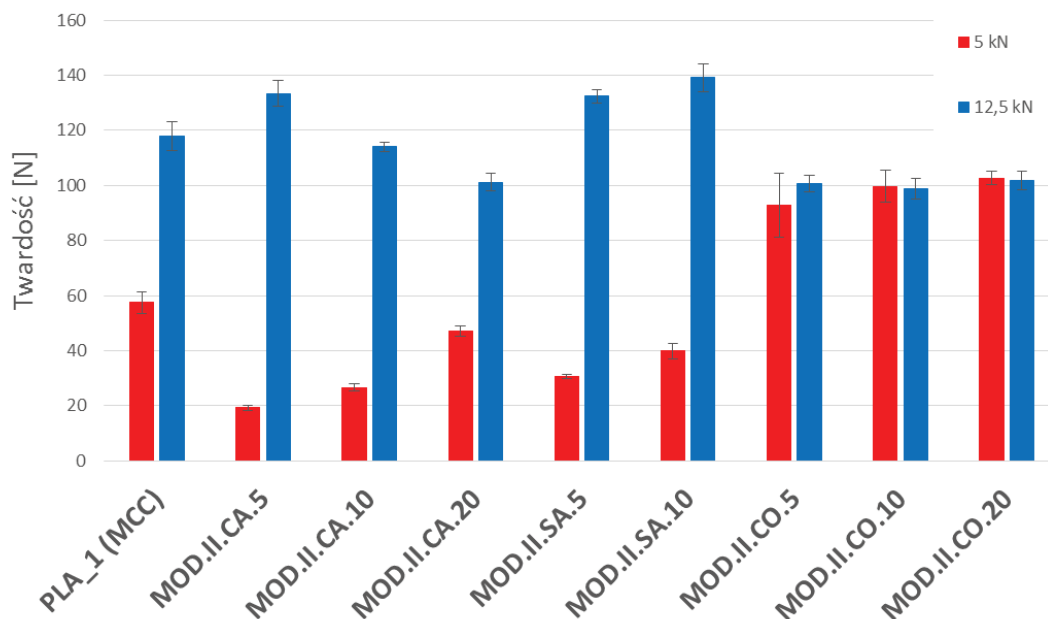
Na ryc. 31 przedstawiono porównanie twardości tabletek placebo formulacji PLA_1 (na bazie niemodyfikowanej MCC, o składzie i wynikach twardości przedstawionych w tabelach 6, 7 i 8, punkt 2) oraz tabletek otrzymanych na bazie MCC zmodyfikowanej metodą I (składy i wyniki twardości przedstawione w tabelach 33, 36 i 37 punkt 5). Stwierdzono, że w większości przypadków jest ona niższa dla tabletek na bazie MCC zmodyfikowanej. Wyjątkiem są tabletki formulacji MOD.I.SA.10 oraz MOD.SA.I.20.



Ryc. 31: Twardości tabletek placebo otrzymanych na bazie celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji otrzymanych metoda I (sucha granulacja/ brykietowanie).

Obniżona twardość tabletek na bazie MCC zmodyfikowanej metodą I jest wynikiem dwóch elementów – obecności związków hydrofobowych, które obniżają prasowalność MCC oraz zastosowanej metody modyfikacji. Podczas brykietowania MCC ulega plastycznej deformacji co obniża jej zdolność do rekompresji podczas późniejszego procesu tabletkowania [61, 62].

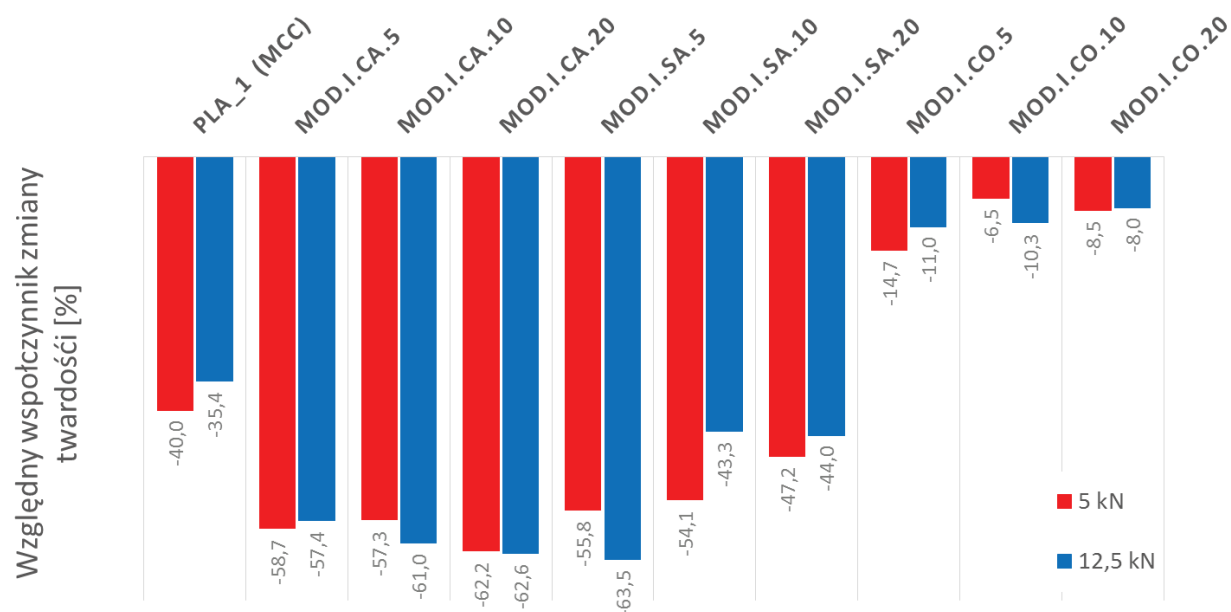
W przypadku tabletek na bazie modyfikacji MCC metodą II (składy oraz parametry fizyczne przedstawiono w tabelach 34, 47 i 48, punkt 5) obserwowano twardości porównywalne lub wyższe od tabletek PLA_1, na bazie niemodyfikowanej MCC (ryc. 32).



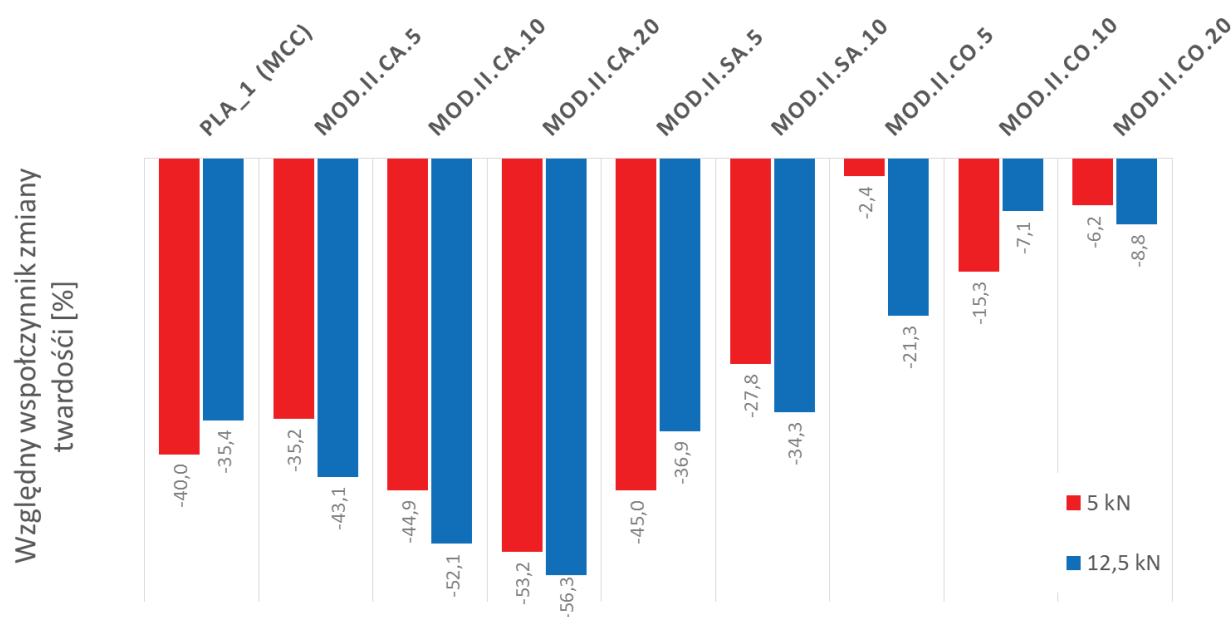
Ryc. 32: Twardości tabletek placebo otrzymanych na bazie celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji otrzymanych metoda II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej).

Nie stwierdzono jednoznacznego trendu wpływu modyfikacji MCC na czasy rozpadu uzyskanych tabletek. Dla poszczególnych formułacji na bazie zmodyfikowanej MCC obserwowano wydłużenie lub skrócenie czasu rozpadu. Modyfikacja MCC przy użyciu uwodornionego oleju rycynowego (CO) spowodowała najwyraźniejsze wydłużenie czasu rozpadu, przy czym efekt jest wprost proporcjonalny do stężenia składnika hydrofobowego oraz znacznie bardziej widoczny dla modyfikacji metodą II [60].

Tabletki placebo otrzymane na bazie MCC zmodyfikowanych metodami I i II poddano 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH (wyniki właściwości fizycznych przed i po ekspozycji przedstawiono w tabelach 38-46 oraz 49-56, punkt 5). Na ryc. 33 i 34 zaprezentowano wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek na bazie MCC zmodyfikowanych obiema metodami oraz MCC niemodyfikowanej (formulacja PLA_1, skład przedstawiony w tabeli 6, wyniki właściwości fizycznych tabletek przed i po ekspozycji w tabeli 9, punkt 2).



Ryc. 33: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek po ich 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH / tabletki placebo otrzymane na bazie celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji otrzymanych metoda I (sucha granulacja/ brykietowanie).



Ryc. 34: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek po ich 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH / tabletki placebo otrzymane na bazie celulozy mikrokrystalicznej oraz jej modyfikacji otrzymanych metoda II (strącanie składnika hydrofobowego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej).

Dla wszystkich przetestowanych formułacji zaobserwowano obniżenie twardości tabletek po ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza. Jednakże w nasilenie tego zjawiska było zróżnicowane w zależności od substancji hydrofobowej użytej do modyfikacji. Najniższymi spadkami twardości w wyniku oddziaływania wilgoci charakteryzowały się tabletki sporządzone na bazie MCC zmodyfikowanej uwodornionym olejem rycynowym (CO). Dla formułacji tabletek otrzymanych na bazie modyfikacji zawierających 20% CO, wartości współczynnika (F) były wyższe niż -10% (co wskazuje, że różnica między średnią twardością tabletek przed i po 14-dniowej ekspozycji była mniejsza niż 10%), niezależnie od zastosowanej metody modyfikacji oraz użytej siły kompresji. Za najlepszą uznano formułację MOD.II.CO.20 (modyfikacja metodą II przy użyciu 20% uwodornionego oleju rycynowego) ze względu na niskie spadki twardości oraz możliwość uzyskania wyższych (w porównaniu do modyfikacji z zastosowaniem metody I) twardości tabletek. Założono, że wada w postaci wydłużonego czasu rozpadu tabletek otrzymanych z tej modyfikacji MCC może zostać w przyszłości skorygowana poprzez zastosowanie w składzie mas tabletkowych substancji rozsadzających.

Do dalszych badań wytypowano zatem zmodyfikowaną MCC MOD.II.CO.20 – zawierającą 20% uwodornionego oleju rycynowego, otrzymaną sposobem II (strącenie na powierzchni MCC składnika hydrofobowego z roztworu organicznego na poprzez dodanie antyrozpuszczalnika).

Na bazie wytypowanej do dalszych badań, zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) przygotowano tabletki formułacji WD_8, WD_9 i WD_10, zawierające odpowiednio 50, 25 i 10% WD (składy zaprezentowano w tabeli 57, punkt 6). Porównano ich właściwości fizyczne (tabele 58 i 59 w punkcie 6) z właściwościami fizycznymi tabletek analogicznych formułacji sporządzonych na bazie MCC niemodyfikowanej (WD_5, WD_6 i WD_7, których skład przedstawiono w punkcie 2 w tabeli 16, a wyniki właściwości fizycznych w tabelach 17 i 18).

Twardość i ścieralność tabletek z WD uzyskanych na bazie MCC przed modyfikacją oraz MCC zmodyfikowanej poprzez strącenie na jej powierzchni 20% CO jest porównywalna. Zaobserwowano, natomiast wyraźne różnice w czasach rozpadu.

Tabletki na bazie zmodyfikowanej MCC charakteryzują się znacznie dłuższymi czasami rozpadu, w porównaniu do ich odpowiedników na bazie MCC niemodyfikowanej.

Najdłuższy czas rozpadu tabletek na bazie MCC niemodyfikowanej (8'16'') zaobserwowano dla tabletek WD_5 (50% WD). Na uwagę zasługuje fakt, że czas rozpadu tabletek uzyskanych z siłami kompresji 5 i 12,5 kN jest identyczny. Wskazuje to, że głównym mechanizmem rozpadu tabletek tej serii jest rozpuszczanie substancji leczniczej. Czasy rozpadu tabletek formułacji WD_6 i WD_7 są krótsze i ulegają wydłużeniu wraz ze

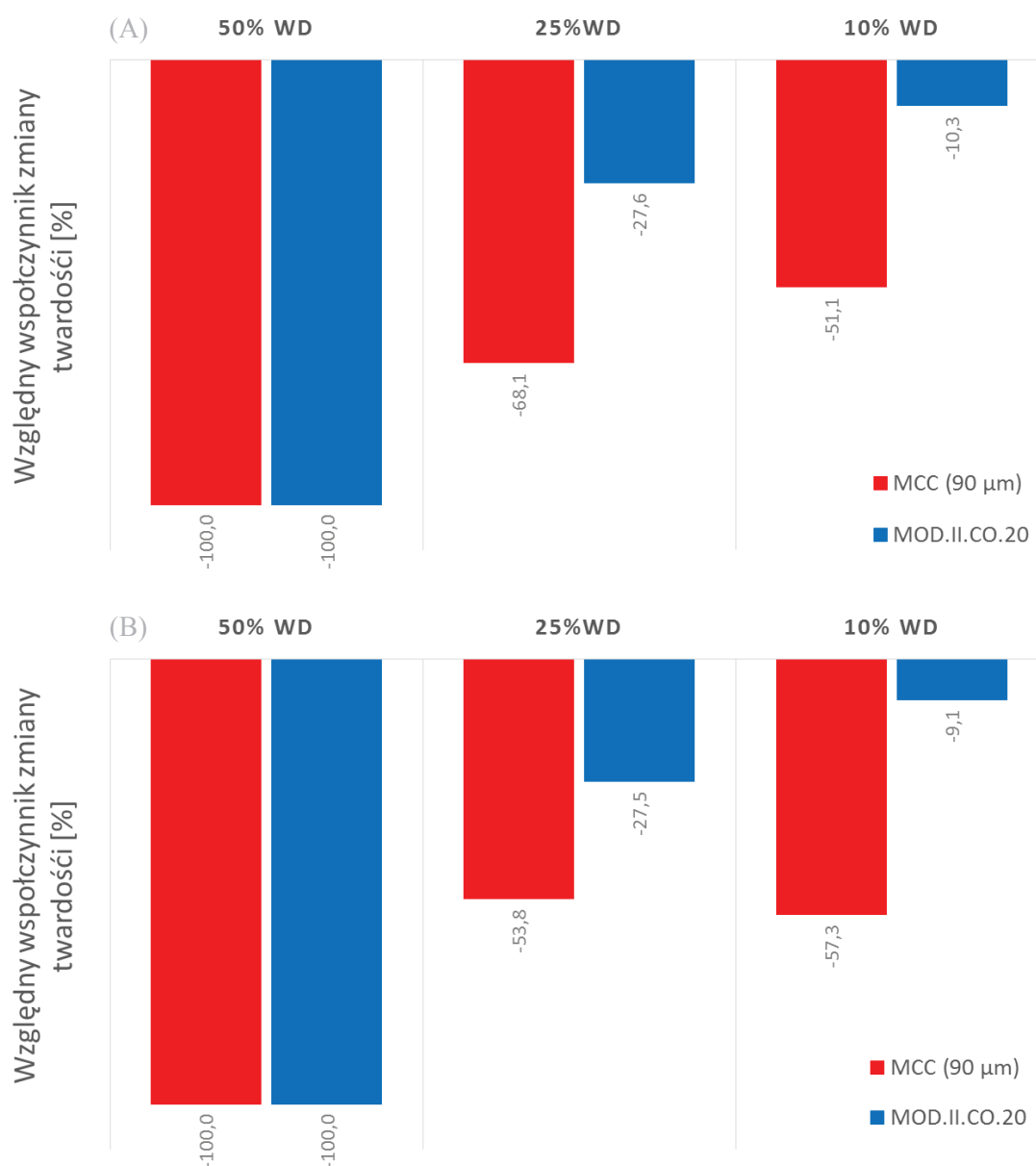
wzrostem siły kompresji. Stwierdzono, że rozpad tabletek tych serii jest warunkowany w większym stopniu przez właściwości rozsadzające MCC. Wraz ze wzrostem siły kompresji, zmniejsza się średnica porów w poszczególnych włóknach MCC, przez co penetracja wody jest ograniczana, a czas rozpadu ulega wydłużeniu [¹,⁶³].

Czas rozpadu tabletek z WD na bazie MOD.II.CO.20 przekraczał farmakopealny limit dla tabletek niepowlekanych (nie więcej niż 15 min.). Jedynie tabletki formulacji WD_8 uległy rozpadowi w trakcie badania, a ich czasy rozpadu wynosiły 16'18'' oraz 17'50'' przy siłach kompresji 5 i 12,5 kN. Tabletki formulacji WD_9 i WD_10 (o mniejszej zawartości WD, zawierające zarazem większe ilości zmodyfikowanej MCC), nie uległy rozpadowi do 60 min. badania (po tym czasie badanie przerwano). Podobnie jak w przypadku formulacji na bazie MCC niemodyfikowanej rozpad tabletek zawierających 50% WD jest warunkowany głównie jej rozpuszczaniem. W przypadku tabletek z 25 i 10% udziałem WD – ilość dobrze rozpuszczalnej substancji leczniczej jest zbyt mała by spowodować całkowity rozpad tabletek. Powyższe wyniki potwierdzają obserwacje z badań przeprowadzonych dla tabletek placebo na bazie zmodyfikowanej MCC – MOD.II.CO.20 (opisanych w punkcie 5). Należy założyć, że w celu wyeliminowania efektu wydłużonego czasu rozpadu, konieczne będzie wprowadzanie do składu mas tabletkowych na bazie zmodyfikowanej MCC substancji pomocniczych o właściwościach rozsadzających.

Tabletki formulacji WD_8, WD_9 i WD_10 poddano 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75%RH. Dla formulacji WD_8 (50% udział WD) zaobserwowano całkowitą utratę twardości i spoistości tabletki. Wyniki badania właściwości fizycznych tabletek formulacji WD_9 i WD_10 przed i po ekspozycji przedstawiono w tabelach 60 i 61 (punkt 6).

Na ryc. 35 zaprezentowano porównanie wartości względnych współczynników zmiany twardości (F) tabletek zawierających 50, 25 i 10% WD sporządzonych na bazie MCC zmodyfikowanej (WD_8, WD_9 i WD_10) oraz ich odpowiedników na bazie niemodyfikowanej MCC (WD_5, WD_6 i WD_7).

Podobnie jak w przypadku tabletek placebo, tabletki zawierające 25 i 10% WD sporządzone na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) charakteryzowały się zwiększoną odpornością w warunkach wysokiej wilgotności powietrza. Nasilenie zjawiska obniżenia twardości było wyraźnie mniejsze niż w przypadku tabletek na bazie MCC niemodyfikowanej. W przypadku tabletek zawierających 50% WD nie stwierdzono poprawy odporności tabletek na działanie wilgoci. Podjęto decyzję o kontynuacji badań dla formulacji zawierających 10% WD.



Ryc. 35: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek (na bazie celulozy mikrokrystalicznej lub jej modyfikacji MOD.II.CO.20) po 14-dniowej ekspozycji w warunkach 50°C/ 75% RH w zależności od zawartości wodorobursztynianu doksylaminy; (A) tabletki uzyskane z siłą kompresji 5 kN, (B) tabletki uzyskane z siłą kompresji 12,5 kN.

W kolejnym etapie badań przystąpiono do weryfikacji możliwości użycia zaproponowanego sposobu otrzymywania tabletek (zawierających 10% WD) o zwiększonej odporności na ekspozycję w warunkach podwyższonej wilgotności powietrza w warunkach przemysłowych.

W tym celu zaplanowano przebadanie wytypowanej, zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) pod kątem pozostałości rozpuszczalników organicznych, przeprowadzenie prób tabletkowania w skali półtechnicznej, przeprowadzenie badań trwałości oraz

dodatkowo, sprawdzenie możliwości użycia tabletek sporządzonych na bazie zmodyfikowanej MCC jako rdzeni w procesie otrzymywania tabletek powlekanych.

Podczas modyfikacji MCC metodą II (strącanie CO jako składnika hydrofobowego na powierzchni MCC) wykorzystywane są rozpuszczalniki organiczne – aceton oraz 2-propanol. Obowiązująca wytyczna ICH Q3C(R5) [45] stawia szczegółowe wymagania dla pozostałości rozpuszczalników organicznych w substancjach aktywnych, pomocniczych oraz gotowych postaciach leku.

Zgodnie z wytyczną, aceton i 2-propanol należą do rozpuszczalników klasy 3, które posiadają niski potencjał toksyczny i nie są uznawane za źródło zagrożenia dla ludzkiego zdrowia [45].

Dzienna ekspozycja rozpuszczalników klasy 3 na poziomie do 50 mg (odpowiadająca pozostałości rozpuszczalnika 5000 ppm lub 0,5%, zgodnie z interpretacją przedstawioną w wytycznej jako opcja 1) jest akceptowana bez dodatkowych uzasadnień zarówno dla substancji leczniczych, czy pomocniczych, jak również dla gotowych produktów farmaceutycznych [45].

W celu sprawdzenia czy wytypowana do kolejnych etapów badań MCC zmodyfikowana metodą II – poprzez strącenie na jej powierzchni CO w ilości 20% (MOD.II.CO.20) spełnia wymagania wytycznej, przeprowadzono analizę pozostałości rozpuszczalników metodą chromatografii gazowej, zgodnie z opisem przedstawionym w punkcie 7.

Przykładowy chromatogram przedstawiono na ryc. 19. Na podstawie analizy chromatogramów uzyskanych dla próbek badanych, próbek odniesienia (przygotowanych metodą dodatku wzorca) oraz czystego rozpuszczalnika – DMSO stwierdzono brak pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej do dalszych etapów badań, zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20). Dzięki zastosowaniu metody strącania CO z roztworu organicznego na powierzchni MCC poprzez dodanie antyrozpuszczalnika, możliwe jest otrzymanie zmodyfikowanej MCC, a jej użycie w składzie masy tabletkowej nie niesie ryzyka przekroczenia dopuszczalnych limitów pozostałości rozpuszczalników, co z kolei pozwala wyeliminować ze specyfikacji produktu gotowego wymagania dotyczące badania pozostałości rozpuszczalników.

W celu sprawdzenia możliwości przeniesienia technologii wytwarzania tabletek z 10% zawartością WD o zwiększonej odporności na ekspozycję w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza przeprowadzono próby w skali półtechnicznej w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej (PIP) Z.F. Polpharma SA.

Strefa PIP jest oddziałem produkcyjnym przygotowanym do wytwarzania stałych, doustnych postaci leków w seriach o wielkości 10 – 40 kg. Posiada certyfikat Dobrej Praktyki Wytwarzania i jest poddawana cyklicznym inspekcjom certyfikującym przeprowadzanym przez przedstawicieli Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. Jest wykorzystywana do wytwarzania serii doświadczalnych (stanowiących element procesu rozwojowego) oraz serii preparatów leczniczych już posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a więc serii z rutynowej produkcji komercyjnej.

Próby w strefie pilotażowej stanowią bardzo istotny etap w trakcie prac nad opracowaniem formulacji i procesu wytwarzania preparatów generycznych, pozwalają bowiem określić czy możliwe jest odtworzenie w większej skali rozwiązań zaproponowanych w trakcie doświadczeń laboratoryjnych. Stanowią też pierwszy krok do przeniesienia produkcji na pełną, skalę produkcyjną.

Przed przystąpieniem do prób w PIP przygotowano zmodyfikowaną MCC w ilości 7 kg, wykorzystując opisaną w punkcie 5 metodę II (strącenie 20% uwodornionego oleju rycynowego na powierzchni MCC z roztworu organicznego poprzez dodanie antyrozpuszczalnika). Zgodnie z opisem przedstawionym w punkcie 7 przygotowano masę tabletkową DOX_MOD.01.T-25, o składzie przedstawionym w tabeli 62. Skład masy tabletkowej był odwzorowaniem formulacji DOX20T-25, która stanowiła rozwijany w Z.F. Polpharma S.A. prototyp produktu zawierającego 10% WD oraz ok 40% MCC (dokładny skład został przedstawiony w tabeli 62, punkt 7). Zaobserwowane dla tego produktu wyraźne zmniejszenie twardości tabletek w wyniku ekspozycji w warunkach wysokiej wilgotności powietrza (podczas badań trwałości), wymusiło zastosowanie opakowania bezpośredniego o obniżonej przepuszczalności dla pary wodnej oraz zmianę składu i dodatkowo stanowiło motywację do podjęcia badań będących przedmiotem pracy doktorskiej.

Doświadczenia tabletkowania w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej przeprowadzono przy użyciu półtechnicznej tabletkarki rotacyjnej Korsch XL200 wyposażonej w 10 kompletów stempli okrągłych o średnicy 9 mm i promieniu sferyczności R12 (Ø9 R12). Zastosowano stemple górne z wytłoczonym symbolem „100”. Założono, że pozwoli to zweryfikować czy masa tabletkowa na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) ma tendencję do wystąpienia zjawiska tzw. „podklejania”, które znacznie nasila przy próbach uzyskania tabletek z wytłoczonymi na powierzchni symbolami [64].

Podczas kompresji masy tabletkowej formulacji DOX_MOD.01T-25 przeprowadzono standardowo stosowaną podczas rozwoju technologii produktów farmaceutycznych weryfikację wpływu parametrów procesu (siły kompresji oraz szybkości tabletkowania) na jakość produktu końcowego. Zgodnie z opisem przedstawionym

w punkcie 7 pobrano próbki tabletek uzyskanych przy różnych wartościach siły kompresji oraz różnych szybkościach procesu tabletkowania. Właściwości fizyczne tabletek pobranych w trakcie tabletkowania przy użyciu różnych parametrów procesu przedstawiono w tabelach 63 i 64 (punkt 7).

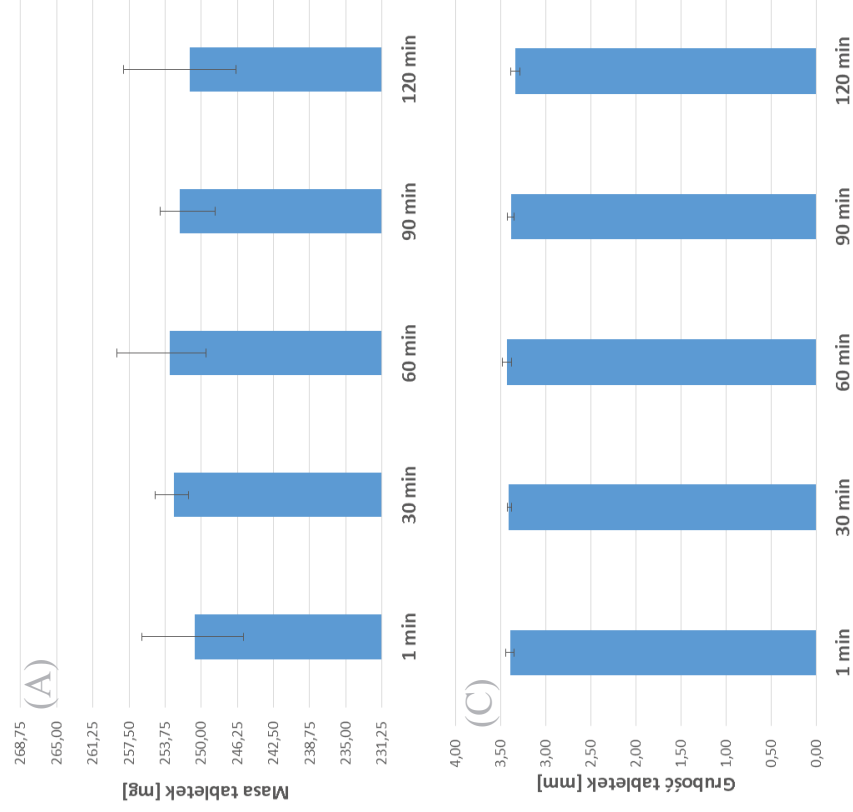
Wraz ze wzrostem siły kompresji zaobserwowano nieznaczne zwiększenie twardości, wydłużenie czasu rozpadu i obniżenie ścieralności tabletek formulacji DOX_MOD.01T-25. Twardość tabletek (48,9; 60,1; 64,6 oraz 65,9 N dla sił kompresji 6, 12, 18 i 24 kN) była porównywalna do twardości tabletek formulacji DOX20T-25 (na bazie MCC niemodyfikowanej – 46,7; 64,8; 69,2 oraz 72,4 N, odpowiednio dla sił kompresji 6, 12, 18 i 24 kN).

Stwierdzono, że niezależnie od zastosowanej siły kompresji ścieralność tabletek formulacji DOX_MOD.01T-25 spełniała wymagania wg. FP X (ubytek masy nie większy niż 1%). Maksymalną wartość (0,18%) odnotowano dla tabletek prasowanych z siłą 6 kN.

Czas rozpadu tabletek serii DOX_MOD.01T-25 prasowanych z różnymi siłami, mieścił się w przedziale od 5'58'' do 9'52''. Na podstawie tych wyników potwierdzono wcześniejsze założenie, że wprowadzenie do składu masy tabletkowej na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) substancji rozsadzającej (np. SSG) pozwala ograniczyć jej główną wadę – wydłużony czas rozpadu. Jednakże pomimo zastosowania takiej samej ilości substancji rozsadzającej czas rozpadu tabletek DOX_MOD.01T-25 uzyskanych przy sile nacisku 12 kN wynosił 7'46'' i był dłuższy niż tabletek na bazie MCC niemodyfikowanej (3'58'').

Wraz ze wzrostem szybkości procesu tabletkowania zaobserwowano nieznaczne obniżenie twardości oraz wzrost ścieralności tabletek. Efekt ten można wytłumaczyć skracającym się czasem kompaktacji poszczególnych tabletek wynikającym z zastosowania większej szybkości obrotów rotora. Nie stwierdzono wpływu szybkości obrotów rotora na czas rozpadu tabletek oraz średnią masę tabletek. Niezależnie od zastosowanej szybkości wartości odchylenia standardowego od średniej masy tabletek były zbliżone, a czas rozpadu tabletek wynosił ok. 8 min.

W tabeli 65 (punkt 7) oraz na ryc. 36 przedstawiono właściwości fizyczne próbek tabletek pobranych po upływie 1, 30, 60, 90 oraz 120 min. od momentu rozpoczęcia tabletkowania z wybraną siłą kompresji i szybkością.



Ryc. 36: Właściwości fizyczne tabletek formulacji DOX_MOD.01T-25 pobranych po upływie 1, 30, 60, 90 oraz 120 min. od momentu rozpoczęcia tabletkowania z siłą kompresji (12 kN) i szybkością (24 000 tabl./godz.). (A) – masa tabletek; (B) – twardość tabletek; (C) – grubość tabletek; (D) – czas rozpadu tabletek;
 Słupki błędów umieszczone na wykresach reprezentują wartości maksymalne i minimalne poszczególnych parametrów.
 W przypadku wykresu masy tabletek (A) skala została ograniczona do wartości 231,25 – 268,75 mg, co odpowiada odchyleniu $\pm 7,5\%$ od nominalnej masy (250,00 mg) i stanowi farmakopealne kryterium akceptacji jednolitości mas preparatów jednodawkowych (metoda 2.9.5) [25].

Wykazano brak znaczących różnic we właściwościach fizycznych próbek tabletek pobranych na różnych etapach procesu tabletkowania, co potwierdza odpowiednio dobrą zdolność zsypywania masy tabletkowej i jednolity, powtarzalny zasyp matryc. Dodatkowo podczas trwającego ponad 2 godz. procesu tabletkowania nie zaobserwowano podklejania masy tabletkowej do stempli, ani innych wad jakościowych uzyskiwanych tabletek. Na tej podstawie stwierdzono, że właściwości smarujące użytego do modyfikacji MCC uwodornionego oleju rycynowego (CO) są wystarczające by zapewnić prawidłowy przebieg procesu tabletkowania. W przypadku stosowania w składzie masy tabletkowej MCC zmodyfikowanej przy użyciu CO nie ma konieczności stosowania dodatkowej substancji smarującej.

Ze względu na wyraźne różnice w czasach rozpadu tabletek otrzymanych z mas tabletkowych na bazie zmodyfikowanej MCC (formulacja DOX_MOD.01T-25) oraz MCC przed modyfikacją (DOX20T-25) przeprowadzono badanie szybkości uwalniania WD (zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 7).

W tabeli 67 oraz na ryc. 20 (punkt 7) przedstawiono wyniki badania szybkości uwalniania WD z tabletek formulacji DOX_MOD.01T-25 (na bazie MCC zmodyfikowanej, prasowanych przy różnych siłach kompresji) oraz tabletek serii DOX20T-25 (na bazie MCC niemodyfikowanej, prasowanej z siłą 12 kN). Składy obu formulacji tabletek przedstawiono w tabeli 62 (punkt 7).

Stwierdzono że szybkość uwalniania WD z tabletek spada wraz ze wzrostem zastosowanej siły kompresji (a co za tym idzie wydłużającym się czasem rozpadu). W przypadku wszystkich tabletek sporządzonych na bazie zmodyfikowanej MCC szybkość uwalniania była niższa niż w przypadku tabletek DOX20T-25 (na bazie MCC niemodyfikowanej), jednakże wymogi zaproponowanej specyfikacji produktu końcowego (dostępność farmaceutyczna po 30 min. badania nie mniejsza niż 80%) zostały spełnione.

Zgodnie z obowiązującą wytyczną dotyczącą prowadzenia biorównoważności [65], profile dostępności farmaceutycznej WD z tabletek DOX_MOD.01T-25 nie mogły zostać uznane za zgodne z profilem dostępności farmaceutycznej WD z tabletek formulacji DOX20T-25.

W związku z powyższym wykonano dodatkowe doświadczenie mające na celu ocenę, czy profile dostępności farmaceutycznej WD z tabletek na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) mogą zostać skorygowane.

Sporządzono tabletki formulacji DOX_MOD.02T-25 (skład przedstawiono w tabeli 68, punkt 7) o zwiększonej zawartości substancji rozsadzającej – SSG. Tabletki tej serii charakteryzowały się czasem rozpadu 4'18'' (pozostałe właściwości fizyczne przedstawiono

w tabeli 69, punkt 7), czyli zbliżonym do czasu rozpadu tabletek na bazie MCC niemodyfikowanej (3'58'').

W tabeli 70 oraz na ryc. 21 (punkt 7) przedstawiono wyniki szybkości uwalniania z tabletek (uzyskanych przy sile kompresji 12 kN) formulacji na bazie MCC zmodyfikowanej (MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25) oraz na bazie MCC niemodyfikowanej (DOX20T-25). W przypadku tabletek formulacji DOX_MOD.02T-25 (12kN) oraz DOX20T-25 dostępność farmaceutyczna WD w 15 minucie badania wynosiła ponad 85%. Zgodnie z obowiązującą wytyczną dotyczącą powadzenia badań biorównoważności pozwala to uznać przedstawione profile dostępności farmaceutycznej za podobne bez konieczności wykonywania obliczeń matematycznych [65]. Potwierdza to możliwość poprawy szybkości uwalniania WD z tabletek otrzymanych na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20).

Kolejnym etapem w trakcie realizacji celu pracy doktorskiej było przeprowadzenie badań trwałości tabletek w warunkach zgodnych z wymogami wytycznej ICH Q1(A) *Stability testing of new drug substances and products* [47].

Dotychczasowe badania, które wykazały możliwość otrzymania tabletek o zwiększonej odporności na ekspozycję w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza, były prowadzone przez 14 dni.

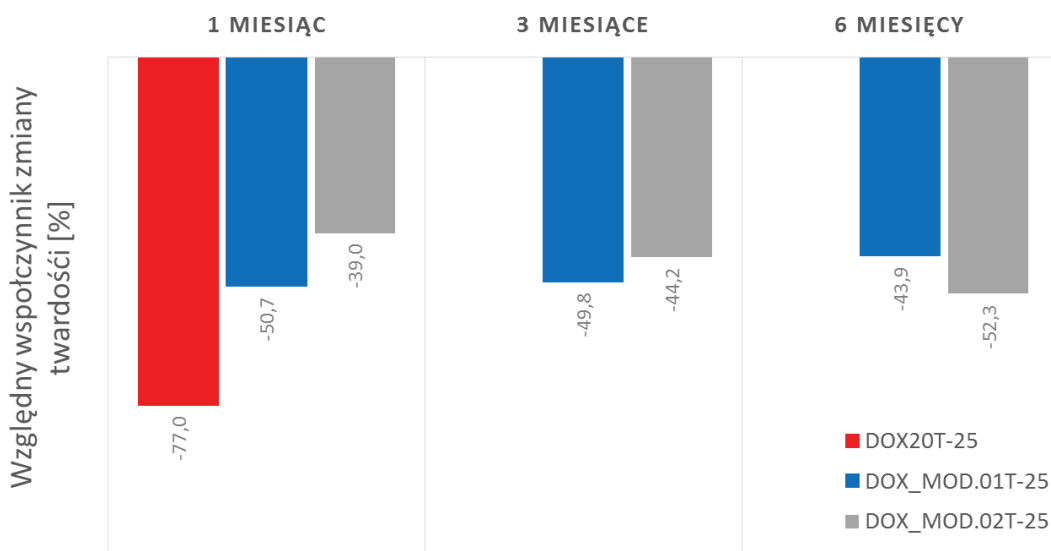
Przeprowadzanie badań trwałości w warunkach zgodnych z wymogami wytycznej ICH Q1A miało na celu potwierdzenie zwiększonej odporności tabletek (sporządzonych na bazie zmodyfikowanej MCC i zawierających 10% WD) narażonych na długotrwałe działanie wysokiej wilgotności powietrza.

Zgodnie z opisem zamieszczonym w punkcie 7, tabletki formulacji MOD_DOX.01T-25 oraz MOD_DOX.02T-25 (o składach przedstawionych w tabelach 62 i 68) zapakowano w blistry z folii AL./PVC i umieszczono w komorach klimatycznych w warunkach tzw. „przyspieszonych” (40°C/ 75% RH) oraz tzw. „długoterminowych” (25°C/ 60% RH). Próbkę tabletek wyjmowano z komór po upływie 1, 3 i 6 miesięcy (warunki „przyspieszone”) oraz 3, 6, 9 i 12 miesięcy (warunki „długoterminowe”) badano pod kątem właściwości fizycznych zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 2.

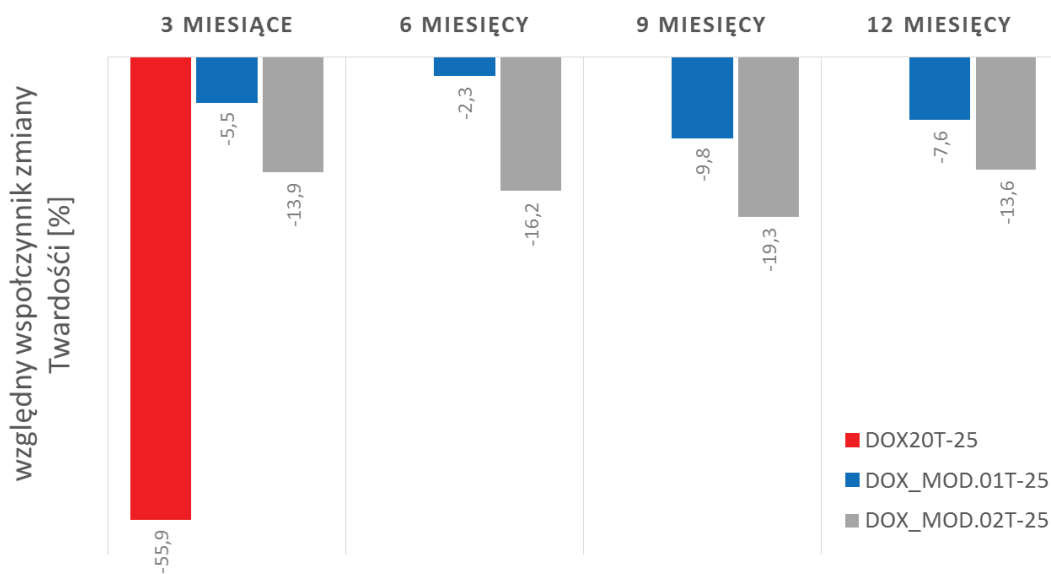
Wyniki analiz właściwości fizycznych tabletek przedstawiono w tabelach 72 i 73. Porównano je do przedstawionych w tabeli 71 wyników badań trwałości serii DOX20T-25 (sporządzonej na bazie MCC niemodyfikowanej). Dla tej serii zaprezentowano jedynie wyniki po upływie 1 miesiąca w warunkach „przyspieszonych” oraz 3 miesięcy w warunkach „długoterminowych”. Ze względu na znaczną utratę twardości oraz wyraźne, zwiększenie ścieralności tabletek badań dla tej serii nie kontynuowano.

Na ryc. 37 i 38 przedstawiono wartości względnego współczynnika zmiany twardości serii DOX20T-25, MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25 po poszczególnych okresach sezonowania w warunkach „przyspieszonych” oraz „długoterminowych”.

W przypadku badań trwałości w warunkach zgodnych w wytyczną ICH przy wyliczaniu wartości współczynnika F zamiast średniej twardości tabletek po ekspozycji 14-dniowej do wzoru podstawiano wartość średniej twardości tabletek po danym okresie sezonowania.



Ryc. 37: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek formulacji DOX20T-25, MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25 po sezonowaniu w warunkach „przyspieszonych” 40°C/ 75% RH.



Ryc. 38: Wartości względnego współczynnika zmiany twardości (F) tabletek formulacji DOX20T-25, MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25 po sezonowaniu w warunkach „długoterminowych” 25°C/ 50% RH.

Tabletki obu formulacji sporządzonych na bazie MOD.II.CO.20 (MCC zmodyfikowanej poprzez strącenie na jej powierzchni 20% CO z roztworu organicznego poprzez dodanie antyrozpuszczalnika) charakteryzowały się zwiększoną odpornością parametrów fizycznych w porównaniu do tabletek sporządzonych na bazie MCC niemodyfikowanej.

Zwiększoną odporność obserwowano zarówno w warunkach „przyspieszonych” (40°C/ 75% RH) jak i „długoterminowych” (25°C/ 60%RH).

W warunkach „przyspieszonych” obie formulacje na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25) charakteryzowały się wyraźnymi i porównywalnymi między sobą spadkami twardości tabletek (na poziomie 40-50%). Jednakże pomimo znacznego obniżenia twardości, tabletki nie utraciły spójności. Świadczą o tym wyniki ścieralności, które mieszczą się w farmakopealnym limicie (nie więcej niż 1%) oraz dokonane obserwacje (podczas wypychania z blistrów tabletki obu formulacji nie ulegały zgnieceniu). Dodatkowo czasy rozpadu tabletek w trakcie sezonowania nie ulegają zmianom.

Tabletki formulacji na bazie MCC niemodyfikowanej (DOX20T-25) w tych samych warunkach charakteryzowały się bardziej nasilonym spadkiem twardości (77%), ścieralnością 1,26%, a więc przekraczającą limit wg. FP X oraz dodatkowo brakiem możliwości wypchnięcia tabletek z blistrów bez ich uszkodzenia (zgniecenia).

W warunkach „długoterminowych” obie formulacje na bazie zmodyfikowanej MCC (MOD_DOX.01T-25 i MOD_DOX.02T-25) również charakteryzowały się mniejszymi spadkami twardości niż tabletki na bazie MCC niemodyfikowanej (DOX20T-25).

Obserwowano obniżenie twardości na poziomie do 10% (dla formulacji MOD_DOX.02T-25) oraz do 20% (dla formulacji DOX_MOD.02T-25). Nie zaobserwowano również, znaczącego wpływu, długotrwałego przechowywania tabletek w warunkach 25°C/ 60%RH na czas rozpadu oraz ścieralność tabletek.

Tabletki formulacji na bazie MCC niemodyfikowanej (DOX20T-25) w tych samych warunkach charakteryzowały się bardziej nasilonym spadkiem twardości (ok. 56%) oraz znaczącym wzrostem ścieralności (z wartości 0,15% do 0,78%).

Na podstawie powyższych wyników potwierdzono, że zastosowanie w składzie mas tabletkowych, zaproponowanej modyfikacji MCC, pozwala uzyskać tabletki niepowlekane zawierające 10% WD charakteryzujące się zwiększoną odpornością parametrów fizycznych (twardości i ścieralności) na ekspozycję w warunkach podwyższonej wilgotności powietrza.

W poprzednich etapach badań koncentrowano się na ocenie właściwości fizycznych tabletek zwykłych – niepowlekanych. Po uzyskaniu pozytywnych wyników, czyli potwierdzeniu możliwości wytworzenia tabletek zawierających 10% WD o zwiększonej

odporności na ekspozycję w warunkach podwyższonej wilgotności względnej powietrza, zdecydowano się przeprowadzić dodatkowy etap badań. Miał on na celu sprawdzenie czy tabletki wytworzone na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej MCC (MOD.II.CO.20) mogą być traktowane jako rdzenie w procesie otrzymywania tabletek powlekanych.

Na podstawie wyników badań zwilżalności (opisanych w punkcie 5) stwierdzono, że zaproponowana modyfikacja polegająca na strąceniu na powierzchni MCC 20% CO powoduje znaczne zwiększenie hydrofobowości powierzchni uzyskiwanych tabletek. Świadczą o tym wysoka wartość statycznego kąta zwilżania (tab. 35) oraz wydłużony czas przebywania kropli wody naniesionej na powierzchnię zmodyfikowanej MCC (ryc. 16, 35). Hydrofobowe właściwości powierzchni rdzeni tabletek może powodować w procesie powlekania problemy z adhezją otoczki. Konsekwencją słabej zwilżalności rdzenia oraz obniżonej adhezji mogą być widoczne defekty otoczki [66].

Przeprowadzono powlekanie tabletek/ rdzeni placebo (formulacja MOD.II.CO.20) oraz tabletek/ rdzeni z 10% zawartością WD (formulacja DOX_MOD.01T-25). Do powlekania użyto komercyjnie dostępnej, gotowej do użycia Opadry Brown 20A265011, w której składnikami odpowiedzialnymi za wytworzenie otoczki są wielkocząsteczkowe substancje (polimery) błonotwórcze – hypromeloza oraz hydroksypropyloceluloza (HPC) (skład mieszaniny do powlekania został przedstawiony w tabeli 74, punkt 7). Do badań mających na celu ocenę przydatności rdzeni uzyskanych na bazie zmodyfikowanej MCC wytypowano ww. mieszaninę, ze względu na zawartość HPC, która charakteryzuje się wysoką lepkością, przez co znacznie utrudnia proces powlekania. Założono zatem, że przy użyciu tej mieszaniny najłatwiej będzie zaobserwować ewentualny, negatywny wpływ zwiększonej hydrofobowości powierzchni rdzenia na jakość uzyskiwanej otoczki. Na ryc. 22 (punkt 7) przedstawiono zdjęcia powierzchni tabletek powlekanych (placebo oraz zawierających WD). W obu przypadkach uzyskano otoczki dobrej jakości, bez widocznych defektów. Nie zaobserwowano też problemów podczas procesu powlekania. Na tej podstawie stwierdzono, że tabletki otrzymane na bazie zaproponowanej modyfikacji MCC (polegającej na strąceniu na jej powierzchni 20% CO) mogą być używane również jako rdzenie w procesie otrzymywania tabletek powlekanych.

V. WNIOSKI

1. Wykazano, że zastosowanie w formulacji tabletek na bazie celulozy mikrokrystalicznej silnie higroskopijnej substancji leczniczej – wodorobursztynianu doksylaminy wyraźnie nasila zjawisko utraty twardości i spoistości tabletek w trakcie ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wysokiej wilgotności względnej powietrza (50°C/ 75%RH).
2. Wprowadzenie do składu masy tabletkowej 12% substancji pomocniczych o właściwościach wiążących (hypromelozy – Methocel E15, hydoksypropylocelulozy – Klucel LF oraz kopowidonu – Kollidon VA64) lub 20% substancji pomocniczych o właściwościach adsorbujących wodę (granulowanej, bezwodnej krzemionki koloidalnej – Aeropearl 300, krospowidonu – Polyplasdone INF 10, czy glinokrzemianu magnezu – Magnesia 4140) przyczynia się do znacznego zwiększenia twardości tabletek.
Wykazano jednocześnie, że dodatek tych substancji pomocniczych nie powoduje zwiększenia odporności mechanicznej tabletek na bazie celulozy mikrokrystalicznej na ekspozycję w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza.
3. Spośród zaproponowanych metod modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej najlepszą okazała się technika strącenia na jej powierzchni 20% uwodornionego oleju rycynowego metodą dodatku antyrozpuszczalnika do organicznego roztworu składnika hydrofobowego.
4. Zastosowanie w formulacji tabletek niepowlekanych wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej powoduje zwiększenie hydrofobowości powierzchni tabletek, ogranicza penetrację wody do ich wnętrza i znacznie wydłuża ich czasu rozpadu. Przyczynia się również do zmniejszenia nasilenia zjawiska obniżenia twardości tabletek placebo oraz tabletek zawierających 10 i 25% wodorobursztynianu doksylaminy w trakcie 14-dniowej ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wysokiej wilgotności względnej powietrza.

5. Pomimo użycia w procesie modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej rozpuszczalników organicznych (acetonu i 2-propanolu) nie stwierdzono ich pozostałości w zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej (MOD.II.CO.20).
Potwierdzono zgodność wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej z wymaganiami wytycznej ICH Q3C dotyczącej pozostałości rozpuszczalników organicznych w substancjach leczniczych, pomocniczych oraz w produktach leczniczych. Zastosowanie w formulacji tabletek niepowlekanych zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej nie wymusza wprowadzenia badania pozostałości rozpuszczalników do specyfikacji gotowego produktu leczniczego.
6. Stwierdzono, że tabletki zawierające 10% wodorobursztynianu otrzymane na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej charakteryzują się zwiększoną odpornością mechaniczną w trakcie 6 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „przyspieszonych” (40°C/ 75% RH) oraz 12 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „długoterminowych” (25°C/ 60% RH).
7. Na podstawie doświadczeń w skali półtechnicznej przeprowadzonych w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. stwierdzono, że przeniesienie opracowanej metody otrzymywania tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej z warunków laboratoryjnych na przemysłowe, jest możliwe.
8. Stwierdzono, że tabletki otrzymane na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej mogą być używane jako rdzenie w technologii powlekania. Pomimo silnie hydrofobowej powierzchni rdzeni nie zaobserwowano problemów z adhezją otoczki.

VI. STRESZCZENIE

Zasadniczy cel pracy, którym było opracowanie i ocena metody otrzymywania tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokrystalicznej, charakteryzujących się zwiększoną odpornością mechaniczną na ekspozycję w warunkach podwyższonej wilgotności względnej powietrza, został zrealizowany.

Badania w ramach realizacji celu pracy rozpoczęto od zastosowania sposobów postępowania technologicznego ściśle związanego z procesem tabletkowania bezpośredniego. Przetestowano formułacje mas tabletkowych (placebo oraz z zawierających modelową substancję leczniczą – wodorobursztynian doksylaminy) sporządzonych na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren. Sprawdzone również wpływ zastosowania w składzie mas tabletkowych placebo substancji pomocniczych o właściwościach wiążących (hypromelozy, hydoksypropylocelulozy czy kopowidonu) lub adsorbujących wodę (granulowanej, bezwodnej krzemionki koloidalnej, krospowidonu bądź glinokrzemianu magnezu).

Zaobserwowano, że dodatek higroskopijnej substancji leczniczej znacznie nasila zjawisko obniżenia twardości tabletek niepowlekanych po ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury oraz wysokiej wilgotności względnej powietrza (50°C/ 75% RH). Stwierdzono również, że zastosowanie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren lub wprowadzenie do składu mas tabletkowych ww. substancji pomocniczych nie przyczynia się do zwiększenia odporności mechanicznej tabletek na działanie wilgoci.

Kolejnym etapem badań była modyfikacja celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodanie substancji hydrofobowych. Zaproponowano dwie metody modyfikacji. Pierwszą była sucha granulacja (brykietowanie) mieszanin celulozy mikrokrystalicznej i składników hydrofobowych. Metoda druga polegała na strąceniu składnika hydrofobowego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej techniką dodania antyrozpuszczalnika do roztworu organicznego. Przebadano trzy substancje hydrofobowe – kwas stearynowy, alkohol cetostearylowy oraz uwodorniony olej rycynowy, w ilościach 5, 10 i 20% (w stosunku do masy celulozy mikrokrystalicznej), otrzymując w efekcie 18 serii zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej. Najlepszą spośród nich okazała się modyfikacja „MOD.II.CO.20”, otrzymana poprzez strącenie na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej 20% uwodornionego oleju rycynowego, która została wytypowana do dalszych etapów badań. Charakteryzowała się ona niską zwilżalnością, o czym świadczyły wysokie wartości statycznego kąta zwilżania oraz przedłużony czas przebywania kropli na powierzchni sprasowanej próbki zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej.

Wykazano, że zastosowanie w składzie masy tabletkowej wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej powoduje zwiększenie hydrofobowości powierzchni tabletek, ograniczenie penetracji wody do ich wnętrza, a w efekcie znaczne wydłużenie czasu rozpadu. Dodatkowo stwierdzono, że przyczynia się również do zmniejszenia nasilenia zjawiska obniżenia twardości tabletek placebo oraz tabletek zawierających 10 i 25% wodorobursztynianu doksylaminy w trakcie 14-dniowej ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wysokiej wilgotności względnej powietrza (50°C/ 75% RH).

Kluczowym etapem badań była ocena czy zaproponowana metoda otrzymywania tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej może zostać przeniesiona z warunków laboratoryjnych na przemysłowe. Przeprowadzono badanie pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej, zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej. Nie stwierdzono obecności pozostałości rozpuszczalników i potwierdzono zgodność z obowiązującą wytyczną nt. pozostałości rozpuszczalników organicznych w substancjach leczniczych, pomocniczych oraz gotowych produktach leczniczych (ICH Q3C).

Przeprowadzono próbę kompresji masy tabletkowej zawierającej 10% wodorobursztynianu doksylaminy, sporządzonej na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej w skali półtechnicznej, w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A.

Podczas trwającego ponad dwie godziny procesu kompresji nie zaobserwowano problemów tzw. „podklejania” lub „wieczkowania”, a otrzymane tabletki charakteryzowały się dużą powtarzalnością parametrów fizycznych przez cały proces. Tabletki poddano trwałości w warunkach zgodnych z wytyczną ICH Q1A. Stwierdzono, że charakteryzowały się one zwiększoną odpornością mechaniczną w trakcie 6 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „przyśpieszonych” (40°C/ 75% RH) oraz 12 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „długoterminowych” (25°C/ 60% RH). Potwierdzono, że przeniesienie opracowanej metody otrzymywania tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej z warunków laboratoryjnych na przemysłowe, jest możliwe.

W ostatnim etapie badań oceniono, czy tabletki otrzymane na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej mogą, pomimo silnie hydrofobowej powierzchni, być użyte jako rdzenie w procesie otrzymywania tabletek powlekanych. Podczas prób powlekania nie zaobserwowano problemów z adhezją otoczki, a jakość otrzymanych tabletek powlekanych nie budziła zastrzeżeń. Na tej podstawie potwierdzono przydatność tabletek na bazie wytypowanej, modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej do otrzymywania tabletek powlekanych.

VII. SUMMARY

The aim of the study was to propose and evaluate manufacturing method of directly compressed, uncoated tablets formulated based on microcrystalline cellulose, having increased mechanical resistance to exposure in high humidity conditions. The objective of the study has been achieved.

First stage of the study was to evaluate technological approach, commonly applied in directly compressed products. Evaluation of stability of tablet formulations (both placebo and with active substance – doxylamine hydrogen succinate) manufactured using microcrystalline cellulose with different particle size distribution was followed by evaluation of influence of addition either binders (hypromellose, hydroxypropylcellulose or co-povidone) or adsorbents (granulated, colloidal, anhydrous silica, crospovidone or aluminum magnesium silicate) on tablets' softening after exposure in elevated temperature and humidity conditions.

It has been observed that addition of hygroscopic active substance significantly increases softening of tablets upon moisture uptake after exposure in elevated temperature and humidity conditions (50°C/ 75% RH). Moreover it has been concluded that use of microcrystalline cellulose with different particle size distribution, as well as addition of binders or adsorbents does not increase resistance of tablets to phenomenon of humidity related softening.

The next stage of the study was modification/ co-processing of microcrystalline cellulose with hydrophobic excipients. Two modification methods were proposed. First was dry granulation (slugging) of mixtures of microcrystalline cellulose with hydrophobic agents., while the second one was precipitation of hydrophobic excipient from its organic solution onto microcrystalline cellulose surface by means of anti-solvent addition. Three hydrophobic agents (stearic acid, cetostearyl alcohol and hydrogenated castor oil) at three, different levels (5, 10 and 20%) were evaluated. Out of 18 batches of co-processed microcrystalline cellulose, modification "MOD.II.CO.20" (obtained by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil) has been selected for further studies. High static contact angle values and limited absorption of water drop applied onto surface of compressed sample were observed for this modification, indicating its' low wettability.

It has been concluded that use of chosen, co-processed microcrystalline cellulose in tablet formulation increases hydrophobic properties of tablet surface, limits water penetration inside the tablet and increases its' disintegration time. Moreover, it has been observed that it also decreases the tendency of directly compressed tablets (both, placebo as

well as tablets with 10 or 25% of doxylamine hydrogen succinate) to soften, after 14-days of exposure in elevated temperature and humidity conditions (50°C/ 75% RH).

An important stage of this study was to evaluate whether proposed manufacturing method of tablets with increased resistance to exposure in high humidity conditions can be transferred from laboratory to an industrial scale. No residual solvents were found in the chosen modification of microcrystalline cellulose. Based on above, it has been concluded that microcrystalline cellulose co-processed by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil is in line with ICH Q3C (Guideline for residual solvents) and can be used in pharmaceutical products.

Compression experiments of blend comprising 10% of doxylamine hydrogen succinate manufactured using the chosen, co-processed microcrystalline cellulose were carried out in pilot scale at Z.F. Polpharma S.A. The obtained tablets were uniform in terms of physical properties throughout the whole compression process (lasting more than 2 h). No capping, sticking or picking phenomena were observed.

Stability studies were performed according to ICH Q1A guideline. Tablets manufactured using co-processed microcrystalline cellulose had increased resistance to humidity exposure during 6 months storage in “accelerated” conditions (40°C/ 75% RH) as well as during 12 months in “long term” conditions (25°C/ 60% RH). Phenomenon of tablets softening upon moisture pickup was less pronounced than in case of tablets manufactured using native (not-modified) microcrystalline cellulose. It has been therefore confirmed that proposed manufacturing method of tablets with increased resistance to exposure in high humidity can be transferred from laboratory to an industrial scale.

Last stage of the study was to check whether tablets having increased resistance to exposure to high humidity and highly hydrophobic surface can be used as cores in coating process. No problems with adherence of coating were observed during coating and the obtained films had very good quality. Based on above it has been concluded that despite highly hydrophobic surface, tablets manufactured based on microcrystalline cellulose co-processed by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil can be used as cores during film-coating process.

VIII. PIŚMIENNICTWO

1. Bolhuis G.K., de Waard H.; Compaction properties of directly compressible materials, w: Çelik M.; Pharmaceutical Powder Compaction Technology, wyd. II, Informa Healthcare, Londyn, (2011) 143-204.
2. Janicki S. „Tabletki” w: Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.(red.); Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji, wyd. IV, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, (2002) 183-184.
3. B. A. Carlin; Direct Compression and the Role of Filler-binders, w: Ausburger L.L., Hoag S.W.; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, wyd. III, tom 2; Rational Design and Formulation, Informa Healthcare USA, Nowy Jork, (2008) 173-216.
4. Łagód J.; Badanie wpływu modyfikacji substancji pomocniczych o właściwościach wiążących na tabletkowanie bezpośrednie z substancją leczniczą, praca magisterska, Gdańsk, 2009
5. Konkol A.; Badanie wpływu modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej na właściwości tabletek zwykłych uzyskanych w procesie tabletkowania bezpośredniego, praca magisterska, Gdańsk, 2013
6. Gadsby M., A Practical & Structured Approach To Deploying Process Analytical Technology In a Manufacturing Environment. Let's redefine PAT as the Practical Application of Technology, Pharm. Techn., Lipiec (2012).
7. J.I. Wells J.I., Langridge J.R.; Dicalcium phosphate dehydrate – microcrystalline cellulose systems in direct compression tableting, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr., 2(2) (1981) 1-8.
8. Bolhuis G.K., Reichman G., Lerk C.F., i in.; Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression, Drug Dev. Ind. Pharm., 11(8) (1985) 1657–1681.
9. Lerk C.F., Bolhuis G.K., De Boer A.H.; Comparative evaluation of excipients for direct compression II, Pharm Weekbl 109 (1974) 945–955.
10. Huisman R., Van Kamp H.V., Weyland J.W., i. in.; Development and optimization of pharmaceutical formulations using a simplex lattice design, Pharm. Weekbl. Sci., 6 (1984) 185–194.
11. Van Kamp H.V., Bolhuis G.K., Lerk C.F.; Optimization of a formulation for direct compression using a simplex lattice design. Pharm. Weekbl. Sci., 9 (1987) 265–273.
12. Sawicki W., Krasowska M.; Metody i mechanizm wytwarzania tabletek. Część II, Farm. Pol. 65(1) (2009) 59-68.
13. Van der Voort Maarschalk K., Bolhuis G.K.; Improving properties of materials for direct compaction, Pharm. Technol., 23(5) (1999) 34–42.
14. Nadolska J.; Badanie wpływu obecności substancji adsorbujących na stabilność fizyczną tabletek sporządzanych na bazie celulozy mikrokrystalicznej, praca magisterska, Gdańsk, 2014.
15. Dosage form considerations in preformulation w: Niazi S.K.; Handbook of Preformulation Chemical, Biological, and Botanical Drugs, Informa Healthcare USA, Nowy Jork, (2007) 241-286.
16. Seppälä K. i in.; Development of a New Method to Get a Reliable Powder Flow Characteristics Using Only 1 to 2 g of Powder, AAPS Pharm. Sci. Tech., 11 (2010) 402-408
17. M. C. Sarraguça; Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy, J. Pharm. Biomed. Anal., 52 (2010) 484–492

18. Alderborn G., Nystrom C.; Nomenclature; w: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, G. Alderborn, C. Nystrom (red.), Marcel Dekker, Nowy Jork (1996).
19. Borowski G.; Określenie właściwości fizyczno-mechanicznych materiałów drobnopowidlowych w celu ich zagospodarowania, *Postępy Nauki i Techniki*, 3 (2009) 67-82.
20. <http://wiki.gekgasifier.com/w/page/23750077/> (Mason J.; Understanding Mass Flow Solids in Hoppers.)
21. Hausner H. H.; Friction Conditions in a Mass of Metal Powder. *Int. J. Powder Metall.*, 3(4) (1976) 7-13.
22. Skoczeń P., Gąsior P., Sawicki W.; Znaczenie odpowiedniej zsypywalności masy tabletkowej w procesie kompresji, *Farm. Pol.* 67(12) (2011) 859-866.
23. Lee S. L., Poynter R., Podczeczek F., Newton J. M.; Development of a Dual Approach to Assess Powder Flow from Avalanching Behavior. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 1(3) (2000) 44-52.
24. Carr, R.L., Jr.; Classifying Flow Properties of Solids. *Chem. Eng.* 1965, 7, 163–167.
25. *Farmakopea Polska X*, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2011.
26. Taylor M. K., Ginsburg J., Hickey A. J., Gheys F.; Composite Method to Quantify Powder Flow as a Screening Method in Early Tablet or Capsule Formulation Development. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 1(3) (2000) 18.
27. Fichtner F., Rasmuson Å., Alderborn G.; Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction, *Int. J. Pharm.*, 292 (2005) 211–225.
28. Hoag S.W., Lim H-P.; Particle and bed powder properties w: Augsburger L.L., Hoag S.W.; *Pharmaceutical dosage forms: tablets*, wyd. III, .tom 1: Unit operations and Mechanical properties, Informa Healthcare USA, Nowy Jork, (2008).
29. P. Narayan P., Hancock B.C.; The influence of particle size on the surface roughness of pharmaceutical excipient compacts, *Mater. Sci. Eng.*, 407 (2005) 226–233.
30. Y. Zhang, Y. Law, S. Chakrabarti; Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 4(4) (2003) Article 62.
31. Abdel-Hamid S., Alshihabi F., Betz G.; Investigating the effect of particle size and shape on high speed tableting through radial die-wall pressure monitoring, *Int. J. Pharm.*, 413 (2011) 29– 35
32. Adolfsson Å., Olsson H., Nyström C.R.; Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterization in butanol, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44 (1997) 243-251.
33. <http://www.dbc.wroc.pl/Content/2982/102.pdf/> (Zgoda M.M., Nachajski M.J., Kołodziejczyk M.K.; Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje, jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych).
34. Wallace J.T.; Cellulose derivatives and natural products utilized in pharmaceuticals, w: Swarbrick J, Boylan J.C. (red); *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, tom 2, Marcel Dekker, Inc., Nowy Jork, (1990) 321

35. Lamberson R.L., Raynor G.E.; Tableting properties of microcrystalline cellulose, *Man. Chem. Aerosol News*, 47(6) (1976) 55–61.
36. Sixsmith D.; Microcrystalline cellulose as a tablet excipient, *Man. Chem. Aerosol News*, 47(8) (1976) 27–28.
37. Zografi G., Kontny M.J., Yang A.Y.S., i. in.; Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.*, 18(1-2) (1984) 99–116.
38. Hollenbeck R.G., Peck G.E., Kildsig D.O.; Application of immersional calorimetry to investigation of solid-liquid interactions: microcrystalline cellulose-water system, *J. Pharm. Sci.*, 67(11) (1978) 1599–1606.
39. Suzuki T., Nakagami H.; Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 47(3) (1999) 225–230.
40. Fox C.D., Richman M.D., Reier G.E., i.in.; Microcrystalline cellulose in tableting, *Drug Cosmet. Ind.*, 92(2) (1963); 258 -261.
41. Lerk C.F., Bolhuis G.K., De Boer A.H.; Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, 68(2) (1979) 205–211.
42. Enezian G.M.; La compression directe des comprimés a l'aide de la Cellulose Microcrystalline, *Prod. et Prob. Pharm.*, 23(4) (1968); 185–205.
43. <http://www.fmc.com/>
44. Bolhuis G.K., de Waard H.: *Compaction Properties of Directly Compressible Materials, Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, wyd. II, Informa Healthcare, Londyn (2011), 143-204.
45. ICH harmonised tripartite guideline – Impurities: Guideline for residual solvents Q3C(R5), International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Genewa (2011).
46. Warner A., Osborne L., Riley R., Stultz V. R.; Development of a general solvents method for DMSO, <http://www.usp.org/meetings/>
47. ICH harmonised tripartite guideline – Stability testing of new drug substances and products; Q1A(R2), International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Genewa (2003).
48. Guy A.; Cellulose Microcrystalline w: Rowe R.C., Sheskey P. J., Quinn M. E.; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, wyd. VI, Press and American Pharmacists Association, Londyn (2009) 129-133.
49. Sawicki W., Łepiek P., Kelina M.; Otoczki na tabletkach i peletkach – budowa i funkcja, mechanizm i metody powlekania. *Farm. Pol.* 66(5) (2010) 378-382.
50. Omay A, Omay P.. Evaluation of microcrystalline cellulose as a glidant, *Indian J. Pharm. Sci.*, 48 (1986) 20–22.
51. Pilchik R.; *Pharmaceutical Blister Packaging, Part I. Rationale and Materials*. Pharm. Techn., Listopad (2010).
52. Krzystanek M, Białek A., Pałasz A. Skowronek R.; Doksylamina w leczeniu zaburzeń snu i lęku, *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 32(1) (2016) 41–47.
53. Noctis 25 mg, tabletki powlekane; Charakterystyka produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny: BIOFARM Sp. z o.o.
54. Donormyl 15 mg, tabletki powlekane; charakterystyka produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny: BRISTOL MYERS SQUIBB

55. <https://www.gelbe-liste.de / produkte / hoggar-night-25mg-doxylaminsuccinat-tabletten 474316 / fachinformation/>
56. <http://www.unisom.com/our-products/unisom-sleeptabs/>
57. Peck G.E., Baley G.J., McCurdy V.E., Banker G.E.: *Tablet Formulation and Design, Dosage Form. Tablets*, wyd. II. tom 1, Marcel Dekker Inc., Nowy Jork (1989) 75-130.
58. Parind Mahendrakumar D., Liew C.V., Wab Sia Heng P.; Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena, *J. Pharm. Sci.*, 105 (2016) 2545-2555.
59. Hentzschel C.M., Alnaief M., Smirnova I., Sakmann A., Leopold C.S.; Tableting properties of silica aerogel and other silicates, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 38(4) (2012) 462-467.
60. Skoczeń P., Sawicki W., Konkol A.; Influence of microcrystalline cellulose modification on the physical parameters' stability of directly compressed placebo tablets, *Acta Pol. Pharm.*, (in press).
61. Hernández B.L., Hernández-León A., Villafuerte-Robles L.; Effect of stearic acid on the properties of metronidazole/methocel K4M floating matrices, *Braz. J. Pharm. Sci.*, 45 (2009) 497-505.
62. Małkowska S., Khan K.A., Lente R., Marchant J., Elger G., Effect of recompression on the properties of tablets prepared by moist granulation; *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9 (3) (1983) 349
63. Thoorens G., Krier F., Leclercq B., Carlin B., Evrard B.; Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review, *Int. J. Pharm.* 473 (2014) 64–72.
64. Singh Rana A., Hari Kumar S.L.; Manufacturing defects of tablets – a review, *J. Drug Deliv. Ther.*, 3(6) (2013) 200-206.
65. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. – Guideline on the investigation of bioequivalence, European Medicines Agency, Londyn (2003).
66. Aulton M.E.; *Surface effects in coating*, w: *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis e-Library (2002) 117-151.