

**Rafał Łunio**

**OCENA PROCESU TABLETKOWANIA PELETEK FLOTACYJNYCH  
Z CHLOROWODORKIEM WERAPAMILU**

Praca wykonana  
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
i przedstawiona  
Radzie Wydziału Farmaceutycznego  
w celu uzyskania stopnia  
doktora nauk farmaceutycznych

Promotor:  
dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Kierownik Katedry:  
prof. dr hab. n. farm. Małgorzata Sznitowska

Gdańsk 2007

Praca finansowana i wykonana w ramach projektu badawczego N405 003 32/0125 oraz projektu badawczego W-982 Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Akademii Medycznej w Gdańsku.

I. WSTĘP .....	4
1. Wytwarzanie tabletek – metody, urządzenia .....	5
2. Mechanizm kompresji oraz kompaktacji proszków i granulatów .....	11
3. Właściwości masy tabletkowej a wytrzymałość mechaniczna tabletek .....	19
4. Tabletkowanie układów wielozbiornikowych.....	23
II. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY .....	31
III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA .....	32
1. Odczynniki i aparatura.....	32
1.1. Odczynniki .....	32
1.2. Aparatura .....	33
2. Metody analityczne .....	34
2.1. Ilościowe oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu metodą spektrofotometryczną .....	34
2.2. Określanie siły i czasu nacisku stempli w tabletkarce uderzeniowej i rotacyjnej .....	36
2.3. Metody oceny rdzeni peletek flotacyjnych.....	36
2.3.1. Oznaczanie wielkości rdzeni – analiza sitowa.....	36
2.3.2. Oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu w rdzeniach.....	36
2.3.3. Oznaczanie straty masy po suszeniu – zawartość wilgoci w rdzeniach. ....	37
2.3.4. Określenie czasu rozpadu rdzeni .....	37
2.3.5. Oznaczanie odporności mechanicznej rdzeni na zgniatanie – twardość .....	37
2.3.6. Oznaczanie odporności mechanicznej rdzeni na ścieranie – ścieralność .....	38
2.4. Metody oceny peletek flotacyjnych .....	38
2.4.1. Określanie grubości otoczki peletek metodą mikroskopową i wagową .....	38
2.4.2. Badanie właściwości mechanicznych peletek przy użyciu analizatora tekstury ....	38
2.4.3. Oznaczanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych.....	39
2.5. Metody oceny tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu....	39
2.5.1. Ocena wyglądu tabletek .....	39
2.5.2. Oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu w tabletkach .....	39
2.5.3. Oznaczanie jednolitości masy tabletek .....	40
2.5.4. Oznaczanie odporności mechanicznej tabletek na zgniatanie – twardość.....	40
2.5.5. Oznaczanie odporności mechanicznej tabletek na ścieranie – ścieralność .....	40
2.5.6. Oznaczanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku werapamilu z tabletek.....	40

2.5.7. Określanie czasu rozpoczęcia flotacji peletek po rozpadzie tabletki .....	41
3. Otrzymywanie rdzeni peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu metodą ekstruzji i sferonizacji.....	41
4. Właściwości fizyczne sporządzonych rdzeni peletek .....	42
4.1. Analiza sitowa .....	42
4.2. Oznaczanie zawartości chlorowodoru werapamilu w rdzeniach .....	43
4.3. Oznaczanie zawartości wilgoci w rdzeniach.....	43
4.4. Czas rozpadu, ścieralność.....	43
5. Sporządzanie i właściwości mechaniczne modelowych błon .....	43
6. Powlekanie rdzeni peletek flotacyjnych otoczką modyfikującą szybkość uwalniania chlorowodoru werapamilu.....	47
6.1. Właściwości fizyczne peletek flotacyjnych z otoczką modyfikującą uwalnianie i dostępność farmaceutyczna chlorowodoru werapamilu .....	50
7. Tabletkowanie peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu w warunkach laboratoryjnych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej i rotacyjnej .....	53
7.1. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami otrzymanymi przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej i dostępność farmaceutyczna chlorowodoru werapamilu .....	55
7.2. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami otrzymanymi przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej i dostępność farmaceutyczna chlorowodoru werapamilu .....	71
8. Właściwości mas tabletkowych .....	87
8.1. Określanie zsypywalności mas tabletkowych .....	87
8.2. Określanie prasowalności mas tabletkowych .....	87
9. Tabletkowanie peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu w warunkach przemysłowych.....	89
IV. OMÓWIENIE I Dyskusja Wyników .....	93
V. Wnioski.....	115
VI. Streszczenie .....	117
VII. Piśmiennictwo .....	120

## I. WSTĘP

Doustna droga jest najczęściej wykorzystywanym sposobem podawania produktów leczniczych. Postacie doustne stanowią ponad połowę wszystkich leków dostępnych w lecznictwie. Wśród tych postaci najczęściej stosowane są tabletki.

Tabletki powstają w procesie tabletkowania, czyli prasowania mieszaniny proszków lub granulatu. Koncepcja sporządzania tabletek jest znana od dawna. Już arabskie manuskrypty z 10 wieku p.n.e. opisują narzędzia wykonane z hebanu, kości słoniowej lub kamienia służące do otrzymywania sprasowanych form przypominających tabletki. W roku 1843 Wiliam Brockendon opatentował pierwsze ręczne urządzenie do "kształtowania pigułek, pastylek z proszku, granulatu lub pyłu pod naciskiem w matrycy" [1,2]. Natomiast w roku 1874, jako pierwszy do lecznictwa tabletkę wprowadził Rosenthal [3,4].

Tabletka składa się z jednej lub kilku substancji leczniczych i substancji pomocniczych niezbędnych do jej sporządzenia i uzyskania odpowiednich właściwości.

W Farmakopei Polskiej VII tabletki są definiowane jako stałe postacie leku zawierające pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji leczniczych sporządzone zazwyczaj przez sprasowanie (tabletkowanie) jednorodnej objętości cząstek. Tabletki przeznaczone są do połykania, mogą także pozostawać w jamie ustnej, gdzie następuje uwalnianie substancji czynnej. Służą również do sporządzania roztworów lub zawiesin [5].

Tabletki są stosowane zarówno w celu uzyskania efektu leczniczego ogólnego jak i miejscowego. W celu uzyskania efektu ogólnego substancja lecznicza musi zostać uwolniona z tabletki, rozpuścić się w płynach żołądkowo-jelitowych a następnie wchłonąć do układu krwionośnego i dotrzeć do miejsca działania.

Powszechność stosowania tabletek wynika z kilku powodów:

- doustna droga jest bezpiecznym i łatwym sposobem podania leku,
- w porównaniu do płynnych postaci leku tabletki charakteryzują się większą stabilnością fizyczną i chemiczną,
- mogą być produkowane na dużą skalę z zachowaniem odpowiedniej kontroli jakości i rentowności produkcji.

Tabletki powinny spełniać szereg wymagań związanych z ich właściwościami chemicznymi i fizycznymi. Metody przeprowadzania odpowiednich badań i wymagania, które tabletki muszą spełniać zawarte są w farmakopeach i specyfikacjach producentów.

Prowadzą one do otrzymania postaci:

- zawierających właściwą substancję leczniczą w odpowiedniej dawce,
- posiadających odpowiedni wygląd, wymiary i masę,
- uwalniających substancję leczniczą w określony, powtarzalny sposób,
- charakteryzujących się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną,
- spełniających wymagania czystości chemicznej i mikrobiologicznej,
- stabilnych chemicznie, fizycznie oraz mikrobiologicznie.

## **1. Wytwarzanie tabletek – metody, urządzenia**

Tabletki są otrzymywane w wyniku działania siły, która powoduje zbliżanie się do siebie ziaren masy tabletkowej – proszku lub granulatu i wytworzenie między nimi wiązań. Proces ten nazywany jest tabletkowaniem, kompresją lub kompaktacją [6]. Pojęcia te często zasadniczo używane są zamiennie, jednak należy zaznaczyć, że nie są one w pełni równoznaczne.

Tabletkowanie określa ogół zjawisk zachodzących podczas oddziaływania siłą na proszki czy granulaty w celu otrzymania tabletki.

Kompresja jest procesem zmniejszania objętości proszków, granulatów w wyniku spadku objętości fazy gazowej pomiędzy ziarnami.

Kompaktacja to proces, w wyniku którego następuje zarówno zmniejszenie objętości (kompresja) jak i zwiększenie wytrzymałości mechanicznej w efekcie konsolidacji tj. wytworzenia oddziaływań międzycząsteczkowych [7,8].

Podczas tabletkowania można wyodrębnić trzy etapy:

- napełniania matrycy najczęściej w sposób grawitacyjny. Masa tabletkowa zsypuje się do matrycy, której dno jest ograniczone stemplem dolnym,
- formowania tabletki, które może zachodzić przy udziale wyłącznie stempla górnego lub zarówno stempla górnego jak i dolnego,
- wyrzutu tabletki, stempel dolny wypycha uformowaną tabletkę z matrycy.

Tabletki można otrzymać poprzez prasowanie mieszaniny substancji leczniczych i pomocniczych – tabletkowanie bezpośrednie, lub po uprzednim zgranulowaniu takiej mieszaniny – tabletkowanie z etapem granulacji [4,5].

**Tabletkowanie bezpośrednie** składa się z dwu etapów. Wymieszania substancji leczniczych z pomocniczymi i kompresji. Mieszanina proszków musi posiadać odpowiednie właściwości zsypane i objętość nasypową [9,10]. Masa tabletkowa powinna być homogenna i nie może wykazywać tendencji do rozwarstwiania. Zaletami tabletkowania bezpośredniego są: duża wydajność, krótki czas trwania procesu technologicznego i poprawa stabilności tabletek [11,12]. W tabletkowaniu bezpośrednim nie używa się rozpuszczalników i wyeliminowany jest proces suszenia. Proces tabletkowania bezpośredniego jest jednak stosunkowo drogi z uwagi na koszt wytwarzania bądź zakupu modyfikowanych substancji pomocniczych.

**Tabletkowanie z etapem granulacji** składa się z wymieszania substancji leczniczych z pomocniczymi, zwilżenia mieszaniny proszków odpowiednią ilością lepszczka, uformowania granulatu, jego wysuszenia, wprowadzenia substancji poślizgowych i prasowania otrzymanej masy tabletkowej.

Celem granulacji, jako etapu pośredniego jest:

- otrzymanie mieszaniny o większej objętości nasypowej, a przez to uzyskanie odpowiedniego wypełnienia matrycy tabletkarki,
- poprawa właściwości zsypane mieszaniny proszków i zapewnienie jednolitości masy sporządzanych tabletek,
- uzyskanie jednorodności mieszaniny oraz zmniejszenie tendencji do jej rozwarstwiania,
- poprawa właściwości wiążących.

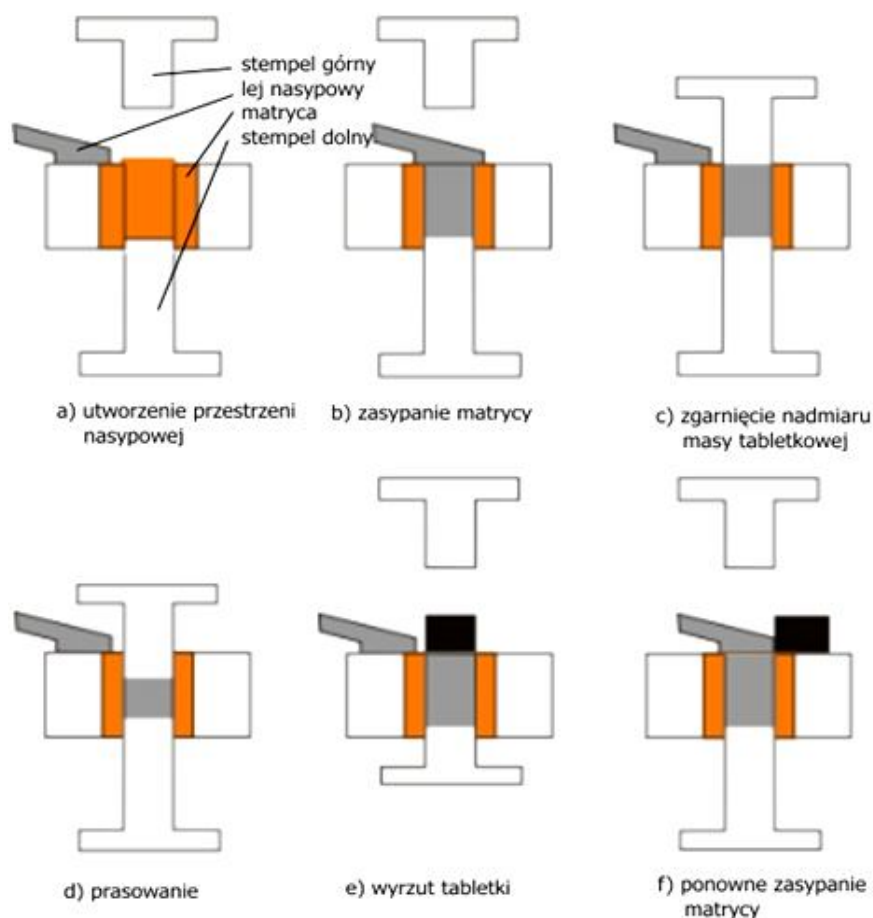
Z reguły przed granulacją substancja lecznicza występuje w postaci stałej. Granulacja umożliwia także wprowadzenie substancji leczniczej w formie roztworu lub zawiesiny.

### **Urządzenia do produkcji tabletek**

Urządzenia, w których zachodzi proces prasowania tabletek nazywane są tabletkarkami. Ze względu na konstrukcję można wyróżnić dwa typy tabletkarek: uderzeniowe i rotacyjne. Dodatkowo, w badaniach naukowych, używa się pras hydraulicznych. Są to bardzo precyzyjne urządzenia przydatne w określaniu właściwości fizycznych mas tabletkowych, co w znacznym stopniu ułatwia przeniesienie technologii z laboratorium badawczo-rozwojowego do produkcji.

## Tabletkarka uderzeniowa (ekscentryczna)

Tabletkarka uderzeniowa jako element roboczy posiada jedną, najczęściej jednootworową matrycę i parę stempli. Masa tabletkowa umieszczona jest w leju nasypowym, poruszającym się nad matrycą. Na ryc. 1 przedstawiono cykl pracy tabletkarki uderzeniowej. Zaczyna się on od opuszczenia stempla dolnego i utworzenia przestrzeni nasypowej – a. Matryca zasypywana jest grawitacyjnie masą tabletkową z leja nasypowego – b. Ilość zasypanej masy tabletkowej, stanowiąca masę tabletki, jest regulowana położeniem stempla dolnego. Lej nasypowy wykonując ruch posuwisto-zwrotny zasypuje matrycę masą tabletkową a następnie zgarnia jej nadmiar – c. Prasowanie następuje wyłącznie przy udziale opadającego stempla górnego – d. W trakcie procesu tabletkowania stempel dolny jest nieruchomy, wykorzystywany dopiero do wyrzutu tabletki z matrycy – e. W kolejnym etapie lej nasypowy zgarnia tabletkę, jednocześnie, ponownie zasypując matrycę masą tabletkową – f.



Ryc. 1. Etapy pracy tabletkarki uderzeniowej [13].

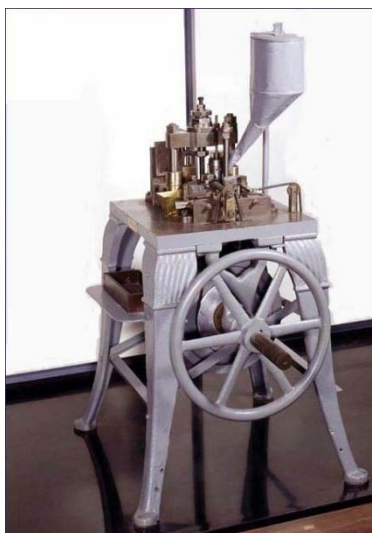


Siłę nacisku reguluje się za pomocą ustawienia położenia stempla górnego.

Tabletkarka uderzeniowa wykorzystywana jest przede wszystkim w badaniach naukowych, w pierwszych etapach prac nad nowymi technologiami. Obecnie coraz częściej w tym celu wykorzystywane są również tabletkarki rotacyjne typu laboratoryjnego wyposażone w małą liczbę stempli.

### **Tabletkarka rotacyjna (obrotowa)**

Tabletkarka rotacyjna została wynaleziona przez Johna Wyetha w latach 70 XIX w. w celu automatyzacji i zwiększenia wydajności procesu tabletkowania, ryc. 2 [14,15].



*Ryc. 2. Pierwsza opatentowana tabletkarka rotacyjna Johna Wyetha [14].*

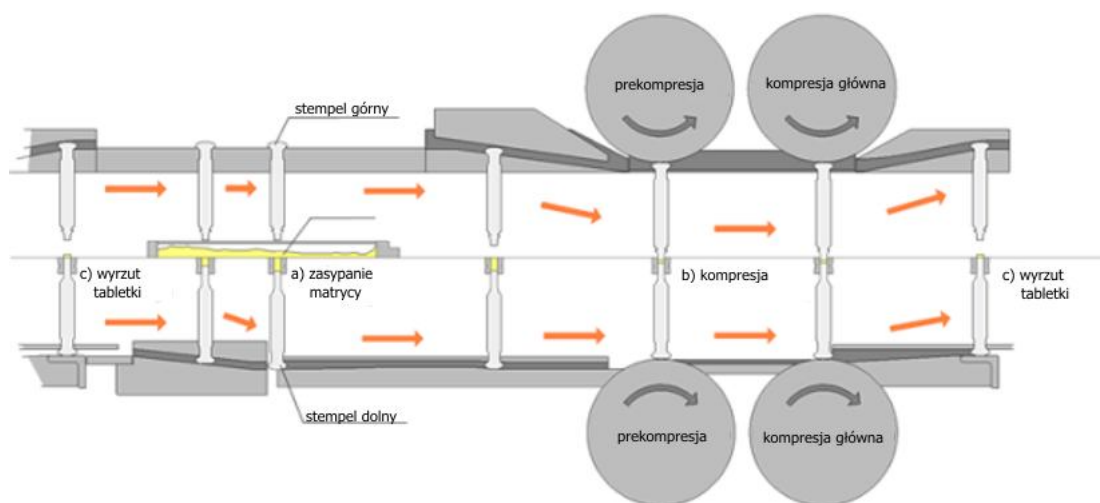
Obecnie tabletkarki rotacyjne są urządzeniami bardzo nowoczesnymi. Używane są zarówno w przemyśle farmaceutycznym na produkcji jak i w pracach zespołów badawczo-rozwojowych. Wydajność współczesnych tabletek rotacyjnych sięga nawet 1 000 000 tabletek/h.

Cykl pracy tabletkarki rotacyjnej przedstawiono na ryc. 3.

Tabletkarka rotacyjna wyposażona jest w kilka lub kilkadziesiąt matryc i par stempli. Matryce są unieruchomione na obracającym się rotorze. Nad i pod matrycami, w odpowiednich gniazdach znajdują się stemple, które mogą poruszać się w kierunku pionowym. W czasie obrotu rotora stemple przesuwane są wzdłuż krawędzi prowadnic. Siła nacisku stempli przykładana jest poprzez walce dociskowe, których położenie można regulować. Zmiana położenia walców dociskowych przyczynia się do regulacji siły

prasowania stempli. Tabletkarki rotacyjne często wyposażone są w dwa zestawy walców stanowiących element kompresji wstępnej – prekompresji i kompresji głównej, ryc. 3.

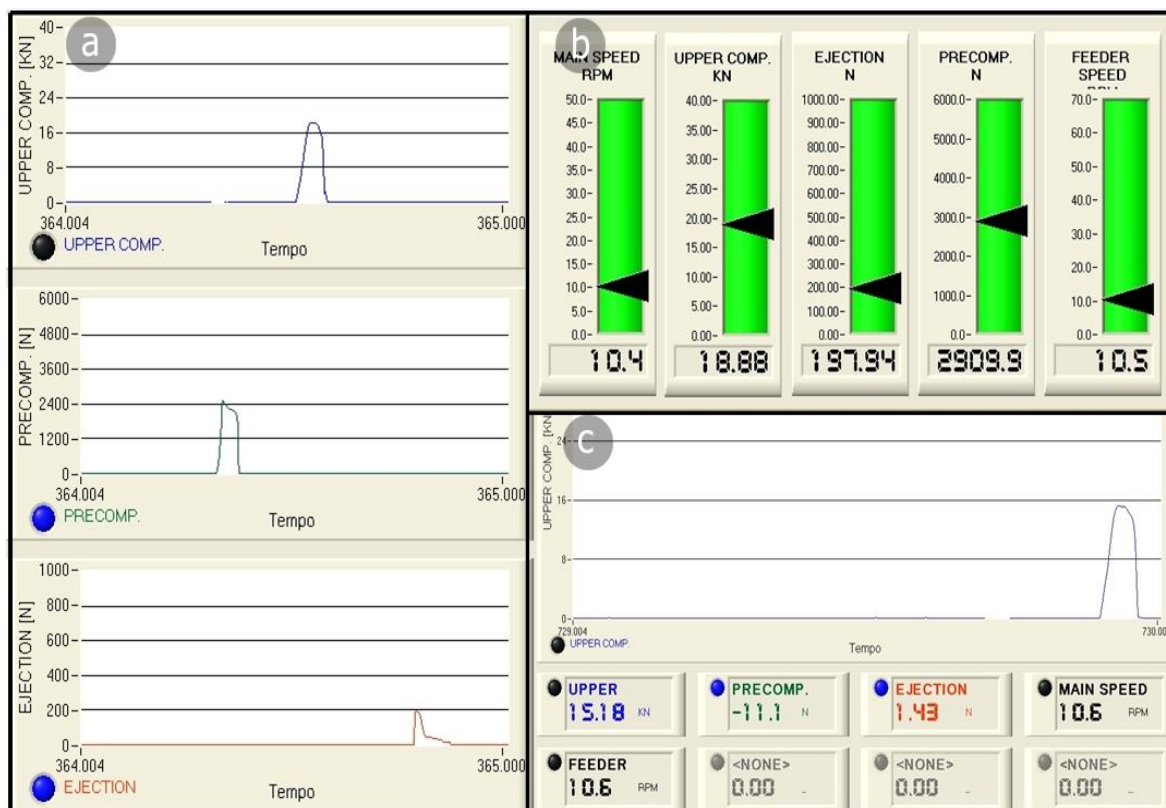
Podczas jednego obrotu rotora następuje jeden cykl prasowania, składający się z faz zasypiania matrycy – a, kompresji wstępnej i głównej – b oraz wyrzutu tabletki – c, ryc. 3.



Ryc. 3. Etapy pracy tabletkarki rotacyjnej [16].

Inne konstrukcje tabletek rotacyjnych umożliwiają otrzymanie tabletek dwu- lub trójwarstwowych. W takim przypadku urządzenie wyposażone jest odpowiednio w dwa lub trzy leje nasypowe. Podczas jednego obrotu rotora mają miejsce dwa lub trzy cykle, składające się z napełnienia matrycy, faz kompresji i wyrzutu tabletki po ostatnim cyklu.

Praca tabletkarki rotacyjnej może być monitorowana przy użyciu interfejsu i komputera PC, wyposażonego w odpowiednie oprogramowanie. Przy użyciu oprogramowania, możliwa jest charakterystyka procesu tabletkowania oraz statystyczna kontrola głównych parametrów. Zainstalowane czujniki umożliwiają pomiar siły kompresji wstępnej i głównej, siły wyrzutu tabletki z matrycy, szybkości obrotów rotora i mieszadła w leju nasypowym. Na ryc. 4 przedstawiono różne możliwości wizualizacji, przy pomocy programu P.A.D 32, parametrów pracy laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej ERWEKA RTP-D8, będącej na wyposażeniu Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej AMG.



Ryc. 4. Przykładowe możliwości (a, b i c) wizualizacji parametrów procesu tabletkowania przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej Erweka RTP-D8.

Uzyskane w ten sposób dane mogą być wykorzystane do monitorowania procesu tabletkowania oraz tworzenia raportów.

### Prasy hydrauliczne

Prasy hydrauliczne używane są jedynie w badaniach naukowych, ryc. 5, [17,18]. Ich zaletą jest bardzo precyzyjna kontrola parametrów procesu tabletkowania. Odpowiednie sterowniki z dużą dokładnością kontrolują zarówno szybkość i wielkość zasypu matrycy, siły i czasy faz kompresji wstępnej – prekompresji i kompresji głównej oraz siłę wyrzutu tabletki z matrycy [18].



Ryc. 5. Prasa hydrauliczna z możliwością użycia stempli tabletkarki rotacyjnej [19].

## 2. Mechanizm kompresji oraz kompaktacji proszków i granulatów

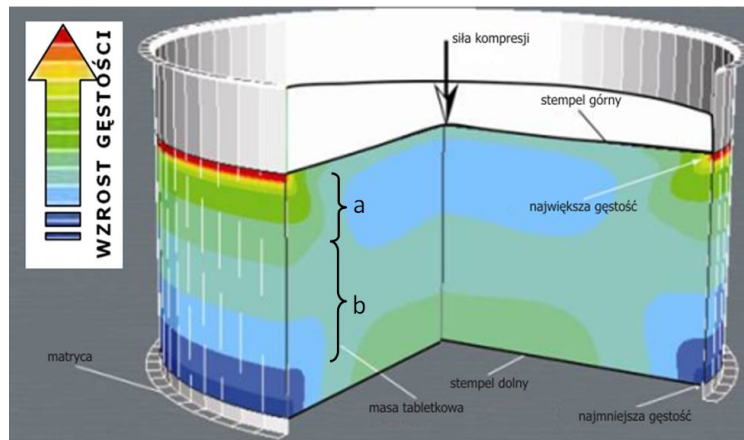
### Mechanizm kompresji

Tabletkowanie proszków jest procesem złożonym, składającym się z kilku etapów. Wyróżnić można następujące fazy kompresji [17,20]:

- uporządkowanie złoża proszków lub granulatów masy tabletkowej,
- fragmentacja lub/i deformacja,
- wiązanie,
- dekompresja,
- wyrzut tabletki.

Na ryc. 6, 7, 12 i 13 przedstawiono w sposób modelowy rozkład gęstości masy tabletkowej w poszczególnych fazach kompresji przy użyciu tabletkarki uderzeniowej.

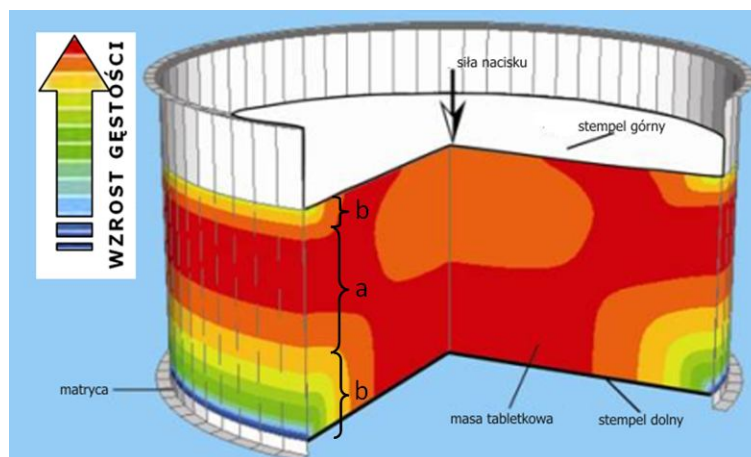
W trakcie zasypu masa tabletkowa ulega swobodnemu spadkowi i wypełnia przestrzeń matrycy. Sposób wypełnienia matrycy jest charakterystyczny dla danej mieszaniny i zależy m.in. od wielkości i kształtu ziaren proszku lub granulatu. W początkowym etapie oddziaływania siły nacisku ziarna w matrycy ulegają przegrupowaniu i uporządkowaniu. Zmniejszeniu ulegają wolne przestrzenie pomiędzy ziarnami oraz następuje wzrost gęstości zasypanej masy. Jest ona największa w górnej części tabletki – a, pod powierzchnią stempla górnego, ryc. 6. Natomiast w części centralnej – b wzrost gęstości jest jedynie nieznaczny.



Ryc. 6. Rozkład gęstości masy tabletkowej w matrycy podczas fazy uporządkowania złoza [21].

Wzrost tarcia między ziarnami zabezpiecza przed późniejszym przemieszczeniem się ich względem siebie.

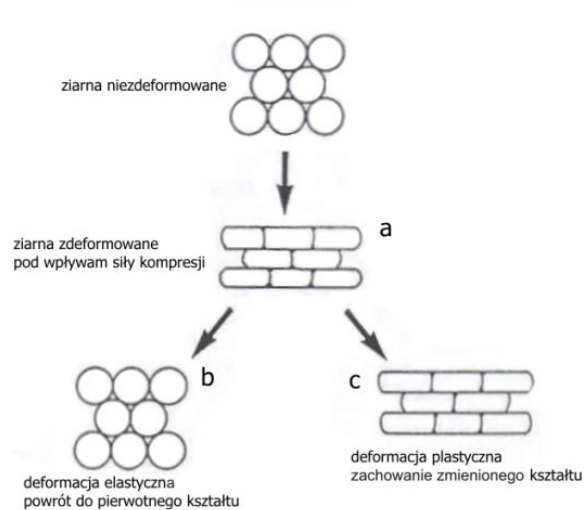
Występującemu w kolejnym etapie zmniejszeniu objętości tabletki pod wpływem siły nacisku towarzyszy zmiana rozmiarów ziaren i dalszy wzrost gęstości. Ryc. 7 obrazuje rozkład gęstości w objętości tabletki podczas kompresji największą siłą, przy najniższym położeniu stempla górnego. Największa gęstość obserwowana jest wtedy w środkowej części tabletki – a, najmniejsza natomiast w miejscu kontaktu stempli ze ścianą matrycy – b.



Ryc. 7. Rozkład gęstości masy tabletkowej w matrycy podczas fazy wiązania, pod wpływem największej siły kompresji [21].

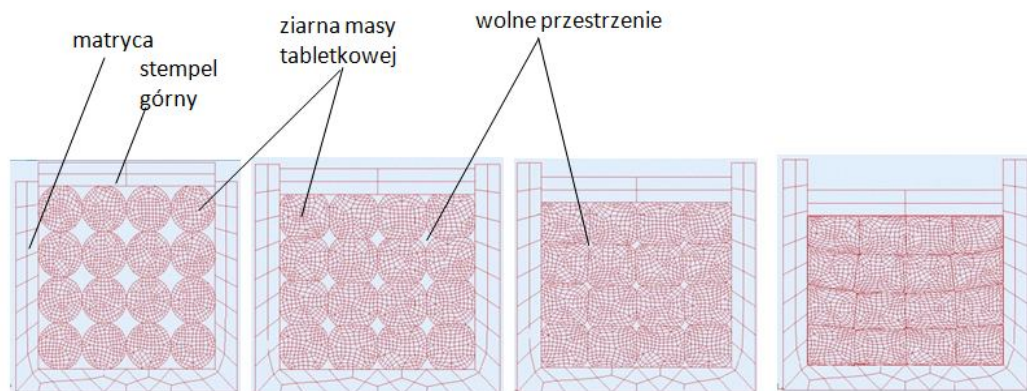
Ziarna mogą zmieniać swoje rozmiary na krótki czas w procesie tzw. deformacji elastycznej bądź trwale poprzez deformację plastyczną [22,23]. Na ryc. 8 przedstawiono schemat zachowania się ziaren podczas kompresji. W trakcie oddziaływania siły nacisku

stempli ziarna ulegają deformacji – a, następnie mogą powrócić do pierwotnego kształtu – deformacja elastyczna – b, lub też pozostać w postaci zdeformowanej – deformacja plastyczna – c.



Ryc. 8. Schemat deformacji plastycznej i elastycznej ziaren masy tabletkowej [20].

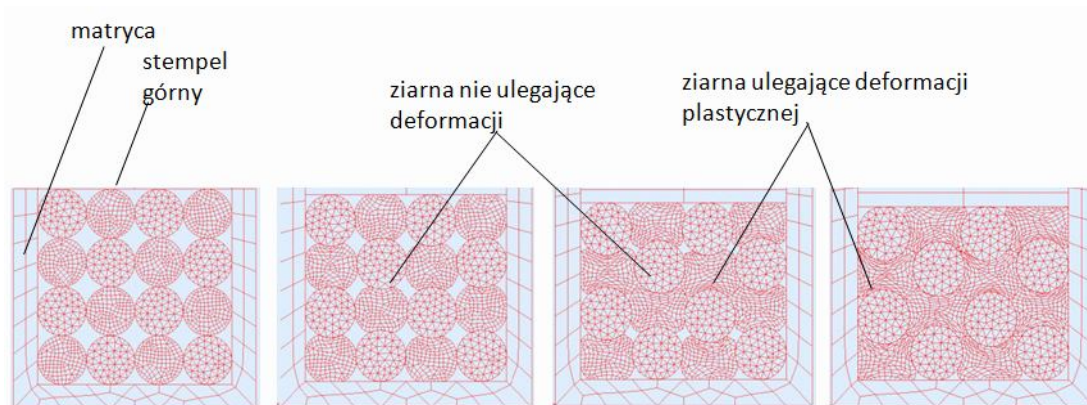
Częściej występującym mechanizmem jest deformacja plastyczna, prowadząca do otrzymania tabletki o niskiej porowatości [20,24]. Na ryc. 9 przedstawiono modelowy proces deformacji ziaren proszku podczas poszczególnych faz kompresji. W trakcie oddziaływania siły nacisku zmniejszeniu ulegają wolne przestrzenie pomiędzy ziarnami masy tabletkowej.



Ryc. 9. Model łożenia ziaren masy tabletkowej ulegających podczas kompresji deformacji plastycznej [25].

W składzie masy tabletkowej elementem pochłaniającym – amortyzującym działanie siły kompresji w celu np. ochrony tabletkowanych peletek z substancją leczniczą mogą być, ulegające deformacji plastycznej ziarna proszku lub granulatu placebo [26]. Przykład takiego

zachowania się ziaren masy tabletkowej przedstawia ryc. 10. W takim przypadku zmniejszenie porowatości tabletki także wpływa na zwiększenie jej odporności mechanicznej [24].

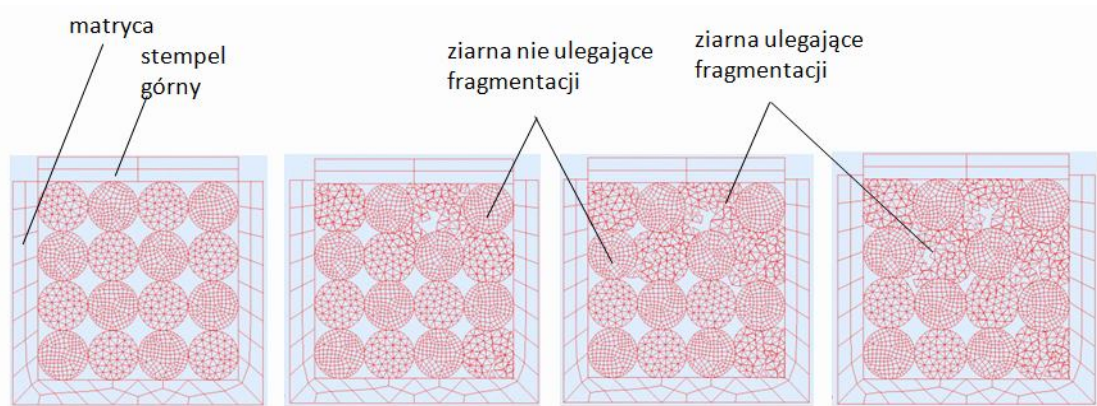


Ryc. 10. Model ułożenia ziaren masy tabletkowej ulegających i nieulegających deformacji plastycznej podczas kompresji [25].

Stwierdzono również, że deformacja plastyczna i elastyczna ziaren masy tabletkowej są procesami zależnymi głównie od np. wielkości przyłożonej siły nacisku, a nie od czasu jej oddziaływania [20].

W procesie prasowania może także dochodzić do fragmentacji - rozdrobnienia cząstek. Powstałe ziarna o mniejszej wielkości mogą ulec przemieszczeniu, co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia objętości wypełnienia matrycy. W przypadku dalszego wzrostu siły prasowania mniejsze cząstki mogą ulec dalszej deformacji. Podczas procesu tabletkowania ziaren cykl zjawisk fragmentacji i deformacji może zachodzić wielokrotnie. W konsekwencji powierzchnie ziaren cząstek lub granulatów mogą się znaleźć na tyle blisko, że dochodzi do wytworzenia między nimi wiązań.

Użycie ziaren ulegających fragmentacji również prowadzi do otrzymania tabletki o mniejszej porowatości. Ryc. 11 przedstawia zachowanie układu zawierającego zarówno ziarna ulegające fragmentacji jak i nieulegające procesom fragmentacji czy deformacji. Siła kompresji powoduje łamanie niektórych ziaren proszku, co może być także wykorzystane w celu ochrony przed uszkodzeniem innych składników masy tabletkowej, np. peletek czy mikrokapsułek [26].



Ryc. 11. Model ułożenia ziaren masy tabletkowej ulegających i nieulegających fragmentacji podczas kompresji [25].

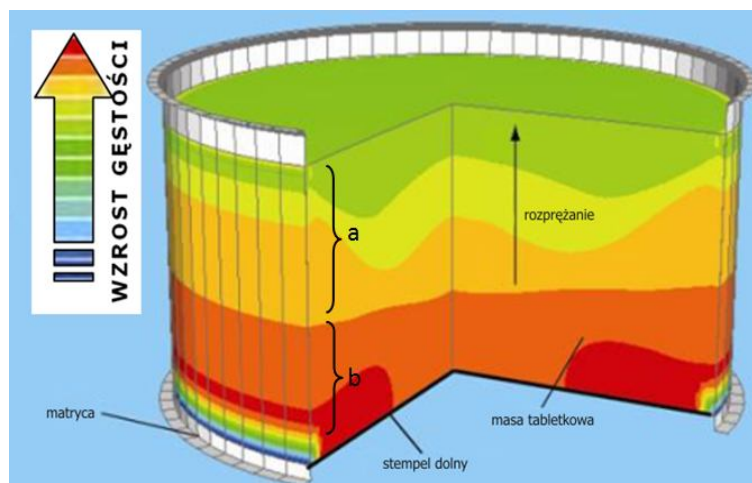
W trakcie oddziaływania siły kompresji mogą także występować procesy zależne od czasu jej trwania. W przypadku, gdy stopień deformacji ziaren, np. proszku, zależy zarówno od wielkości przyłożonej siły jak i od czasu jej oddziaływania, proces określany jest deformacją wiskoelastyczną lub wiskoplastyczną [6,20,27].

Szczególnie w tabletkowaniu bezpośrednim większość substancji pomocniczych ma formę mikrogranulatów – agregatów cząstek o odpowiedniej porowatości. Ziarna granulatu składają się z cząstek pierwotnych. Cząstki pierwotne mają najczęściej strukturę nieporowatą o niskiej gęstości. W trakcie kompresji takich granulatu dochodzi do szeregu zmian fizycznych zarówno granulatu jak i cząstek pierwotnych. Dotyczą one przede wszystkim zmian rozmiarów wynikających z deformacji plastycznej i elastycznej a także rozdrobnienia (fragmentacji). Proces ten może mieć istotne znaczenie dla wytrzymałości mechanicznej tabletki [6,20].

W kolejnym etapie dochodzi do wytworzenia wiązań o różnych właściwościach.

Etapem tabletkowania, który następuje w momencie podniesienia stempli po kompaktacji, np. przy użyciu tabletkarki uderzeniowej, jest dekompresja. Zmniejszeniu ulega siła nacisku oraz gęstość tabletki. Tabletki jeszcze umiejscowiona w matrycy ulega rozprężeniu wyłącznie w kierunku prostopadłym do promienia. Stąd też największy spadek gęstości obserwowany jest wtedy w górnej części tabletki – a, ryc. 12. Natomiast w części dolnej – b, ze względu na obecność stempla dolnego, zmiany gęstości są dużo mniejsze [21].



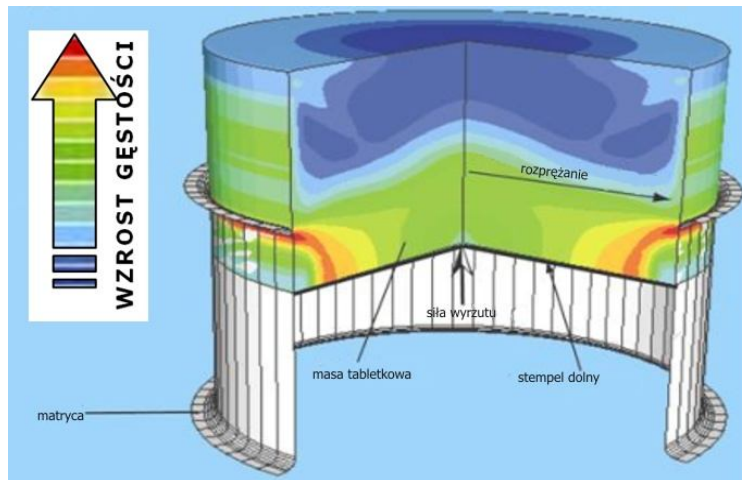


Ryc. 12. Rozkład gęstości masy tabletkowej w matrycy podczas fazy dekompresji tabletki [21].

W przypadku, gdyby podczas tabletkowania występowała tylko deformacja elastyczna ziarna masy tabletkowej powróciłyby do początkowego kształtu, co wiązałoby się z rozerwaniem wytworzonych wiązań. Jednakże większość substancji pomocniczych stosowanych w technologii stałych postaci leku podlega w większym stopniu deformacji plastycznej i fragmentacji [20,26].

To właśnie podczas etapu dekompresji może dochodzić do zjawiska tzw. "wieczkowania" lub "denkowania" tabletek. Może być to skutkiem dekompresji zaadsorbowanego na powierzchni ziaren masy tabletkowej powietrza. Zaadsorbowany gaz poddany kompresji, w dalszym etapie, podczas zmniejszania siły nacisku, przyczynia się do rozwarstwienia tabletki. W celu wyeliminowania tego zjawiska w tabletkarkach rotacyjnych stosuje się etap prekompresji masy tabletkowej. Ma on na celu usunięcie powietrza i wstępne uporządkowanie położenia ziaren w matrycy.

W fazie ostatniej podczas wyrzutu tabletki z matrycy następuje dalszy spadek gęstości tabletki. Zmiana gęstości następuje już wtedy w całej objętości tabletki. Jest to wynikiem rozprężania tabletki w kierunku równoległym do promienia, ryc. 13.



Ryc. 13. Rozkład gęstości masy tabletkowej w matrycy podczas fazy wyrzutu tabletki [21].

Wyrzut tabletki z matrycy odbywa się poprzez ruch stempla dolnego. Towarzyszące temu tarcie bocznych ścian tabletki o matrycę może prowadzić do uszkodzenia tabletki a nawet zatarcia tabletkarki. Stąd tak ważne jest wprowadzenie do składu masy tabletkowej w odpowiedniej ilości właściwego środka smarującego [12,28].

### Mechanizm kompaktacji

Jak już wcześniej wspomniano kompaktacja to proces tworzenia szeregu rodzaju wiązań między ziarnami proszku lub granulatu w wyniku działania siły tzw. konsolidacji i towarzyszący temu spadek objętości masy tabletkowej. Ze względu na właściwości wiązań można je podzielić zgodnie z klasyfikacją Rumpfa na pięć typów, ryc. 14, [20,29,30]:

- oddziaływania międzycząsteczkowe i elektrostatyczne,
- mostki stałe,
- formy zamkniętych wiązań mechanicznych,
- siły ciśnienia kapilarnego i napięcia powierzchniowego,
- siły adhezji i kohezji substancji wiążących.

Najczęściej występują dwa – wytworzenie wiązań międzycząsteczkowych i oddziaływania poprzez wytworzenie mostków stałych [8,20].



Ryc. 14. Interpretacja graficzna mechanizmów wiązania ziaren proszku lub granulatu w procesie kompaktacji [30].

Wiązania międzycząsteczkowe powstają, gdy dwie stałe powierzchnie zostaną zbliżone do siebie. W procesie tabletkowania, wśród oddziaływań międzycząsteczkowych, za podstawowy mechanizm wiązania są uznawane oddziaływania dyspersyjne – van der Waalsa. Tego rodzaju wiązania występują zarówno w próżni jak i w fazie gazowej a także w fazie ciekłej, gdy odległość między powierzchniami wynosi mniej niż 100 nm [20,31,32].

Powstawanie mostków stałych ma miejsce, gdy powierzchnie dwu ciał stałych są do siebie zbliżone i tworzą fazę ciągłą. Taki proces przebiega m.in. podczas tabletkowania kryształów chlorku sodu [32,33]. Warunkiem utworzenia mostków stałych jest, aby cząsteczki ciała stałego, składnika masy tabletkowej, były ruchome w trakcie procesu kompresji. Wzrost ruchomości cząsteczek można osiągnąć np. poprzez stopienie składników masy tabletkowej. Może to nastąpić w wyniku zwiększenia temperatury układu lub w mniej kontrolowany sposób – na drodze oddziaływania dużymi siłami, które przyczyniają się do wzrostu tarcia i wydzielania energii w postaci ciepła [32,34,35].

Niektóre substancje np. acetaminofen i kofeina wykazują właściwości mieszaniny eutektycznej. Temperatura topnienia mieszaniny eutektycznej jest niższa niż poszczególnych jej składników. Tabletkowanie substancji tworzących mieszaninę eutektyczną, także może prowadzić do zwiększenia przemieszczania się cząsteczek i ułatwienia formowania mostków stałych [36].

Tworzenie zamkniętych wiązań mechanicznych opisuje zjawisko wklिनowywania, zahaczania ziaren. Jest to możliwe, w przypadku gdy ziarna masy tabletkowej mają specyficzny kształt, np. igłowy lub płytkowy [4,20,37]. Substancją pomocniczą, która tworzy zamknięte wiązania mechaniczne, jest np. celuloza mikrokrystaliczna – MCC [31,37].

Natomiast siły ciśnienia kapilarnego i napięcia powierzchniowego związane są z obecnością cieczy (najczęściej wody) w masie tabletkowej. Woda w wyniku działania siły

kompresji może zostać wyciśnięta z kapilar podczas ich deformacji. Dzieje się tak w przypadku substancji zawierających wodę krystalizacyjną jak dwuwodny fosforan wapnia, jednowodna laktoza czy jednowodny kwas p-hydroksybenzoesowy, a także granulatów sporządzonych z użyciem jako lepiszczy – roztworów polimerów wielkocząsteczkowych [38]. Siły ciśnienia kapilarnego związane są z napięciem powierzchniowym cieczy. W ten sposób mogą się wytworzyć dość silne wiązania, które jednak nie są trwałe i zanikają podczas wyparowywania cieczy [38,39].

W przypadku granulatów, częściej używa się aglomeratów proszków zawierających substancje wiążące pochodzące z lepiszcza. Wtedy agregację i zwartą formę utrzymuje siła adhezji i kohezji czynnika wiążącego, np. roztworu powidonu czy hypromelozy [39]. Wiązania te mogą powstawać także w wyniku nadtapiania się substancji wiążących podczas fazy kompresji.

### **3. Właściwości masy tabletkowej a wytrzymałość mechaniczna tabletek**

Właściwości mechaniczne tabletek, takie jak twardość, odporność na ścieranie czy tendencje do wieczkowania, zależą od właściwości masy tabletkowej, parametrów pracy tabletkarki oraz warunków wytwarzania, wilgotności i temperatury.

W tabletkowaniu proszków, właściwości otrzymanych tabletek uzależnione są zarówno od wiązań wytworzonych pomiędzy ziarnami proszku jak i od wielkości wolnych przestrzeni (porów) pomiędzy nimi. Twardość tabletek może być określana przez parametr *tensile strength* –  $\sigma$  [40,41].

$$\sigma = \frac{2F}{\pi \cdot D \cdot H}$$

gdzie:

$\sigma$  – tensile strength [Pa]

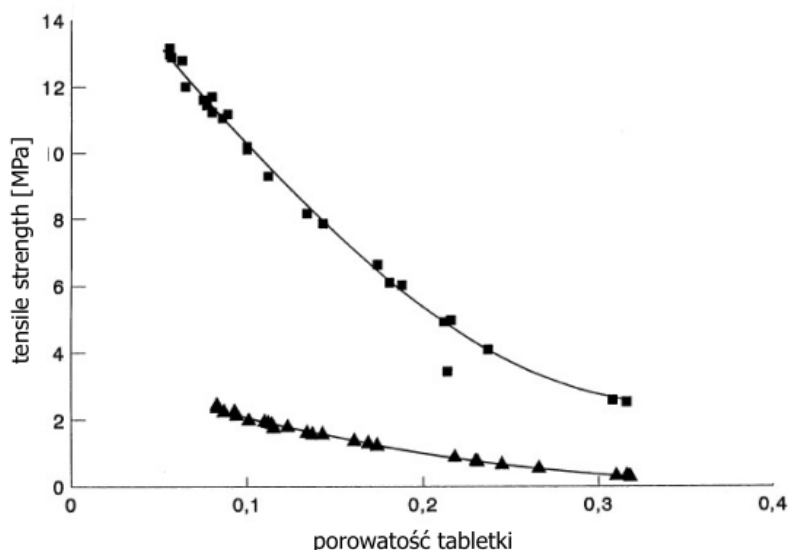
F – siła, przy której tabletkę ulega pęknięciu podczas ściskania [N]

D – średnica tabletki [mm]

H – grubość tabletki [mm]

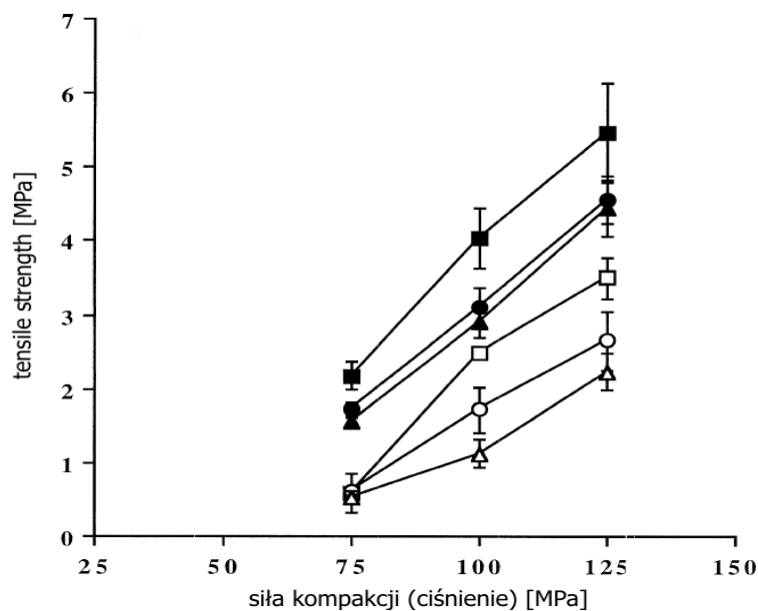
Na ryc. 15 przedstawiono zależność twardości od porowatości tabletek dla mas tabletkowych, z dodatkiem i bez substancji smarującej [42].

W przypadku masy tabletkowej na bazie MCC bez dodatku substancji poślizgowej zaobserwowano wyraźny spadek parametru wytrzymałości mechanicznej tabletki, z 13 do 3 MPa, wraz ze wzrostem stopnia jej porowatości od 0,05 do 0,3%. Efekt ten jest w mniejszym stopniu (z ok. 2 do ok. 0,2 MPa) widoczny na przykładzie masy tabletkowej z dodatkiem stearynianu magnezu. Zastosowany środek poślizgowy, na skutek zmniejszania siły oddziaływań między ziarnami masy tabletkowej, wpływa na obniżenie parametru  $\sigma$  [42].



Ryc. 15. Wartość parametru *tensile strength* w zależności od porowatości tabletki z udziałem (▲) i bez środka smarującego(■) [42].

Na twardość tabletki wpływ ma także wielkość ziaren proszku poddawanych kompresji [43]. Na ryc. 16 przedstawiono zależność parametru  $\sigma$  od ciśnienia kompaktacji, dla różnej wielkości ziaren tabletkowanej laktozy amorficznej. Stwierdzono, że wraz ze spadkiem wielkości ziaren laktozy, wytrzymałość mechaniczna tabletek wzrasta. Wyższe wartości  $\sigma$  wykazują także tabletki, w skład których wchodzi laktoza przechowywana w warunkach wyższej wilgotności względnej powietrza.



Ryc. 16. Zależność wytrzymałości mechanicznej tabletek na bazie laktozy o różnej wielkości ziaren od siły kompaktacji w różnych warunkach wilgotności względnej powietrza (□ <math>< 10 \mu\text{m}/0\% \text{RH}</math>; ○ <math>10\text{--}20 \mu\text{m}/0\% \text{RH}</math>; △ <math>20\text{--}50 \mu\text{m}/0\% \text{RH}</math>; ■ <math>< 10 \mu\text{m}/22\% \text{RH}</math>; ● <math>10\text{--}20 \mu\text{m}/22\% \text{RH}</math>; ▲ <math>20\text{--}50 \mu\text{m}/22\% \text{RH}</math>) [43].

Z reguły wraz ze spadkiem wielkości ziaren prasowanego proszku wzrasta wytrzymałość mechaniczna tabletek. Zmienia się to tylko przy bardzo małych cząstkach np. zmikronizowanych. Zależność między wytrzymałością tabletki a rozmiarami ziaren proszku opisuje równanie [20]:

$$F = \frac{K}{d}$$

gdzie:

F – siła przy której tabletki ulega pęknięciu podczas ściskania [N]

d – średnica ziarna proszku [m]

K, a – stałe

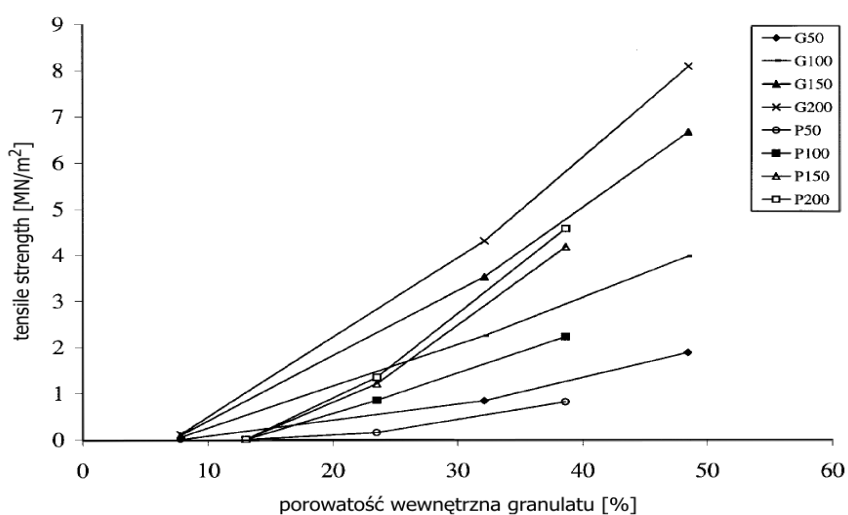
Na wytrzymałość tabletki ma także wpływ regularność kształtu ziaren proszku. Wzrost ilości ziaren nieregularnych, które ulegają w ograniczonym stopniu fragmentacji podczas tabletkowania, zwiększa zdolność wiązania [20,28]. Natomiast w przypadku ziaren, które podczas tabletkowania ulegają znaczącemu rozdrobnieniu – fragmentacji, ich pierwotny kształt nie ma znaczącego wpływu na właściwości mechaniczne tabletki.

Poprawę właściwości wiążących proszków uzyskuje się również poprzez ich zgranulowanie. Na zdolność kompaktacji granulatu mają wpływ zarówno właściwości ziaren tworzących granulaty jak i właściwości całego granulatu utworzonego w procesie aglomeracji [44-46].

Tabletki otrzymane z granulatu, z fizycznego punktu widzenia, stanowią powiązane ze sobą agregaty. W trakcie przełamania takiej tabletki rozerwaniu ulegają najczęściej wiązania między ziarnami granulatu. Czynniki mającymi wpływ na właściwości mechaniczne tabletki są [47-49]:

- skład granulatu, np. właściwości, rodzaj substancji wypełniającej oraz lepiszcza,
- właściwości fizyczne granulatu, np. kształt, porowatość, wilgotność oraz wytrzymałość na ścinanie, tzw. parametr *shear strength*.

Na ryc. 17 przedstawiono zależność parametru  $\sigma$ , od porowatości ziaren granulatu (G) i peletek (P) wchodzących w skład masy tabletkowej. W przypadku każdej formułki, tabletkowanej przy różnej sile nacisku, wzrost porowatości wewnętrznej granulatu przyczynia się do wzrostu wytrzymałości tabletki.



Ryc. 17. Wpływ porowatości ziaren granulatu – G i peletek – P na parametr *tensile strength* tabletek otrzymanych przy nacisku 50, 100, 150 i 200 MPa [28].

## **4. Tabletkowanie układów wielozbiornikowych**

Postać wielozbiornikową, wielokompartmentową leku stanowi układ kilkudziesięciu, a nawet kilkuset niezależnych od siebie zbiorników z substancją leczniczą [51-55]. Mogą to być np. powlekane kryształy, granulaty, minitabletki oraz peletki. Peletki są kulistą formą granulatu o wielkości od 0,5 do 2,0 mm zbudowane z rdzenia i otoczki [4,56,57].

Tabletkowanie układów wielozbiornikowych, np. peletek, to nowoczesny proces technologiczny, znacznie korzystniejszy w porównaniu do zamykania ich w twardych kapsułkach żelatynowych [58,59]. W tabletkach można umieścić większą dawkę substancji leczniczej. Zapewniony jest łatwiejszy sposób dawkowania poprzez dowolną możliwość dzielenia tabletki bez istotnego wpływu na zmianę profilu uwalniania substancji leczniczej. Metoda sporządzania tabletek jest prostsza, tańsza i bardziej wydajna niż napełnianie kapsułek peletkami, ponieważ nie wymaga złożonej kontroli jakości całego procesu. Ponadto tabletkowanie peletek przyczynia się do mniejszego ryzyka odtworzenia technologii sporządzania postaci leku przez producenta konkurencyjnego [60].

W tabletkowaniu układów wielozbiornikowych – peletek, najbardziej istotnym jest otrzymanie takiej tabletki, która będzie miała zbliżony profil uwalniania substancji leczniczej do peletek niepoddanych kompresji [60,61]. Stąd też tak ważne znaczenie ma wytrzymałość rdzenia i otoczki peletek na nacisk stempli. W przypadku uszkodzenia struktury rdzenia lub otoczki, cała dawka substancji leczniczej może w krótkim czasie ulec uwolnieniu, wywołując bardzo często efekt toksyczny. W celu uniknięcia tego rodzaju problemu podczas tabletkowania peletek, należy uwzględnić właściwości rdzeni, typ i grubość otoczki, rodzaj substancji pomocniczych w składzie masy tabletkowej a także odpowiednio dobrane parametry procesu tabletkowania [62,63].

### **Właściwości peletek wpływające na proces ich tabletkowania**

#### **Właściwości rdzeni peletek**

Rdzenie peletek są otrzymywane głównie metodą ekstruzji i sferonizacji [41,64]. W ich skład wchodzi najczęściej celuloza mikrokryształiczna (MCC), bezwodny fosforan wapnia i laktoza [65]. MCC posiada odpowiednią elastyczność do uformowania kulistego granulatu. W porównaniu z laktozą, MCC jest niewrażliwa na zmiany wilgotności, co jest związane ze zdolnością wiązania wody w przestrzeni międzycząsteczkowej, dlatego łatwiej ulega



deformacji [43,66]. Bezwodny fosforan wapnia ulega głównie fragmentacji, natomiast laktoza posiada właściwości plastyczne jak i może ulegać fragmentacji.

Rdzenie peletek można otrzymać wyłącznie na bazie MCC, a w przypadku peletek z udziałem laktozy lub bezwodnego fosforanu wapnia należy dodać najczęściej ok. 20% MCC [60,65].

MCC w postaci proszku łatwo ulega kompresji przy niedużej sile nacisku a otrzymane tabletki charakteryzują się dużą wytrzymałością mechaniczną. Rdzenie peletek otrzymane z MCC nie wykazują już tak dobrych właściwości do kompresji jak proszek, a sporządzone tabletki posiadają mniejszą wytrzymałość mechaniczną. Jest to spowodowane przede wszystkim utworzeniem stosunkowo niedużej ilości wiązań pomiędzy peletkami [65]. Lepszą zdolność do ulegania kompresji mają rdzenie peletek sporządzone z MCC i laktozy. Jednocześnie są one bardziej podatne na uszkodzenie podczas tabletkowania w porównaniu z rdzeniami składającymi się wyłącznie z MCC [65].

Istotnym czynnikiem wpływającym na proces tabletkowania peletek jest ich stopień porowatości. Bardziej porowate peletki można osiągnąć np. przez wzrost zawartości etanolu w lepiszczu aglomerującym, jak również poprzez większą zawartość substancji leczniczej [26,67]. Powszechnie stosowanym lepiszczem w procesie otrzymywania peletek na bazie MCC jest wodny lub etanolowy roztwór hydrofilowych substancji wielkocząsteczkowych, np. hypromelozy czy powidonu. Wzrost ilości wody w mieszaninie z etanolem przyczynia się do otrzymania peletek twardszych, o mniejszej porowatości i szybkości uwalniania substancji leczniczej. Jednakże peletki otrzymane w ten sposób charakteryzują się gorszymi właściwościami do ulegania kompresji. Natomiast w przypadku zastosowania 95% etanolowego roztworu lepiszcza otrzymane peletki mają znacznie większą porowatość i bardzo dobre właściwości do kompresji [68].

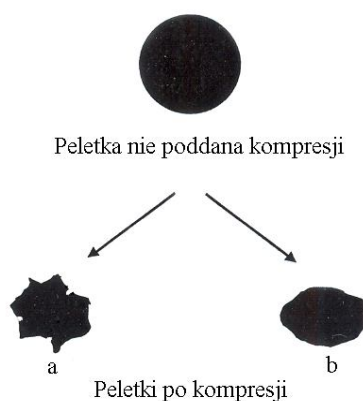
Deformacja peletek jest związana z przemieszczaniem się ziaren proszku wewnątrz kulistego granulatu. Proces ten jest uwarunkowany całkowitą objętością powietrza otaczającego rdzenie peletek. W przypadku peletek o małym stopniu porowatości, ziarna posiadają zbyt mało wolnej przestrzeni wewnątrz granulatu. Skutkiem tego jest niewielki stopień deformacji [26,67]. W przypadku peletek o dużym stopniu porowatości, ziarna zmieniają swoje miejsce stosunkowo łatwo. Powstałe w ten sposób zniekształcenia peletek są zależne od zastosowanej siły nacisku. Stwierdzono, że im większa siła kompresji

i porowatość peletek tym większy stopień ich deformacji i densyfikacji, a przez to bardziej zwarta struktura [69,70].

Występują dwa rodzaje deformacji, którym ulegają peletki. Pierwszy jest charakterystyczny dla peletek o podobnej wielkości i wytrzymałości. Polega on na miejscowym zniekształceniu powierzchni peletek w wyniku zastosowania niedużej siły kompresji. Drugi typ deformacji występuje w wyniku zastosowania większej siły kompresji i polega głównie na zmianie wielkości peletek z równoległe występującą ich densyfikacją [26,71].

Jedną z metod tabletkowania peletek z substancją leczniczą jest zastosowanie w składzie masy tabletkowej, jako czynnika amortyzującego siłę kompresji, peletek placebo [72]. W takim przypadku na zmianę kształtu i powierzchni badanych peletek wpływa również stopień porowatości peletek placebo wchodzących w skład masy tabletkowej.

Na ryc. 18 przedstawiono schemat deformacji peletek z lekiem w zależności od porowatości peletek placebo wchodzących w skład masy tabletkowej. Pod wpływem przyłożonej siły na powierzchni badanych peletek obserwuje się liczne pęknięcia i uszkodzenia (a), albo jedynie spłaszczenie powierzchni (b). Pęknięcia występują w przypadku zastosowania w masie tabletkowej peletek placebo o mniejszej porowatości, a deformacje w formie spłaszczenia powierzchni są obserwowane w kontakcie z peletkami o dużej porowatości [26].



Ryc. 18. Schemat deformacji peletek z substancją leczniczą w zależności od porowatości peletek placebo wchodzących w skład masy tabletkowej: a) kształt zdeformowany z pęknięciem otoczki w kontakcie z peletkami placebo o małej porowatości; b) kształt spłaszczony bez uszkodzenia otoczki w kontakcie z peletkami placebo o dużej porowatości, [26].

Stwierdzono, że ogólny wpływ porowatości peletek placebo na deformację i densyfikację peletek badanych jest niezależny od rozmieszczenia badanego granulatu z substancją leczniczą w masie tabletkowej. Wyjątek stanowią peletki, które znajdują się w bezpośrednim kontakcie z matrycą i stemplami. Większa deformacja takich peletek wynika w szczególności z oddziaływania ze ścianą matrycy lub powierzchnią stempla, aniżeli z otaczającymi je peletkami [73].

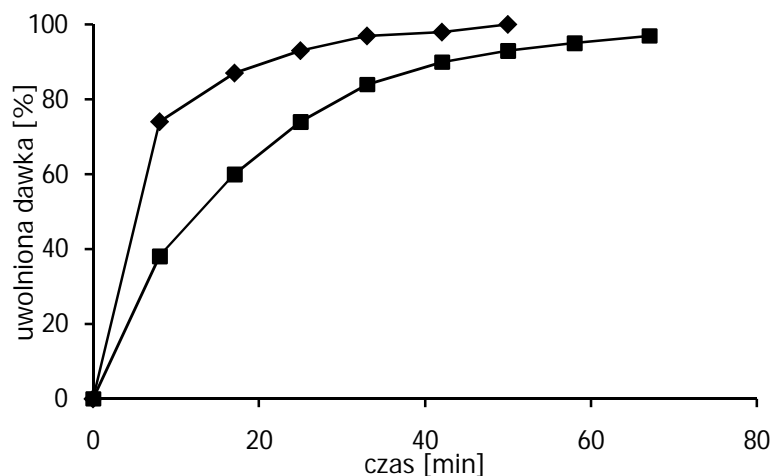
Podczas tabletkowania peletek obserwuje się także zwiększenie powierzchni granulatu oraz zmianę jego kształtu. Procesy te są zależne nie tylko od porowatości peletek, ale również od siły nacisku i od wielkości ziaren masy tabletkowej. Stosunkowo mały wzrost siły nacisku przyczynia się do otrzymania peletek o porowatości do 60% w porównaniu do wartości początkowej. Zastosowanie większego nacisku umożliwia otrzymanie peletek o porowatości mniejszej, do 30% [67].

Na właściwości peletek istotny wpływ ma także sposób suszenia. Stosując różne techniki suszenia otrzymuje się peletki o różnej strukturze i odmiennych właściwościach mechanicznych. Do najbardziej istotnych zalicza się również, omówiony wcześniej, stopień porowatości peletek. Jest on uzależniony od zmniejszania się powierzchni peletek na skutek różnych technik suszenia. Szybkie wyparowanie wody, w wyniku suszenia w warstwie fluidalnej jak również suszenie liofilizacyjne, istotnie ogranicza proces zmniejszania objętości peletek. Otrzymany w ten sposób kulisty granulat ma większą średnicę i porowatość [70].

Z kolei powolny sposób suszenia w temperaturze podwyższonej, właściwy dla suszenia w suszarce z cyrkulacją powietrza, jak i metodą nad żelem krzemionkowym przyczynia się do największego zmniejszania objętości i uzyskania mniejszej porowatości peletek.

Największą zdolnością do deformacji i najmniejszą elastycznością charakteryzują się peletki wysuszone liofilizacyjnie. Wytrzymałość peletek suszonych liofilizacyjnie jest dużo mniejsza niż suszonych w warstwie fluidalnej czy nad żelem krzemionkowym. Stwierdzono, że tabletki otrzymane z liofilizowanych peletek mają lepsze parametry wytrzymałościowe od tabletek z peletkami wysuszonymi pozostałymi technikami suszenia [70].

Przykładowo, peletki zawierające w swoim składzie galusan propylu zostały poddane suszeniu dwiema metodami. Na drodze liofilizacji, poprzez zamrożenie w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  przez 4 h a następnie 28 h zastosowanie próżni, a także w suszarce z cyrkulacją powietrza w temperaturze  $60^{\circ}\text{C}$  przez ok. 20 h. Następnie rdzenie peletek tabletkowano przy użyciu tabletkarki typu uderzeniowego stosując siłę kompresji ok. 1,5 kN.



Ryc. 19. Uwalnianie [%] galusanu propylu z tabletkowanych rdzeni peletek sporządzonych z wykorzystaniem techniki suszenia poprzez liofilizację (♦) i w suszarce (■), [41].

Przedstawione na ryc. 19 profile uwalniania galusanu propylu wskazują na szybsze uwalnianie substancji z tabletkowanych peletek, w skład których wchodzi peletki wysuszone na drodze liofilizacji. Wskazuje to na większy stopień deformacji peletek i znacznie szybszą dyfuzję substancji leczniczej do płynu akceptorowego [41].

### Właściwości otoczki peletek

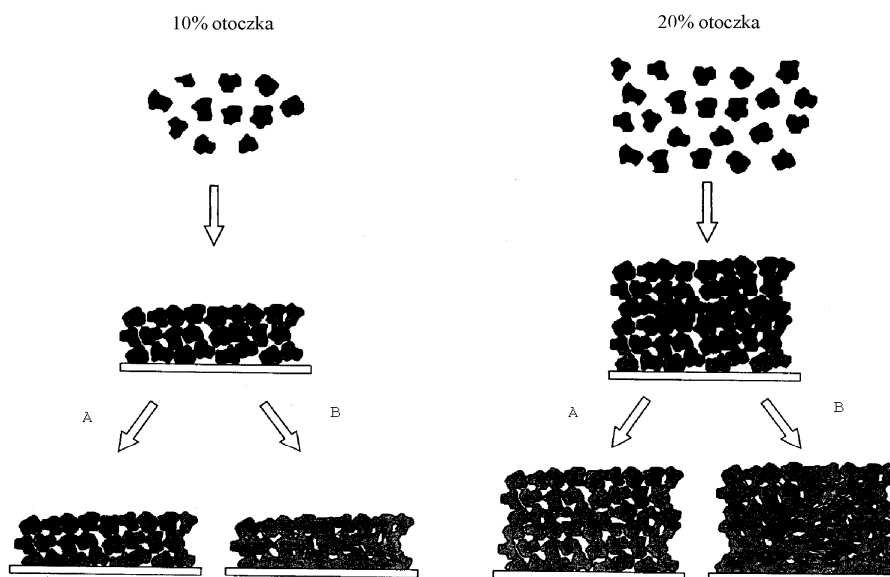
Kluczowym problemem w tabletkowaniu peletek jest, aby proces kompresji nie wpływał w znaczący sposób na zmianę szybkości uwalniania substancji leczniczej. Z tego powodu bardzo ważna jest odpowiednia grubość i skład otoczki modyfikującej uwalnianie. Otoczka polimerowa w trakcie tabletkowania powinna zachować swoją ciągłość. Polimer tworzący otoczkę musi być zgodny ze składnikami rdzenia i masy tabletkowej. Otoczka ma zapewniać jednolitą powierzchnię, dobrą wytrzymałość mechaniczną oraz przede wszystkim odpowiednią dyfuzyjność modyfikującą uwalnianie [74,75].

Czynnikiem wpływającym na dyfuzję substancji leczniczej jest również rodzaj i ilość wprowadzonych plastyfikatorów [76]. Dodatek plastyfikatora ma zwiększyć elastyczność polimeru, zmniejszyć jego wewnętrzną dyfuzję oraz zapewnić równomierne nakładanie i lepsze przyleganie otoczki do rdzenia. Natomiast dodatek zbyt dużej ilości plastyfikatora spowoduje, że otoczka będzie miała właściwości adhezyjne, co z kolei może przyczynić się do aglomeracji powlekanych rdzeni podczas powlekania czy tabletkowania. Wytrzymałość mechaniczna otoczki może wówczas ulec pogorszeniu [77].

Stwierdzono, że spośród najczęściej stosowanych plastyfikatorów, w przypadku otoczki o tej samej grubości, w największym stopniu dyfuzję substancji czynnej spowalniają cytrynian trietylu i sebacynian dibutyli [77,78].

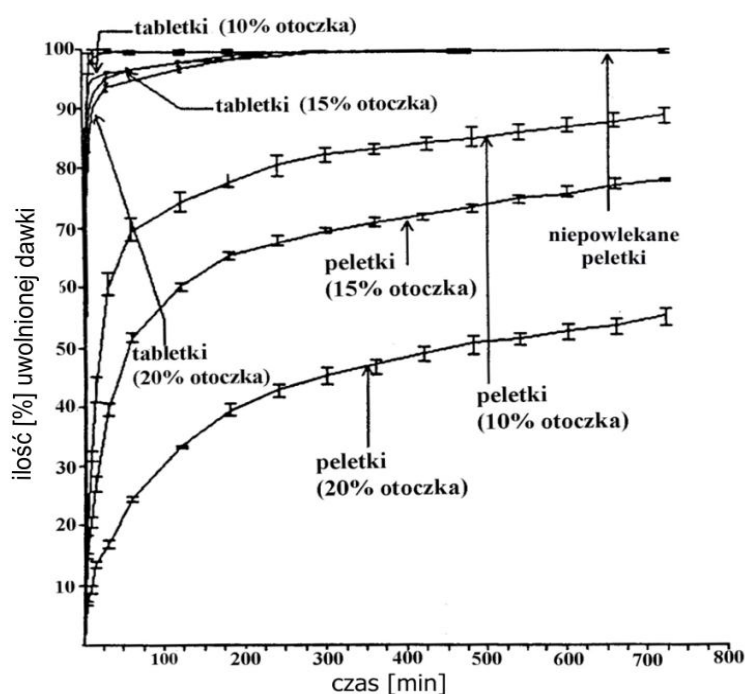
Dyfuzja substancji leczniczej przez otoczkę zależy również od jej grubości. Przykładowo, przyrost otoczki z 10 do 20% masy peletki znacznie obniża jej dyfuzyjność i spowalnia szybkość uwalniania substancji leczniczej [80].

Znaczący wpływ na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej z peletek mają warunki etapu stabilizacji otoczki – temperatura i wilgotność powietrza. Na ryc. 20 przedstawiono model struktury dyfuzyjnej otoczki peletek z octanobursztynianu hypromelozy w zależności od grubości (10, 20%) i warunków przechowywania. Peletki przechowywane 24 h w temperaturze 40°C i względnie normalnej wilgotności powietrza (A) lub też przechowywane w temperaturze pokojowej przy względnej wilgotności powietrza (RH) 75% (A) nie zmieniały w sposób znaczący struktury otoczki, niezależnie od jej grubości. W związku z tym zaobserwowano tylko niewielkie zmniejszenie szybkości uwalniania substancji leczniczej. Natomiast w przypadku peletek przechowywanych 24 h w temperaturze 60°C i 75% RH (B) zaobserwowano znaczącą koalescencję polimeru, a przez to znaczne spowolnienie dyfuzji substancji leczniczej przez otoczkę [80].



Ryc. 20. Modelowa interpretacja struktury dyfuzyjnej otoczki peletek z octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w zależności od grubości (10, 20%) i warunków przechowywania, [80].

Na ryc. 21 przedstawiono uwalnianie chlorowodoru propranololu (ChP) z peletek z otoczką etylocelulozową (Surelease) stanowiącą 10, 15 i 20% masy rdzenia w porównaniu do tabletkowanych peletek oraz peletek niepowlekanych (rdzeni). Skład rdzeni peletek był następujący: MCC 80%, laktoza 10% i ChP 10%. Peletki, których otoczką stanowi 20% masy, spowolniła uwalnianie ChP w stosunku do otoczki 10 i 15% w największym stopniu. Jednakże bez względu na grubość otoczki etylocelulozowej, szybkość uwalniania ChP z peletek po tabletkowaniu była zdecydowanie większa od peletek niepoddanych kompresji. Stwierdzono, że przyczyniło się do tego pęknięcie i fragmentacja otoczki pod wpływem nacisku stempli. Ponadto zaobserwowano, że wzrost grubości otoczki z etylocelulozy przyczynia się do zmniejszenia parametrów wytrzymałości mechanicznej tabletkowanych peletek [81].



Ryc. 21. Uwalnianie [%] chlorowodoru propranololu z peletek powlekanych otoczką z wodnej dyspersji etylocelulozy (Surelease) o grubości 10, 15 i 20% w porównaniu do peletek tabletkowanych i niepowlekanych, [81].

Istotny wpływ na proces tabletkowania, jak też na szybkość uwalniania substancji leczniczej z tabletkowanych peletek, ma również średnica rdzeni. Podczas kompresji peletki o większej średnicy są bardziej narażone na deformację, podczas gdy mniejsze rdzenie

wykazują większą wytrzymałość i zdolność przemieszczania się w wolnych przestrzeniach masy tabletkowej [82,83]. Ponadto peletki mniejsze posiadają większą powierzchnię całkowitą, która ma zostać poddana powlekaniu i wymaga to użycia większej ilości mieszaniny powlekającej celem uzyskania takiego samego profilu uwalniania, jaki występuje przy powlekaniu peletek o większych rozmiarach [60].

## II. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

W technologii stałych postaci leku tabletkowanie peletek jest procesem nowoczesnym i coraz intensywniej rozwijanym.

**Celem badań** jest opracowanie i ocena metody sporządzania i tabletkowania peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu (ChW) o przedłużonym uwalnianiu.

Założono uzyskanie profilu uwalniania ChW z tabletkowanych peletek porównywalnego do peletek przed kompresją.

Dotychczas w dostępnym piśmiennictwie nie opisano możliwości tabletkowania peletek o właściwościach flotacyjnych.

W ramach badań ocenie zostanie poddany wpływ na opracowaną technologię między innymi następujących czynników:

- rodzaju użytych w składzie mieszaniny powlekającej rdzeni peletek, polimerów, plastyfikatorów i poroformów,
- właściwości mechanicznych rdzeni i otoczek peletek,
- rodzaju zastosowanych w składzie mas tabletkowych substancji pomocniczych o różnym mechanizmie oddziaływania na kompresję i ochronę peletek przed zniszczeniem,
- parametrów pracy laboratoryjnych tabletekarek uderzeniowej w porównaniu do rotacyjnej.

W ostatnim etapie badań dla najbardziej optymalnej formulacji tabletkowanych peletek zaplanowano przeprowadzenie kompresji w warunkach nowoczesnego zakładu farmaceutycznego wg procedur GMP.

Wynik tego eksperymentu ma dać odpowiedź na pytanie, jakie są możliwości przeniesienia opracowanej technologii ze skali laboratoryjnej na przemysłową.



### III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

#### 1. Odczynniki i aparatura

##### 1.1. Odczynniki

- Aquacoat ECD – wodna dyspersja etylocelulozy (FMC BioPolymer - Newark, USA)
- Arbocel P290 – celuloza sproszkowana, o ziaren 70  $\mu\text{m}$  (Rettenmeier & Söhne – Rosenberg, Niemcy)
- Avicel CE-15 – mieszanina celulozy mikrokrystalicznej i gumy guar (FMC Europe – Bruksela, Belgia)
- Avicel PH 101 – celuloza mikrokrystaliczna, o ziaren 50  $\mu\text{m}$  (FMC Europe – Bruksela, Belgia)
- Avicel PH 102 – celuloza mikrokrystaliczna, o ziaren 100  $\mu\text{m}$  (FMC Europe – Bruksela, Belgia)
- Chlorowodorek werapamilu, seria 10507 (BASF – Ludwigshafen, Niemcy)
- Cytrynian trietylu 99% (Lancaster – Morecambe, Wielka Brytania)
- Eudragit NE 40 D – wodna dyspersja kopolimeru akrylanu etylu i metakrylanu metylu (Röhm Pharma Polymers – Darmstadt, Niemcy)
- Etanol 95% obj. (Destylarnia Sobieski S. A. – Starogard Gdański, Polska)
- Glikol propylenowy (POCH SA – Gliwice, Polska)
- Kollidon CL – powidon poprzecznie usieciowany (BASF – Ludwigshafen, Niemcy)
- Kwas solny – roztwór 0,1 mol/l (POCH SA – Gliwice, Polska)
- Ludipress LCE – mieszanina laktozy i powidonu (96,5:3,5), (BASF - Ludwigshafen, Niemcy)
- Makrogol 6000 (Fluka Chemie AG – Buchs, Szwajcaria)
- Mannitol, cz. d. a. (POCH SA – Gliwice, Polska)
- Pharmacoat 606 hypromeloza (Shin - Etsu Chemical Co., Ltd – Tokio, Japonia)
- Powidon – PVP K - 30 (ICN Biomedicals – Aurora, USA)
- Sebacynian dibutyli (Fluka Chemie AG – Buchs, Szwajcaria)
- Sorbitol (BASF – Ludwigshafen, Niemcy)
- Starch 1500 – skrobia modyfikowana (Colorcon Lmted. - Dertford, Anglia)

- StarLac – mieszanina laktozy i skrobi kukurydzianej (85:15), (Meggle – Wersenburg, Niemcy)
- Stearynian magnezu, FP VI
- Szelak (Fluka Chemie AG – Buchs, Szwajcaria)
- Tablettose 80 – laktoza do tabletkowania bezpośredniego (Meggle – Wersenburg, Niemcy)
- Talk, FP VI
- Vivapur 200 – celuloza mikrokrystaliczna, o ziaren 250 µm (Rettenmeier & Söhne - Rosenberg, Niemcy)
- Woda oczyszczona otrzymana metodą odwróconej osmozy i wymiany na jonitach
- Wodorofosforan wapnia, bezwodny (Merck KGaA - Darmstadt, Niemcy)
- Wodorofosforan wapnia, dwuwodny (Merck KGaA - Darmstadt, Niemcy)
- Wodorowęglan sodu (Merck KGaA - Darmstadt, Niemcy)

## **1.2. Aparatura**

- Analizator tekstury TA.XT.plus, Stable Micro Systems, (Surrey, Wielka Brytania), program komputerowy Texture Exponent 32
- Aparat do badania parametrów proszków i granulatów Erweka GLT (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Aparat do badania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z tabletek, typ DT 800 (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Aparat do granulacji i powlekania, typ Uni-Glatt (Glatt – Drezno, Szwajcaria)
- Aparat do oczyszczania wody metodą odwróconej osmozy i wymiany na jonitach (Elix 3 Millipore – Bedford, USA)
- Ekstruder Caleva model 25 (Caleva – Sturminster Newton, Anglia)
- Friabilator, typ TAP (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Mieszalnik proszków model: J50 (Tumbler-Zanchetta Canguro – Lucca, Włochy)
- Mikroskop Motic B-1 223 A (Motic – Wetzlar, Niemcy), połączony z kamerą Panasonic, model GP-KR 222 E (Matsushita Communication Industrie – Tokio, Japonia)
- Mikser Philips Cucina (Philips – Budapeszt, Węgry)

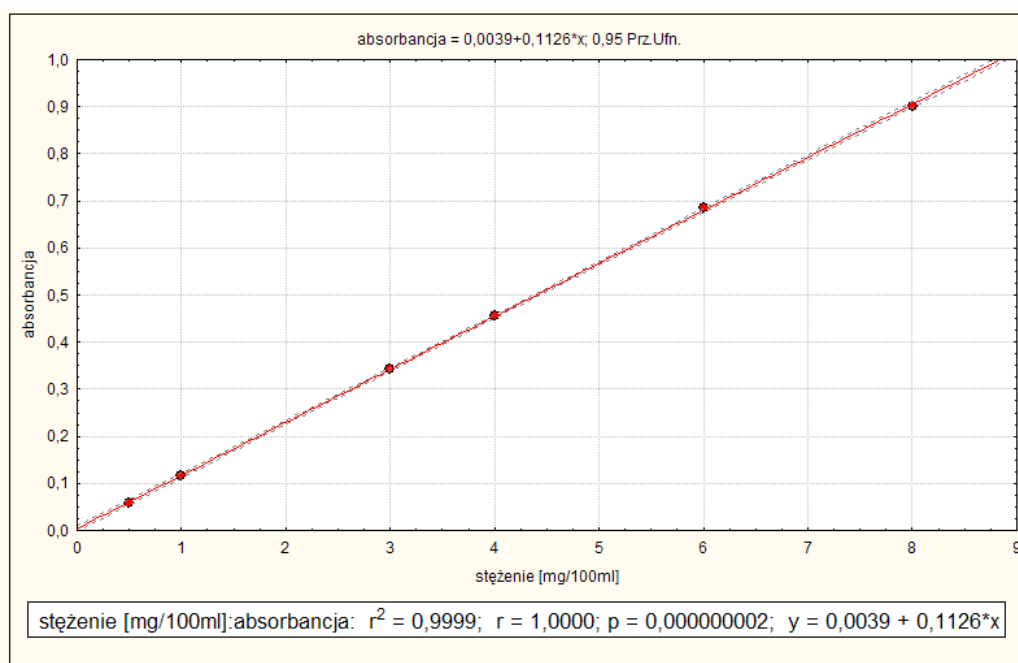
- Program komputerowy do analizy obrazu Multi Scan v. 12.07 (Computer Scanning Systems – Warszawa, Polska)
- Program komputerowy do obsługi tabletkarki rotacyjnej P.A.D. (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Program komputerowy Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation – Waszyngton, USA )
- Program komputerowy Statistica v 7.1 (StatSoft, Inc. – Tulsa, USA)
- Sferonizator Caleva typ 120 MP (Caleva – Sturminster Newton, Anglia)
- Spektrofotometr UV-VIS, typ V 530 (Jasco – Tokio, Japonia)
- Tabletkarka rotacyjna, typ RTP-D8 (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna, typ XL 200 (Korsch – Berlin, Niemcy)
- Tabletkarka uderzeniowa, typ EK0 (Korsch – Berlin, Niemcy) zintegrowana z układem pomiaru siły nacisku, typ UCT 5882/S (Spais – Gdańsk, Polska)
- Tachometr (Caleva – Sturminster Newton, Anglia)
- Twardościomierz automatyczny, typ TBH 20 (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Waga analityczna automatyczna, typ WAX 62 RPT 0246 (Radwag – Radom, Polska)
- Waga elektroniczna, typ WPS 600/C RPT 9553 (Radwag – Radom, Polska)
- Wagosuszarka, typ WPS 210 (Radwag – Radom, Polska)
- Wolumetr elektromagnetyczny (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Wytrząsarka do analizy sitowej, typ VT (Erweka – Frankfurt, Niemcy)
- Wytrząsarka laboratoryjna, typ 357 (Zakład Aparatury Elektronicznej Elpan – Lubawa, Polska)
- Zestaw sit metalowych do analizy sitowej (Retsch – Haan, Niemcy)

## **2. Metody analityczne**

### **2.1. Ilościowe oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu metodą spektrofotometryczną**

Do oznaczania zawartości chlorowodorku werapamilu (ChW) w rdzeniach, peletkach flotacyjnych oraz tabletkach a także ilości ChW uwolnionego do płynu akceptorowego z postaci leku zastosowano metodę spektrofotometryczną.

W celu otrzymania krzywej wzorcowej sporządzono trzy roztwory podstawowe ChW o stężeniu 100 mg/100 ml w 0,1 mol/l roztworze HCl. Z roztworów podstawowych wykonano roztwory wzorcowe w zakresie stężeń 0,2 – 8,0 mg/100 ml. Następnie przy długości fali 278 nm w kuwetach kwarcowych o grubości 1 cm zmierzono absorbancję tych roztworów. Jako roztwór odniesienia zastosowano 0,1 mol/l roztwór HCl. Otrzymane wartości uśredniono (n=3). Na podstawie uzyskanych wyników, metodą najmniejszych kwadratów, wyznaczono równanie regresji liniowej. W zakresie badanych stężeń wykazana została liniowa zależność absorbancji od stężenia, ryc. 22.



gdzie:

y – wartość absorbancji

x – stężenie ChW [mg/100ml]

$r^2$  – współczynnik determinacji = 0,9999

r – współczynnik korelacji liniowej Pearsona = 1,0000; ( $p=2 \cdot 10^{-9}$ )

Ryc. 22. Zależność absorbancji od stężenia chlorowodoru werapamilu.

## **2.2. Określanie siły i czasu nacisku stempli w tabletkarce uderzeniowej i rotacyjnej**

W przypadku tabletkarki uderzeniowej pomiar zarówno siły jak i czasu trwania nacisku stempli – kompresji, został wykonany za pomocą zintegrowanego z tabletkarką firmy Korsch EKO układu tensometrycznego UTC 5882S Spais (kl. dok. 0,6 kN). Układ pomiarowy wskazywał wartość siły nacisku w zakresie 0 ÷ 30 kN.

Dla tabletkarki rotacyjnej Erweka RTP-D8 określenie siły nacisku wstępnego (prekompresji) i głównego (kompresji) a także siły wyrzutu tabletki z matrycy zostało wykonane przy użyciu zainstalowanych czujników tensometrycznych. Pomiar wartości poszczególnych parametrów dokonywano z częstotliwością 250 Hz. Uzyskane wyniki przetworzono przy użyciu komputera PC wyposażonego w oprogramowanie P.A.D. 32 – Process Analyzer Data.

Czas trwania kompresji wstępnej i głównej w tabletkarce rotacyjnej wyznaczono również przy użyciu oprogramowania P.A.D. 32 analizującego sygnały z czujników tensometrycznych tabletkarki. Z podanych w programie zależności siły nacisku od czasu wyznaczono czas oddziaływania stempla na masę tabletkową w matrycy. Zastosowano szybkość obrotów głowicy 10 obr./min.

## **2.3. Metody oceny rdzeni peletek flotacyjnych**

### **2.3.1. Oznaczanie wielkości rdzeni – analiza sitowa**

Sporządzone rdzenie peletek poddano rozdziałowi na poszczególne frakcje za pomocą zestawu metalowych sit Retsch o średnicy oczek 0,4 mm; 0,63 mm; 0,8 mm; 1,0 mm; 1,25 mm i 1,6 mm przy użyciu wytrząsarki mechanicznej. 500 g rdzeni wprowadzano na największe sito i zestaw poddano wytrząsaniu przez 10 min. Następnie ważono rozdzielone frakcje rdzeni i określono ich procentowy udział. Do dalszych badań wykorzystywano frakcję 1,0–1,25 mm.

### **2.3.2. Oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu w rdzeniach**

W moździerzu sproszkowano około 5,0 g rdzeni peletek frakcji 1,0–1,25 mm. Następnie odważono na wadze analitycznej trzy naważki proszku o masie ok. 100 mg. Każda naważka

została ilościowo przeniesiona do kolby miarowej o pojemności 100 ml. Zawartość kolb wytrząsano przez 15 min przy użyciu wytrząsarki laboratoryjnej. Następnie zawartość kolb uzupełniano do 100 ml 0,1 mol/l roztworem HCl o temperaturze  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , przesączano przez sączek bibułowy i pobierano po 5 ml roztworu. Po pięciokrotnym rozcieńczeniu dokonywano pomiaru zawartości ChW metodą spektrofotometryczną wg p. 2.1.

### **2.3.3. Oznaczanie straty masy po suszeniu – zawartość wilgoci w rdzeniach**

Zawartość wilgoci w rdzeniach oznaczano przy użyciu automatycznej wagosuszarki firmy Radwag. Badanie polegało na umieszczeniu w urządzeniu około 5 g próbki rdzeni peletek i suszeniu w temperaturze  $105^{\circ}\text{C}$  do ustalenia stałej masy. Oznaczenie przeprowadzano 3-krotnie.

### **2.3.4. Określenie czasu rozpadu rdzeni**

Badanie przeprowadzono w kolbie stożkowej o pojemności 100 ml. Do 50 ml 0,1 mol/l roztworu HCl o temperaturze  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dodano 1,0 g rdzeni peletek frakcji 1,0–1,25 mm. Zawartość kolby co 30 s wprawiano w ruch kołowy. Badanie prowadzono do całkowitego rozpadu granulatu.

### **2.3.5. Oznaczanie odporności mechanicznej rdzeni na zgniatanie – twardość**

Twardość rdzeni peletek frakcji 1,0–1,25 mm wyznaczono przy użyciu analizatora tekstury TA.XT.plus. Badanie polegało na zarejestrowaniu siły [N], przy której występowało pęknięcie peletek. W trakcie badania zastosowano następujące parametry pracy aparatu: szybkość przesuwu przystawki analizatora – przed badaniem 0,5 mm/s, testowa 0,05 mm/s, po badaniu 0,1 mm/s, częstotliwość pracy czujnika – 50 Hz.

Dane były analizowane przy użyciu zintegrowanego z aparatem komputera wyposażonego w program Texture Exponent 32.

### **2.3.6. Oznaczanie odporności mechanicznej rdzeni na ścieranie – ścieralność**

Ścieralność rdzeni peletek frakcji 1,0–1,25 mm określano przy użyciu friabilatora. 20 g odpylonych i zważonych rdzeni peletek oraz 60 g metalowych kulek o średnicy 4,3 mm umieszczano w komorze friabilatora. Kulki dodano celem zwiększenia siły ścierania badanego granulatu. Aparat uruchamiano na 20 min przy szybkości 25 obr./min. Po upływie tego czasu opróżniono komorę, rdzenie oddzielano od kulek, odpylano na sicie ( $\phi = 0,63$  mm) a następnie ponownie ważono. Na tej podstawie określano procentowy ubytek masy rdzeni peletek.

## **2.4. Metody oceny peletek flotacyjnych**

### **2.4.1. Określanie grubości otoczki peletek metodą mikroskopową i wagową**

W celu określenia grubości otoczki metodą mikroskopową, na szkiełku mikroskopowym podstawowym umieszczono 20 losowo wybranych, poprzecznie przekrojonych, przy pomocy skalpela, peletek. Przekrój poprzeczny peletek obserwowano przy użyciu mikroskopu marki Motic (4-krotne powiększenie obiektywu) wyposażonego w kamerę cyfrową i oprogramowanie do analizy obrazu, przy pomocy którego dokonywano pomiaru warstwy otoczki i obliczano wartość średnią.

Metoda wagowa polegała na określaniu procentowego przyrostu masy. W tym celu na wadze analitycznej odważano trzy próbki (po 100 sztuk) rdzeni peletek i trzy próbki (po 100 sztuk) peletek powlekanych. Na podstawie różnicy masy próbek peletek powlekanych i rdzeni określano procentowy przyrost masy odpowiadający masie otoczki.

### **2.4.2. Badanie właściwości mechanicznych peletek przy użyciu analizatora tekstury**

Badanie polegało na kompresji rdzeni peletek i peletek powlekanych przy użyciu analizatora tekstury TA.XT.plus. Na odcinku od detekcji powierzchni rdzenia bądź powierzchni peletek flotacyjnych do połowy ich średnicy [mm] urządzenie dokonywało pomiaru siły [N] niezbędnej do 50% deformacji.

W trakcie badania zastosowano parametry pracy aparatu jak w p. 2.3.5.

Uzyskane dane przedstawiano w postaci krzywej zależności siły kompresji od przebytej drogi. Wyznaczone w ten sposób pole powierzchni pod krzywą odpowiadało pracy [mJ], jaka została wykonana do uzyskania 50% deformacji.

### **2.4.3. Oznaczenie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych**

Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzono metodą łopatkową przy użyciu ośmiostanowiskowego aparatu wyposażonego w termostatowaną łaźnię wodną. Badanie prowadzono w temperaturze płynu akceptorowego  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , przy szybkości mieszadeł 75 obr./min. W każdej ze zlewek umieszczano 750 ml 0,1 mol/l roztworu HCl oraz ok. 630 mg peletek danej formułacji. W jednogodzinnych odstępach czasu, w warunkach izotermicznych, za pomocą pipety zakończonej sączkiem ze spiekem szklanym (Schott Duran 2), pobierano 5 ml płynu akceptorowego. Każdorazowo uzupełniano objętość płynu akceptorowego. Po wykonaniu pięciokrotnego rozcieńczenia, zawartość ChW w próbkach oznaczano metodą spektrofotometryczną wg p. 2.1.

## **2.5. Metody oceny tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu**

### **2.5.1. Ocena wyglądu tabletek**

Tabletki otrzymane przy użyciu tabletkarki uderzeniowej i rotacyjnej poddano ocenie wizualnej. Szczególną uwagę zwrócono na jednolitość powierzchni oraz wygląd krawędzi.

### **2.5.2. Oznaczenie zawartości chlorowodorku werapamilu w tabletkach**

10 losowo wybranych tabletek każdej formułacji sproszkowano w moździerzu. Na wadze analitycznej odważono cztery naważki po ok. 550 mg proszku, po czym analitycznie przeniesiono do kolby miarowej o pojemności 100 ml. Kolby uzupełniono częściowo 0,1 mol/l roztworem HCl o temperaturze  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Zawartość kolb wytrząsano przez 15 min w wytrząsarce laboratoryjnej. Kolby uzupełniono do 100 ml 0,1 mol/l roztworem HCl o temperaturze  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Zawartość każdej kolby przesączono przez sączek bibułowy. Następnie z każdego roztworu przy pomocy pipety pobierano 5 ml i po wykonaniu



odpowiedniego rozcieńczenia 0,1 mol/l roztworem HCl o temperaturze pokojowej dokonywano pomiaru zawartości ChW metodą spektrofotometryczną wg p. 2.1.

### **2.5.3. Oznaczanie jednolitości masy tabletek**

Badanie przeprowadzano wg monografii zamieszczonej w FP VII, str. 348.

### **2.5.4. Oznaczanie odporności mechanicznej tabletek na zgniatanie – twardość**

Twardość tabletek wyznaczano przy użyciu automatycznego twardościomierza firmy Erweka. Badanie polegało na zarejestrowaniu siły [N], przy której występowało pęknięcie tabletek. Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci współczynnika twardości  $T$  [ $N/m^2$ ] obliczonego wg wzoru:

$$T = \frac{F}{D \cdot H}$$

gdzie:

F – siła, przy której tabletkę ulega pęknięciu podczas ściskania [N]

D – średnica tabletki [m]

H – grubość tabletki [m]

Tabletki uznaje się za odporne na zgniecenie, jeżeli wartość  $T > 98 \cdot 10^4 N/m^2$  [4].

### **2.5.5. Oznaczanie odporności mechanicznej tabletek na ścieranie – ścieralność**

Badanie przeprowadzano wg monografii zamieszczonej w FP VII, str. 349.

### **2.5.6. Oznaczanie dostępności farmaceutycznej chlorowodoru werapamilu z tabletek**

Badanie przeprowadzano wg p. 2.4.3., umieszczając w każdej zlewce 3 losowo wybrane tabletki każdej formacji.

Parametr MDT (*Mean Dissolution Time*) obliczano wg równania [84,85]:

$$MDT = \frac{\sum \hat{t} \cdot \Delta Q}{\sum \Delta Q}$$

gdzie:

n – liczba pobrań

j – numer pobrania

$\hat{t}$  – czas w środkowym punkcie pomiędzy  $t_j$  i  $t_{j-1}$

$\Delta Q$  – ilość substancji uwolnionej pomiędzy  $t_j$  i  $t_{j-1}$

Weryfikacji statystycznej wyników dokonywano przy użyciu parametrycznego testu istotności – t-Studenta, przy  $\alpha=0,05$ . Obliczeń dokonywano za pomocą programu Statistica v 7.1.

### 2.5.7. Określanie czasu rozpoczęcia flotacji peletek po rozpadzie tabletki

Podczas badania dostępności farmaceutycznej ChW (p. 2.5.6.) z tabletek obserwowano proces ich rozpadu. Za rozpoczęcie flotacji uznano czas [min], po którym, od momentu umieszczenia w zlewce, zdecydowana większość peletek zaczęła unosić się w płynie akceptorowym.

## 3. Otrzymywanie rdzeni peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu metodą ekstruzji i sferonizacji

Rdzenie peletek flotacyjnych z ChW otrzymano metodą ekstruzji i sferonizacji. Skład masy granulacyjnej przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Skład [%] masy granulacyjnej oraz rdzeni peletek flotacyjnych.

Substancja	Ilość w masie granulacyjnej	Ilość w przeliczeniu na suchą masę
Chlorowodorek werapamilu	20,5	20,0
Wodorowęglan sodu	20,5	20,0
Avicel PH 101	46,4	45,2
Tablettose 80	12,6	12,3
Powidon K - 30	-	2,5

Proszki mieszano przy użyciu miksera Philips Cucina. Do komory urządzenia jednorazowo wprowadzano 300 g proszków. Po dokładnym wymieszaniu poddawano je zwilżaniu 5% roztworem powidonu K-30. Zużywano średnio 51,3 g lepszczu w 4–5 porcjach na 100 g mieszaniny proszków. Po każdej porcji lepszczu włączano obroty mieszadła miksera na 30 s.

Uzyskaną wilgotną masę poddano następnie przecieraniu w ekstruderze Caleva przez stalowe sito o średnicy oczek 1,2 mm. Szybkość głowicy ekstrudera wynosiła 40 obr./min.

Zwilżony granulat wprowadzano porcjami do komory sferonizatora firmy Caleva. Masa jednej porcji wynosiła ok. 30 g. Do sferonizacji użyto dysku z wyżłobieniem poprzecznym. Parametry procesu sferonizacji:

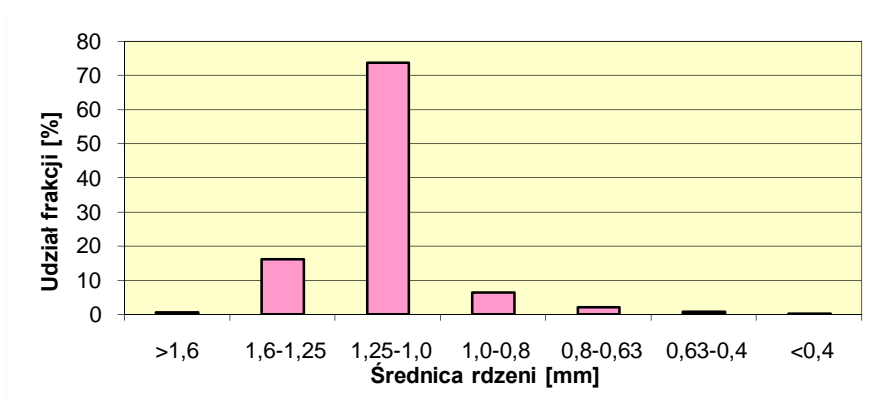
- szybkość obrotów dysku sferonizatora oznaczona za pomocą tachometru Caleva: 1500–1550 obr./min,
- ciśnienie powietrza wlotowego do komory sferonizatora: 0,15 kPa,
- czas sferonizacji: ok. 3–4 min.

Otrzymane wilgotne kuliste rdzenie peletek suszono na perforowanych tacach w suszarce komorowej w temperaturze 37°C przez 24 h.

## 4. Właściwości fizyczne sporządzonych rdzeni peletek

### 4.1. Analiza sitowa

Otrzymane rdzenie peletek poddano analizie sitowej wg p. 2.3.1. Procentową zawartość poszczególnych frakcji przedstawiono na ryc. 23.



Ryc. 23. Rozkład [%] frakcji rdzeni peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu.

#### 4.2. Oznaczanie zawartości chlorowodorku werapamilu w rdzeniach

Zawartość ChW oznaczono wg p. 2.3.2. Średnia zawartość ChW w 100 mg rdzeni peletek wynosiła  $23,8 \text{ mg} \pm 0,3$ , ( $n=3$ ).

#### 4.3. Oznaczanie zawartości wilgoci w rdzeniach

Badanie przeprowadzono wg p. 2.3.3. Oznaczona zawartość wilgoci w rdzeniach wynosiła  $3,53\% \pm 0,1$ , ( $n=3$ ).

#### 4.4. Czas rozpadu, ścieralność

Metodami wg p. 2.3.4. i 2.3.6. określono czas rozpadu oraz ścieralność rdzeni peletek. Otrzymane wyniki zamieszczono w tabeli 2.

Tab. 2. Właściwości fizyczne rdzeni peletek z chlorowodorkiem werapamilu.

Parametr	Wynik ( $n=3$ )
Ścieralność [%]	$0,2 \pm 0,05$
Czas rozpadu [min]	$7,6 \pm 0,4$

### 5. Sporządzanie i właściwości mechaniczne modelowych błon

#### Sporządzanie błon

W celu określenia właściwości wytrzymałościowych błon z kopolimeru akrylanu etylu i metakrylanu metylu (Eudragitu NE), etylocelulozy (Aquacoat ECD) i szelaku sporządzono modelowe błony z odpowiednich dyspersji lub roztworów polimerów. Ich skład przedstawiono w tabelach 3-5.

Tab. 3. Skład [%] dyspersji do sporządzania błony z Eudragitu NE 40 D.

Substancja	Zawartość [%]
Eudragit NE 40 D	43,2
Talk (o 80 µm)	6,9
Makrogol 6000	1,3
Woda oczyszczona	48,6

Sposób sporządzania dyspersji.

Do zlewki z mieszadłem magnetycznym wprowadzono przepisaną ilość Eudragitu NE 40 D. Małymi porcjami dodawano talk, uprzednio przesiany przez sito o średnicy oczek 80 µm. Następnie wkraplano wodny roztwór makrogolu 6000. Całość mieszano przez 45 min.

Tab. 4. Skład [%] dyspersji do sporządzania błony z etylocelulozy.

Substancja	Zawartość [%]
Aquacoat ECD	61,9
Makrogol 6000	3,7
Glikol propylenowy	6,1
Sebacynian dibutyłu	9,4
Woda oczyszczona	18,9

Sposób sporządzania dyspersji.

W zlewce z mieszadłem magnetycznym umieszczono przepisaną ilość Aquacoat ECD. Małymi porcjami wprowadzono makrogol 6000 rozpuszczony w przepisanej ilości wody. Następnie, kroplami dodano plastyfikatory - glikol propylenowy (PG) i sebacynian dibutyłu (DBS). Całość mieszano przez 1 h.

Tab. 5. Skład [%] etanolowych roztworów do sporządzania błon z szelaku.

Substancja	Zawartość [%]		
	A	B	C
Szelak	10,0	10,0	10,0
Cytrynian trietylu	0,5	-	-
Sebacynian dibutyli	-	0,5	-
Glikol propylenowy	-	-	0,5
Etanol 95%	89,5	89,5	89,5

Sposób sporządzania roztworów.

Szelak rozpuszczono w 95% etanolu w zamkniętej kolbie z mieszadłem magnetycznym w czasie 6 godzin. Następnie w zlewce z mieszadłem magnetycznym umieszczono przepisana ilość etanolowego roztworu szelaku. Kroplami dodano odpowiedni plastyfikator, odpowiednio cytrynian trietylu (TEC), DBS lub PG. Całość dodatkowo mieszano przez 15 min.

Sporządzone dyspersje i roztwory wszystkich badanych polimerów wylewano na płytki Petriego o średnicy 8 cm. Płytki były uprzednio silikonowane [86]. Dyspersja z Eudragitu NE została wylana w ilości 12,5 g, natomiast dyspersję etylocelulozową oraz roztwory z szelaku w ilości 25,0 g. Nie było bowiem możliwe zdjęcie z płytki Petriego błon z etylocelulozy i szelaku wylanych w postaci odpowiednio dyspersji i roztworów w ilości 12,5 g.

Napełnione płytki umieszczono w suszarce komorowej w temperaturze 37°C na 48 h.

W celu właściwego uformowania i stabilizacji, błony etylocelulozowe dodatkowo zostały poddane kondycjonowaniu w ciepłarni w temperaturze 60°C przez 24 h [87,88].

Po wysuszeniu, wszystkie błony zdjęto z płytek i nożyczkami pocięto na paski o szerokości 1,0 cm i długości 3,0 cm. Błony z szelaku i Eudragitu NE miały grubość 0,5 mm, natomiast błony z etylocelulozy 1,5 mm. Pomiar grubości przeprowadzono przy użyciu mikroskopu wg p. 2.4.1.

#### **Właściwości mechaniczne błon**

W celu porównania właściwości wytrzymałościowych wytypowanych błon na kompresję przeprowadzono badanie właściwości mechanicznych. Polegało ono na

rozciąganiu przy użyciu analizatora tekstury TA.XT.plus modelowych błon z Eudragitu NE, etylocelulozy i szelaku z udziałem różnych plastyfikatorów - TEC, DBS i PG. Paski błon umieszczano w przystawce Tensile Grips A/TG. Na dystansie 8 cm urządzenie poprzez rozciąganie dokonywało pomiaru siły [N], niezbędnej do rozerwania błony.

W trakcie badania zastosowano następujące szybkości przystawki analizatora: przed badaniem 1,0 mm/s; testową 2,0 mm/s; po badaniu 10,0 mm/s.

Dane analizowane były przy użyciu programu komputerowego Texture Exponent 32 i przedstawiane w postaci krzywych zależności siły rozciągania od przebytej drogi. Wyznaczone w ten sposób pole powierzchni pod krzywą odpowiadało pracy [mJ], jaka została wykonana.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 6.

*Tab. 6. Siła kompresji [N] i wartość pracy [mJ] potrzebnych do rozerwania błon z Eudragitu NE, etylocelulozy oraz szelaku z różnymi plastyfikatorami, n=20.*

Rodzaj błony i plastyfikatora	Siła [N] ± SD	Praca [mJ] ± SD
Eudragit NE	6,27 ± 1,37	484,15 ± 116,59
etyloceluloza	16,65 ± 2,86	8,24 ± 3,81
szelak + cytrynian trietylu	1,63 ± 0,25	21,54 ± 2,96
szelak + sebacynian dibutyli	1,66 ± 0,29	23,71 ± 7,45
szelak + glikol propylenowy	0,97 ± 0,4	13,49 ± 2,31

## 6. Powlekanie rdzeni peletek flotacyjnych otoczką modyfikującą szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu

W celu uzyskania przedłużonego uwalniania ChW, rdzenie peletek frakcji 1,0–1,25 mm poddano powlekanii metodą fluidyzacyjną dyspersją Eudragitu NE 40 D, Aquacoat ECD i roztworem szelaku.

### Sposób sporządzania mieszaniny powlekającej z Eudragitem NE

Skład mieszaniny powlekającej przedstawiono w tabeli 7. W zlewce z mieszadłem magnetycznym umieszczono dyspersję Eudragitu NE 40 D. Małymi porcjami dodano talk, uprzednio przesiany przez sito o średnicy oczek 80  $\mu\text{m}$ . Następnie, również małymi porcjami dodano wodę i makrogol 6000. Całość dodatkowo mieszano przez 45 min. Na końcu mieszaninę przelano przez sito o średnicy oczek 200  $\mu\text{m}$ .

Tab. 7. Skład mieszaniny powlekającej z Eudragitem NE 40 D ( A – g/100 g, B – % w przeliczeniu na masę suchej otoczki).

Substancja	A	B
Eudragit NE 40 D	43,1	83,9
Talk ( $\phi$ 80 $\mu\text{m}$ )	7,0	13,6
Makrogol 6000	1,3	2,5
Woda oczyszczona	48,6	–

Powlekanie rdzeni peletek mieszaniną z Eudragitem NE 40D przeprowadzono metodą fluidyzacyjną przy użyciu aparatu Uni-Glatt zachowując następujące parametry procesu:

- wsad 150 g rdzeni peletek,
- temperatura powietrza wlotowego 45°C,
- temperatura powietrza wylotowego 28°C,
- ciśnienie powietrza w dyszy natryskowej 2 bar,
- szybkość podawania mieszaniny powlekającej 5,2 ml/min.



Następnie powleczone rdzenie suszono w suszarce komorowej w temperaturze 37°C przez 24 h.

### Sposób sporządzania mieszanin powlekających z Aquacoat ECD

Składy zastosowanych mieszanin powlekających przedstawiono w tabeli 8. W zlewce z mieszadłem magnetycznym umieszczono przepisaną ilość Aquacoat ECD. Po rozpoczęciu mieszania (600 obr./min) powoli wprowadzano wodę lub roztwór substancji spełniającej rolę poroforu (Pharmacoat 606, makrogol 6000). Następnie, kroplami dodawano plastyfikatory – PG i DBS. Całość dodatkowo mieszano przez 1 h.

Tab. 8. Skład mieszanin powlekających z Aquacoat ECD (A – g/100 g, B – % w przeliczeniu na masę suchej otoczki).

Substancja	Mieszanina powlekająca													
	I		II		III		IV		V		VI		VII	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Aquacoat ECD	81,2	65,6	65,5	65,5	47,2	52,7	82,9	62,4	78,0	59,0	76,2	55,7	61,9	49,2
Glikol propylenowy	4,8	12,9	3,2	10,7	3,4	12,6	4,8	12,4	4,6	11,6	4,5	11,0	3,7	9,7
Sebacynian dibutyli	8,0	21,5	5,6	18,8	5,3	19,7	8,0	20,2	7,7	19,4	7,5	18,3	6,1	16,1
Pharmacoat 606	-	-	1,5	5,0	4,0	15,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Makrogol 6000	-	-	-	-	-	-	2,0	5,0	3,9	10,0	6,2	15,0	9,4	25,0
Woda oczyszczona	6,0	-	24,2	-	40,1	-	2,3	-	5,8	-	5,6	-	18,9	-

Powlekanie prowadzono metodą fluidyzacyjną przy użyciu aparatu Uni-Glatt zachowując następujące parametry procesu:

- wsad 150 g rdzeni peletek,
- temperatura powietrza wlotowego 60°C,
- temperatura powietrza wylotowego 15°C,
- ciśnienie powietrza w dyszy natryskowej 1,5 bar,
- szybkość podawania mieszaniny powlekającej 4 ml/min.

Powleczone rdzenie poddawano kondycjonowaniu w suszarce komorowej w temperaturze 60°C przez 24 h .

### **Sposób sporządzania mieszaniny powlekającej z szelakiem**

Skład zastosowanej mieszaniny powlekającej przedstawiono w tabeli 9. W zlewce z mieszadłem magnetycznym umieszczono przepisaną ilość etanolu 95% oraz szelaku. Po rozpuszczeniu szelaku małymi porcjami dodawano talk, uprzednio przesiany przez sito o średnicy oczek 80 µm. Następnie, kroplami dodawano plastyfikator TEC. Całość dodatkowo mieszano przez 15 min.

*Tab. 9. Skład mieszaniny powlekającej ( A – g/100 g, B – % w przeliczeniu na masę suchej otoczki).*

Substancja	A	B
Szelak	10,0	81,1
Talk (o 80 µm)	3,0	11,1
Cytrynian trietylu	0,5	3,8
Etanol 95%	86,5	–

Powlekanie przeprowadzono metodą fluidyzacyjną przy użyciu aparatu Uni-Glatt, zachowując następujące parametry procesu:

- wsad 200 g rdzeni peletek,
- temperatura powietrza wlotowego 60°C,
- temperatura powietrza wylotowego 50°C,
- ciśnienie powietrza w dyszy natryskowej 1,6 bar,
- szybkość podawania mieszaniny powlekającej 5 ml/min.

Powleczone rdzenie suszono w suszarce komorowej w temperaturze 37°C przez 12 h.

## 6.1. Właściwości fizyczne peletek flotacyjnych z otoczką modyfikującą uwalnianie i dostępność farmaceutyczna chlorowodorku werapamilu

Grubości otoczek peletek określono metodą mikroskopową i wagową wg p. 2.1.4. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tab. 10. Grubość otoczek peletek.

Polimer tworzący otoczkę	Grubość otoczki peletek określona metodą:	
	mikroskopową ( $\pm$ SD; n=20)	wagową ( $\pm$ SD; n=3)
Eudragit NE	46,4 $\mu$ m $\pm$ 4,7	19,0% $\pm$ 0,8
Aquacoat ECD	52,4 $\mu$ m $\pm$ 6,4	4,05% $\pm$ 0,2
Szelak	38,8 $\mu$ m $\pm$ 3,0	6,0% $\pm$ 0,3

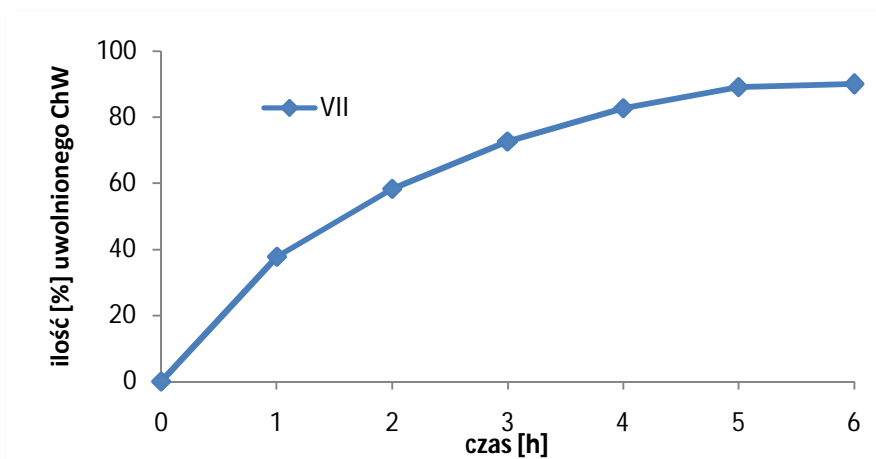
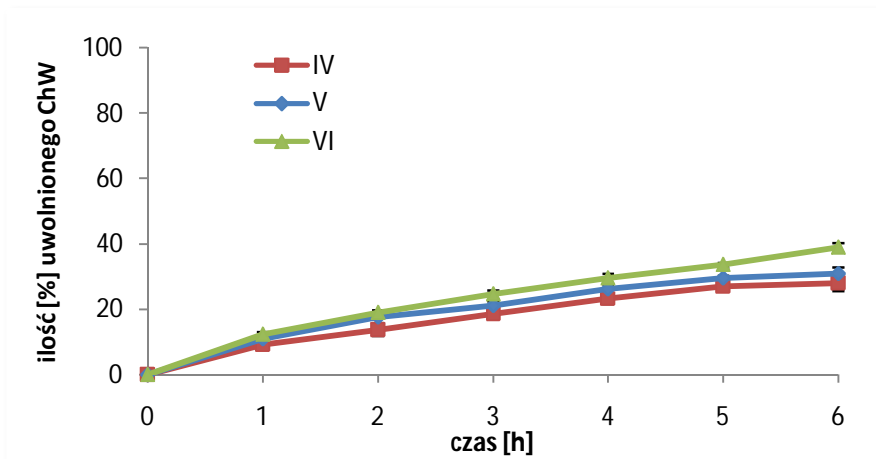
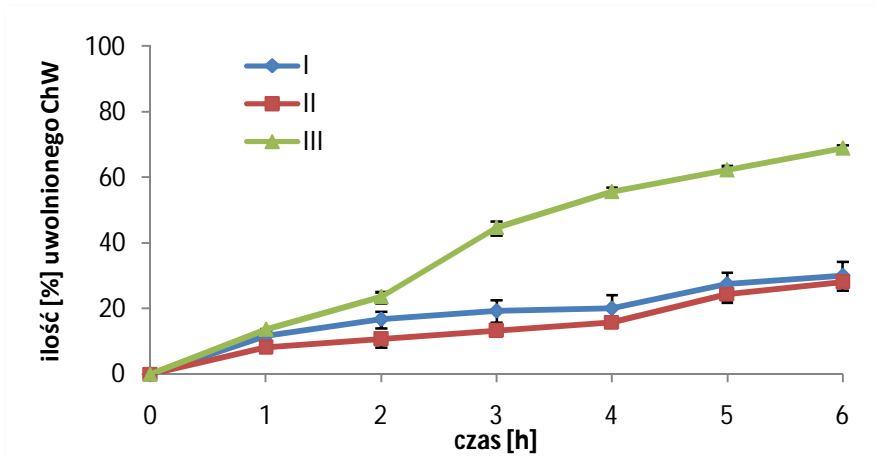
W tabeli 11 przedstawiono wyniki doświadczeń nad właściwościami mechanicznymi peletek uzyskane przy użyciu analizatora tekstury (n=20) wg p. 2.4.2.

Tab. 11. Siła kompresji [N] i wartość pracy kompresji [mJ] w badaniu rdzeni i peletek flotacyjnych z otoczką polimerową przy użyciu analizatora tekstury.

Rodzaj granulatu	Siła [N] $\pm$ SD	Praca kompresji 50% [mJ] $\pm$ SD
Rdzenie peletek	11,1 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 0,5
Peletki z otoczką z Eudragitu NE	–*	4,1 $\pm$ 0,9
Peletki z otoczką z etylocelulozy (5% makrogolu 6000)	10,5 $\pm$ 1,6	3,1 $\pm$ 0,8
Peletki z otoczką z etylocelulozy (10% makrogolu 6000)	6,8 $\pm$ 1,6	3,1 $\pm$ 0,8
Peletki z otoczką z etylocelulozy (15% makrogolu 6000)	10,1 $\pm$ 1,8	3,5 $\pm$ 0,6
Peletki z otoczką z etylocelulozy (25% makrogolu 6000)	11,1 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 0,6
Peletki z otoczką z szelaku	13,6 $\pm$ 1,6	1,6 $\pm$ 0,8

\* brak wyraźnego pęknięcia peletki w zakresie 50% średnicy

Jak opisano na str. 48 podczas powlekania Aquacoat ECD użyto siedem mieszanin powlekających różniących się zawartością porofora – Pharmacoatu 606 i makrogolu 6000 (tabela 8). Profile uwalniania ChW z siedmiu uzyskanych formuacji peletek przedstawiono na ryc. 24. Badania dostępności farmaceutycznej przeprowadzono wg p. 2.4.3.



Ryc. 24. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z formuacji I – VII peletek flotacyjnych z otoczką z etylocelulozy.

Do badań tabletkowania wytypowano: peletki powlekane Eudragitem NE z dodatkiem 10% rdzeni – peletek niepowlekanych; peletki powlekane Aquacoat ECD (formulacja VII) oraz peletki powlekane szelakiem z dodatkiem 10% peletek niepowlekanych.

W tabeli 12 przedstawiono dostępność farmaceutyczną ChW z peletek użytych do badań tabletkowania. Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzono wg p. 2.4.3.

Tab. 12. Uwalnianie chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych wytypowanych do tabletkowania.

Czas [h]	Średnia ilość [%] uwolnionego chlorowodorku werapamilu $\pm$ SD; (n=6)		
	Polimer tworzący otoczkę		
	Eudragit NE	etyloceluloza	szelak
1	21,7 $\pm$ 1,9	37,6 $\pm$ 0,4	13,4 $\pm$ 1,1
2	30,5 $\pm$ 0,6	58,2 $\pm$ 1,7	30,2 $\pm$ 1,6
3	46,7 $\pm$ 1,1	72,7 $\pm$ 1,5	52,9 $\pm$ 1,1
4	66,7 $\pm$ 0,9	82,7 $\pm$ 2,1	69,7 $\pm$ 1,1
5	77,1 $\pm$ 0,9	89,1 $\pm$ 2,0	78,4 $\pm$ 1,6
6	87,4 $\pm$ 0,9	90,0 $\pm$ 2,8	83,3 $\pm$ 1,8

## **7. Tabletkowanie peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu w warunkach laboratoryjnych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej i rotacyjnej**

W procesie tabletkowania peletek flotacyjnych z ChW powlekanych Eudragitem NE, etylocelulozą i szelakiem w celu zamortyzowania siły nacisku i ochrony peletek przed zniszczeniem w składzie mas tabletkowych zastosowano siedemnaście substancji pomocniczych w postaci proszków. W tabeli 13 przedstawiono składy mas tabletkowych.

Poszczególne formułacje otrzymywano w ten sposób, aby tabletki o masie 550 mg zawierały 40 mg ChW. Jednorazowo przygotowywano porcję na ok. 140 tabletek (350 g masy tabletkowej).

Każdą formułację prasowano przy użyciu tabletkarki uderzeniowej typu Korsch EKO zintegrowanej z układem pomiaru siły nacisku i tabletkarki rotacyjnej typu RTP-D8 firmy Erweka. W obu tabletkarkach użyto stempli sferycznych o średnicy 12 mm. Matryce zasypywano ręcznie. Zastosowano trzy siły nacisku głównego 6, 12 i 18 kN. Natomiast w przypadku tabletkarki rotacyjnej średnia wartość nacisku wstępnego – prekompresji tabletkowanych peletek z otoczką z Eudragitu NE, etylocelulozy i szelaku wynosiła odpowiednio  $4608,7 \pm 456,9$  N,  $4532,1 \pm 424,2$  N i  $4331,5 \pm 367,3$  N. Pomiar sił prekompresji i kompresji głównej przeprowadzono wg p. 2.2.

Tab. 13. Skład [%] mas tabletkowych formułacji I – XVI.

Substancja	Formulacja															
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
Peletki flotacyjne z ChW	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0
Avicel® PH 102	12,7	-	-	47,0	12,7	12,7	-	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7
Avicel® PH 101	-	12,7	12,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mannitol	34,3	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabletose 80	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ludipress LCE	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arbocel® P290	-	-	-	-	-	-	47,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sorbitol	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Povidon K-30	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-	-
StarLac	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-
Starch 1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43,8	-	-	-	-	-
Dwuwodny wodorofosforan wapnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-	-
Bezwodny wodorofosforan wapnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-	-
Vivapur® 200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3	-	-
Avicel® CE-15	-	-	34,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3
Makrogol 6000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,3
Kollidon® CL	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	-	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5
Stearynian magnezu	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

## **7.1. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej i dostępność farmaceutyczna chlorowodoru werapamilu**

Tabletki wszystkich formułacji sporządzonych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej zostały poddane ocenie wyglądu zewnętrznego, badaniom zawartości ChW, jednolitości masy, odporności mechanicznej na zgniatanie – twardości oraz ścieralności metodami wg p. 2.5.1.–2.5.5. Uzyskane wyniki dla poszczególnych tabletek przedstawiono w tabelach 14–16.

Badanie dostępności farmaceutycznej ChW z poszczególnych formułacji tabletkowanych peletek przeprowadzono wg p. 2.5.6. Wyniki badań przedstawiono na ryc. 25–36. Dla porównania na każdej rycinie przedstawiono również profil uwalniania ChW z peletek flotacyjnych niepoddanych kompresji.

### **Tabletki z peletkami z otoczką z Eudragitu NE**

Zastosowane oznaczenia formułacji tabletek:

NE<sub>U</sub>/I – XVI,

gdzie:

NE – otoczką z Eudragitu NE

U – tabletkarka uderzeniowa

I–XVI – formułacja tabletek z peletkami



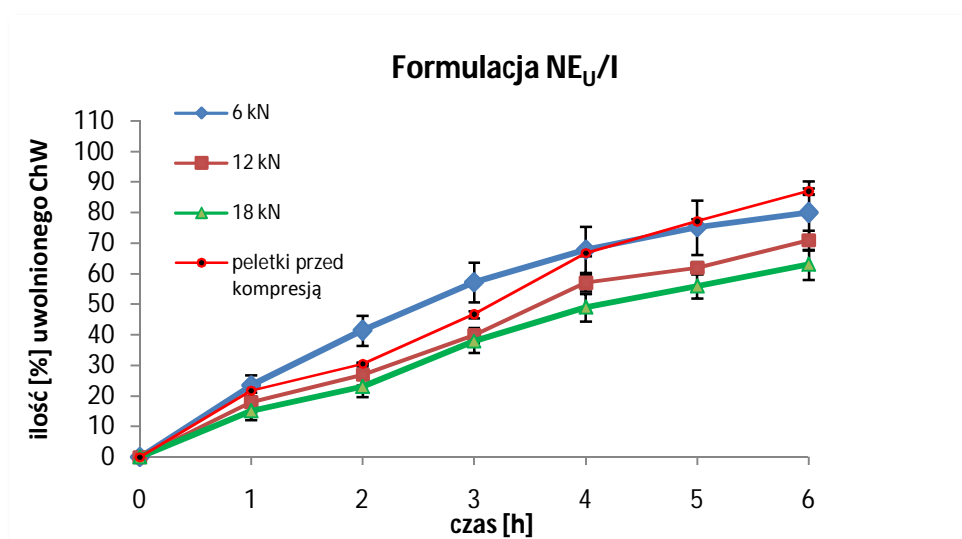
Tab. 14. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z Eudragitu NE otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej.

Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
NE <sub>U</sub>	I/6		559,3 ± 15,7	63,2 ± 5,8	92,1	2,3
	I/12	42,8 ± 5,1	548,7 ± 21,1	91,4 ± 3,5	133,6	1,1
	I/18		554,7 ± 4,35	112,3 ± 2,5	164,1	1,0
	II/6		547,8 ± 21,0	65,7 ± 2,6	96,0	3,1
	II/12	40,9 ± 0,6	544,5 ± 14,3	78,9 ± 3,7	115,3	0,9
	II/18		561,1 ± 13,8	86,7 ± 7,7	126,7	0,3
	III/6		557,4 ± 14,5	111,3 ± 6,8	162,7	4,2
	III/12	43,0 ± 0,4	554,1 ± 13,4	248,4 ± 5,7	363,1	0,9
	III/18		558,2 ± 13,9	272,9 ± 7,2	421,1	0,3
	IV/6		557,8 ± 15,9	95,6 ± 9,4	139,7	0,5
	IV/12	38,6 ± 0,5	566,0 ± 9,5	229,1 ± 8,5	334,8	0,4
	IV/18		548,9 ± 13,7	244,7 ± 9,9	357,7	0,2
	V/6		562,2 ± 10,1	40,6 ± 4,6	58,4	-*
	V/12	39,0 ± 0,6	548,5 ± 12,1	72,1 ± 5,8	105,1	1,6
	V/18		566,2 ± 13,5	79,8 ± 8,9	116,7	0,7
	VI/6		557,1 ± 12,6	45,4 ± 8,3	66,7	2,4
	VI/12	39,7 ± 1,8	558,3 ± 14,6	111,9 ± 7,5	163,6	0,9
	VI/18		561,5 ± 14,8	131,3 ± 4,8	191,9	0,3
VII/6		562,3 ± 10,3	104,5 ± 5,8	152,7	0,6	
VII/12	42,3 ± 0,6	555,1 ± 9,2	155,1 ± 7,2	226,6	0,4	
VII/18		549,0 ± 12,3	166,6 ± 5,8	243,5	0,0	
VIII/6		559,1 ± 10,8	76,1 ± 5,3	111,2	0,4	
VIII/12	39,2 ± 0,9	556,3 ± 13,2	259,9 ± 8,6	379,9	0,1	
VIII/18		556,2 ± 11,4	282,1 ± 7,4	412,4	0,1	
IX/6		555,4 ± 9,7	54,8 ± 9,7	80,1	0,7	
IX/12	41,0 ± 0,5	554,7 ± 15,4	66,9 ± 8,9	97,8	0,2	
IX/18		565,6 ± 15,5	72,3 ± 3,5	105,7	0,1	
X/6		565,0 ± 12,3	35,7 ± 3,2	52,1	2,3	
X/12	38,6 ± 0,7	567,6 ± 12,6	91,8 ± 5,5	134,2	0,6	
X/18		557,7 ± 17,3	120,1 ± 7,5	175,5	0,4	
XI/6		565,5 ± 8,0	25,7 ± 3,7	37,5	3,4	
XI/12	39,6 ± 1,9	554,9 ± 14,5	35,7 ± 4,2	52,9	1,6	
XI/18		563,6 ± 15,7	42,4 ± 6,7	61,9	0,2	

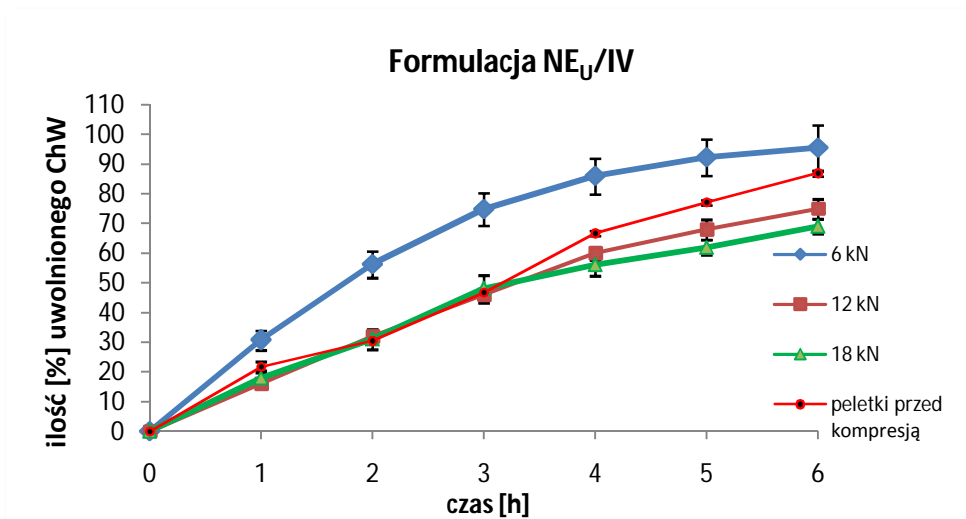
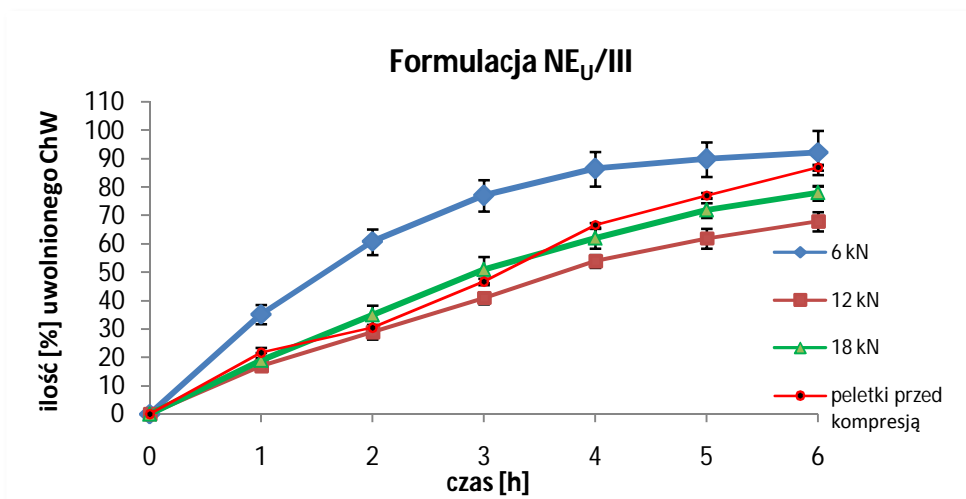
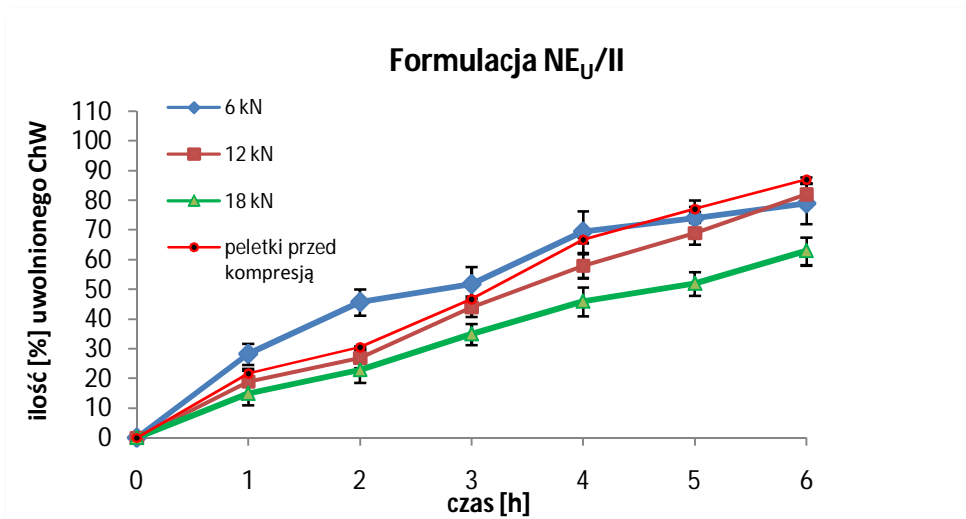
Tab. 14 cd. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z Eudragitu NE otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej.

Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
NE <sub>U</sub>	XII/6		559,4 ± 12,3	39,6 ± 6,3	57,9	1,2
	XII/12	39,7 ± 0,4	564,2 ± 14,7	68,9 ± 8,9	100,3	0,4
	XII/18		554,1 ± 11,9	89,1 ± 7,5	130,2	0,2
	XIII/6		559,8 ± 9,4	39,1 ± 4,1	57,1	0,9
	XIII/12	39,0 ± 1,2	545,3 ± 13,2	78,9 ± 5,7	115,3	0,4
	XIII/18		549,6 ± 15,4	107,0 ± 8,3	156,4	0,2
	XIV/6		561,6 ± 11,5	40,3 ± 7,8	58,9	0,7
	XIV/12	38,9 ± 0,8	557,5 ± 15,6	159,7 ± 4,7	233,5	0,1
	XIV/18		554,7 ± 15,6	264,3 ± 5,2	386,4	0,1
	XV/6		550,1 ± 13,7	39,5 ± 6,4	57,7	0,4
	XV/12	42,6 ± 1,7	556,4 ± 14,6	105,8 ± 7,3	154,6	0,2
	XV/18		548,5 ± 16,3	141,2 ± 5,9	206,1	0,1
	XVI/6		554,9 ± 9,8	39,7 ± 4,7	58,0	0,6
	XVI/12	38,9 ± 2,2	561,5 ± 16,4	182,2 ± 7,2	266,0	0,2
	XVI/18		557,4 ± 15,9	207,9 ± 9,5	303,9	0,1

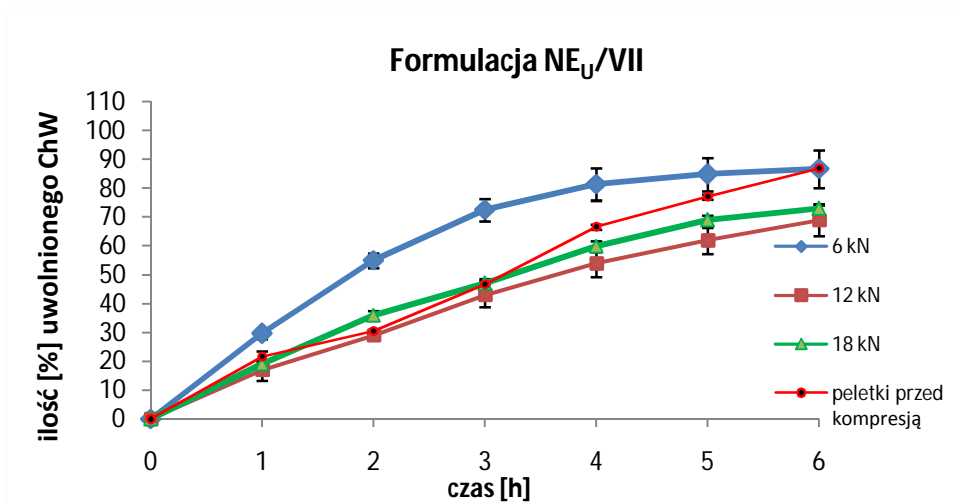
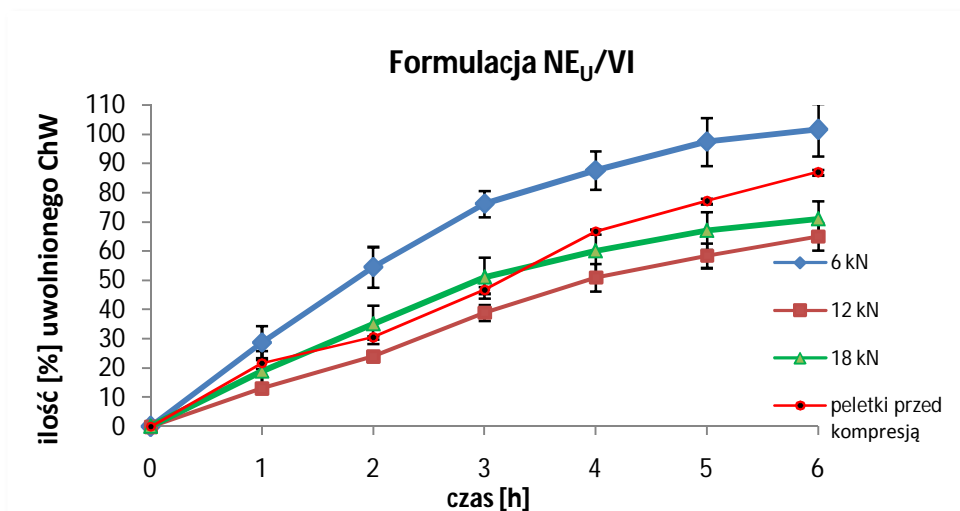
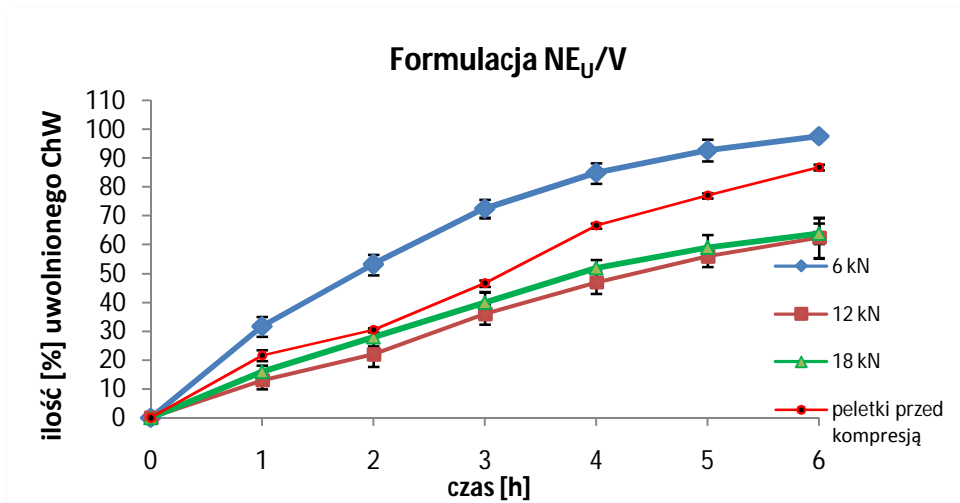
\* tabletki uległy całkowitemu pokruszeniu



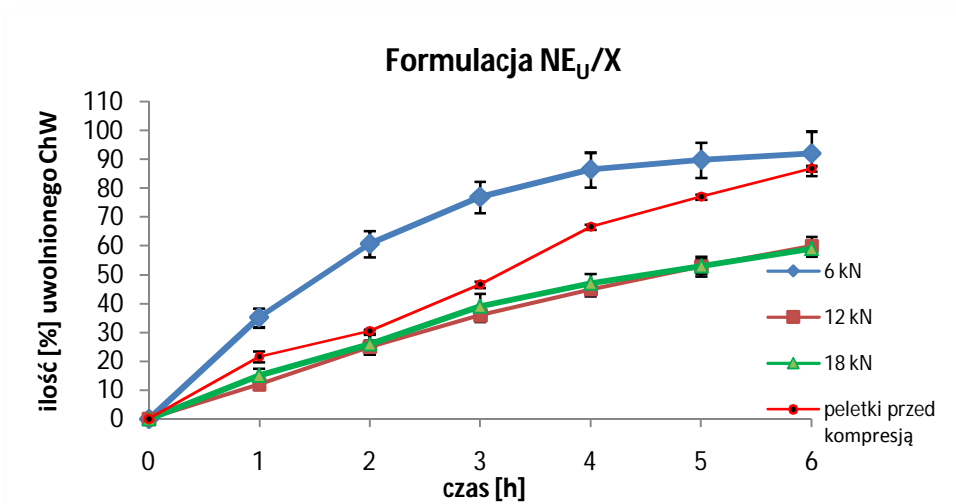
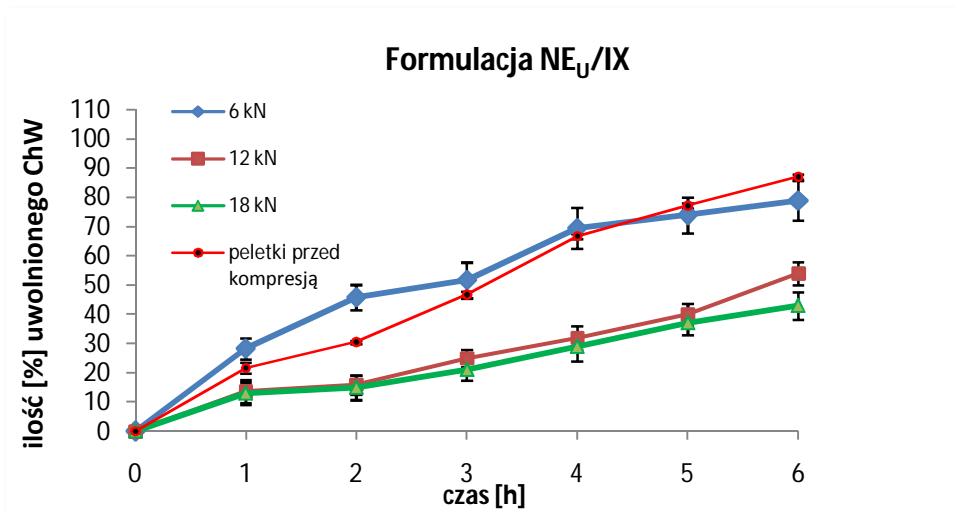
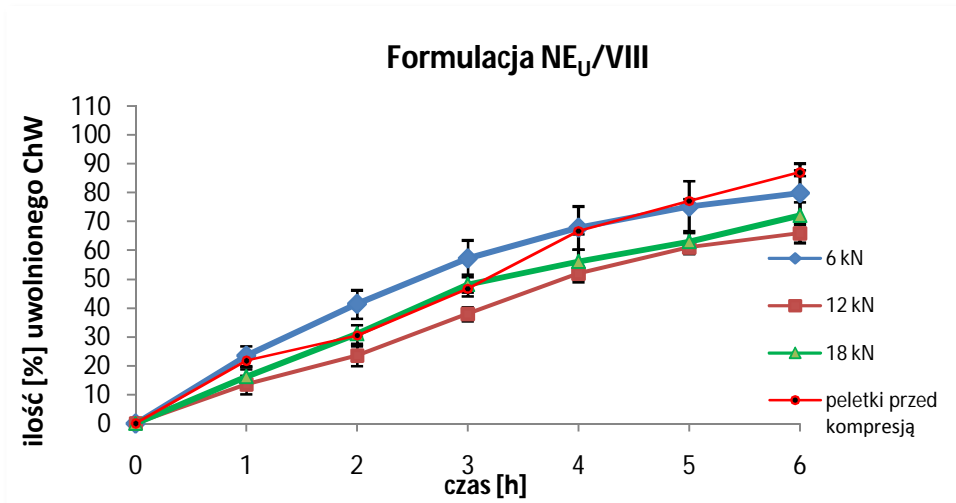
Ryc. 25. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuła I.



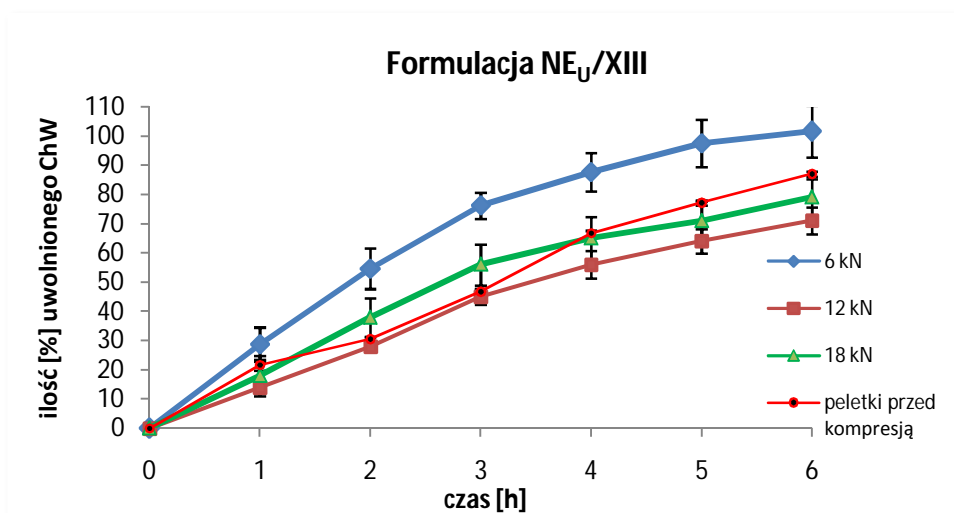
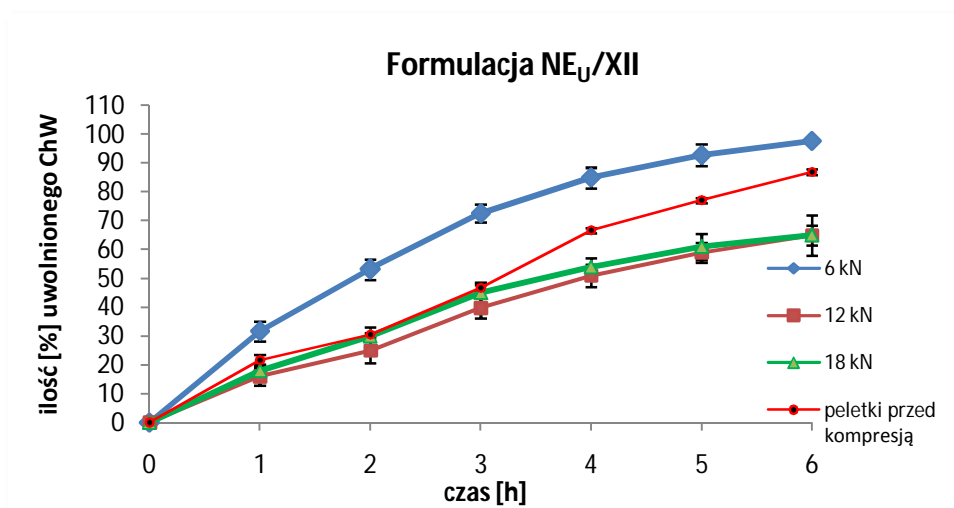
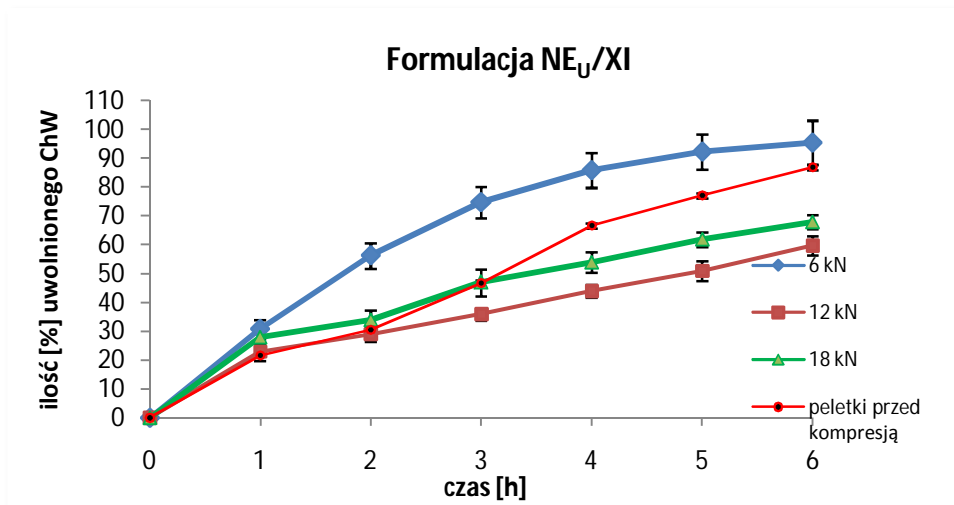
Ryc. 26. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja II – IV.



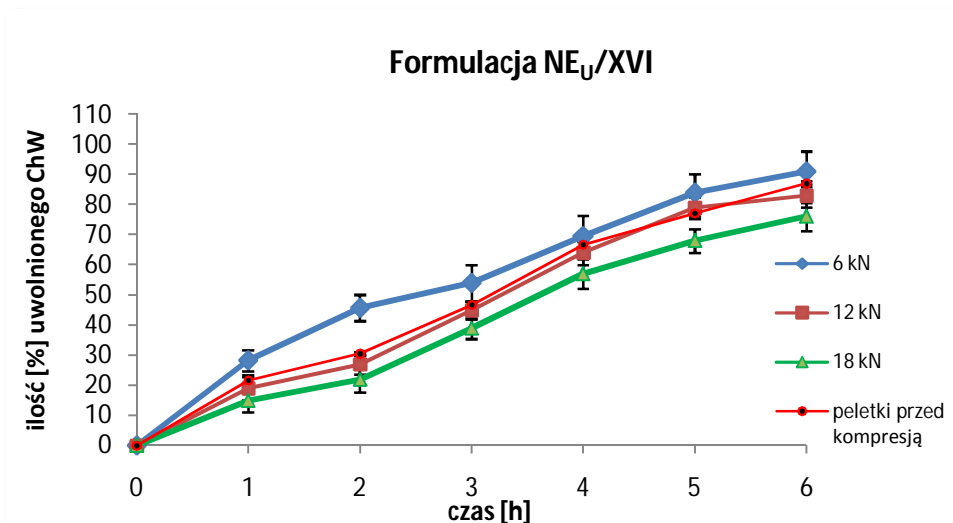
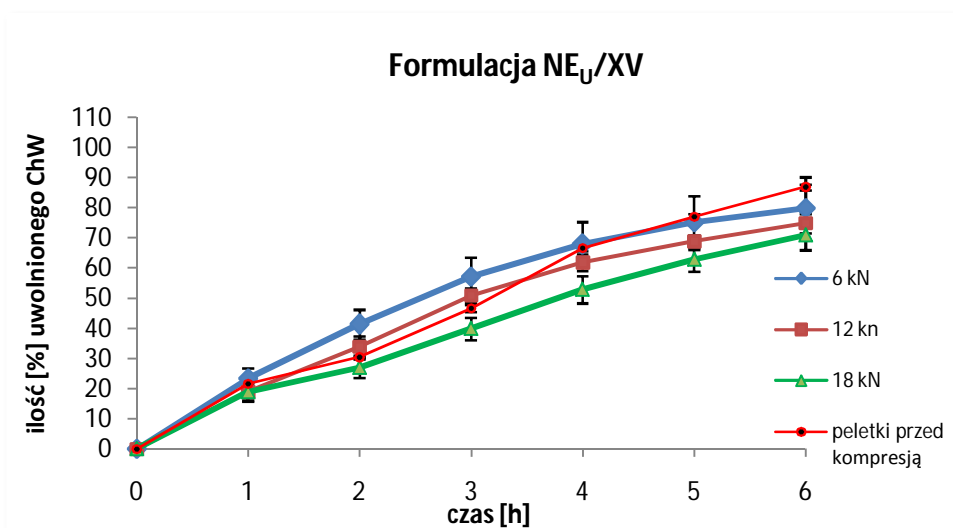
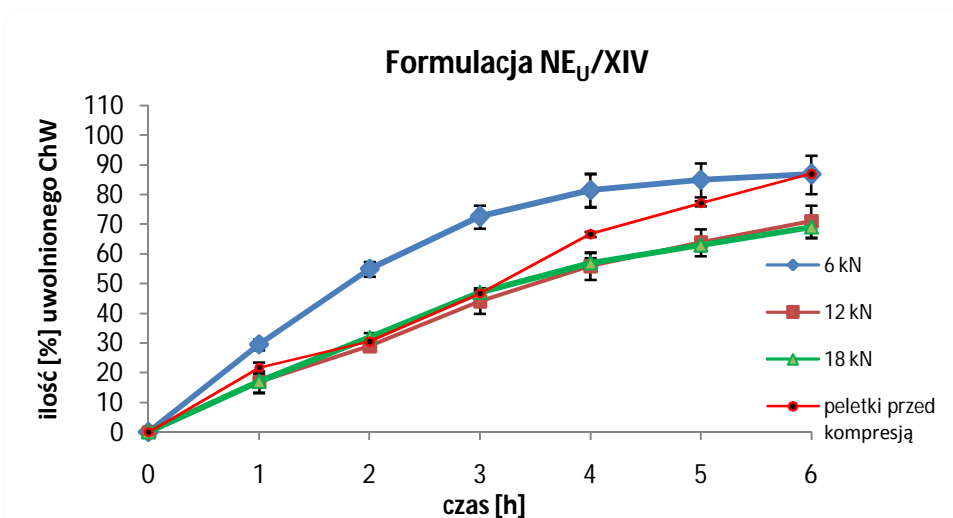
Ryc. 27. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja V – VII.



Ryc. 28. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja VIII – X.



Ryc. 29. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formułacja XI – XIII.



Ryc. 30. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formułacja XIV – XVI.

### Tabletki z peletkami z otoczką z etylocelulozy

Zastosowane oznaczenia formulacji tabletek:

$E_U/I$  – XVI,

gdzie:

E – otoczką z etylocelulozy

$U$  – tabletkarka uderzeniowa

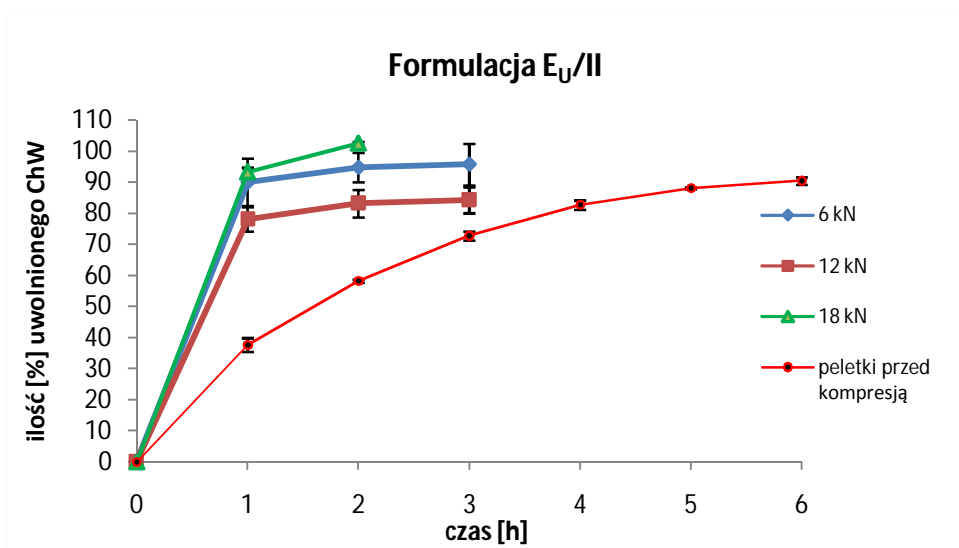
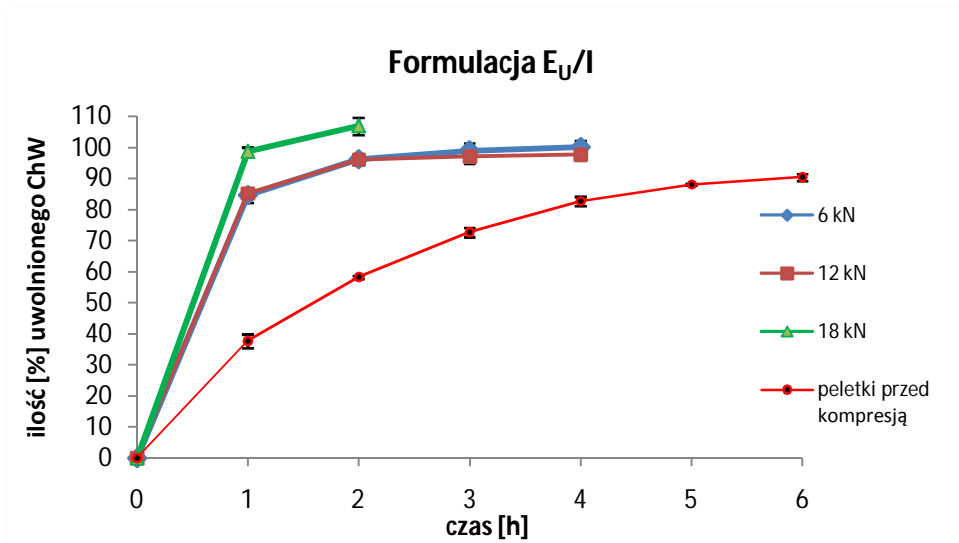
I–XVI – formulacja tabletek z peletkami

Tab. 15. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z etylocelulozy otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej.

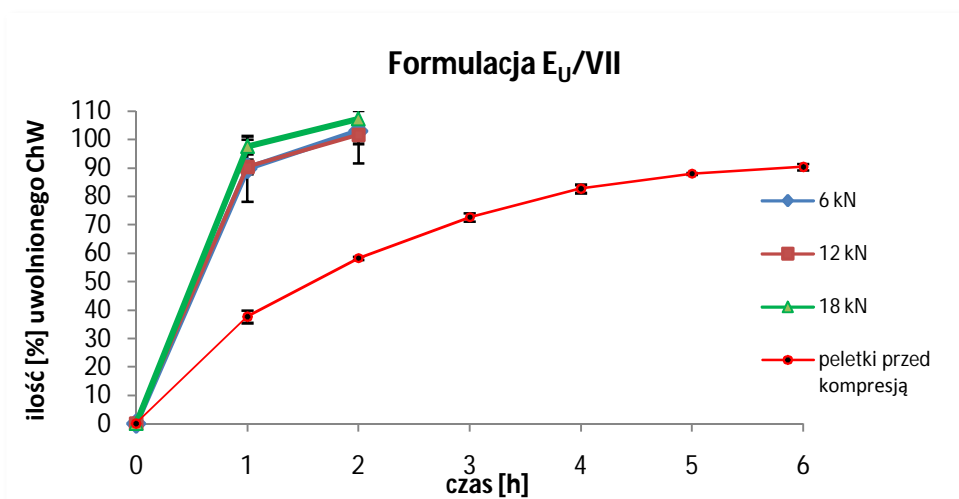
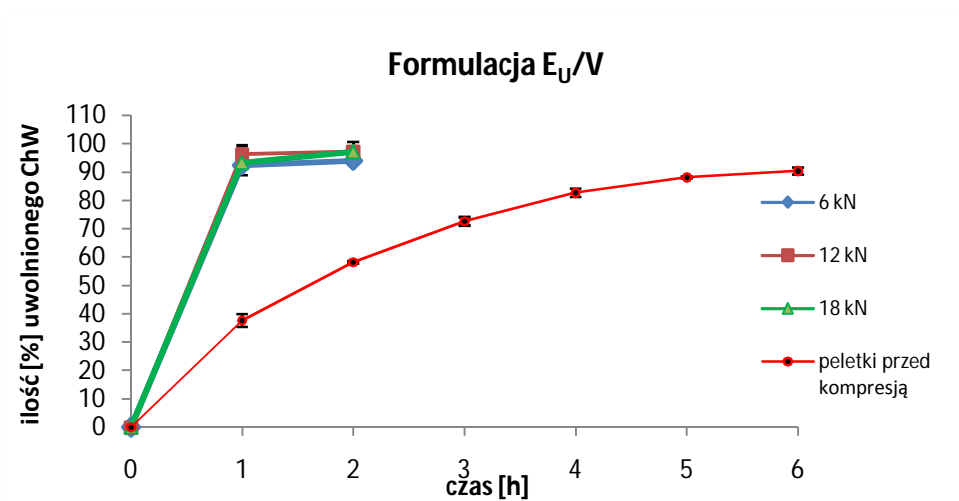
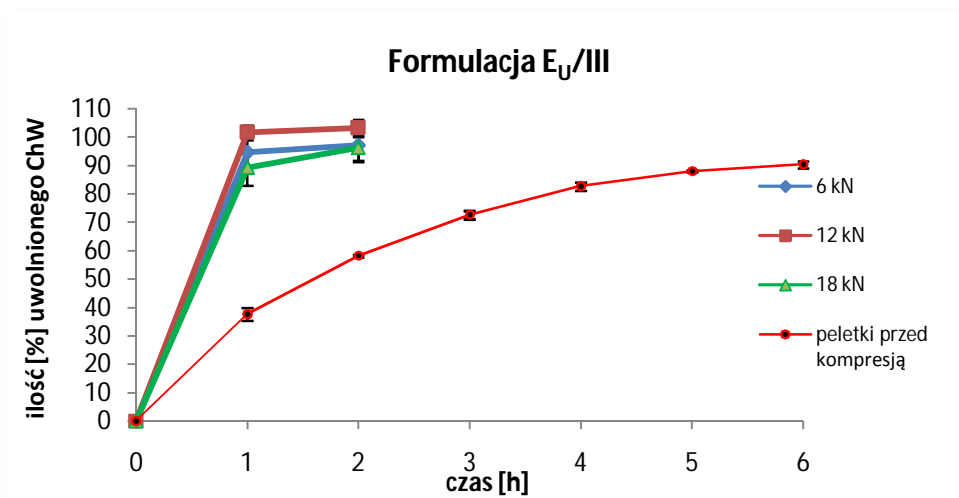
Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]
I/6		551,0 ± 11,6	16,6 ± 1,6	46,5	-*
I/12	41,1 ± 3,8	560,8 ± 11,1	41,1 ± 6,1	68,5	1,3
I/18		551,8 ± 10,3	58,1 ± 6,1	91,1	1,1
II/6		550,1 ± 13,5	18,5 ± 5,0	30,6	-*
II/12	40,5 ± 1,3	541,1 ± 15,1	36,1 ± 6,3	63,1	0,5
II/18		556,1 ± 11,6	61,5 ± 6,1	101,1	0,1
III/6		551,6 ± 13,6	41,1 ± 1,8	31,3	-*
III/12	43,1 ± 0,8	553,6 ± 16,1	51,8 ± 8,3	86,6	0,3
III/18		548,6 ± 18,8	60,8 ± 8,5	99,5	0,1
$E_U$ V/6		555,1 ± 11,1	13,3 ± 8,1	35,8	-*
V/12	38,1 ± 1,1	558,1 ± 10,8	46,5 ± 1,8	86,1	-*
V/18		556,1 ± 16,5	56,1 ± 6,8	100,6	0,8
VII/6		553,1 ± 18,1	31,3 ± 1,0	51,1	1,8
VII/12	38,8 ± 1,8	551,3 ± 11,1	85,6 ± 8,5	143,0	0,6
VII/18		551,6 ± 11,6	101,1 ± 8,3	168,5	0,1
VIII/6		553,5 ± 10,5	36,8 ± 1,11	60,1	0,36
VIII/12	38,5 ± 0,5	558,6 ± 10,1	66,1 ± 10,1	111,2	0
VIII/18		558,0 ± 11,8	113,8 ± 10,6	173,8	0,1
XVI/6		560,1 ± 11,1	61,5 ± 3,8	102,5	0,1
XVI/12	39,8 ± 1,6	566,0 ± 6,5	108,5 ± 5,1	168,8	0,1
XVI/18		548,6 ± 13,8	110,6 ± 6,3	181,6	0,1

\* tabletki uległy całkowitemu pokruszeniu

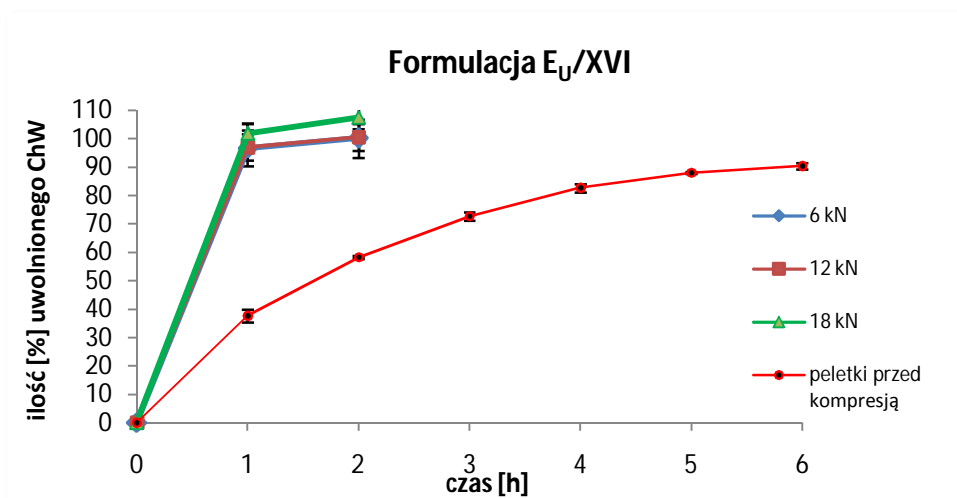
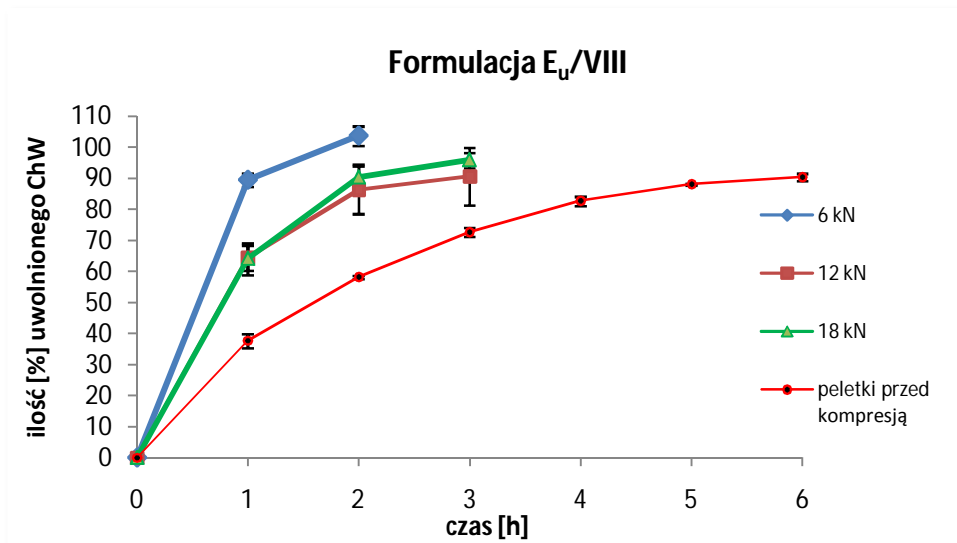




Ryc. 31. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja I, II.



Ryc. 32. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formułacja III, V, VII.



Ryc. 33. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja VIII, XVI.

### Tabletki z peletkami z otoczką z szelaku

Zastosowane oznaczenia formulacji tabletek:

$S_U/I - XVI$ ,

gdzie:

S – otoczką z szelaku

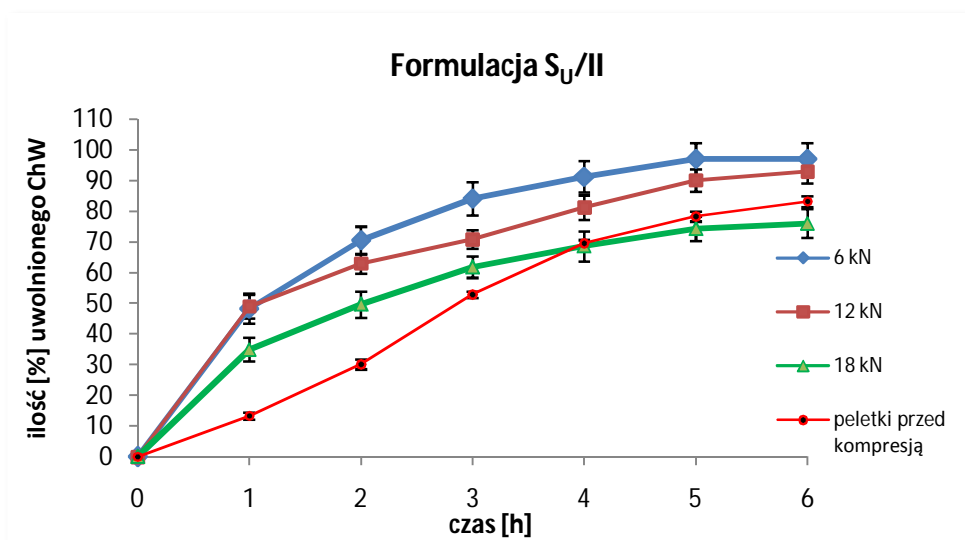
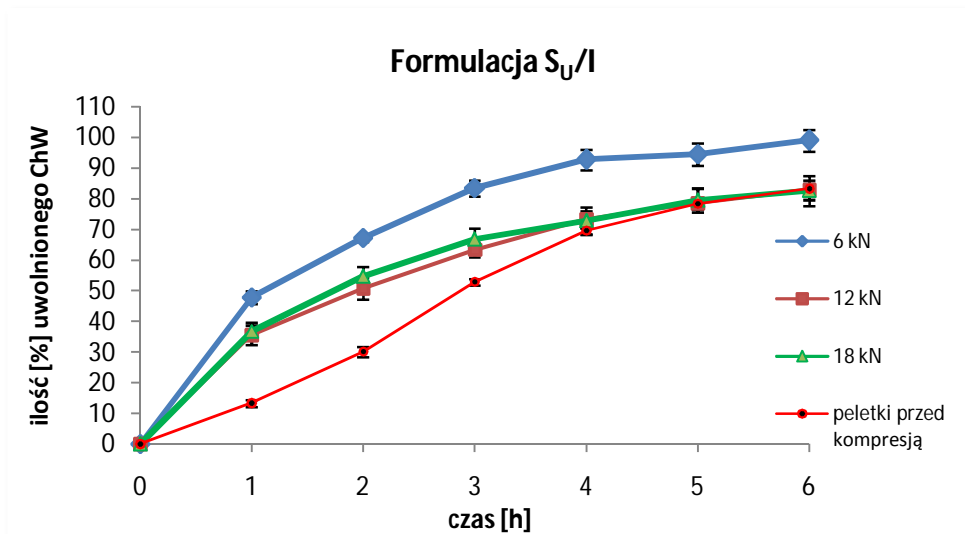
$U$  – tabletkarka uderzeniowa

I–XVI – formulacja tabletek z peletkami

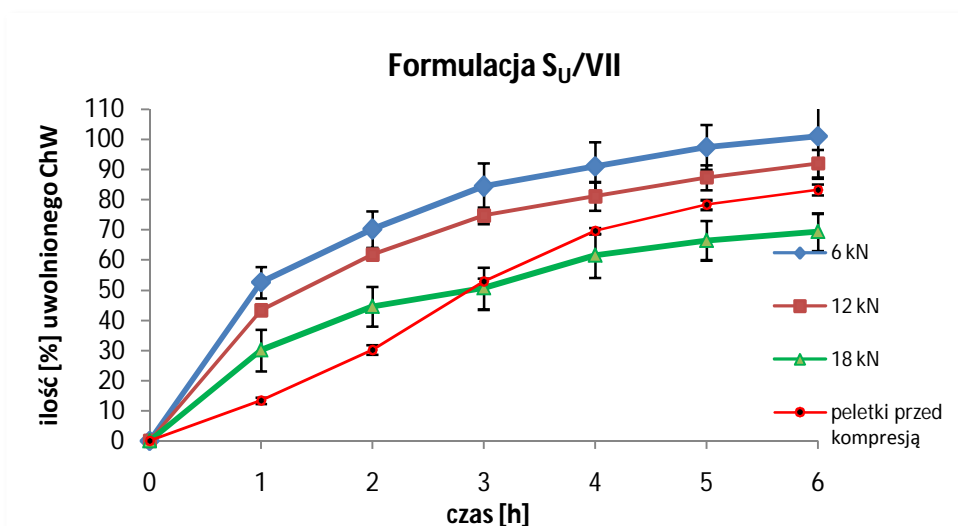
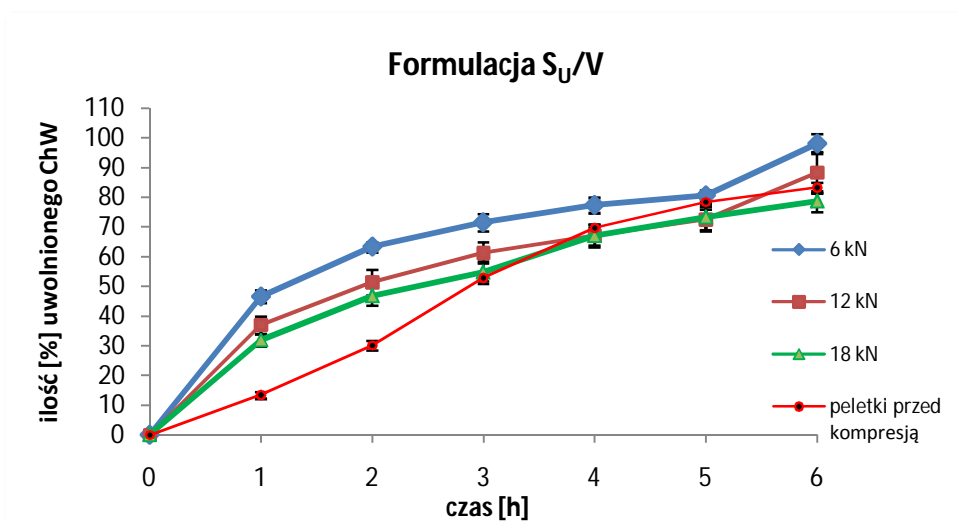
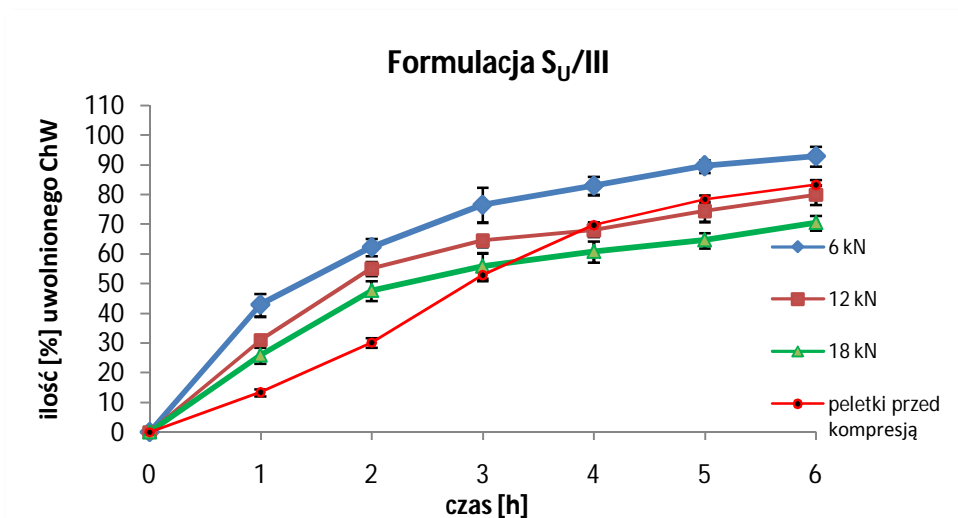
Tab. 16. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z szelaku otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki uderzeniowej.

Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
$S_U$	I/6		551,1 ± 9,8	11,3 ± 1,8	23,1	-*
	I/12	38,8 ± 0,8	553,1 ± 11,0	41,6 ± 1,8	68,8	0,36
	I/18		546,3 ± 7,6	56,8 ± 6,0	88,1	0,06
	II/6		553,5 ± 10,0	11,3 ± 6,1	21,8	-*
	II/12	40,5 ± 0,1	546,3 ± 8,0	45,3 ± 6,1	81,8	0,36
	II/18		551,1 ± 11,5	61,3 ± 8,6	100,6	0,18
	III/6		550,0 ± 10,1	16,3 ± 6,3	25,6	-*
	III/12	41,1 ± 0,6	555,1 ± 11,1	58,8 ± 6,8	93,8	0,36
	III/18		543,8 ± 13,5	83,0 ± 8,1	136,1	0
V/6		551,1 ± 6,6	16,1 ± 5,1	23,1	-*	
V/12	38,7 ± 0,6	563,3 ± 10,3	41,6 ± 8,6	68,3	0,36	
V/18		561,6 ± 8,6	61,6 ± 5,1	100,3	0,16	
VII/6		555,6 ± 10,1	55,1 ± 8,0	91,1	0,18	
VII/12	38,6 ± 0,6	551,1 ± 13,1	88,5 ± 11,1	138,0	0	
VII/18		560,6 ± 6,8	111,3 ± 11,3	180,8	0	
VIII/6		560,6 ± 6,5	43,6 ± 6,6	68,1	0,36	
VIII/12	42,5 ± 0,1	556,0 ± 11,6	112,6 ± 11,0	180,1	0,06	
VIII/18		516,0 ± 8,0	116,0 ± 16,4	116,6	0	
XVI/6		551,0 ± 8,5	80,1 ± 6,6	125,6	0,18	
XVI/12	38,9 ± 0,6	558,8 ± 6,0	68,8 ± 11,1	151,1	0,06	
XVI/18		551,6 ± 10,6	- **	- **	- **	

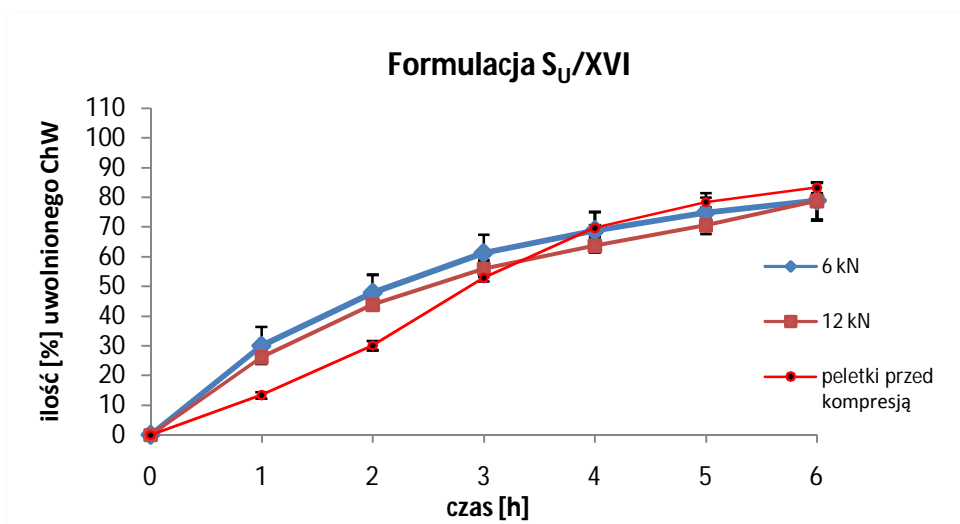
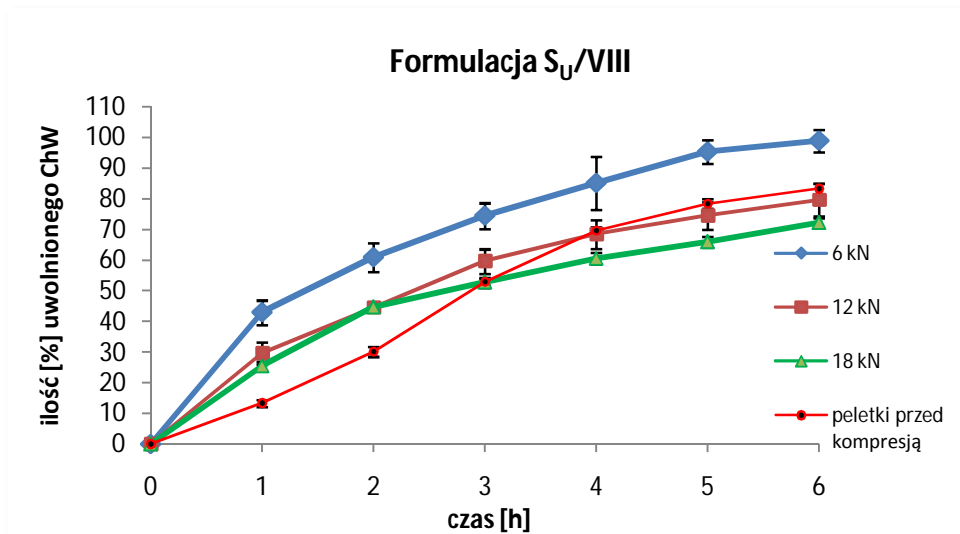
\* tabletki uległy całkowitemu pokruszeniu; \*\* tabletek nie otrzymano



Ryc. 34. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja I, II.



Ryc. 35. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja III, V, VII.



Ryc. 36. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuła VIII, XVI.

## **7.2. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej i dostępność farmaceutyczna chlorowodoru werapamilu**

Tabletki wszystkich formuacji otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej zostały poddane ocenie wyglądu zewnętrznego, badaniom zawartości ChW, jednolitości masy, odporności mechanicznej na zgniatanie – twardości oraz ścieralności metodami wg punktów 2.5.1.–2.5.5. Uzyskane wyniki dla poszczególnych tabletkowanych peletek przedstawiono w tabelach 17–19.

Badanie dostępności farmaceutycznej ChW z poszczególnych formuacji tabletkowanych peletek przeprowadzono wg p. 2.5.6. Wyniki badań przedstawiono na ryc. 37–48. Dla porównania na każdej rycinie zamieszczono również profil uwalniania ChW z peletek flotacyjnych niepoddanych kompresji.

### **Tabletki z peletkami z otoczką z Eudragitu NE**

Zastosowane oznaczenia formuacji tabletek:

$NE_R/I$  – XVI,

gdzie:

NE – otoczką z Eudragitu NE

$R$  – tabletkarka rotacyjna

I–XVI – formuacja tabletek z peletkami

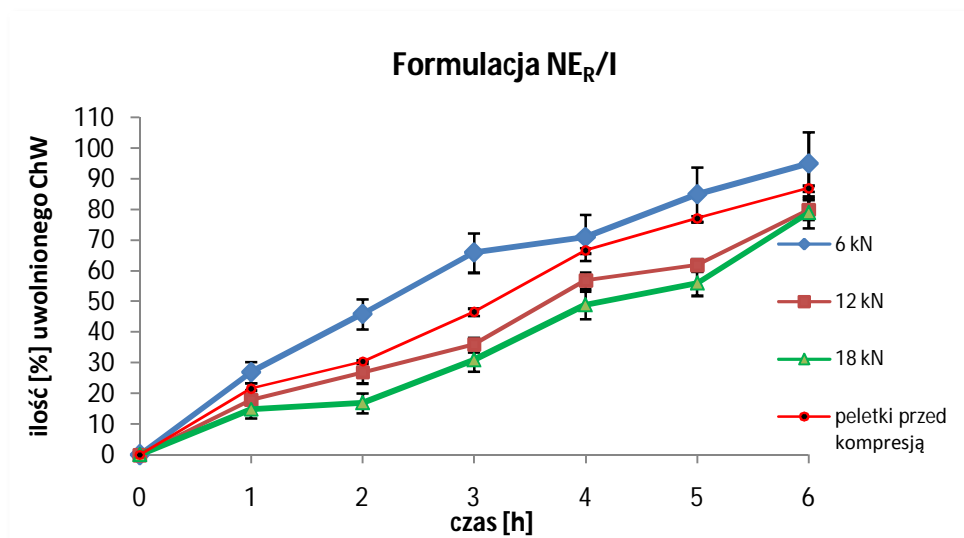


Tab. 17. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z Eudragitu NE otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej.

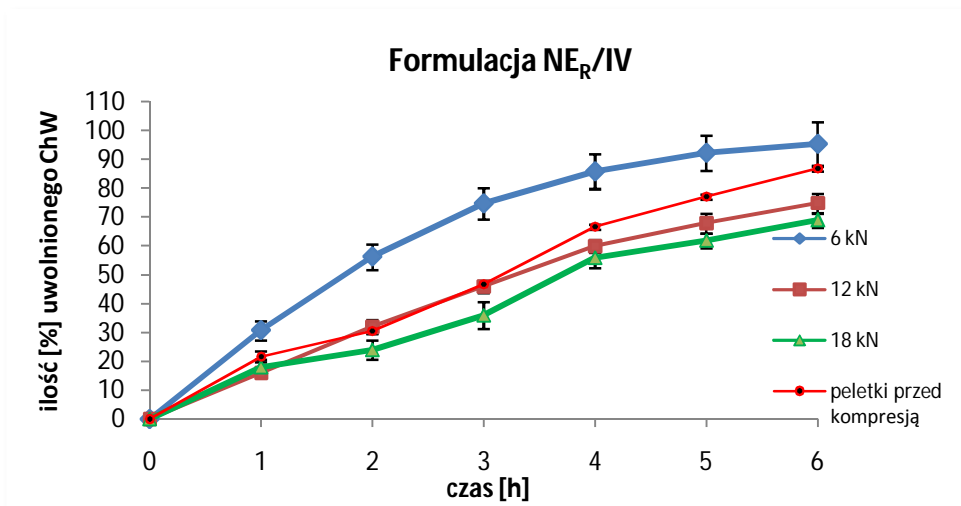
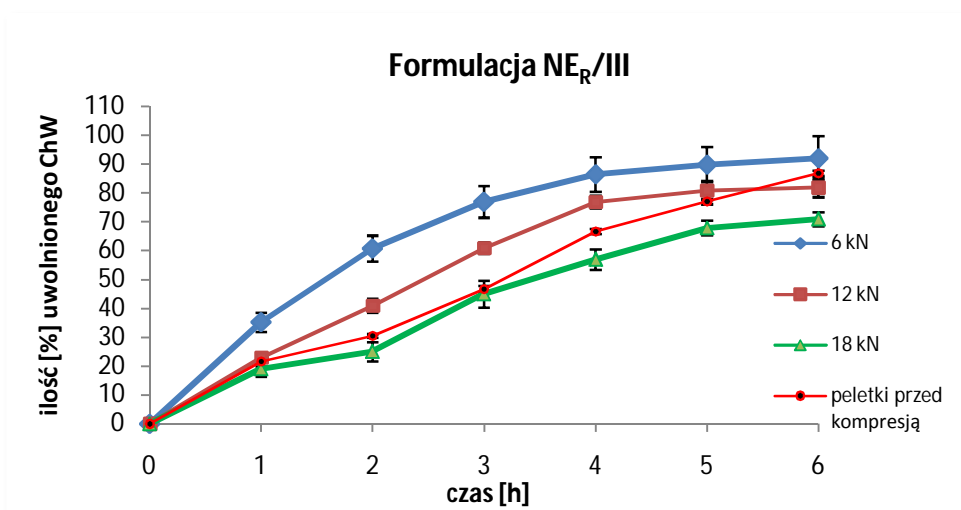
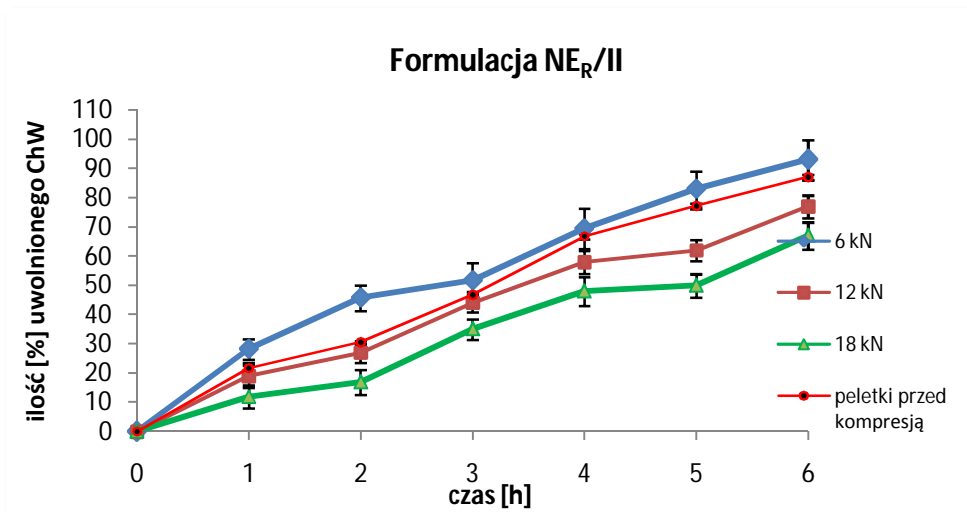
Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
↑ NE <sub>R</sub>	I/6		546,3 ± 15,8	63,1 ± 1,4	105,2	1,6
	I/12	41,8 ± 3,1	548,8 ± 11,1	91,8 ± 2,5	191,3	0,6
	I/18		551,8 ± 13,5	120,6 ± 3,2	251,3	0,8
	II/6		548,8 ± 11,0	71,3 ± 5,6	118,8	1,6
	II/12	40,6 ± 1,1	543,5 ± 11,3	81,2 ± 7,3	169,2	0,8
	II/18		544,1 ± 13,8	93,6 ± 2,3	195,0	0,1
	III/6		548,1 ± 11,5	127,2 ± 8,4	212,0	3,5
	III/12	41,1 ± 1,1	561,3 ± 10,3	222,8 ± 7,2	464,2	0,8
	III/18		548,1 ± 13,6	268,8 ± 5,8	560,0	0,1
	IV/6		558,8 ± 12,6	102,3 ± 6,2	170,5	0,1
	IV/12	38,6 ± 3,1	546,0 ± 6,5	210,7 ± 8,3	439,0	0,3
IV/18		539,6 ± 13,8	256,8 ± 8,1	535,0	0,1	
V/6		553,3 ± 10,3	56,8 ± 4,5	94,7	1,8	
V/12	38,9 ± 1,1	547,5 ± 13,3	81,9 ± 3,5	170,6	1,3	
V/18		551,3 ± 13,5	92,8 ± 5,3	193,3	0,6	
VI/6		561,3 ± 13,6	67,9 ± 6,3	113,2	1,0	
VI/12	38,8 ± 1,1	548,3 ± 13,6	126,9 ± 8,6	264,4	0,8	
VI/18		553,5 ± 13,8	139,4 ± 5,7	290,4	0,1	
VII/6		548,8 ± 15,6	101,5 ± 5,3	169,2	0,5	
VII/12	41,1 ± 0,3	565,3 ± 16,3	148,9 ± 4,7	310,2	0,3	
VII/18		546,0 ± 13,3	172,9 ± 7,4	360,2	0,0	
VIII/6		556,1 ± 10,8	126,9 ± 8,3	211,5	0,3	
VIII/12	38,1 ± 0,1	546,3 ± 14,1	276,2 ± 4,6	575,4	0,1	
VIII/18		553,1 ± 11,1	297,2 ± 4,3	619,2	0,1	
IX/6		554,1 ± 13,8	62,8 ± 6,3	104,7	0,6	
IX/12	41,3 ± 0,3	553,8 ± 15,1	67,2 ± 4,5	140,0	0,1	
IX/18		534,3 ± 15,5	81,3 ± 8,2	169,4	0,1	
X/6		545,0 ± 11,3	46,8 ± 4,9	78,0	1,6	
X/12	39,1 ± 0,1	546,3 ± 11,3	72,9 ± 2,8	151,9	0,5	
X/18		558,7 ± 12,3	110,1 ± 4,1	229,4	0,3	
XI/6		565,5 ± 15,6	22,9 ± 6,3	38,2	1,8	
XI/12	38,5 ± 1,3	551,6 ± 16,5	32,8 ± 5,8	68,3	1,3	
XI/18		561,5 ± 15,8	49,2 ± 4,8	102,5	0,1	

Tab. 17 cd. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z Eudragitu NE otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej.

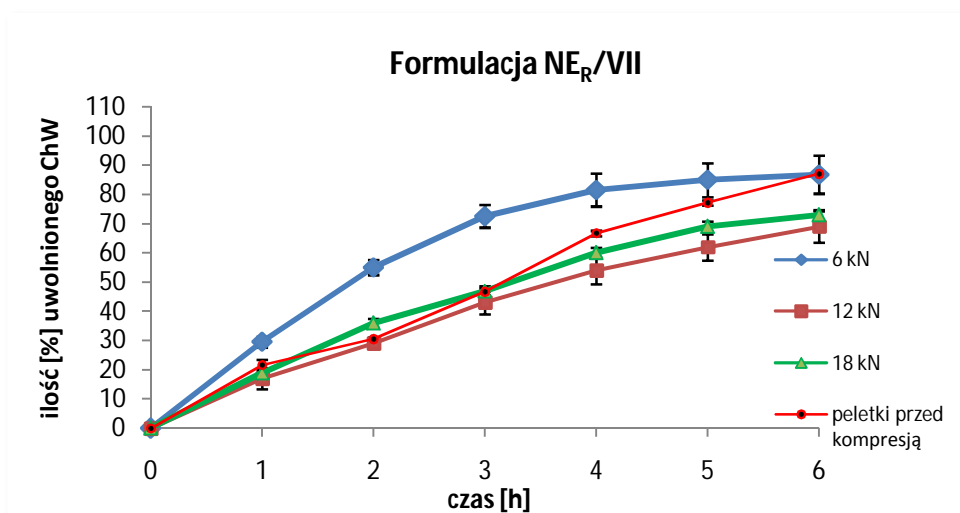
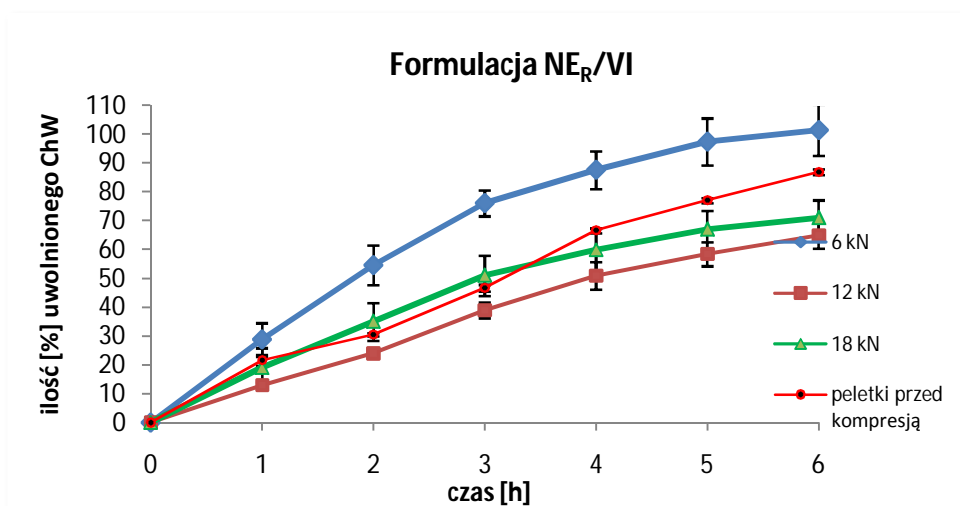
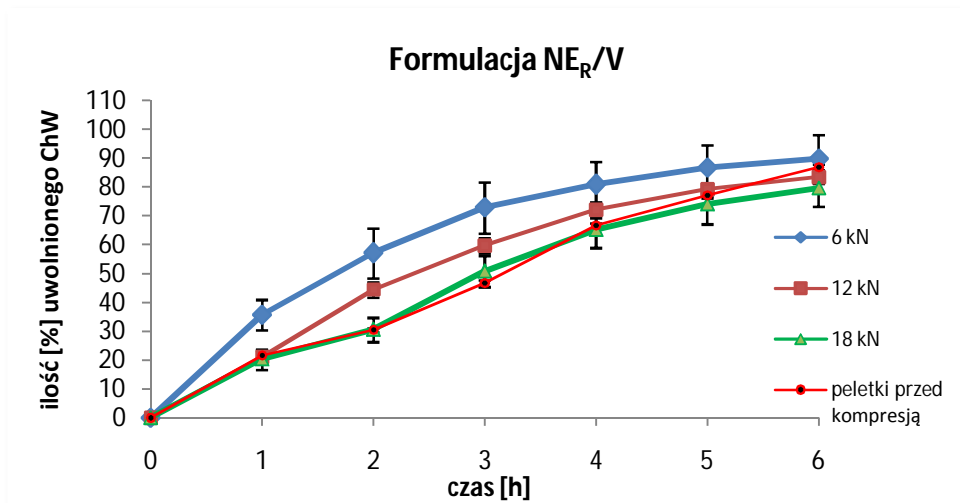
Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
NE <sub>R</sub>	XII/6		557,1 ± 11,3	40,4 ± 6,5	67,3	1,0
	XII/12	38,6 ± 0,1	562,1 ± 11,8	72,6 ± 7,4	151,3	0,3
	XII/18		552,1 ± 11,6	92,9 ± 5,4	193,5	0,1
	XIII/6		556,8 ± 16,1	36,1 ± 6,8	60,2	0,8
	XIII/12	39,6 ± 0,8	544,3 ± 13,1	81,8 ± 5,6	170,4	0,3
	XIII/18		556,6 ± 15,1	111,7 ± 7,2	232,7	0,1
	XIV/6		551,5 ± 13,8	67,8 ± 4,3	113,0	0,6
	XIV/12	38,6 ± 0,6	558,7 ± 12,9	161,58 ± 3,6	336,6	0,1
	XIV/18		561,5 ± 14,3	262,1 ± 5,4	546,0	0,1
	XV/6		540,3 ± 14,3	50,8 ± 7,3	84,7	0,3
	XV/12	41,6 ± 1,1	546,3 ± 13,6	116,51 ± 2,4	242,7	0,1
	XV/18		558,6 ± 13,4	168,18 ± 5,3	350,4	0,1
	XVI/6		551,4 ± 14,9	62,2 ± 6,1	103,7	0,5
	XVI/12	38,8 ± 1,1	541,2 ± 12,1	193,24 ± 5,7	402,6	0,1
	XVI/18		558,6 ± 13,6	274,2 ± 4,8	571,3	0,1



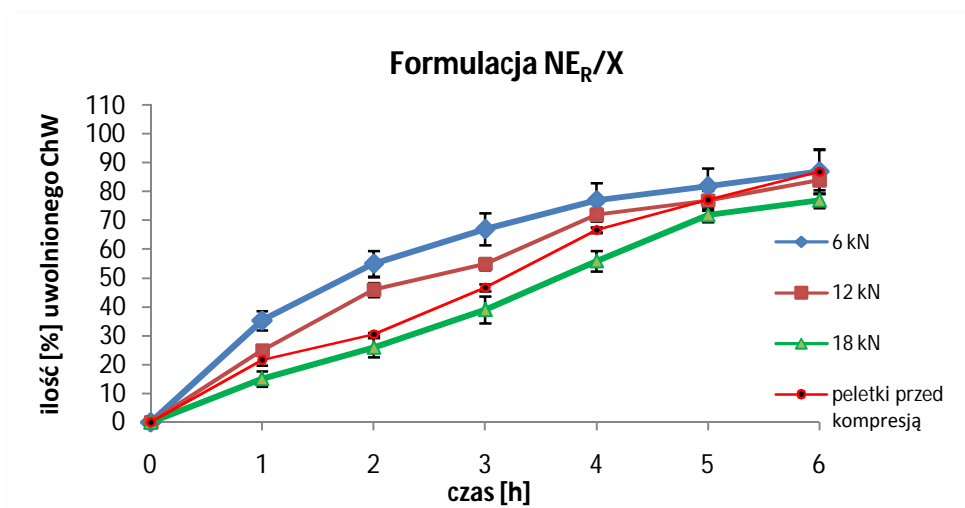
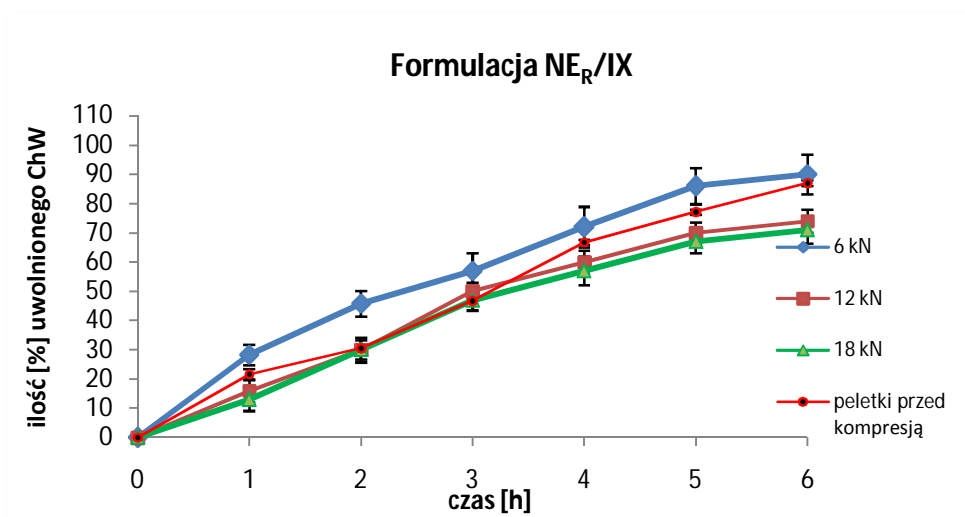
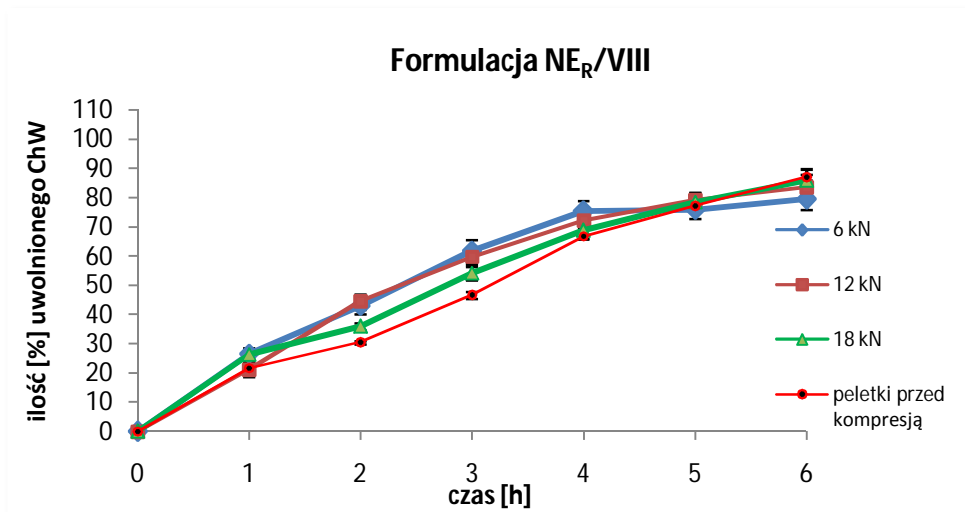
Ryc. 37. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formulacja I.



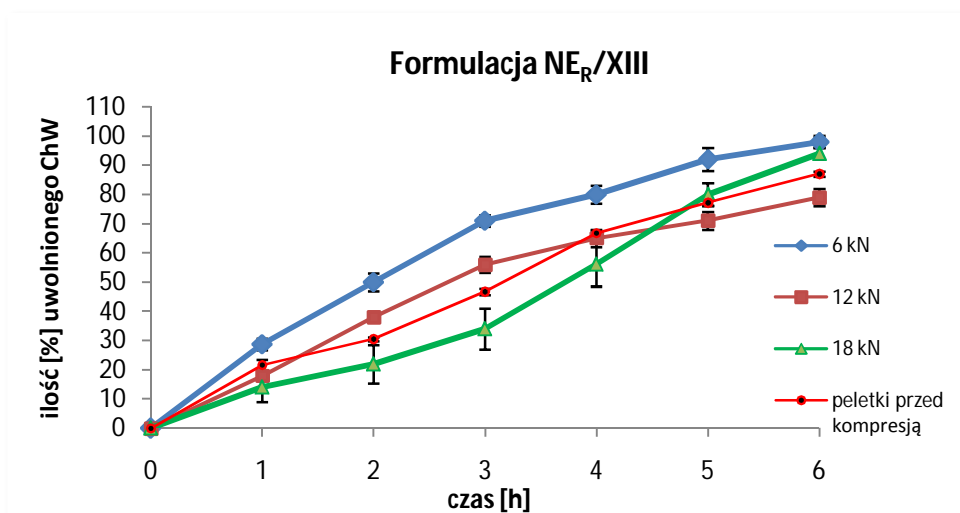
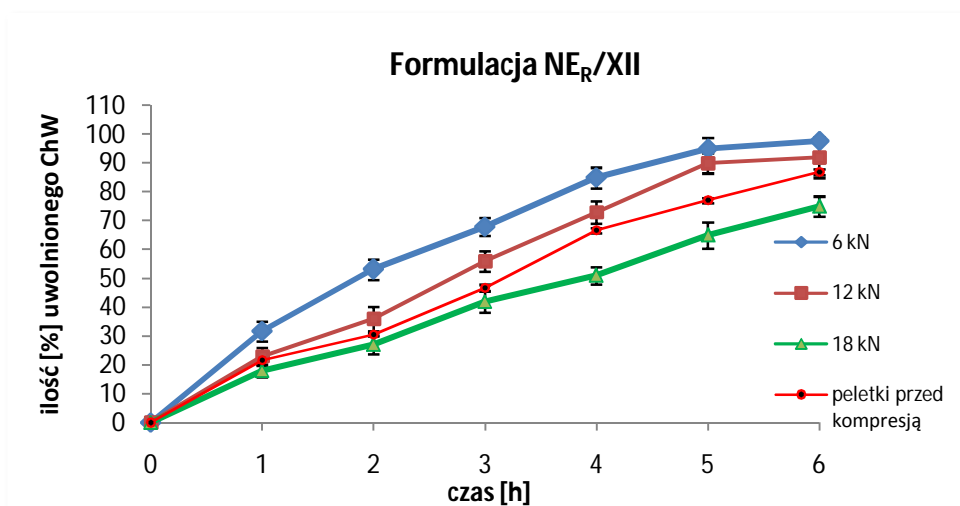
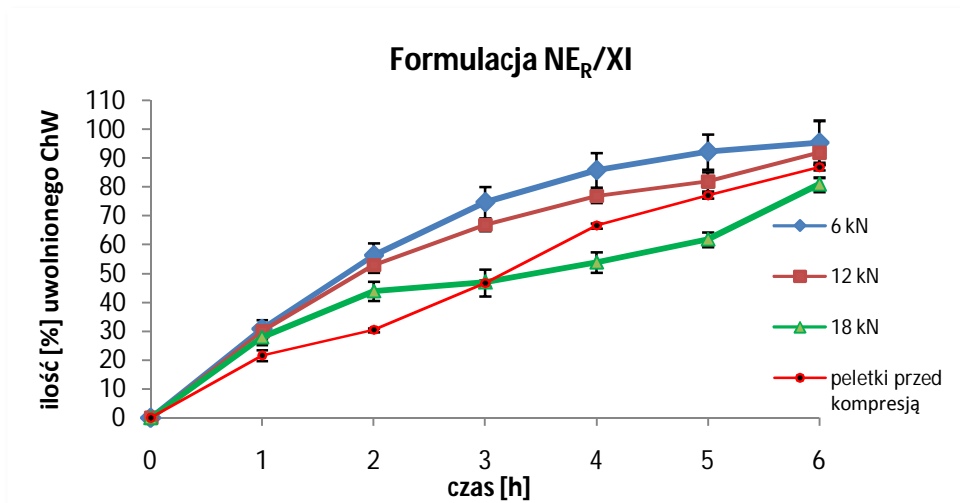
Ryc. 38. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja II – IV.



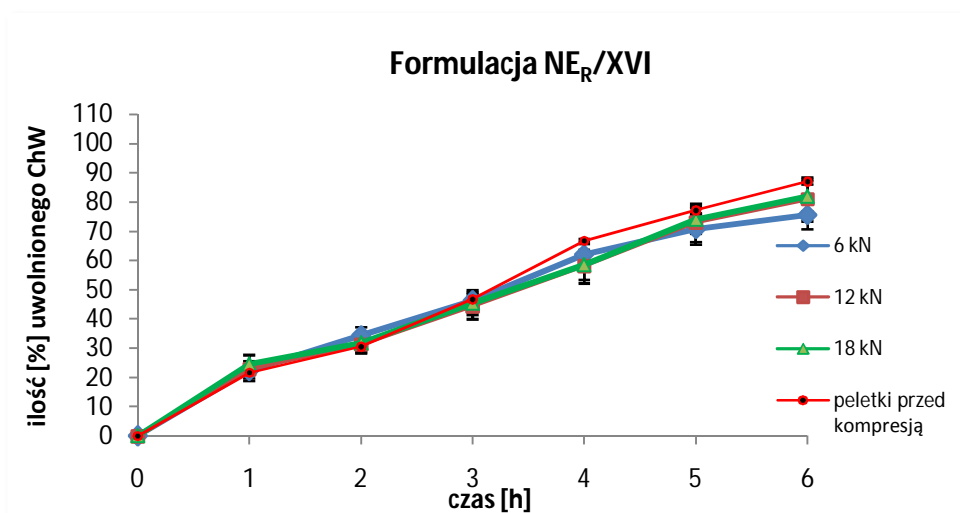
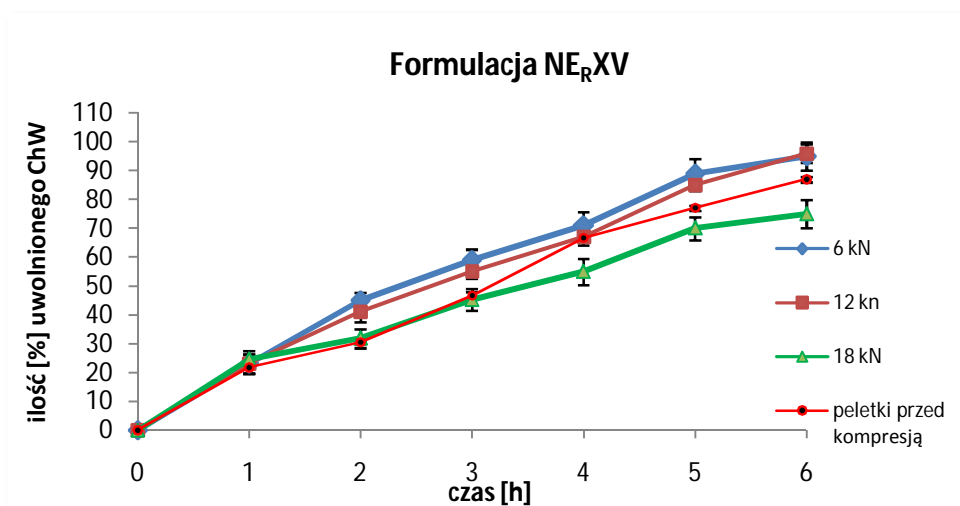
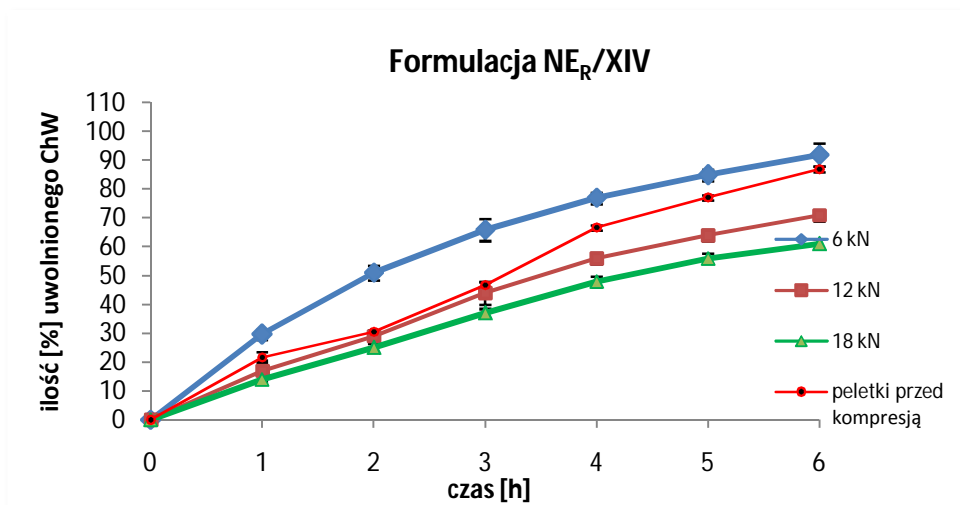
Ryc. 39. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja V – VII.



Ryc. 40. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja VIII – X.



Ryc. 41. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formułacja XI – XIII.



Ryc. 42. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja XIV – XVI.

### Tabletki z peletkami z otoczką z etylocelulozy

Zastosowane oznaczenia formulacji tabletek:

$E_R/I$  – XVI,

gdzie:

E – otoczką z etylocelulozy

$R$  – tabletkarka rotacyjna

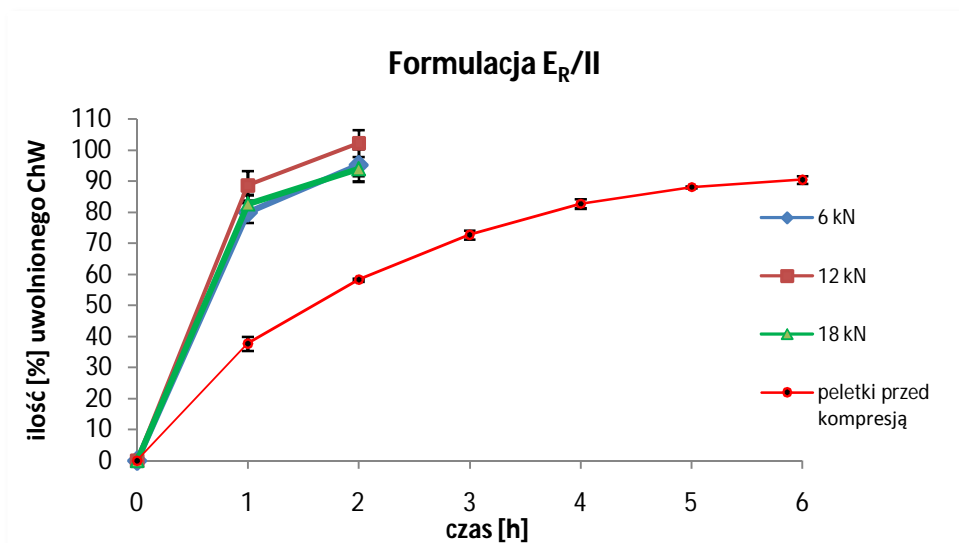
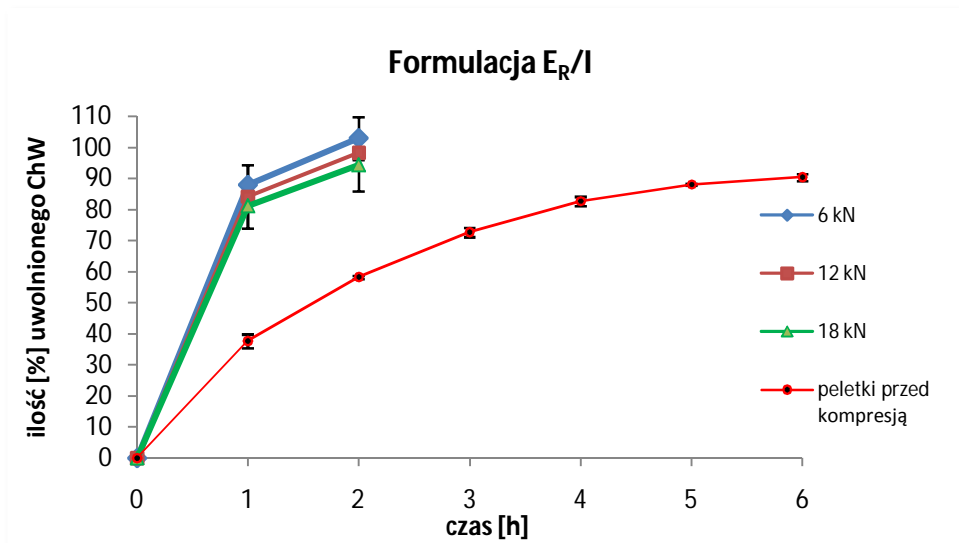
I–XVI – formulacja tabletek z peletkami

Tab. 18. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z etylocelulozy otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej.

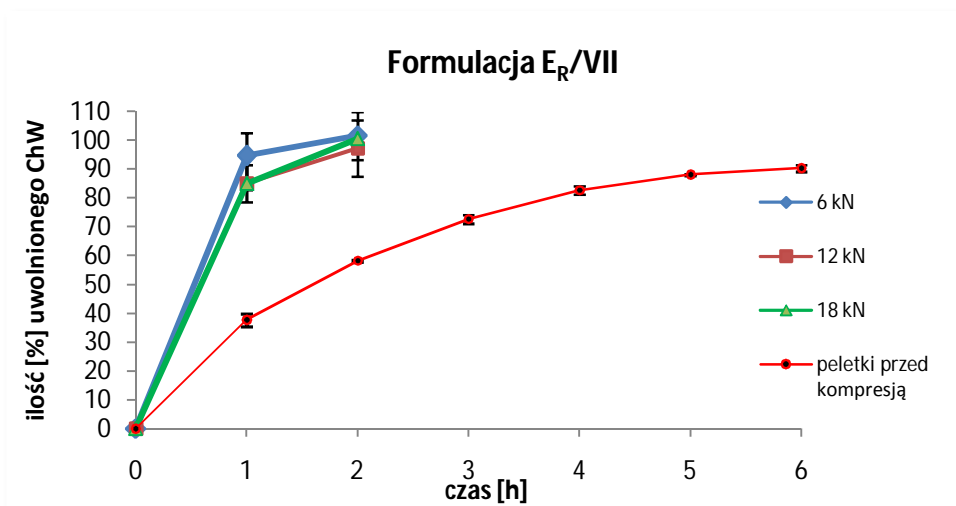
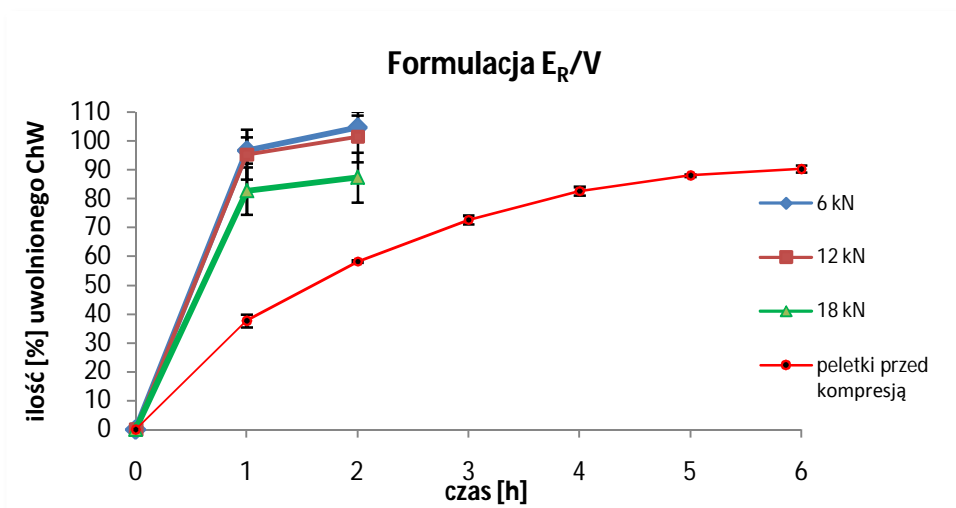
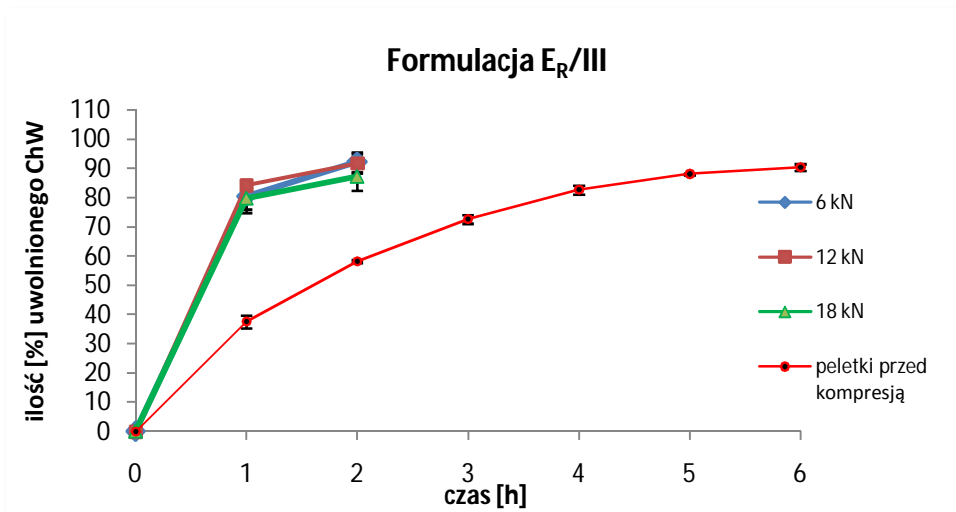
Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
↑	I/6	556,1 ± 6,8	16,3 ± 5,0	15,1	-*	
	I/12	40,1 ± 0,6	551,8 ± 18,6	25,8 ± 6,8	3,1	
	I/18		551,1 ± 11,6	36,6 ± 8,1	61,5	0,5
	II/6		541,5 ± 10,3	16,8 ± 5,6	30,1	-*
	II/12	43,1 ± 0,1	536,4 ± 8,8	26,6 ± 6,1	43,8	-*
	II/18		546,6 ± 11,5	51,6 ± 6,5	61,1	3,1
	III/6		536,5 ± 10,6	19,1 ± 3,1	16,0	-*
	III/12	41,1 ± 0,3	543,3 ± 11,8	29,6 ± 8,1	85,8	10,1
	III/18		541,6 ± 13,1	53,8 ± 6,1	61,8	0,1
$E_R$	V/6		543,1 ± 11,8	13,1 ± 3,5	10,8	-*
	V/12	43,1 ± 0,8	551,5 ± 11,1	35,5 ± 6,8	56,6	1,1
	V/18		551,6 ± 11,1	56,1 ± 6,3	68,5	0,6
	VII/6		550,6 ± 18,3	16,1 ± 5,6	36,1	1,6
	VII/12	38,8 ± 0,3	548,8 ± 18,5	51,1 ± 15,1	81,5	0,9
	VII/18		546,8 ± 16,8	88,8 ± 8,1	115,8	0,5
	VIII/6		541,1 ± 11,1	15,8 ± 8,3	36,8	-*
	VIII/12	38,7 ± 0,6	546,6 ± 11,0	63,6 ± 15,5	155,6	0,1
	VIII/18		541,3 ± 13,5	113,5 ± 6,6	106,1	0,1
↓	XVI/6		551,1 ± 11,6	80,8 ± 11,8	111,6	0,1
	XVI/12	41,6 ± 0,1	546,8 ± 11,1	118,3 ± 11,0	108,1	0,1
	XVI/18		546,8 ± 11,1	118,6 ± 6,6	110,8	0,1

\* tabletki uległy całkowitemu pokruszeniu

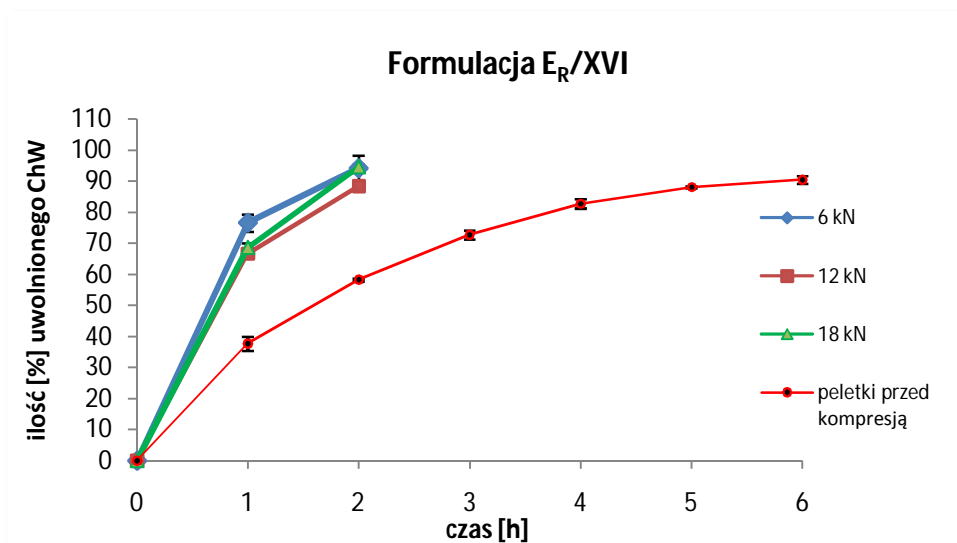
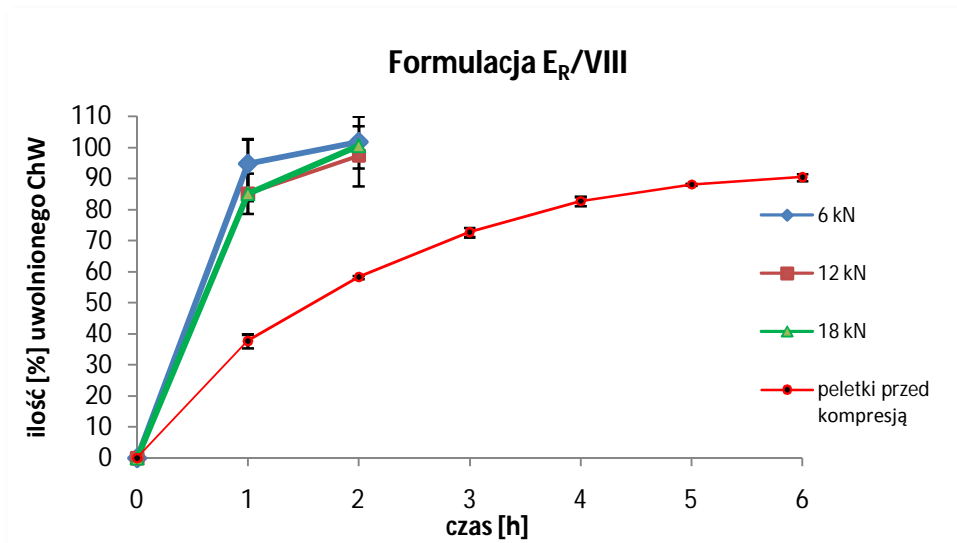




Ryc. 43. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formulacja I, II.



Ryc. 44. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja III, V, VII.



Ryc. 45. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formulacja VIII, XVI.

### Tabletki z peletkami z otoczką z szelaku

Zastosowane oznaczenia formulacji tabletek:

S<sub>R</sub>/I – XVI,

gdzie:

S – otoczką z szelaku,

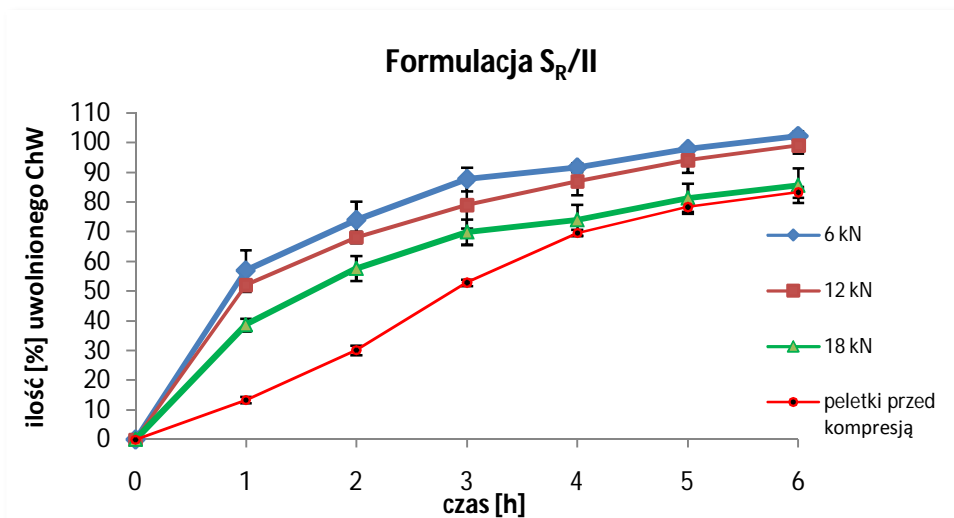
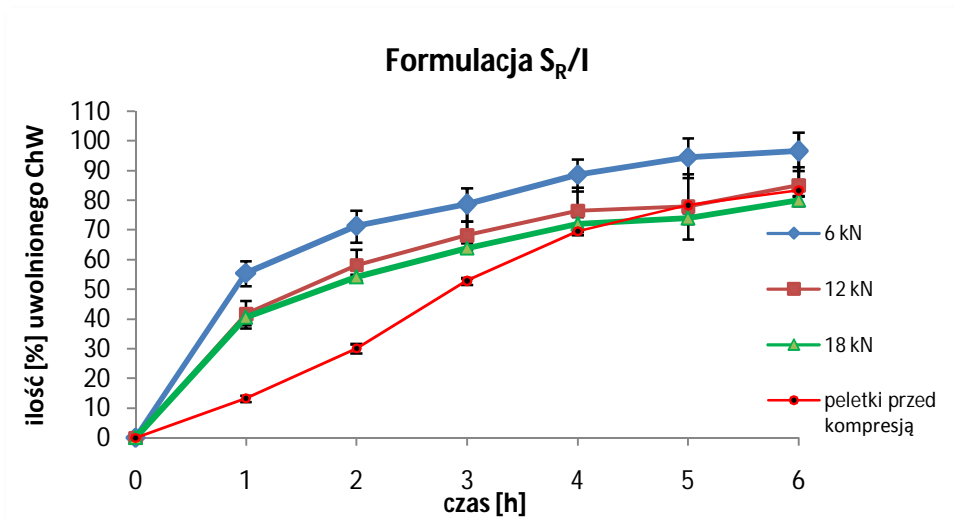
R – tabletkarka rotacyjna,

I–XVI – formulacja tabletek z peletkami.

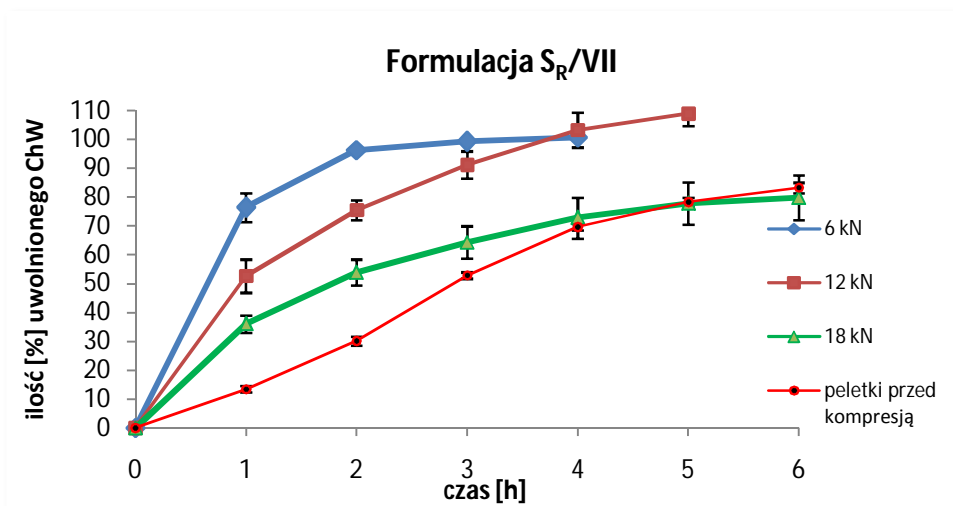
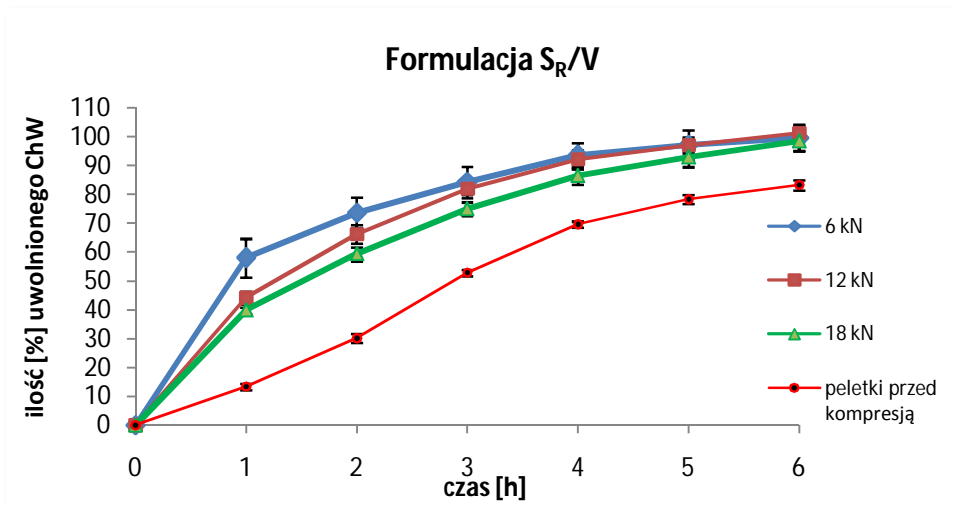
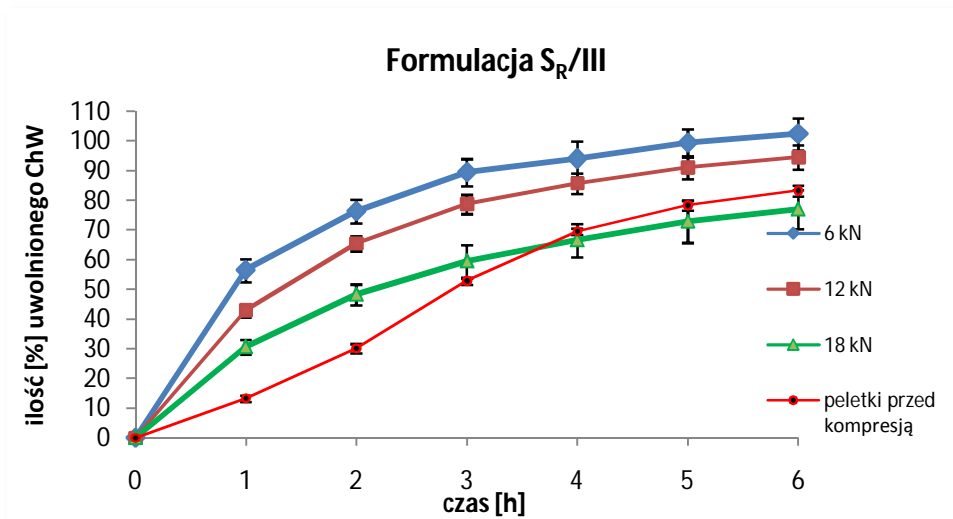
Tab. 19. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z szelaku otrzymanych przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej.

Formulacja/ siła nacisku [kN]	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]	
↑	I/6	545,3 ± 11,6	14,1 ± 1,6	20,5	-*	
	I/12	40,6 ± 0,3	556,1 ± 13,3	44,8 ± 1,6	71,1	0,15
	I/18		555,6 ± 11,6	65,8 ± 13,6	109,3	0,06
	II/6		550,8 ± 10,6	21,1 ± 3,0	31,6	-*
	II/12	41,6 ± 0,1	556,8 ± 11,6	46,6 ± 8,8	78,8	0,35
	II/18		551,8 ± 10,6	75,6 ± 15,6	119,3	0,06
	III/6		548,0 ± 10,1	23,1 ± 1,8	34,6	-*
	III/12	40,8 ± 0,8	551,1 ± 10,3	52,6 ± 8,6	84,1	0
	III/18		541,0 ± 13,1	86,8 ± 6,6	148,3	0
S <sub>R</sub>	V/6		563,1 ± 6,1	12,8 ± 3,3	18,6	-*
	V/12	40,6 ± 0,1	556,6 ± 8,8	28,0 ± 1,6	41,8	-*
	V/18		561,1 ± 13,5	59,1 ± 8,1	98,1	0,06
	VII/6		550,1 ± 11,6	48,8 ± 15,6	72,0	1,16
	VII/12	42,6 ± 0,3	558,0 ± 11,1	84,5 ± 15,1	133,1	0
	VII/18		555,8 ± 11,3	112,6 ± 18,0	186,6	0,06
	VIII/6		551,6 ± 13,5	32,0 ± 3,8	47,1	1,18
	VIII/12	41,4 ± 0,8	553,1 ± 11,5	92,1 ± 11,8	148,5	0
	VIII/18		545,5 ± 8,8	127,1 ± 18,5	213,1	0
↓	XVI/6		561,6 ± 10,1	60,1 ± 1,3	90,9	0,06
	XVI/12	38,6 ± 0,5	551,8 ± 11,1	97,5 ± 6,8	158,3	0
	XVI/18		548,8 ± 13,6	68,1 ± 8,6	161,1	0

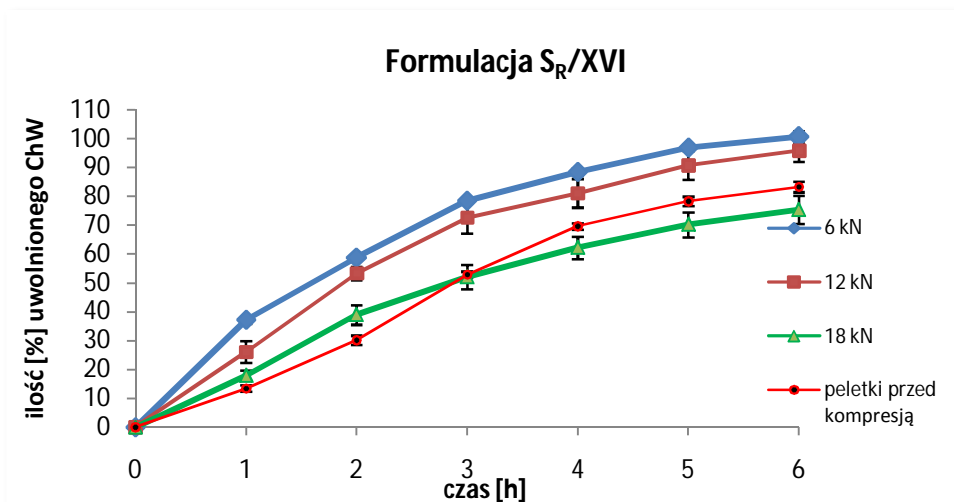
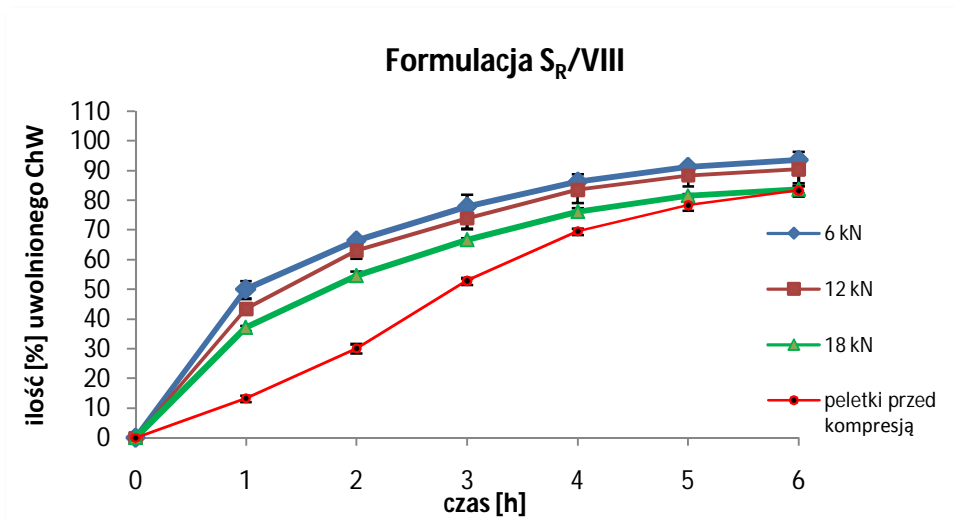
\* tabletki uległy całkowitemu pokruszeniu



Ryc. 46. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja I, II.



Ryc. 47. Szybkość uwalniania chlorowodoru werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja III, V, VII.

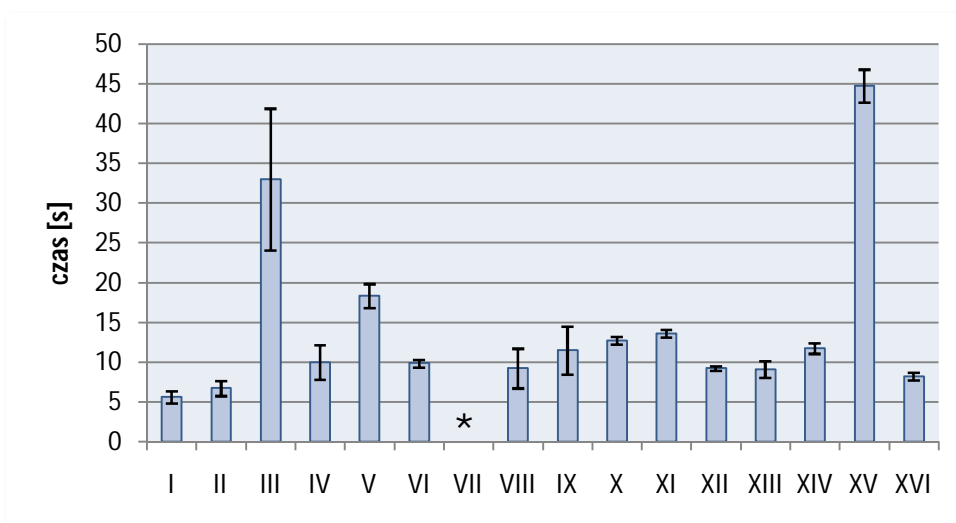


Ryc. 48. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z peletek flotacyjnych przed kompresją i tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6, 12 i 18 kN, formuacja VIII, XVI.

## 8. Właściwości mas tabletkowych

### 8.1. Określanie zsypywalności mas tabletkowych

Do badania zsypywalności zastosowano aparat do badania parametrów proszków i granulatów Erweka GLT. Wykorzystano lej o poj. 200 ml i średnicy dyszy wylotowej 1,0 cm. Badanie polegało na oznaczeniu czasu zsypywania się 50 g proszku każdej z szesnastu mas tabletkowych. Pomiaru czasu dokonywano się przy użyciu stopera sprzężonego z fotokomórką. Każdą próbkę badano 6-krotnie, następnie obliczano średnią i odchylenie standardowe. Uzyskane wyniki przedstawiono na ryc. 49.



\* brak zsypywania, zawieszanie się proszków w leju

Ryc. 49. Czas zsypywania się mas tabletkowych I-XVI.

### 8.2. Określanie prasowalności mas tabletkowych

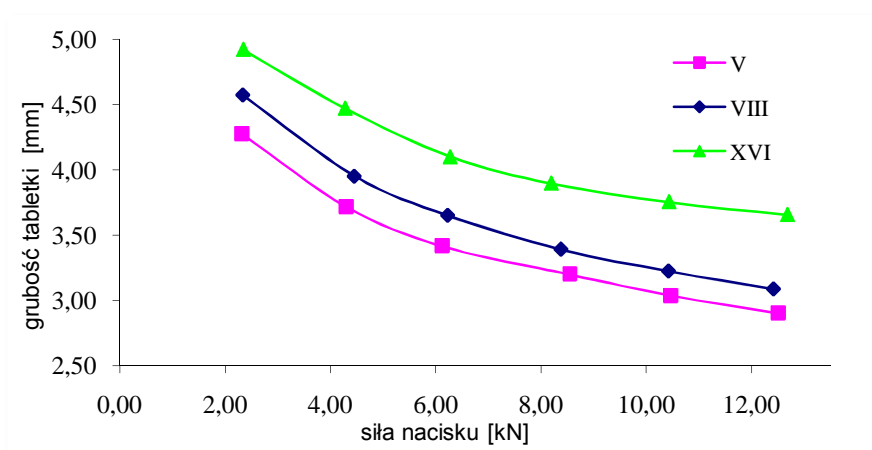
Do badania użyto tabletkarkę uderzeniową typu Korsch EKO, która przystosowana do pomiaru przesunięcia stempla górnego. Przesunięcie stempla górnego odczytywano za pomocą odpowiednio zamocowanej suwmiarki elektronicznej o dokładności 0,01 mm. Matrycę zasypywano ręcznie, następnie prasowano tabletkę używając stopniowo wzrastającej siły nacisku do 12 kN. Podczas prasowania rejestrowano wartość przesunięcia stempla górnego przy odpowiednio ok. 2, 4, 6, 8, 10 i 12 kN siły nacisku. Następnie dla



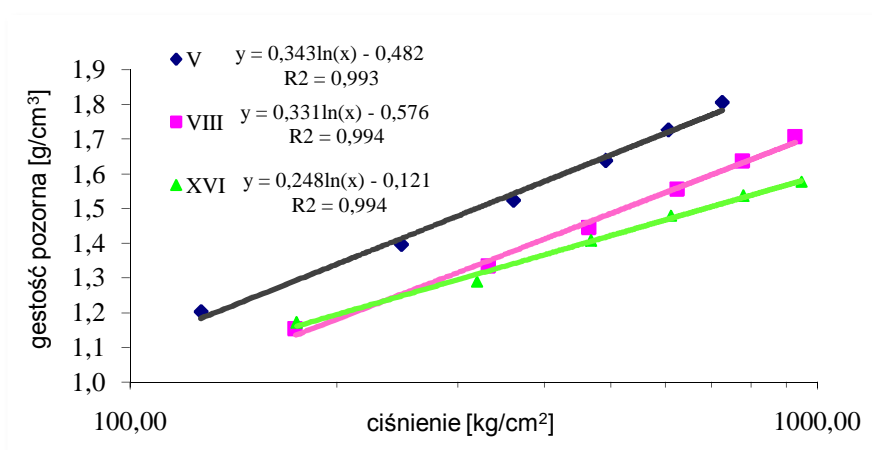
odpowiednich wartości prasowania [kN] obliczano grubość [mm], gęstość pozorną tabletki [g/cm<sup>3</sup>] oraz przyłożone ciśnienie [kg/cm<sup>2</sup>].

Do badania prasowalności wytypowano trzy formułacje mas tabletkowych V, VIII oraz XVI, tabela 13.

Z obliczonych parametrów wyznaczono dwie zależności: pomiędzy grubością tabletki [mm] a siłą nacisku stempla górnego [kN] oraz pomiędzy gęstością pozorną tabletki [g/cm<sup>3</sup>] a logarytmem przyłożonego ciśnienia [kg/cm<sup>2</sup>]. Otrzymane zależności przedstawiono na ryc. 50 i 51.



Ryc. 50. Zależność grubości tabletki [mm] od siły nacisku [kN] dla mas tabletkowych V, VIII i XVI.



Ryc. 51. Zależność gęstości pozornej tabletki [g/cm<sup>3</sup>] od logarytmu przyłożonego ciśnienia [kg/cm<sup>2</sup>] dla mas tabletkowych V, VIII i XVI, z równaniami regresji.

## 9. Tabletkowanie peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu w warunkach przemysłowych

Na podstawie wszystkich przeprowadzonych doświadczeń w warunkach laboratoryjnych stwierdzono, że założony cel pracy najbardziej spełniają peletki flotacyjne z otoczką z Eudragitu NE w masie tabletkowej XVI. Dlatego też w kolejnym etapie postanowiono wykonać tabletkowanie tego układu w warunkach zakładu farmaceutycznego i ocenić możliwość przeniesienia opracowanej technologii do przemysłu.

Tabletkowanie przeprowadzono w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim. Proces tabletkowania przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej Korsch XL 200 przebiegał zgodnie z zakładowymi procedurami w warunkach *current Good Manufacturing Practice* (cGMP). Procedury zakładowe dotyczyły wszystkich etapów wytwarzania.

Składniki masy tabletkowej odważono i umieszczono w komorze mieszalnika Tumbler-Zanchetta Canguro model J50 o poj. 50 l, którą następnie przetransportowano do pomieszczenia mieszania. Do tabletkowania użyto 6,0 kg masy tabletkowej formułacji XVI z peletkami powlekanymi Eudragitem NE, tabela 20.

Tab. 20. Skład masy tabletkowej i pojedynczej tabletki w doświadczeniu w ZF Polpharma S.A.

Substancja	Masa tabletkowa [g]	Skład jednej tabletki [mg]
Peletki flotacyjne z ChW	2580,0	236,50*
Avicel PH 102	762,0	69,85
Makrogol 6000	2058,0	188,65
Kollidon CL	570,0	52,25
Stearynian magnezu	30,0	2,75
Suma	6000,0	550,00

\*Dawka chlorowodorku werapamilu – 40 mg

Składniki masy tabletkowej bez substancji poślizgowej poddano mieszaniu przez 10 min, a po dodaniu stearynianu magnezu kolejne 5 min. Następnie masę tabletkową przetransportowano do pomieszczenia tabletkowania i poddano kompresji. Zastosowana

komora mieszalnika została połączona hermetycznie z lejem nasypowym tabletkarki Korsch XL 200. Podczas tabletkowania zastosowano parametry pracy przedstawione w tabeli 21.

Tab. 21. Parametry tabletkowania w warunkach ZF Polpharma S.A. przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej Korsch XL 200.

Parametr	Seria					
	P I	P II	P III	P IV	P V	P VI
Ilość stempli	10					
Nacisk wstępny [kN]	0,5					
Nacisk główny [kN]	8	8	12	18	35	45
Obroty rotora [obr./min]	20	40*		20		
Obroty podajnika [obr./min]	35					
Głębokość zasypu [mm]	14					
Głębokość dozowania [mm]	5,8					
Ustawienie rolek nacisku głównego [mm]	2,30 / 3,67	2,30 / 3,67	2,12 / 3,67	1,90 / 3,67	1,50 / 3,67	1,35 / 3,67
Ustawienie rolek nacisku wstępnego [mm]	2,32 / 3,80					
Zakładana masa tabletki [mg]	550,0					

\* warunki odpowiadające 60 obr./min przy 20 stemplach

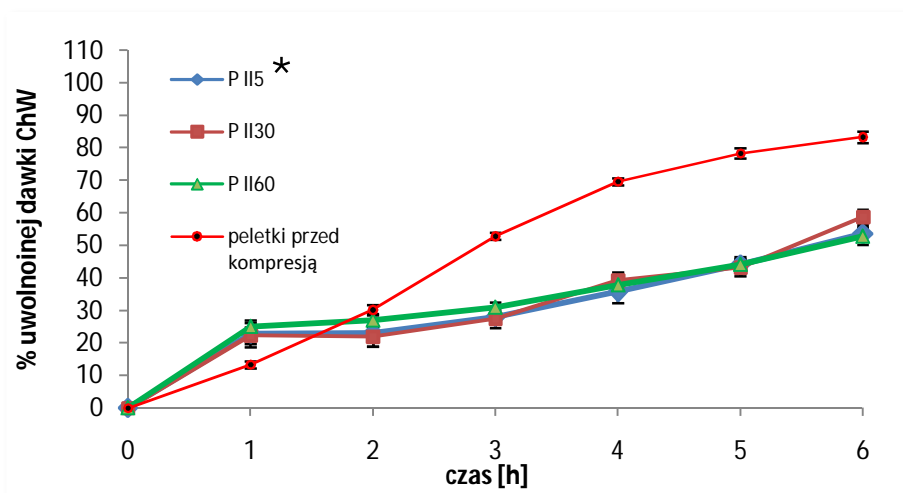
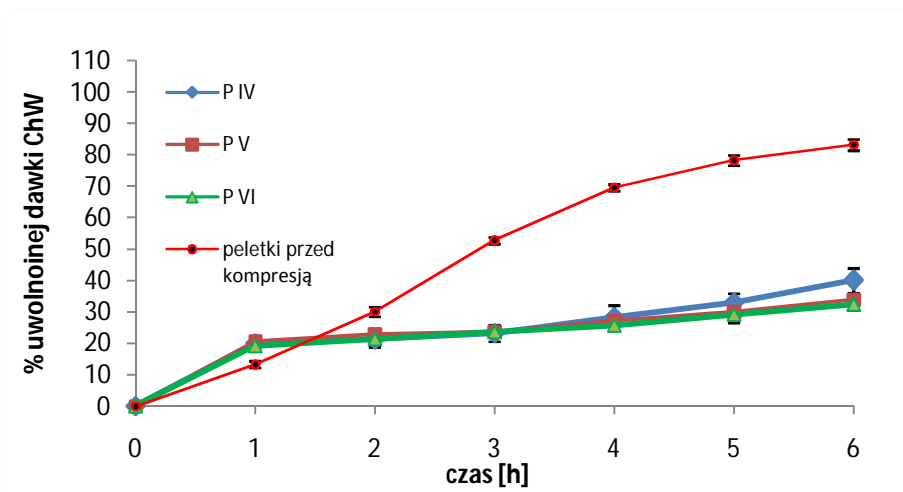
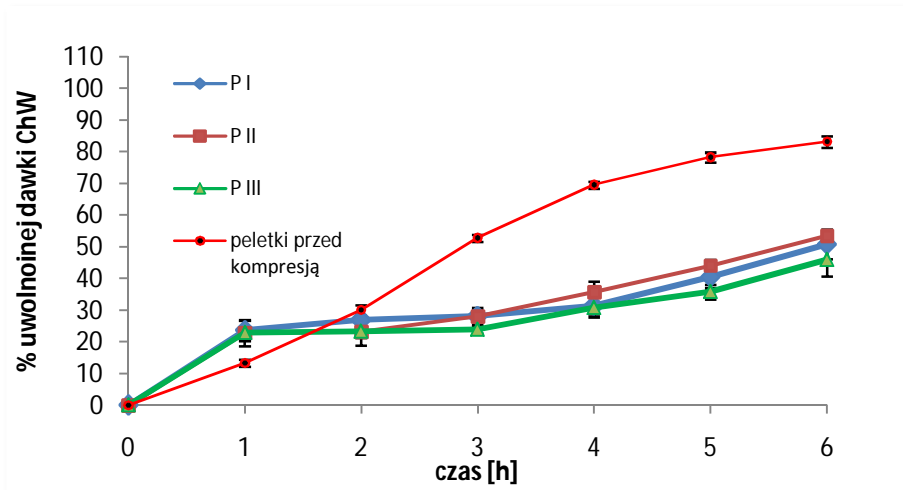
Tabletkowanie serii P II trwało 60 min. Do badań pobrano próbki tabletek w 5 min tabletkowania (P II<sub>5</sub>) następnie po czasie 30 min (P II<sub>30</sub>) i 60 min (P II<sub>60</sub>).

Tabletki wszystkich formulacji zostały poddane ocenie wyglądu zewnętrznego, badaniom zawartości ChW, jednolitości masy, odporności mechanicznej na zgniatanie – twardości oraz ścieralności metodami wg p. 2.5.1.–2.5.5. Uzyskane wyniki dla poszczególnych serii przedstawiono w tabeli 22.

Badanie dostępności farmaceutycznej ChW z poszczególnych serii tabletkowanych peletek przeprowadzono wg p. 2.5.6. Wyniki badań przedstawiono na ryc. 52. Dla porównania na każdej rycinie przedstawiono również profil uwalniania ChW z peletek flotacyjnych przed kompresją.

Tab. 22. Właściwości fizyczne tabletek z peletkami flotacyjnymi z chlorowodorkiem werapamilu z otoczką z Eudragitu NE otrzymanych w warunkach ZF Polpharma S.A. przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej.

Seria	Zawartość ChW [mg] ± SD; n=3	Średnia masa [mg] ± SD; n=10	Twardość [N] ± SD; n=10	Współczynnik twardości [10 <sup>4</sup> N/m <sup>2</sup> ]	Ścieralność [%]
P I	42,4 ± 3,1	555,0 ± 6,6	79,8 ± 3,6	133,0	0,1
P II	38,6 ± 4,2	557,4 ± 7,2	80,0 ± 4,1	133,3	0,1
P III	41,3 ± 2,8	561,5 ± 6,2	111,9 ± 3,4	186,5	0
P IV	43,1 ± 7,1	554,7 ± 8,2	129,4 ± 6,1	215,7	0
P V	38,8 ± 2,8	557,1 ± 7,4	126,8 ± 4,5	211,3	0
P VI	38,5 ± 4,6	561,3 ± 4,5	128,5 ± 3,7	214,2	0
P II <sub>5</sub>	39,3 ± 2,4	561,5 ± 6,5	77,1 ± 3,5	128,5	0,1
P II <sub>30</sub>	41,7 ± 1,2	551,0 ± 4,2	84,2 ± 2,3	140,3	0,1
P II <sub>60</sub>	42,6 ± 3,4	557,2 ± 5,7	81,2 ± 3,9	135,3	0,1



\*  
tabletki serii P II<sub>5</sub>, P II<sub>30</sub> i P II<sub>60</sub> pobrane po czasie 5, 30 i 60 min.

Ryc. 52. Szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu z serii P I – P VI formułacji XVI tabletkowanych w warunkach ZF Polpharma S.A. oraz z peletek przed kompresją.

## IV. OMÓWIENIE I Dyskusja Wyników

Peletki są granulatem o sferycznym kształcie, średnicy od ok. 0,2 do 2 mm i wąskim rozkładzie wielkości. Składają się z rdzenia i polimerowej otoczki. Stanowią najczęściej wypełnienie wielozbiornikowej, wielokompartimentowej postaci leku [54,55]. Mogą być umieszczane w twardych kapsułkach żelatynowych lub, w nowoczesnych technologiach, tabletkowane po dodaniu określonych substancji pomocniczych [58,59].

Peletki mają wiele zalet typowych dla wielokompartimentowych postaci leku [51,89]. W porównaniu do tabletek, ich czas przejścia przez przewód pokarmowy, a zwłaszcza czas przebywania w żołądku, jest w mniejszym stopniu zależny od przyjmowania pokarmów. Małe kuliste granulaty mogą przejść nawet przez zamknięty odźwiernik, co prowadzi do mniejszej zmienności osobniczej. Miejscowe stężenie substancji leczniczej jest stosunkowo małe, ponieważ peletki po połyknięciu są rozmieszczone równomiernie. Stąd też mniejsze jest prawdopodobieństwo uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego.

W celu osiągnięcia modyfikowanego profilu uwalniania substancji leczniczej peletki są powlekane otoczkami o różnej grubości i rozpuszczalności w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. Peletki zawierające różne substancje lecznicze mogą być w kapsułkach umieszczane razem bez ryzyka interakcji podczas produkcji i przechowywania. Peletki z otoczką spowalniającą uwalnianie wykazują też mniejsze prawdopodobieństwo szybkiego uwolnienia całej dawki, np. przez rozgryzienie, niż powlekane tabletki.

Tabletkowanie peletek jest doskonalszą metodą od umieszczania ich w kapsułkach żelatynowych i stanowi wyzwanie nowoczesnej technologii postaci leku [70,76]. Obecnie na rynku dostępnych jest zaledwie kilka tego rodzaju produktów, np. *Betaloc ZOK (Zero Order Kinetic)* z bursztynianem metoprololu i *Losec MUPS (Multiple Unit Pellet System)* zawierający omeprazol.

W założeniu tej technologii tabletki powinny ulegać w środowisku przewodu pokarmowego szybkiemu rozpadowi do pojedynczych peletek. Jednak najbardziej istotne jest, aby profil uwalniania substancji leczniczej nie zmienił się po oddziaływaniu sił kompresji [76,90].

Polimerowa otoczka peletek powinna być na tyle elastyczna, aby wytrzymać siłę nacisku stempli. Może ulec odkształceniu, ale nie powinna pękać, gdyż wiąże się to z natychmiastowym uwolnieniem większej dawki [61,76].

Werapamil jest substancją leczniczą o działaniu hipotensyjnym należącym do grupy antagonistów kanału wapniowego (blokuje tzw. wolny kanał wapniowy). Może wpływać na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i wywierać działanie inotropowe ujemne (działanie antyarytmiczne). Działanie hipotensyjne werapamilu następuje w wyniku rozszerzenia naczyń wieńcowych i obwodowych oraz spadku oporu obwodowego [91-93].

Rozpuszczalność chlorowodoru werapamilu (ChW) w środowisku żołądka jest kilka razy większa niż w jelicie cienkim, co przyczynia się do lepszej absorpcji i zwiększonego stężenia w osoczu krwi [89,94]. Przy stosowanych dawkach dobowych od 120 do 480 mg substancja lecznicza dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, jednak jej biodostępność jest niewielka i wynosi około 20%. Jest to spowodowane efektem pierwszego przejścia, zwłaszcza w wątrobie [86,89].

Znacznie lepszą biodostępność ChW uzyskano z opracowanej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej AMG, kapsułki żelatynowej wypełnionej peletkami flotacyjnymi [89]. Dłuższy czas przebywania peletek flotacyjnych w żołądku uzyskano poprzez wprowadzenie do składu rdzeni wodorowęglanu sodu, który wchodząc w reakcję z kwasem solnym prowadzi do wydzielania pęcherzyków dwutlenku węgla. Pęcherzyki gazu adsorbując się na powierzchni peletek umożliwiają ich swobodną flotację – unoszenie i pływanie [63,89,96,97].

Flotujące postacie leku znajdują również zastosowanie w przypadku leków wykazujących działanie miejscowe w żołądku, charakteryzujących się wąskim oknem absorpcji, ograniczonym do żołądka, a czasami również do górnej części jelita cienkiego [96]. Ponadto postacie o właściwościach flotacyjnych są stosowane w przypadku leków nietrwałych w środowisku jelita cienkiego lub grubego, a także wykazujących małą rozpuszczalność w wysokim pH [96-98].

Wytypowanie ChW do doświadczeń nad tabletkowaniem peletek było więc kontynuacją badań prowadzonych od kilku lat w gdańskiej Katedrze Farmacji Stosowanej [64,86,89,99]. Miało ono również aspekt pewnej oryginalności i nowości, ponieważ dotychczas w piśmiennictwie nie opisano kompresji peletek o właściwościach flotacyjnych.

Realizując założony cel pracy, rdzenie peletek z ChW sporządzono metodą ekstruzji i sferonizacji [41,75]. Efekt flotacji peletek uzyskano poprzez dodatek do składu rdzeni wodorowęglanu sodu. Jako lepiszcze zastosowano 5% roztwór powidonu K-30 o dobrych właściwościach wiążących [100]. Skład masy granulacyjnej przedstawiono w tabeli 1.

Otrzymane rdzenie peletek poddano frakcjonowaniu. Procentowy rozkład poszczególnych frakcji (ryc. 23) świadczy zarówno o optymalnym składzie rdzeni jak i o precyzyjnym dobraniu parametrów procesu ekstruzji i sferonizacji. Wymagało to przeprowadzenia wielu wstępnych prób dotyczących opracowania składu granulatu oraz odpowiednich warunków pracy, zwłaszcza sferonizatora.

Najliczniejsza frakcja 73,69% rdzeni o średnicy 1,0–1,25 mm została poddana ocenie właściwości fizycznych, tabela 2. Rdzenie powyższej frakcji wykazywały dużą odporność mechaniczną na ścieranie (0,2%). Stwierdzono, że peletki o tak niskim, pomimo dodatku metalowych kulek zwiększających tarcie (p. 2.3.6.), parametrze ścieralności nadają się do powlekania metodą fluidyzacyjną. W metodzie tej istnieje bowiem duże prawdopodobieństwo ścierania i kruszenia rdzeni peletek na skutek uderzania o stalowe ściany komory aparatu. Natomiast stosunkowo krótki (ok. 6-7 min) czas rozpadu rdzeni peletek, był spowodowany uwalnianiem się dwutlenku węgla w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu w środowisku 0,1 mol/l roztworu kwasu solnego – płynu akceptorowego [75,97].

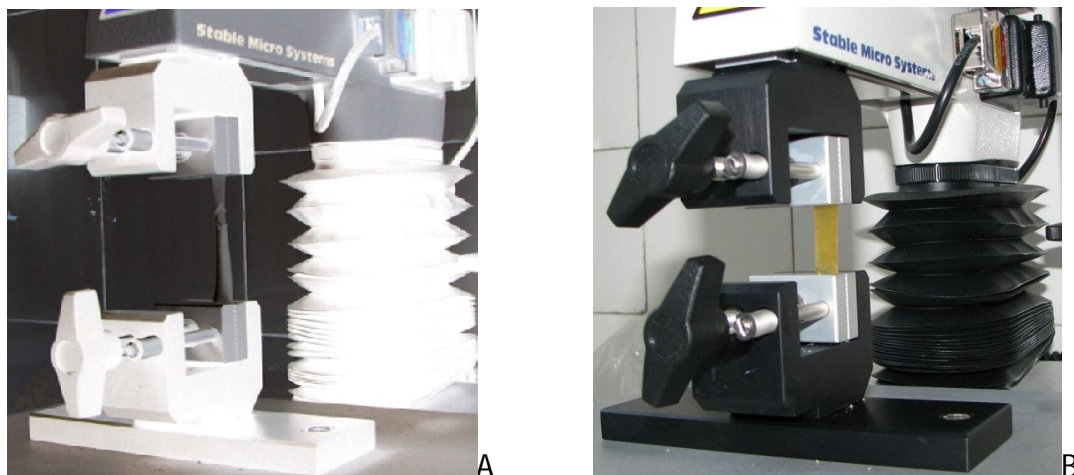
W dalszym etapie pracy wymagane było uzyskanie przedłużonego dozowania ChW z peletek, za pomocą otoczki modyfikującej uwalnianie. Jako polimery błonotwórcze wytypowano kopolimer akrylanu etylu i metakrylanu metylu (Eudragit NE), etylocelulozę (Aquacoat ECD) i naturalny szelak [88,96,101,102]. Szelak jest polimerem pochodzenia naturalnego. Jest to wydzielina mszyc *Laccifero (Tachardia) lacca* pasożytujących na drzewach lakowych. Otrzymywany może być również syntetycznie w wyniku kondensacji aldehydu octowego [103]. W ostatnich latach szelak jest coraz powszechniej używany w technologii stałych form leku [104].

Bardzo istotnym i kluczowym zagadnieniem doświadczeń zwłaszcza dla dalszego etapu kompresji peletek było określenie właściwości mechanicznych modelowych błon z wymienionych polimerów. Modelowe błony wykonano z roztworów i dyspersji o takim samym składzie jak zastosowane mieszaniny powlekające, włącznie z dodatkiem substancji zapobiegającej aglomeracji – talku oraz odpowiedniego plastyfikatora lub porofora, tabela 3–5. Zastosowano identyczne, jak podczas powlekania, warunki sporządzania błon – temperaturę, czas suszenia i kondycjonowania.

Badanie modelowych błon polegało na zarejestrowaniu siły niezbędnej do rozerwania błony i obliczeniu pracy, jaką w tym celu należy wykonać [105]. Wykazano, że największą



wytrzymałość na rozciąganie miały błony z udziałem Eudragitu NE. Siła niezbędna do pokonania wiązań polimeru wynosiła – 6,27 N a praca wykonana na odcinku 8 cm wynosiła 484,15 mJ, tabela 6. Należy zaznaczyć, że na tym dystansie badania błona z Eudragitu NE nie ulegała rozerwaniu, ryc. 53A.



Ryc. 53. Rozciąganie modelowych błon przy użyciu analizatora tekstury: A – błona z Eudragitu NE, B – błona z szelaku.

Siła potrzebna do rozerwania błony z etylocelulozy była większa w porównaniu do błony z szelaku (tabela 6), ale wynikało to z jej 3,5-krotnie większej grubości. Natomiast praca wykonana na bardzo krótkim dystansie (1–2 mm), niezbędna do rozerwania błony z etylocelulozy, była znacznie mniejsza od pracy wykonanej w przypadku pozostałych błon. Mała wartość pracy ( $8,24 \pm 3,81$  mJ) świadczy o kruchości i bardzo małej wytrzymałości błony etylocelulozowej na rozciąganie.

Pośrednią, pomiędzy otoczką z Eudragitu NE a etylocelulozy, wytrzymałość na rozciąganie wykazują błony z szelaku. Dotyczy to w szczególności tych, zawierających plastyfikatory jak cytrynian trietylu (TEC) lub sebacynian dibutyli (DBS). Z danych piśmiennictwa wynika, że TEC jest najczęściej stosowanym plastyfikatorem w mieszaninach powlekających na bazie szelaku [102,106].

Z przeprowadzonych doświadczeń wynika, że błona dyfuzyjna z Eudragitu NE jest najbardziej wytrzymała na rozciąganie. Stąd też założono, że otoczką peletek flotacyjnych z ChW o takim samym składzie, podczas tabletkowania powinna wykazywać największą odporność na siłę nacisku stempli.

W kolejnym etapie badań rdzenie peletek z ChW powleczono otoczkami, których wytrzymałość mechaniczną omówiono powyżej.

W skład mieszaniny powlekającej z Eudragitem NE wchodził talk, makrogol 6000 i woda, tabela 7. Eudragit NE nie wymaga dodatku plastyfikatora [72,107]. Wprowadzenie talku przyczynia się do spadku tendencji do agregacji rdzeni podczas powlekania. W celu uzyskania odpowiedniego profilu uwalniania niezbędny okazał się dodatek porofora – makroglu 6000. Natomiast zbyt wolne uwalnianie w pierwszej godzinie badania dostępności farmaceutycznej skorygowano poprzez wprowadzenie peletek niepowleczonych – rdzeni, w ilości 10%.

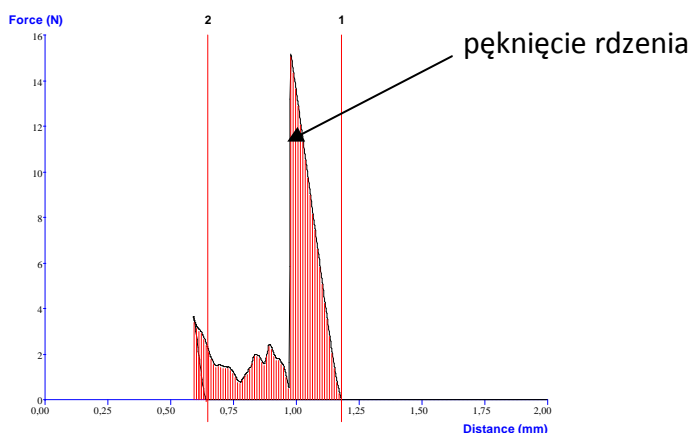
W przypadku mieszaniny z Aquacoat ECD użyto układu plastyfikatorów DBS i glikolu propylenowego (PG). Peletki powleczone otoczką z etylocelulozy bez dodatku porofora uwalniały ChW bardzo wolno. W 6 h badania dostępność farmaceutyczna wynosiła tylko ok. 30% dawki. W celu przyspieszenia dyfuzji substancji leczniczej zastosowano dodatek poroforów: hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) – Pharmacoat 606 oraz makroglu 6000, które miały zwiększyć właściwości dyfuzyjne otoczki z Eudragitu NE, tabela 8. Dodatek 5% HPMC w mieszaninie II, przy prawidłowo przebiegającym procesie powlekania, nie przyczyniał się do zmiany szybkości uwalniania, ryc. 24. Dlatego też w celu przyspieszenia uwalniania zdecydowano się na dodatek 15% HPMC (III), co zwiększyło dyfuzję ChW, w 6 h do ok. 70%. W tym przypadku jednak, w trakcie powlekania zaobserwowano sklejanie się rdzeni. Stwierdzono, że powlekanie mogło przebiegać prawidłowo jedynie przy częstym przerywaniu podawania mieszaniny powlekającej. Zastosowanie jeszcze większych ilości HPMC całkowicie uniemożliwiło przebieg procesu, z uwagi na coraz mocniejsze sklejanie rdzeni. Natomiast dodatek makroglu 6000 w ilości 5, 10 i 15% odpowiednio w mieszaninie IV, V i VI (tabela 8) nie wpłynął znacząco na zmianę szybkości uwalniania ChW. Dopiero jego zwiększenie do 25% (VII) zapewniło otrzymanie założonego profilu, ryc. 24.

W celu uzyskania przedłużonego uwalniania ChW z peletek flotacyjnych użyto także szelaku. Mieszaninę powlekającą stanowił etanolowy roztwór tego polimeru z dodatkiem plastyfikatora – TEC i talku, tabela 9. Dodatek TEC okazał się niezbędny ze względu na wyjątkową łamliwość błon bez plastyfikatora. Otrzymanie odpowiedniego profilu uwalniania ChW z peletek flotacyjnych uzyskano poprzez wprowadzenie 10% rdzeni peletek, co zapewniło odpowiednią dostępność farmaceutyczną w początkowym etapie badania, tabela 12. W tym przypadku otoczka nie wymagała dodatku porofora.

Grubość otoczek peletek flotacyjnych określono metodą mikroskopową i wagową (p. 2.4.1.). Dla trzech wybranych polimerów grubość otoczek wyznaczona metodą mikroskopową była zbliżona i wynosiła ok. 40–50  $\mu\text{m}$ , tabela 10. Natomiast, przy użyciu metody wagowej, największą masę wykazywała błona z Eudragitu NE, a pozostałe błony miały kilkukrotnie mniejszy udział w masie peletki, tabela 10.

Przeprowadzona analiza wytrzymałości mechanicznej peletek wykazała, że otoczka zwiększa wytrzymałość peletek, na co wskazują wyższe, niż dla rdzeni, wartości pracy kompresji 50% ( $\text{PK}_{50}$ ), tabela 11. Jedynie w przypadku peletek z otoczką z szelaku nie zaobserwowano wzrostu  $\text{PK}_{50}$ .

Na ryc. 54 przedstawiono przykładową zależność siły od drogi kompresji dla rdzenia peletki. Spadek siły kompresji po osiągnięciu najwyższej wartości oznacza pęknięcie rdzenia.

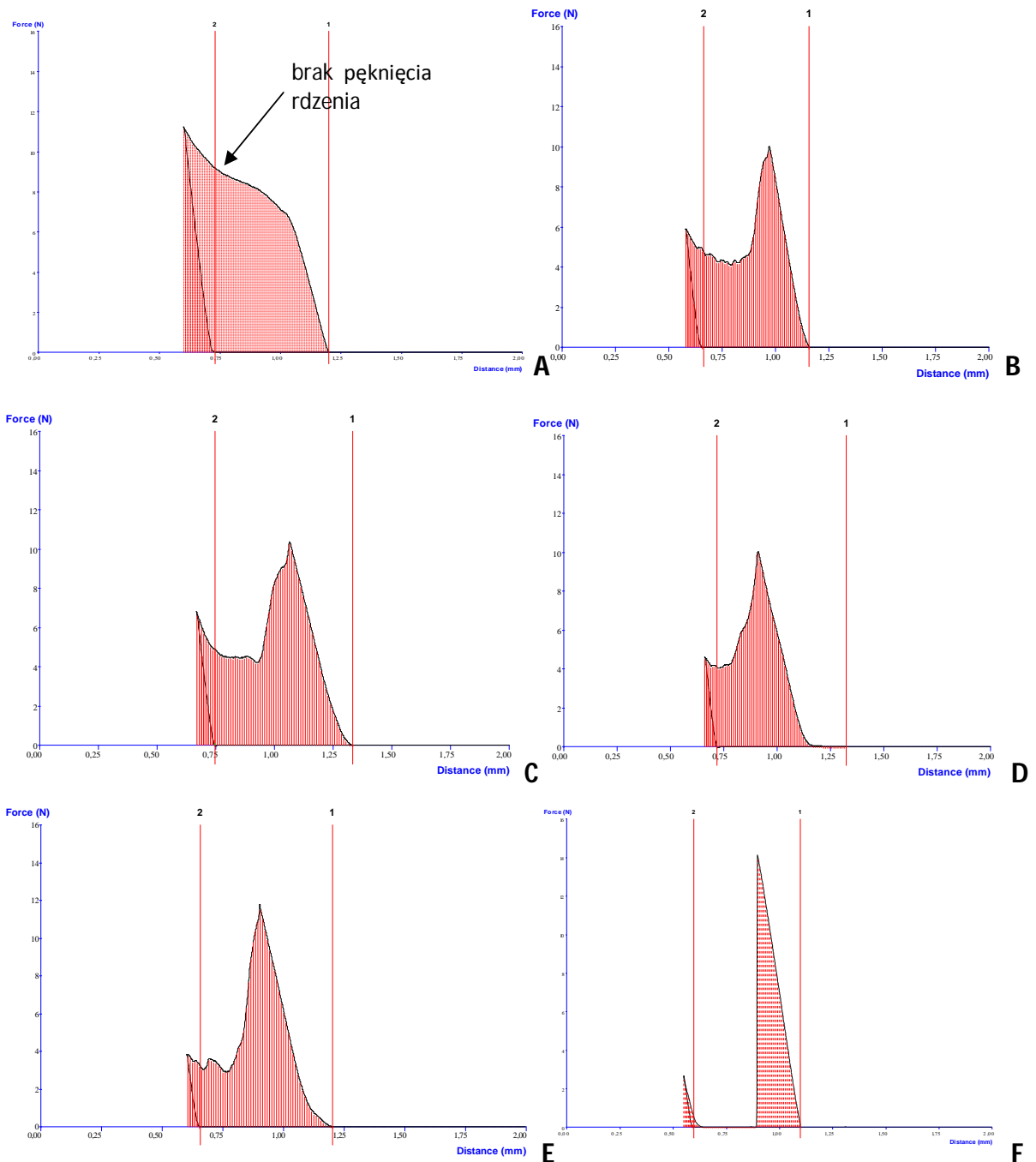


Ryc. 54. Przykładowa zależność siły [N] od drogi kompresji [mm] dla rdzenia peletki z chlorowodorkiem werapamilu.

Z kształtu krzywych zależności siły kompresji od drogi wynika, że błona z Eudragitu NE jest elastyczna i dobrze chroni rdzeń przed pęknięciem, ryc. 55A. W tym przypadku, podczas kompresji w warunkach badania wytrzymałości mechanicznej, rdzenie peletek ulegały deformacji, czyli zmieniał się ich kształt, a nie następowało pęknięcie – fragmentacja. Wskazuje na to także wyznaczony parametr  $\text{PK}_{50}$ , który był ok. 2,5-krotnie większy dla rdzeni z otoczką niż dla rdzeni niepowlekanych, tabela 11. Dobrą wytrzymałość mechaniczną błon z Eudragitu NE potwierdzają także badania innych autorów [108].

Inaczej zachowywały się rdzenie powleczone etylocelulozą z różną ilością makroglu 6000 – 5, 10, 15 i 25%. Zaobserwowano mniej wyraźny, niż w przypadku rdzeni peletek, spadek wartości siły po osiągnięciu maksimum, ryc. 55B, C, D, E. Kształt krzywych analizy

wytrzymałości mechanicznej peletek wskazuje w tym przypadku na występowanie podczas kompresji zarówno deformacji jak i fragmentacji. Przy czym nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy właściwościami peletek z otoczką o różnej zawartości makroglu 6000. Stwierdzono, że powleczenie rdzeni mieszaniną z udziałem Aquacoat ECD zwiększyło wyznaczony parametr PK<sub>50</sub> ok. 2-krotnie.



Ryc. 55. Przykładowa zależność siły [N] od drogi kompresji [mm] dla peletek powlekanych Eudragitem NE – A, etylocelulozą – B, C, D, E oraz szelakiem – F.

Najniższe wartości  $PK_{50}$ , tylko o ok. 30% większe od rdzeni peletek, stwierdzono dla peletek z otoczką z szelaku, tabela 11. W tym przypadku kształt krzywych podobny jest do zależności otrzymanej dla rdzeni peletek, z widocznym, wyraźnym spadkiem wartości siły, charakterystycznym dla pęknięcia rdzenia, ryc. 55F. Na tej podstawie stwierdzono, że peletki z otoczką z szelaku stosunkowo łatwo ulegają trwałemu uszkodzeniu.

Realizując dalszy, zasadniczy cel pracy, sporządzone peletki o przedłużonym uwalnianiu ChW z trzema rodzajami otoczek, poddano tabletkowaniu, początkowo w warunkach laboratoryjnych. Tabletkowanie przeprowadzono przy użyciu, będących na wyposażeniu Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej AMG, tabletkarek – uderzeniowej Korsch EK0 oraz rotacyjnej Erweka RTP-D8.

W pierwszym etapie do tabletkowania użyto peletek z otoczką z Eudragitu NE. Do tabletkowania za pomocą tabletkarki uderzeniowej (U) przygotowano szesnaście formułacji mas tabletkowych ( $NE_U$ ) na bazie różnych substancji wypełniających w postaci proszku, tabela 13. Tabletkarka typu uderzeniowego Korsch EK0 jest najczęściej używaną prasą w doświadczalnych badaniach preformulacyjnych prowadzonych zarówno przez laboratoria uniwersyteckie jak i działy badawczo-rozwojowe firm farmaceutycznych.

Do tabletkowania wykorzystano substancje pomocnicze o różnym mechanizmie kompresji. Zastosowano substancje o właściwościach plastycznych, jak: pochodne celulozy mikrokrystalicznej (Avicel PH 101, Avicel PH 102, Vivapur 200), sproszkowanej (Arbocel P290) i ich modyfikacje (Avicel CE-15) oraz powidon K-30, makrogol 6000 i skrobię (StarLac, Starch 1500) [27,103]. Ponadto ocenie tabletkowania poddano substancje o dominującym w kompresji mechanizmie fragmentacji, niezależnym od czasu przyłożenia siły nacisku, jak mannitol, Tablettose 80, Ludipress LCE, sorbitol, bezwodny wodorofosforan wapnia oraz dwuwodny wodorofosforan wapnia [103]. Stearynian magnezu spełniał funkcję substancji poślizgowej. Natomiast poprzecznie usieciowany powidon – Kollidon CL o właściwościach pęczniących miał za zadanie przyspieszać rozpad tabletek na peletki flotacyjne. Do sporządzenia formułacji XI nie użyto Kollidonu CL, gdyż zastosowana substancja wypełniająca Starch 1500 również posiada właściwości rozsadzające.

W zależności od zastosowanych substancji pomocniczych obserwowano różnice we właściwościach masy tabletkowej poszczególnych formułacji. Masy I, II, VIII, IX, X, XV i XVI (tabela 13) w ocenie wizualnej charakteryzowały się dużą jednolitością.

Nie obserwowano rozdziału peletek od pozostałej mieszaniny proszków, za wyjątkiem mas IV, V zawierających odpowiednio Avicel PH 102 i Tablettose 80.

W celu porównania właściwości fizycznych tabletek przeprowadzono między innymi badanie odporności mechanicznej na zgniatanie, tabela 14. Największą twardość wykazywały tabletki formułacji NE<sub>U</sub>/III z udziałem Avicelu CE-15 i PH 101, NE<sub>U</sub>/IV – Avicelu PH 102, NE<sub>U</sub>/VIII – sorbitolu oraz NE<sub>U</sub>/XIV – Vivapuru 200. Jest to efekt dobrych właściwości wiążących zwłaszcza celulozy mikrokrystalicznej i sorbitolu [103]. Najmniejszą twardość wykazywały tabletki formułacji NE<sub>U</sub>/XI z głównym nośnikiem Starch 1500, NE<sub>U</sub>/V z Tablettose 80 oraz NE<sub>U</sub>/IX z powidonem K-30. Tabletki tych formułacji charakteryzowały się niewystarczającą odpornością mechaniczną, ponieważ w trakcie przechowywania część z nich uległa pokruszeniu.

Głównym kryterium oceny tabletek poszczególnych formułacji stanowiło badanie dostępności farmaceutycznej ChW, ryc. 25–30. W celu pracy założono uzyskanie profilu uwalniania ChW z peletek tabletkowanych, który będzie zbliżony do peletek przed kompresją. Stwierdzono, że najlepszymi okazały się formułacje z udziałem takich proszków wypełniających jak: sorbitol NE<sub>U</sub>/VIII, Avicel CE-15 NE<sub>U</sub>/XV oraz makrogol 6000 NE<sub>U</sub>/XVI, ryc. 28, 30. Niektóre tabletki np. NE<sub>U</sub>/IX (powidon K-30), NE<sub>U</sub>/X (StarLac) charakteryzowały się wolniejszym uwalnianiem ChW niż peletki niepoddane kompresji. Było to wynikiem dłuższego czasu rozpadu tabletki na pojedyncze peletki, ryc. 28.

Największą różnicę w dostępności farmaceutycznej ChW wobec peletek przed kompresją posiadają tabletki NE<sub>U</sub>/V (Tablettose 80), NE<sub>U</sub>/VI (Ludipress LCE) i NE<sub>U</sub>/XI (Starch 1500), ryc. 27, 29.

Na podstawie wyznaczonych właściwości fizycznych błon z Eudragitu NE i oceny profilu uwalniania ChW z tabletkowanych peletek do dalszych etapów badań kompresji przy użyciu tabletkarki uderzeniowej wytypowano siedem formułacji tabletek. Stanowiły je układy VIII i XVI o najbardziej zbliżonym profilu uwalniania ChW w porównaniu z peletkami niepoddanymi kompresji. Układy III i V wykazywały największe różnice w profilu uwalniania względem peletek przed kompresją. Formułacje I, II zawierały, poza mannitolem, różne typy celulozy mikrokrystalicznej o wielkości ziaren 50 μm i 100 μm, odpowiednio Avicelu PH 101 i 102, natomiast formułacja VII z celulozą sproszkowaną o wielkości ziaren 80 μm (Arbocel P290).

Tabletki z peletkami z otoczką z etylocelulozy otrzymane przy użyciu tabletkarki uderzeniowej ( $E_U$ ) wykazywały niższe parametry twardości w porównaniu do tabletek  $NE_U$ . Przykładowo współczynnik twardości tabletek formulacji  $NE_U/III$  już przy sile siły kompresji 6 kN wynosił  $162,7 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$  (tabela 14), natomiast dla tabletek formulacji  $E_U/III$  nawet przy 3-krotnie większej sile nacisku – 18 kN – nie przekraczał wartości  $100 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ , tabela 15. Efekt ten stwierdzono w każdym układzie  $E_U$  (tabela 15), co może wskazywać na występowanie oddziaływań pomiędzy peletkami z otoczką z etylocelulozy a pozostałymi składnikami mas tabletkowych. Etyloceluloza najprawdopodobniej przyczynia się do powstania słabszych wiązań wewnątrz tabletki, co przekłada się na jej niższą wytrzymałość mechaniczną.

Badania dostępności farmaceutycznej wykazały, że w żadnym z zastosowanych układów  $E_U$  nie uzyskano szybkości uwalniania ChW z tabletkowanych peletek zbliżonej do uwalniania z peletek niepoddanych kompresji, ryc. 31-33. Widoczny w przypadku formulacji  $E_U/VIII$  spadek szybkości uwalniania wynika z wolniejszego rozpadu tabletki na pojedyncze peletki. Należy zaznaczyć, że efekt ten wystąpił pomimo dodatku do masy tabletkowej substancji silnie pęczniejącej – Kollidonu CL.

Generalnie obserwowano wzrost szybkości uwalniania ChW, który jest efektem słabej wytrzymałości mechanicznej otoczki etylocelulozowej. Zaobserwowano to także w badaniach wytrzymałości peletek (tabela 11, ryc. 55) i w doświadczeniach z modelowymi błonami, gdzie układy z etylocelulozą wykazywały niższe parametry wytrzymałości od formulacji z udziałem Eudragitu NE i szelaku, tabela 6. Słabą wytrzymałość mechaniczną tabletkowanych peletek z otoczką z etylocelulozy i wzrost szybkości uwalniania leku potwierdzają także badania innych autorów [60,76,108]. Na przykład wg Dashevsky'ego i in. dozowanie chlorowodoru propranololu z tabletkowanych peletek powlekanych wodną dyspersją Aquacoat ECD 30 (25% TEC w/w w mieszaninie powlekającej) było znacznie szybsze niż przed kompresją niezależnie od wielkości siły nacisku i zawartości peletek w tabletkach [76].

W kolejnym etapie do tabletkowania przy użyciu tabletkarki uderzeniowej zastosowano peletki z otoczką z szelaku ( $S_U$ ). Wykorzystano te same, jak w przypadku peletek z otoczką z etylocelulozy, składki siedmiu mas tabletkowych.

Podobnie jak poprzednio zastosowanie szeregu różnych proszków wypełniających miało wpływ na właściwości fizyczne mas tabletkowych, szczególnie widoczne podczas

zasypywania matrycy tabletkarki. W ocenie wizualnej dobrą jednolitość masy wykazywały formułacje  $S_U/I$ ,  $S_U/II$ ,  $S_U/III$ ,  $S_U/VIII$  i  $S_U/XVI$ , tabela 13. Bardzo dobrą równomiernością zasypu matrycy charakteryzował się układ  $S_U/III$  z Avicelcem CE-15. Wynikało to z obecności w składzie Avicelu CE-15 oprócz celulozy sproszkowanej również gumy guar. Dodatek gumy guar najprawdopodobniej zwiększał napowietrzenie masy tabletkowej przyczyniając się do spadku tendencji do segregacji. Natomiast podczas tabletkowania zauważono, że formułacje  $S_U/V$  – Tablettose 80 i  $S_U/VII$  z udziałem Arbocelu P290 wykazywały bardzo duży stopień segregacji peletek od proszków i trudności w uzyskaniu jednolitej masy tabletek.

Podobnie jak w przypadku układów  $E_U$ , tabletki formułacji  $S_U$  wykazywały słabsze parametry wytrzymałości mechanicznej w porównaniu do tabletek  $NE_U$  (tabela 16). Należy stwierdzić, iż występuje tu podobne zjawisko, do obserwowanego w układach  $E_U$ , występowania oddziaływań pomiędzy peletkami z otoczką z szelaku a proszkami wypełniającymi mas tabletkowych. Przekładało się to na osłabienie wiązania składników masy tabletkowej i mniejszą wytrzymałość mechaniczną tabletek. Przy największej sile nacisku stempli 18 kN nie udało się otrzymać tabletek na bazie makrogolu 6000 ( $S_U/XVI$ ). Spowodowane to było ich wieczkowaniem.

Przeprowadzone badania dostępności farmaceutycznej z tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej peletek z otoczką z szelaku wykazały we wszystkich przypadkach wzrost szybkości uwalniania ChW w porównaniu do peletek niepoddanych kompresji. Porównując z peletkami nietabletkowanymi znaczne przyspieszenie szybkości uwalniania substancji leczniczej z tabletek obserwowano zwłaszcza między 1 a 4 godziną badania, ryc. 34–36. Mniejszy wzrost uwalniania ChW zaobserwowano w przypadku formułacji  $S_U/V-12kN$  i  $S_U/VIII-12$  i 18 kN i dla każdej siły kompresji  $S_U/XVI$  odpowiednio na bazie Tablettose 80, sorbitolu i makrogolu 6000. Jednocześnie w przypadku formułacji  $S_U/XVI$  stwierdzono długi czas rozpadu tabletek do pojedynczych peletek i związany z tym czas rozpoczęcia flotacji. W przypadku  $S_U/XVI-6kN$  wynosił on ok. 20 min.,  $S_U/XVI-12$  ok. 25 min, podczas gdy dla pozostałych formułacji nie przekraczał 3-4 min. Formułacja VII z udziałem Arbocelu P290 również charakteryzowała się wydłużeniem czasu rozpoczęcia flotacji od ok. 2 do 18 min przy sile kompresji 6 i 18 kN.

W przypadku formułacji z peletkami powlekanymi Eudragitem NE czy etylocelulozą obserwowany czas rozpoczęcia flotacji nie przekraczał 15 min. Najniższe wartości tego parametru stwierdzono w układzie z peletkami powlekanymi etylocelulozą (ok. 2-3 min).



Wynikało to z uszkodzenia otoczki polimerowej i szybkiej reakcji wodorowęglanu sodu w środowisku 0,1 mol/l HCl.

Kolejnym etapem badań było użycie do tabletkowania wysokiej klasy laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej Erweka RTP-D8.

Istnieje kilka zasadniczych różnic pomiędzy zastosowaną w pracy tabletkarką typu rotacyjnego i uderzeniowego. Jedną z nich jest czas i sposób wywierania nacisku, który w uderzeniowej jest krótki ok. 0,15 s (p. 2.2.) i wykonywany tylko przez stempel górny. Natomiast w tabletkarce rotacyjnej kompresja odbywa się przy udziale obu stempli. Składa się ona z fazy wstępnej – prekompresji oraz kompresji głównej. Na podstawie wykonanych pomiarów (p. 2.2.) stwierdzono, że czas oddziaływania stempli ze sprasowywaną tabletką w fazie prekompresji wynosi ok. 0,13 s, natomiast kompresji głównej ok. 0,28 s. Należy zaznaczyć, że ogólny czas trwania kompresji należy traktować jako sumę kompresji wstępnej i głównej, a już czas trwania wyłącznie kompresji wstępnej jest wartością porównywalną z czasem kompresji w tabletkarce uderzeniowej.

W obrotowej głowicy tabletkarki rotacyjnej można umieścić do 8 zestawów stempla górnego, dolnego i matrycy. Pozwala to na tabletkowanie z wydajnością ok. 20 tysięcy tabletek na godzinę. Maksymalna siła nacisku głównego wynosi 40 kN natomiast prekompresji 6 kN. Równomierny zasyp matryc masą tabletkową zapewnia lej nasypowy wyposażony w mieszalnik łopatkowy. Erweka RTP-D8 posiada również układ odpylania tabletek. Konstrukcja tabletkarki umożliwia precyzyjne zaprogramowanie następujących parametrów procesu tabletkowania: siły nacisku wstępnego, głównego oraz szybkości obrotów rotora i mieszalnika łopatkowego. Zainstalowane w tabletkarce czujniki dokonują pomiaru powyższych parametrów. Możliwy jest również pomiar siły wyrzutu tabletek z matrycy. Odczyty czujników dokonywane są z częstotliwością do 250 Hz i wysyłane do komputera PC wyposażonego w program P.A.D. 32. System ten wyświetla wartości wszystkich parametrów na ekranie monitora w czasie rzeczywistym, w formie numerycznej bądź graficznej. Istnieje również opcja monitorowania pracy pojedynczych stempli. Przykładową wizualizację parametrów procesu kompresji przy użyciu tabletkarki Erweka RTP-D8 przedstawiono na ryc. 4 we wstępie pracy.

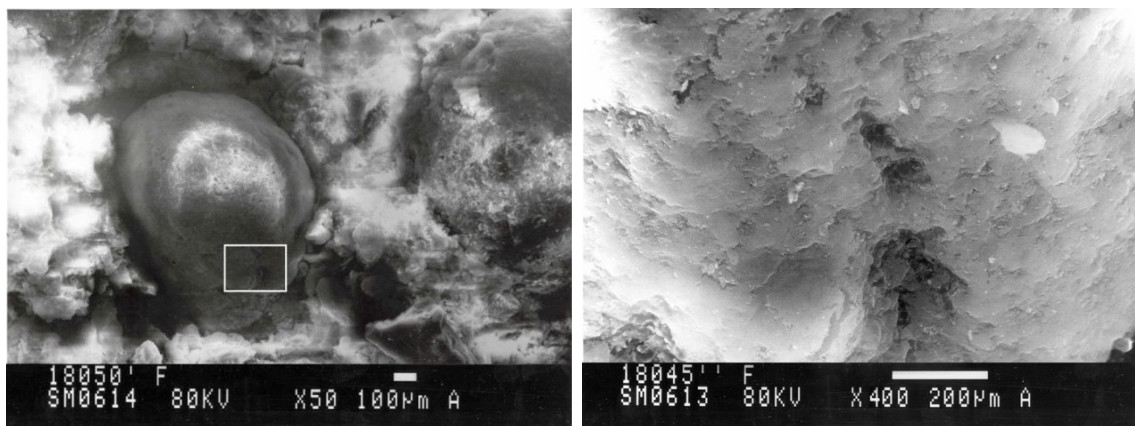
Na podstawie przeprowadzonych badań kompresji wykazano, że występujący w tabletkarce rotacyjnej, inny aniżeli w uderzeniowej, sposób przykładania siły nacisku ma

znaczący wpływ na właściwości fizyczne otrzymanych tabletek oraz na szybkość uwalniania substancji leczniczej.

Tabletki z peletkami powlekanymi otoczką z Eudragitu NE wykonane przy użyciu tabletkarki rotacyjnej ( $NE_R$ ) w porównaniu z uderzeniową ( $NE_U$ ) wykazują podobne wartości twardości, tabela 14, 17. Otrzymane tabletki mają mniejszą grubość, w związku z tym obliczony współczynnik twardości jest znacznie większy. Przykładowo twardość tabletek formułacji  $NE_U/III-18$  kN wynosi 272,9 N a obliczony współczynnik twardości  $421,1 \cdot 10^4$  N/m<sup>2</sup> (tabela 14), natomiast dla formułacji  $NE_R/III-18$  kN odpowiednio 268,8 N i  $560,0 \cdot 10^4$  N/m<sup>2</sup>, tabela 17. Mniejsze grubości tabletek z tabletkarki rotacyjnej świadczą o dokładniejszym sprasowaniu ziaren proszku w matrycy. Należy przypuszczać, że jest to wynikiem zarówno występowania etapu prekompresji jak i dokładniejszego sprasowania masy tabletkowej przez symetrycznie oddziaływujące stemple. O powyższej tezie świadczy także niższa w przypadku układów  $NE_R$  ścieralność, tabela 14 i 17.

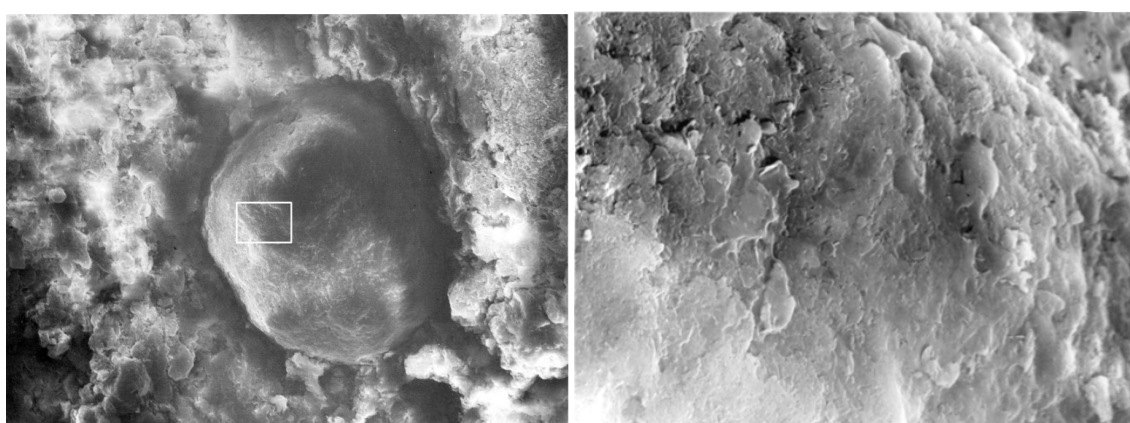
W badaniu dostępności farmaceutycznej ChW z tabletkowanymi peletkami stwierdzono spowolnienie uwalniania w przypadku wszystkich formułacji tabletek  $NE_R$  tabletkowanych z siłą 12 i 18 kN, ryc. 37–42. Nie dotyczy to tylko formułacji  $NE_R/V$ , na bazie Tablettose 80 oraz  $NE_R/XI$ , zawierającej Starch 1500. Należy zaznaczyć, że dwa układy  $NE_R/VIII$ , z udziałem sorbitolu i  $NE_R/XVI$ , zawierający makrogol 6000 mają profil uwalniania ChW zbliżony do peletek niepoddanych kompresji. Posiadają one także najwyższe parametry odporności mechanicznej, tabela 17.

W przypadku formułacji  $NE_R/XVI$  tabletkowanej z siłą nacisku 6 kN widoczne jest znaczące spowolnienie uwalniania ChW w porównaniu do formułacji  $NE_U/XVI$ , ryc. 42, 30. Wynika to prawdopodobnie z doprasowania otoczki przez symetrycznie oddziaływujące stemple. Taka praca stempli przyczynia się do równomiernego rozłożenia siły nacisku i w rezultacie zmniejszenia ryzyka uszkodzenia rdzenia lub otoczki peletek. Ryc. 56A przedstawia zdjęcie ze skaningowego mikroskopu elektronowego przekroju tabletki formułacji  $NE_U/XVI$  z widoczną powierzchnią jednej z peletek. Zaznaczono uszkodzenie otoczki – pęknięcie peletki (ryc. 56A2), a widoczne wewnątrz tabletki jest porowate i niejednolite, ryc. 56A1.



A1

A2



B1

B2

*Ryc. 56. Zdjęcie wykonane skaningowym mikroskopem elektronowym przekroju tabletki, z powierzchnią jednej z peletek, formułacji  $NE_U/XVI$  tabletkowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej z siłą nacisku 6 kN A1 – x50, A2 – x400 oraz  $NE_R/XVI$  tabletkowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej z siłą nacisku 6 kN B1 – x50, B2 – x400.*

Natomiast na ryc. 56B1 widoczny jest przekrój tabletki otrzymanej z tabletkarki rotacyjnej. Ziarna proszku dokładnie otaczają peletkę, a jej powierzchnia jest jednolita bez uszkodzeń, ryc. 56B2. Należy zaznaczyć, że podczas kompresji przy użyciu obu tabletekarek zastosowano taki sam nacisk wynoszący 6 kN.

Stwierdzono, że wielkość tych uszkodzeń jest zależna od rodzaju substancji wypełniających w składzie masy tabletkowej. W przypadku substancji plastycznych o mechanizmie kompresji zależnym od czasu, jak np. celuloza mikrokrystaliczna, celuloza sproszkowana, czy skrobia przy sile kompresji tabletkarki uderzeniowej 6 kN, najprawdopodobniej następowało niewielkie rozdrobnienie ziaren proszku. W rezultacie

duże ziarna tworzyły małą powierzchnię ochronną w kontakcie z peletkami, doprowadzając do uszkodzenia ich otoczki i wzrostu szybkości uwalniania ChW, ryc. 30, 42. Ma to związek z mechanizmem kompaktacji, czyli tworzenia wiązań między ziarnami proszku lub granulatu. Przykładowo celuloza mikrokrystaliczna i jej pochodne tworzą zamknięte wiązania mechaniczne, polegające na wklinowywaniu, zahaczaniu ziaren [31,37,109]. Takie duże aglomeraty pod wpływem siły kompresji mogą powodować uszkodzenie otoczek peletek.

W kolejnym etapie tabletkowaniu przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej poddano peletki z otoczką z etylocelulozy ( $E_R$ ). Do kompresji wytypowano te same układy jak w przypadku tabletkarki uderzeniowej, str. 101.

Określono również parametry fizyczne tabletek otrzymanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej. Zaobserwowano nieznaczny spadek parametrów wytrzymałościowych formulacji  $E_R$  w porównaniu z  $E_U$ . Zastosowanie 6 kN siły nacisku umożliwiło uzyskanie dostatecznie wytrzymałych tabletek wyłącznie w przypadku formulacji  $E_R/XVI$ , z udziałem makroglu 6000. Natomiast przy wzroście siły nacisku do 12 kN uzyskano tabletki spełniające farmakopealne wymagania (FP VII) ścieralności jedynie w formulacjach  $E_R/VII$ ,  $E_R/VIII$  oraz  $E_R/XVI$ , z udziałem odpowiednio Arbocelu P290, sorbitolu i makroglu 6000, tabela 18.

Porównując tabletki otrzymane przy użyciu obu tabletek stwierdzono, że w obu przypadkach największymi wartościami współczynnika twardości wyróżniały się tabletki na bazie makroglu 6000 ( $E_R/XVI$ ) i sorbitolu ( $E_R/VIII$ ).

W badaniu dostępności farmaceutycznej, w przypadku obu tabletek, stwierdzono znaczne przyspieszenie uwalniania ChW ze wszystkich formulacji tabletek w porównaniu do peletek przed kompresją. Najwolniej ChW dozowały peletki z tabletek na bazie makroglu 6000 ( $E_R/XVI$ ), ryc. 43–45.

Obserwowane różnice w szybkości uwalniania ChW z peletek tabletkowanych różną siłą nacisku wynikają z dłuższego czasu rozpadu tabletek. Ma to związek z lepszym połączeniem składników masy tabletkowej w oparciu o mechanizm kompresji wykorzystany w tabletkarce rotacyjnej. Pomimo dużych różnic w profilu uwalniania pomiędzy tabletkowanymi peletkami a peletkami niepoddanymi kompresji zaobserwowano mniejsze zróżnicowanie parametru MDT (p. 2.5.6.) tabletek prasowanych przy użyciu tabletkarki rotacyjnej (RSD = 1,1%) niż prasowanych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej (RSD = 2,7%). W przypadku formulacji na bazie makroglu 6000 ( $E_R/XVI$ ) nie stwierdzono

statystycznie istotnych różnic między parametrami MDT tabletek z tabletkarki rotacyjnej i uderzeniowej.

Oceniając tabletki z peletkami z otoczką z szelaku otrzymane przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej ( $S_R$ ) można stwierdzić, że generalnie mają one niską wytrzymałość mechaniczną. W porównaniu do tabletek sporządzonych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej ( $S_U$ ), zastosowanie siły kompresji 6 kN przyczynia się do otrzymania tabletek o jeszcze niższej wytrzymałości mechanicznej, tabela 16, 19. Podobnie jak w przypadku peletek z otoczką z etylocelulozy stwierdzono, że udział w masie tabletkowej peletek z otoczką z szelaku powoduje osłabienie wiązania składników masy tabletkowej.

Porównując wyniki badania dostępności farmaceutycznej ChW z formułacji  $S_R$  i  $S_U$ , nie można jednoznacznie stwierdzić, że w zastosowanych układach to tabletkarka rotacyjna ma kluczowe znaczenie w uzyskaniu zgodnej z założeniem celu pracy szybkości uwalniania ChW z tabletek. Jednakże należy podkreślić istotną jej przewagę nad tabletkarką uderzeniową, np. dla formułacji  $S_R/XVI$ , zawierającej makrogol 6000, tabletkowanej z siłą 18 kN. W tym przypadku przy użyciu tabletkarki uderzeniowej nie otrzymano tabletek, podczas gdy zastosowanie tabletkarki rotacyjnej umożliwiło ich kompaktę. Otrzymane tabletki miały zbliżoną dostępność farmaceutyczną ChW do peletek niepoddanych kompresji, ryc. 48. Parametr MDT dla tej formułacji wyniósł 2,3 h i był bliski parametrowi nietabletkowanych peletek – 2,6 h. Tabletki zawierające makrogol 6000 prasowane z siłą 6 i 12 kN również charakteryzowały się wysokimi wartościami MDT odpowiednio ok. 1,9 i 2,1 h. Należy podkreślić, że uzyskane w tym przypadku znaczne spowolnienie uwalniania ChW jest wynikiem opóźnionego czasu rozpadu oraz rozpoczęcia flotacji peletek – po ok. 13, 24 i 28 min., odpowiednio przy sile nacisku 6, 12 i 18 kN. Uzyskanie takiego efektu było możliwe dzięki lepszemu związaniu składników masy tabletkowej pod wpływem odpowiednio dobranego, stopniowego nacisku, zarówno stempla górnego, jak i dolnego. Przyczynia się to do równomiernego rozłożenia siły na całej powierzchni peletek. Nie przeważa wówczas mechanizm fragmentacji rdzenia i otoczki a następuje jedynie ich deformacja [60].

Nie jest to jednak regułą. Na uwagę zasługują wyniki dostępności farmaceutycznej formułacji  $S_R/VII-6kN$  na bazie celulozy sproszkowanej – Arbocelu P290 otrzymane przy użyciu tabletkarki rotacyjnej, ryc. 47. Wartość parametru MDT znacznie odbiega od innych formułacji i wynosi 0,79 h. Tak niska wartość świadczy o bardzo szybkim uwolnieniu ChW z peletek, w wyniku pęknięcia otoczki z szelaku modyfikującej uwalnianie.

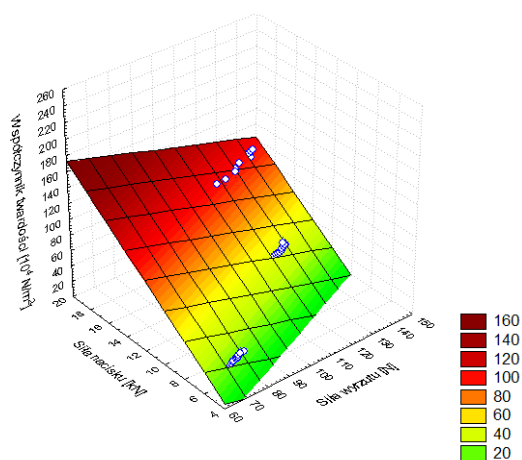
Użyta w badaniach tabletkarka rotacyjna daje też możliwość monitorowania bardzo istotnego parametru procesu, jakim jest siła wyrzutu tabletki z matrycy. Na przykładzie peletek z otoczką z szelakiem, poniższy komentarz uzasadnia jak analiza tego parametru umożliwi optymalny dobór siły nacisku, a także rodzaju i ilości środka smarującego.

Na ryc. 57 przedstawiono zależność współczynnika twardości od sił nacisku i siły wyrzutu tabletki z matrycy wybranych formułacji tabletek  $S_R/V$  (Tablettose 80),  $S_R/VIII$  (sorbitol) i  $S_R/XVI$  (makrogol 6000). Siłę wyrzutu i twardość oznaczano przy nacisku rzędu 6, 12 i 18 kN. Stwierdzono, że we wszystkich formułacjach wraz ze wzrostem nacisku stempli wzrastał współczynnik twardości tabletek. W największym stopniu wzrost współczynnika twardości zaobserwowano w przypadku formułacji  $S_R/VIII$ , o czym świadczy kąt nachylenia płaszczyzny wykresu, ryc. 57. Przy sile nacisku 6 kN wartość współczynnika twardości wynosi ok.  $50 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$  i wzrasta do ok.  $210 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$  przy sile nacisku 18 kN. Jednocześnie wraz ze wzrostem siły nacisku wzrasta siła wyrzutu tabletek z matrycy od ok. 85 do 100 i 110 N przy sile tabletkowania odpowiednio 6, 12 i 18 kN. Świadczy to o odpowiednim oddziaływaniu środka smarującego stearynianu magnezu.

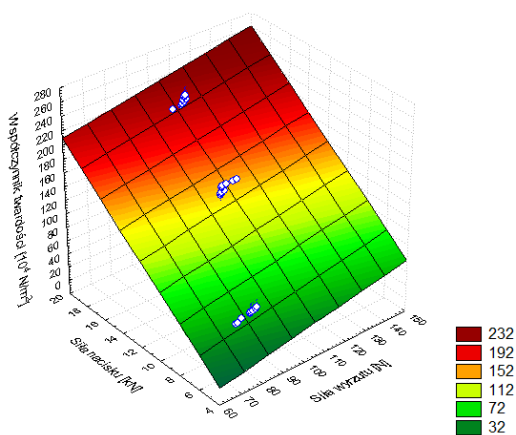
Największy wzrost siły wyrzutu występuje w przypadku tabletkowania formułacji  $S_R/V$ . Tabletki prasowane siłą 6 kN były wypychane z matrycy z siłą ok. 70 N, podczas gdy tabletki prasowane siłą 12 i 18 kN z wyrzutem ok. 130 N, ryc. 57. Są to dość duże wartości, ale wprowadzona w masie tabletkowej zawartość 0,5% stearynianu magnezu umożliwiła prawidłowy przebieg procesu.

Tabletki na bazie makrogolu 6000 wyróżniały się znacznym wzrostem współczynnika twardości, na co wskazują wartości ok. 90 i  $160 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$  odpowiednio dla siły nacisku 6 i 18 kN. Jednakże wzrost siły wyrzutu tabletek był nieznaczny, od ok. 80 N przy sile nacisku 6 kN do ok. 100 N przy sile nacisku 18 kN, ryc. 57. Wynika to z właściwości makrogolu 6000, który użyty jako proszek wypełniający działa również jako dobry środek smarujący [100,103].

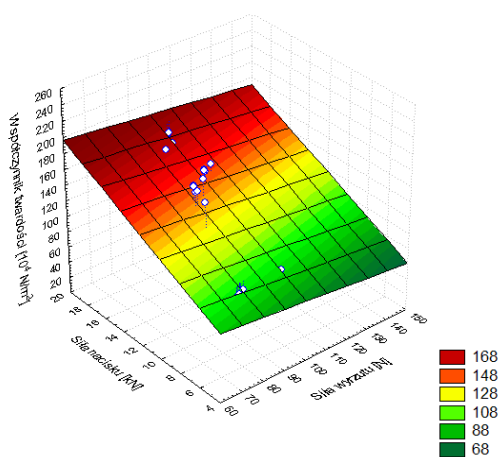
A)



B)



C)



Ryc. 57. Zależność współczynnika twardości [ $10^4 \text{ N/m}^2$ ] od siły nacisku [kN] i siły wyrzutu z matrycy [N] tabletek zawierających peletki z otoczką z szelakiem formacji V z Tablettose 80 – A, VII z sorbitolem – B i XVI z makrogolem 6000 – C.

Istotnym problemem występującym często podczas tabletkowania jest złe zsypywanie się masy tabletkowej i zawieszanie mieszaniny proszków lub granulatów w leju nasypowym [110]. Może to być przyczyną nierównomiernego wypełnienia matrycy tabletkarki, braku jednolitości mas tabletek lub nawet przerwana procesu tabletkowania.

Podczas kompresji przy użyciu tabletkarki uderzeniowej zasyp matrycy wykonywany był ręcznie w związku z tym nie występowały problemy związane z zsypywalnością mieszaniny proszków. Natomiast podczas tabletkowania za pomocą laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej, stosunkowo niewielka (ok. 350 g) ilość masy tabletkowej poszczególnych formułacji, a także obroty mieszalnika łopatkowego, eliminowały ewentualne niedogodności mogące wynikać z niedostatecznej zsypywalności.

Przewidziany, końcowy etap badań w przemyśle wymagał wytypowania optymalnej formułacji masy tabletkowej z peletkami flotacyjnymi. W tym celu określono zsypywalność użytych mas tabletkowych (p. 8.1.). Nie udało się przeprowadzić tego badania z formułacją VII na bazie Arbocelu P290 ze względu na zawieszanie się proszku w leju urządzenia. Najgorszą zsypywalnością charakteryzowały się formułacje z udziałem Avicelu CE-15 w połączeniu z Avicalem PH 101 i 102, ryc. 49. Należy zaznaczyć, że otrzymane długie czasy zsypywania się proszków występują pomimo dodatku stearynianu magnezu. Nie miała na to wpływu obecność peletek w masie tabletkowej. Były to jednak eksperymenty na małej objętości mas tabletkowych. Stąd też dopiero doświadczenia kompresji w warunkach przemysłowych mogły dać odpowiedź na pytanie jak większa ilość masy tabletkowej z peletkami i dłuższy czas procesu tabletkowania mogą wpływać na przebieg kompresji.

W celu wyjaśnienia różnic w profilach uwalniania ChW z tabletkowanymi peletkami z zastosowaniem różnych substancji wypełniających przeprowadzono też badania prasowalności mas tabletkowych (p. 8.2.). Ten eksperyment oparty na własnej koncepcji przeprowadzono przy użyciu odpowiednio dostosowanej, umożliwiającej pomiar siły nacisku i przesunięcia stempla górnego, tabletkarki uderzeniowej Korsch EK0. Do badania wytypowano masy zawierające Tablettose 80 (V), sorbitol (VIII) i makrogol 6000 (XVI). Taki wybór był uzasadniony następującymi obserwacjami. Tabletki otrzymane z masy tabletkowej V charakteryzowały się szybkim uwalnianiem ChW i niską wytrzymałością mechaniczną. Wysoką wytrzymałością mechaniczną wyróżniały się tabletki formułacji VIII i XVI, a profil uwalniania leku z tabletek formułacji XVI z peletkami powlekanymi Eudragitem NE i szelakiem był najbardziej zbliżony do peletek przed kompresją.



Największa zmiana grubości tabletki pod wpływem zwiększającej się siły nacisku obserwowana była w przypadku formulacji V, najmniejsza natomiast dla tabletek XVI, ryc. 50, 51. Wynika z tego, że do uzyskania założonej siły kompresji wymagana jest dłuższa droga prasowania stempli w przypadku formulacji V niż XVI. Podczas nacisku i zagębiania się stempla (w tabletkarce uderzeniowej) bądź stempli (w tabletkarce rotacyjnej) w matrycę może następować deformacja, a w konsekwencji uszkodzenie rdzeni lub otoczki peletek (fragmentacja). Tak więc użycie do tabletkowania układów o „krótszej” drodze kompresji wydaje się być zasadne. Także nachylenie linii trendu na wykresie zależności przyłożonego ciśnienia od gęstości pozornej tabletki świadczy o większym sprasowaniu tabletek formulacji V i VIII, co w konsekwencji prowadzi do przyspieszonego uwalniania ChW na skutek uszkodzenia otoczki, ryc. 51.

Kolejnym, ostatnim etapem było tabletkowanie peletek flotacyjnych z ChW w warunkach Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. Starogard Gdański. Ta faza badań miała ocenić możliwości przeniesienia opracowanej technologii do przemysłu. Tabletkowanie przeprowadzono w Dziale Badawczo-Rozwojowym zgodnie z zakładowymi procedurami w warunkach *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej Korsch XL 200.

Do tabletkowania wytypowano peletki powlekane Eudragitem NE w masie tabletkowej (XVI) z udziałem makroglu 6000, tabela 20. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń w Katedrze stwierdzono, że ta formulacja w największym stopniu spełnia założenia celu pracy. Ze wszystkich użytych wielkocząsteczkowych substancji błonotwórczych otoczka z Eudragitu NE wyróżniała się największą wytrzymałością mechaniczną i zdolnością do deformacji – rozciągania. Naniesienie błony z Eudragitu NE na rdzenie peletek powodowało widoczny wzrost ich wytrzymałości. Masa tabletkowa XVI miała dobrą zsypywalność a otrzymane tabletki poprawne parametry twardości i ścieralności. Ponadto profil uwalniania ChW z tabletkowanych peletek układu NE<sub>R</sub>/XVI był zbliżony do peletek niepoddanych kompresji. Weryfikacja statystyczna (p. 2.5.6) potwierdziła brak istotnych różnic między profilami uwalniania z tabletkowanych peletek w porównaniu do niepoddanych kompresji. Obliczony, krytyczny poziom istotności wyniósł 0,28, 0,36 i 0,40 odpowiednio dla peletek prasowanych siłą 6, 12 i 18 kN.

Podczas tabletkowania przy użyciu tabletkarki przemysłowej Korsch XL 200 zastosowano siły kompresji jak w badaniach laboratoryjnych w tj. 12 i 18 kN, natomiast

zamiast 6 zastosowano 8 kN. Ponadto przeprowadzono eksperyment tabletkowania przy wysokich siłach nacisku głównego wynoszących 35 i 45 kN, które są stosowane głównie w warunkach zaawansowanej linii produkcyjnej.

Stwierdzono, że proces tabletkowania przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej przebiegał bardzo poprawnie. Nie zaobserwowano, czego obawiano się najbardziej, rozdziału masy tabletkowej w leju nasypowym. Masa zsypywała się bardzo równomiernie, dokładnie wypełniając objętość matryc. Świadczą o tym wyniki badania średniej masy tabletek i zawartości ChW, które były prawidłowe i nie uległy zmianie nawet podczas godzinowego procesu tabletkowania serii P II, tabela 22. Nie stwierdzono też efektu „podklejania” peletek czy proszków masy tabletkowej do stempli.

Otrzymane tabletki wszystkich serii posiadały wysoki współczynnik twardości i niską ścieralność, tabela 22. Stwierdzono, że twardość i współczynnik twardości tabletek rośnie wraz ze wzrostem, siły nacisku stempli jedynie do odpowiednio ok. 130 N i  $210 \cdot 10^4$  N/mm<sup>2</sup> przy sile 18 kN. Użycie wysokich sił kompresji 35 i 45 kN nie przyczyniało się do dalszego zwiększania twardości tabletek, co oznacza, że dostateczne sprasowanie masy tabletkowej nastąpiło już najprawdopodobniej przy sile 18 kN. Należy zaznaczyć, że przy użyciu laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej w Katedrze otrzymano tabletki o wyższej twardości – ok. 270 N, tabela 17. Było to jednak efektem dłuższego czasu kompaktacji, wynikającego z małej szybkości obrotów głowicy tabletkarki (10 obr./min).

Tabletkowanie serii P II prowadzono przy szybkości obrotów rotora – 40 obr./min używając 10 par stempli, co wg procedur zakładowych odpowiada 60 obr./min przy 20 parach stempli. Tabletki do badań pobrano na początku tabletkowania, a następnie po 30 i 60 min. Nie zaobserwowano zmian zawartości ChW w tabletkach, ich parametrów fizycznych, oraz różnic w profilach uwalniania ChW, ryc. 52. Świadczy to o poprawnym, optymalnym ustaleniu składu masy tabletkowej (XVI) z peletkami.

Uzyskane uwalnianie ChW z wszystkich serii peletek tabletkowanych przy użyciu przemysłowej tabletkarki rotacyjnej charakteryzuje się znacznie wolniejszą szybkością w porównaniu do peletek przed kompresją, ryc. 52. W przypadku zastosowania wysokich sił kompresji 35 i 45 kN, odpowiednio dla serii P V i P VI, stwierdzono wolniejsze uwalnianie niż w przypadku sił 8, 12 i 18 kN w seriach P I, P III i P VI. Jest to prawdopodobnie wynikiem jeszcze dokładniejszego „doprasowania” otoczki do rdzeni peletek, co wpływa na zmniejszenie jej dyfuzyjności.

Istotne jest jednak to, że otrzymano spowolnione profile dozowania ChW, które świadczą o braku znacznych uszkodzeń rdzeni i otoczki podczas tabletkowania, co wiązałoby się z intensywnym wzrostem szybkości uwalniania.

Uzyskanie większej szybkości uwalniania ChW, porównywalnej z peletkami nietabletkowanymi wymagałoby ustalenia optymalnych wartości sił nacisku, zwłaszcza prekompresji. Odpowiednim rozwiązaniem powinno być zwiększenie siły prekompresji, co mogłoby pozwolić na zastosowanie niższych sił kompresji głównej. Całkowity efekt "doprasowania" otoczki do rdzeni pałek uległby wtedy zmniejszeniu, a to poprawiłoby jej właściwości dyfuzyjne.

Można więc przyjąć, że przeniesienie opracowanej w pracy metody tabletkowania peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu do przemysłu jest możliwe.

## V. WNIOSKI

1. Opracowano metodę sporządzania, techniką ekstruzji i sferonizacji, rdzeni peletek z chlorowodorkiem werapamilu o licznej, jednorodnej pod względem wielkości frakcji.
2. Powlekanie fluidyzacyjne rdzeni peletek otoczką z Eudragitu NE, etylocelulozy lub szelaku umożliwia uzyskanie spowolnionego uwalniania substancji leczniczej przez 6 h, z zachowaniem efektu flotacji.
3. Na podstawie badań właściwości mechanicznych wykazano, że błona z Eudragitu NE charakteryzuje się dużą elastycznością, w porównaniu do błon z etylocelulozy czy szelaku. Otoczką z Eudragitu NE w największym stopniu zwiększa też wytrzymałość peletek na siłę kompresji, podczas działania której ulegają one głównie deformacji. Natomiast peletki z otoczką z etylocelulozy i szelaku ulegają przeważnie fragmentacji.
4. Intensywny wzrost szybkości uwalniania chlorowodorku werapamilu z tabletkowanych peletek z otoczką z etylocelulozy i szelaku wynika z niskiej wytrzymałości mechanicznej tych błon. Stwierdzono, że na dostępność farmaceutyczną chlorowodorku werapamilu nie ma istotnego wpływu rodzaj substancji wypełniających w składzie masy tabletkowej oraz typ użytej tabletkarki – uderzeniowej czy rotacyjnej.
5. W procesie tabletkowania peletek z otoczką z Eudragitu NE przy użyciu tabletkarki uderzeniowej stopień deformacji otoczki i rdzeni, pod wpływem jednostopniowego nacisku wyłącznie stempla górnego, zależy głównie od rodzaju substancji wypełniających w składzie masy tabletkowej. Większą powierzchnię kontaktu z peletkami i lepszą ochronę przed siłą nacisku zapewniają substancje o mechanizmie kompresji niezależnym od czasu, np. sorbitol (formulacja VIII) czy mannitol (formulacja I, II).

6. W kompresji peletek przy użyciu tabletkarki rotacyjnej dwustopniowy, symetryczny nacisk stempli przyczynia się do rozdrobnienia, przegrupowania i uporządkowania ziaren masy tabletkowej bez względu na to czy tworzą je substancje o mechanizmie kompresji zależnym od czasu, jak makrogol 6000 i celuloza mikrokrystaliczna, czy niezależnym od czasu jak sorbitol i laktoza (Tablettose 80). Sprzyja to utworzeniu większej powierzchni kontaktu z peletkami. Następuje stopniowe "doprasowanie" otoczki do rdzeni peletek, co zapobiega ich uszkodzeniu. Przy sile nacisku 6, 12 i 18 kN uwalnianie chlorowodoru werapamilu z tabletkowanych peletek było zbliżone do peletek przed kompresją.
7. Zaproponowana koncepcja badań prasowalności mas tabletkowych była pomocna w wyjaśnieniu różnic w szybkości uwalniania substancji leczniczej z tabletkowanych peletek oraz w wytypowaniu optymalnej formulacji do badań w przemyśle.
8. Na podstawie doświadczeń tabletkowania peletek, w optymalnej formulacji masy tabletkowej, w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. można stwierdzić, że przeniesienie opracowanej metody z warunków laboratoryjnych do przemysłowych jest możliwe.

Skład wytypowanej masy tabletkowej (formulacja XVI) przedstawiał się następująco [%]:  
peletki flotacyjne z chlorowodorkiem werapamilu – 43,0, Avicel PH 101 – 12,7, makrogol 6000 – 34,3, Kollidon CL – 9,5 i stearynian magnezu – 0,5.

## VI. STRESZCZENIE

Zasadniczym celem badań było opracowanie i ocena metody sporządzania oraz tabletkowania peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu (ChW), a także analiza i monitorowanie procesu kompresji. Prowadzone badania miały na celu opracowanie takiej technologii, która przyczyni się do otrzymania tabletkowanych peletek o szybkości uwalniania ChW porównywalnej do peletek przed sprasowaniem.

Rdzenie peletek o zawartości 20% ChW sporządzono metodą ekstruzji i sferonizacji. Efekt flotacji peletek uzyskano poprzez dodatek do składu rdzeni wodorowęglanu sodu. Jako lepiszcze zastosowano 5% roztwór powidonu K-30. Otrzymane rdzenie poddano frakcjonowaniu i do dalszych etapów pracy wytypowano te o wielkości 1,0–1,25 mm, które stanowiły ok. 74%. Następnie wyznaczono właściwości fizyczne rdzeni takie jak: zawartość wilgoci, odporność mechaniczna na zgniatanie oraz ścieralność.

W dalszym etapie pracy wymagane było uzyskanie przedłużonego dozowania ChW z peletek, za pomocą otoczki modyfikującej uwalnianie. Jako polimery błonotwórcze wytypowano kopolimer akrylanu etylu i metakrylanu metylu (Eudragit NE), etylocelulozę (Aquacoat ECD) i naturalny szelak. W celu określenia wytrzymałości mechanicznej otoczek polimerowych przeprowadzono badanie modelowych błon. Polegało ono na zarejestrowaniu siły niezbędnej do rozerwania błony i pracy, jaką należy w tym celu wykonać. Największą wytrzymałość na rozciąganie wykazywały błony z Eudragitu NE, najniższą z etylocelulozy.

Uzyskanie założonego w celu pracy przedłużonego uwalniania wymagało powleczenia rdzeni peletek otoczką polimerową. Powlekanie rdzeni przeprowadzono metodą fluidyzacyjną przy użyciu aparatu Uni-Glatt. Otrzymane peletki poddano ocenie grubości otoczki, właściwości mechanicznych, a także przeprowadzono badanie dostępności farmaceutycznej ChW. Wykonana analiza wytrzymałości mechanicznej wykazała, że otoczka z Eudragitu NE i etylocelulozy zwiększa wytrzymałość rdzeni. W badaniu dostępności farmaceutycznej z peletek z otoczką z Eudragitu NE i szelaku stwierdzono zbyt niskie stężenia ChW w pierwszej godzinie, co skorygowano poprzez dodatek peletek niepowlekanych.

Realizując dalszy cel pracy, sporządzone peletki poddano tabletkowaniu w warunkach laboratoryjnych przy użyciu tabletkarki uderzeniowej Korsch EKO i rotacyjnej Erweka RTP-D8. Przygotowano szesnaście formułacji mas tabletkowych różniących się rodzajem substancji wypełniających w postaci proszku. W tym celu wykorzystano substancje pomocnicze

o różnym mechanizmie kompresji. Zastosowano zarówno substancje o właściwościach plastycznych (zależnych od czasu kompresji), np. celulozę mikrokrystaliczną i makrogol 6000, jak i substancje o dominującym mechanizmie fragmentacji (niezależnym od czasu kompresji), np. laktozę modyfikowaną (Tablettose 80) czy sorbitol.

Założono otrzymanie tabletek o masie 550 mg i zawartości ChW 40 mg. Tabletki prasowano siłą 6, 12 i 18 kN.

Otrzymane tabletki zbadano oceniając ich właściwości fizyczne jak: wygląd, jednolitość masy, zawartość ChW, twardość, ścieralność. Głównym kryterium analizy tabletek poszczególnych formułacji było badanie dostępności farmaceutycznej. Stwierdzono, że najlepszymi okazały się formułacje z udziałem sorbitolu, Avicelu CE-15 i makrogolu 6000. Największą różnicę w dostępności farmaceutycznej, w porównaniu z peletkami nietabletkowanymi, posiadały peletki w masach tabletkowych zawierających Tablettose 80, Ludipress LCE i Starch 1500.

Tabletki zawierające peletki z otoczką etylocelulozową wykazywały niższe parametry twardości w porównaniu do tabletek z peletkami powlekanymi Eudragitem NE, podobny efekt obserwowano w przypadku tabletek z peletkami z otoczką z szelakiem.

W przypadku peletek z otoczką etylocelulozową obserwowano wzrost szybkości uwalniania ChW z tabletkowanych peletek bez względu na rodzaj zastosowanej tabletkarki, co wynikało z niskiej wytrzymałości otoczki.

Podobnie było w przypadku tabletkowanych peletek z otoczką z szelaku. W tym przypadku dla wszystkich formułacji stwierdzono wzrost szybkości uwalniania w porównaniu do peletek niepoddanych kompresji. Przyspieszenie uwalniania obserwowano głównie między 1 a 4 godziną badania.

Kolejnym etapem doświadczeń było użycie do kompresji peletek tabletkarki rotacyjnej Erweka RTP-D8. W pierwszej kolejności tabletkowaniu poddano peletki z otoczką z Eudragitu NE.

Z uwagi na inny mechanizm nacisku w tabletkarce rotacyjnej, składający się z etapu prekompresji i kompresji głównej, tabletki posiadały lepsze parametry wytrzymałościowe. W badaniu dostępności farmaceutycznej stwierdzono spowolnienie uwalniania w przypadku wszystkich formułacji tabletek z peletkami powlekanymi Eudragitem NE. W tabletkarce rotacyjnej równomierne rozłożenie sił prasowania, w fazie prekompresji i kompresji głównej, przyczyniało się prawdopodobnie do dokładniejszego "doprasowania" otoczki do rdzeni

peletek. Masa tabletkowa była dokładniej sprasowana, a peletki nie zostały uszkodzone, co potwierdziło badanie skaningowym mikroskopem elektronowym.

Tabletki z peletkami z otoczką z etylocelulozy charakteryzowały się, podobnie jak w przypadku tabletkarki uderzeniowej, znacznym przyspieszeniem uwalniania ChW. Natomiast badanie dostępności farmaceutycznej z tabletek z peletkami z otoczką z szelaku nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że w zastosowanych układach tabletkarka rotacyjna ma przewagę w uzyskaniu zgodnej z celem pracy szybkości uwalniania leku.

Końcowy etap pracy, tabletkowanie w warunkach Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim, wymagał wytypowania optymalnego składu masy tabletkowej. W tym celu przeprowadzono badanie zsypywalności mas tabletkowych oraz oparte na własnej koncepcji badanie ich prasowalności.

Do kompresji wytypowano peletki powlekane Eudragitem NE w masie tabletkowej z udziałem makrogolu 6000 (formulacja XVI). Na podstawie wcześniejszych doświadczeń stwierdzono, że układ ten w największym stopniu spełnia założenia celu pracy.

Tabletkowanie przeprowadzono w Dziale Badawczo-Rozwojowym zgodnie z procedurami zakładowymi w warunkach cGMP (*current Good Manufacturing Practice*). Użyto przemysłowej tabletkarki rotacyjnej Korsch XL 200.

Stwierdzono, że proces tabletkowania przebiegał bez zastrzeżeń. Tabletkowanie serii oznaczonej P II trwało 60 min. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobre i jednolite wypełnienie matrycy masą tabletkową. Nie zaobserwowano rozwarstwiania się mieszaniny peletek i proszków w leju nasypowym, ani zjawiska "podklejania" tabletek do stempli.

Otrzymane tabletki posiadały wysoki współczynnik twardości i niską ścieralność. Uzyskane profile dozowania ChW wszystkich serii tabletkowanych peletek charakteryzowały się jednak znacznie wolniejszą szybkością niż w przypadku peletek niepoddanych kompresji. Brak wzrostu szybkości uwalniania świadczy, że zarówno rdzenie jak i otoczkę peletek nie uległy zniszczeniu podczas kompresji. Uzyskanie zakładanej szybkości uwalniania ChW z tabletkowanych peletek porównywalnej do peletek niepoddanych kompresji wymaga optymalizacji parametrów nacisku stempli, zwłaszcza w fazie prekompresji.

Oceniając cały etap doświadczeń w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma można stwierdzić, że przeniesienie opracowanej technologii z warunków laboratoryjnych do przemysłu jest możliwe.



## VII. PIŚMIENICTWO

1. J. Eliot, B. Hancock, "Pharmaceutical Material Science: An Active New Frontier in Material", *MRS Bulletin*, 2006, **31**, 869.
2. R.C. Rowe, "Pill-punching patents", *Drug Discov. Today*, 2003, **8**, 1060.
3. J. Swann, "The Formation and Early Work of the Drug Laboratory, USDA Bureau of Chemistry", *Apothecary's Cabinet*, 2005, **9**, 2005.
4. S. Janicki, "Tabletki" w: S. Janicki, A. Fiebieg, M. Sznitowska (red.), "Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji", PZWL, Warszawa, 2002.
5. Farmakopea Polska VII, tom I, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2006.
6. E.L. Parrott, "Compression" w: H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Shwartz (red.), "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker Inc., Nowy Jork, 1990.
7. D. Khossarvi, W.T. Morehead, "Consolidation Mechanisms of Pharmaceutical Solids: A Multi-Compression Cycle Approach", *Pharm. Res.*, 1997, **14**, 1039.
8. M. Çelik, "Compaction of Multiparticulate Oral Dosage Forms" w: I. Ghebre-Sellasie (red.) "Multiparticulate Oral Drug Delivery", Marcel Dekker Inc., Nowy Jork, 1994.
9. K.M. Ohta, M. Fuji, M. Chikazawa, "Effect of Geometric Structure of Flow Promoting Agents on the Flow Properties of Pharmaceutical Powder Mixture", *Pharm. Res.*, 2003, **20**, 804.
10. A. Schüssele, A. Bauer-Brandl, "Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia", *Int. J. Pharm.*, 2003, **257**, 301.
11. Y. Gonnissen, J.P. Remon, C. Vervaet, "Development of directly compressible powders via co-spray drying", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, **67**, 220.
12. F. Ndindayino i in., "Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression", *Int. J. Pharm.*, 1999, **189**, 113.
13. <http://www.azom.com/>
14. <http://historywired.si.edu/>
15. <http://www.chemie.de/>
16. <http://www.kikusui.com/en/>
17. K.M. Picker, F. Bikane, "Tablet formation and release from matrix tablets manufactured with cellulose acetate", *Int. J. Pharm.*, 1998, **175**, 147.
18. R.C. Rowe, "Small is beautiful", *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, **3**, 187.

19. <http://www.globepharma.com/>
20. G. Alderborn, "Tablets and compaction" w: M.E. Aulton (red.), "Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design", Churchill Livingstone, Londyn, 2002.
21. <http://www.msm.cam.ac.uk/>
22. F. Nicklasson, G. Alderborn, "Analysis of the Compression Mechanics of Pharmaceutical Agglomerates of Different Porosity and Composition the Adams and Kawakita Equations", *Pharm. Res.*, 2000, **17**, 949.
23. T. Kennedy, S. Hampshire, Y. Yaginuma, "A Study of the Compaction Mechanism of Granulated Material", *J. Eur. Ceramic Soc.*, 1997, **17**, 133.
24. K. van der Voort Maarschalk i in., "Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids", *Int. J. Pharm.*, 1996, **140**, 185.
25. R.S. Ransing i in., "Powder compaction modeling via the discrete and finite element method", *Materials and Design*, 2000, **21**, 263.
26. A. Tunón, G. Alderborn, "Granule deformation and densification during compression of binary mixtures of granules", *Int. J. Pharm.*, 2001, **222**, 65.
27. K. Welch, i in., "Viscoelastic characterization of compacted pharmaceutical excipient materials by analysis of frequency-dependent mechanical relaxation processes", *Eur. Phys. J. E*, 2005, **18**, 105.
28. B. Johansson, G. Alderborn, "The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2001, **52**, 347."
29. A. Heim, "Zagadnienia procesowo-aparaturowe aglomeracji", *Zeszyty Naukowe Wydziału Budownictwa i Inżynierii Środowiska Politechniki Koszalińskiej*, 2005, **22**, 55.
30. W. Pietsch, "An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration", *Powder Technology*, 2003, **130**, 8.
31. A. Adolfsson, H. Olsson, Ch. Nyström, "Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1996, **44**, 243.
32. H. Olsson, Ch. Nyström, "Assessing Tablet Bond Types from Structural Features that Affect Tablet Tensile Strength", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, **21**, 119.
33. A. Adolfsson, C. Caramella, Ch. Nyström, "The effect of milling and addition of dry binder on the interparticulate bonding mechanisms in sodium chloride tablets", *Int. J. Pharm.*, 1998, **160**, 187.

34. D.E. Wurster, C.E. Rowlings, J.R. Creekmore, "Calorimetric analysis of powder compression: I. Design and development of a calorimeter", *Int. J. Pharm.*, 1995, **116**, 179.
35. C.E. Rowlings, D.E. Wurster, P.J. Ramsey, "Calorimetric analysis of powder compression: II. The relationship between energy terms measured with a compression calorimeter and tableting behavior", *Int. J. Pharm.*, 1995, **116**, 191.
36. M. Bi, S.-J. Hwang, K.R. Morris, "Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties", *Termochinica Acta*, 2003, **404**, 213.
37. J.-S. Wu, H.-O. Ho, M.-T. Sheu, "A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, **12**, 417.
38. M.A. Ansari, F. Stepanek, "Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments", *Int. J. Pharm.*, 2006, **321**, 108.
39. L. Farber, G.I. Tardos, J. N. Michaels, "Micro-mechanical properties of drying material bridges of pharmaceutical excipients", *Int. J. Pharm.*, 2005, **306**, 41.
40. Ch.-Y. Wu i in., "A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, **25**, 331.
41. B. Song, S.L. Rough, D.I. Wilson, "Effects of drying technique on extrusion–spheronisation granules and tablet properties", *Int. J. Pharm.*, 2007, 332, 38.
42. K. Zuurman, K. van der Voort Maarschalk, G.K. Bolhuis, "Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties", *Int. J. Pharm.*, 1999, **179**, 107.
43. T. Sebhatu, G. Alderborn, "Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, **8**, 235.
44. B. Perissutti i in., "Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique", *Int. J. Pharm.*, 2003, **256**, 53.
45. C. Bacher i in., "Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate", *Int. J. Pharm.*, 2007, **342**, 115.
46. T. Yoshinari i in., "The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition", *Int. J. Pharm.*, 2003, **258**, 121.
47. F. Nicklasson, G. Alderborn, "Compression Shear Strength and Tableting Behavior of Microcrystalline Cellulose Agglomerates Modulated by a Solution Binder (Polyethylene Glycol)", *Pharm. Res.*, 2001, **18**, 873.
48. H. Murakami, "Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods", *Int. J. Pharm.*, 2001, **216**, 159.

49. S.I. Farag Badawy, D.B. Gray, M.A. Hussain, "A Study on the Effect of Wet Granulation on Microcrystalline Cellulose Particle Structure and Performance", *Pharm. Res.*, 2006, **23**, 634.
50. M.T.H. Nutan i in., "Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate", *Int. J. Pharm.*, 2005, **294**, 89.
51. Ch. Gao i in., "In vitro release and in vivo absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit® FS 30 D-coated pellets", *Int. J. Pharm.*, 2006, **322**, 104.
52. C. Bott i in., "In vivo evaluation of a novel pH- and time-based multiunit colonic drug delivery system", *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, **20**, 347.
53. R. Łunio, W. Sawicki, "Influence of acrylic esters and methacrylic esters on flotation of pellets and release rate of verapamil hydrochloride", *Acta Pol. Pharm. – Drug Res.*, 2006, **63**, 69.
54. S. Janicki, "Urzeczywistnienie idei leku wielokompartamentowego", *Farm. Pol.*, 1999, **55**, 139.
55. I. Antal i in., "Development of modified release multiple unit dosage forms", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2007, **32S**, S10.
56. W. Sawicki, R. Łunio, P. Biniakowski, "Wpływ rodzaju celulozy na właściwości fizyczne peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu otrzymywanych metodą ekstruzji i sferonizacji", *Farm. Pol.*, 2005, **61**, 304.
57. W. Sawicki i in., "Influence of the type of cellulose on properties of multi-unit target releasing in stomach dosage form with verapamil hydrochloride", *Acta Pol. Pharm. – Drug Res.*, 2007, **64**, 81.
58. K.G. Wagner, M. Krumme, P.C. Schmidt, "Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, **47**, 79.
59. M. Ando i in., "Development and evaluation of a novel dry-coated tablet technology for pellets as a substitute for the conventional encapsulation technology", *Int. J. Pharm.*, 2007, **336**, 99.
60. R. Bodmeier, "Tableting of coated pellets", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1997, **43**, 1.
61. R. Łunio, W. Sawicki, P. Skoczeń, "Wpływ metody kompresji peletek na właściwości i szybkość uwalniania chlorowodorku werapamilu", *Farm. Pol.*, 2006, **62**, 393.
62. K.G. Wagner i in., "Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, **50**, 285.
63. R. Łunio, W. Sawicki, "The influence of the compressed pellets contents on the verapamil hydrochloride release", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, **25 S1**, S184.

64. W. Sawicki, J. Glód, "Preparation of floating pellets with verapamil hydrochloride", *Acta Pol. Pharm – Drug Res.*, 2004, **61**, 185.
65. J.B. Schwartz, N.H. Nguyen, R.L. Schnaare, "Compaction studies on beads: Compression and consolidation parameters", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, **20**, 3105.
66. Ch.C. Sun, "Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose", *Int. J. Pharm.*, 2008, **346**, 93.
67. A. Tunón i in., "Drug release from reservoir pellets compacted with some excipients of different physical properties", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2003, **20**, 469.
68. G.P. Millili, J.B. Schwartz, "The strength of microcrystalline cellulose pellets: The effect of granulating with water/ethanol mixtures", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, **16**, 1411.
69. B. Johansson i in., "Compression behavior and compactability of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties", *Int. J. Pharm.*, 1995, **117**, 57.
70. B. Bashaiwoldu, F. Podczek, J.M. Newton, "A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, **21**, 119.
71. F. Nicklasson, B. Johansson, G. Alderborn, "Occurrence of fragmentation during compression of pellets prepared from a 4 to 1 mixture of dicalcium phosphate dihydrate and microcrystalline cellulose", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, **7**, 221.
72. G.J. Vergote i in., "Wax beads as cushioning agents during the compression of coated diltiazem pellets", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, **17**, 145.
73. F. Nicklasson, G. Alderborn, "Modulation of the tableting behaviour of microcrystalline cellulose pellets by incorporation of polyethylene glycol", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, **9**, 57.
74. A.E.K. Lundqvist, F. Podczek, J.M. Newton, "Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, **46**, 369.
75. W. Sawicki, R. Łunio, "Compressibility of floating pellets with verapamil hydrochloride coated with dispersion Kollicoat SR 30 D", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, **60**, 153.
76. A. Dashevsky, K. Kolter, R. Bodmeier, "Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersion", *Int. J. Pharm.*, 2004, **279**, 19.
77. R. Campbell, G.L. Sacket, "Film coating" w K.E. Avis, A.J. Shukla, R.-K. Chang (red.), "Pharmaceutical Unit Operations Coating", vol. 3, CRC Press, Nowy Jork, 1999.
78. Y. Zhu i in., "Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate", *Int. J. Pharm.*, 2002, **241**, 301.

79. B.C. Lippold, W. Gunder, B.H. Lippold, "Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion aquacoat® ECD-30 and 20% Dibutyl Sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, **47**, 27.
80. F. Siepmann i in., "Aqueous HPMCAS coatings: Effects of formulation and processing parameters on drug release and mass transport mechanisms", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, **63**, 262.
81. L. Maganti, M. Çelik, "Compaction studies on pellets: II. Coated pellets", *Int. J. Pharm.*, 1994, **103**, 55.
82. F. Nicklasson, B. Johansson, G. Alderborn, "Tabletting behaviour of pellets of a series of porosities – a comparison between pellets of two different compositions", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, **8**, 11.
83. B. Johansson, F. Nicklasson, G. Alderborn, "Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose pellets", *Int. J. Pharm.*, 1998, **163**, 35.
84. M.L. Vueba i in., "Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, **58**, 51.
85. E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, P. Macheras, "The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio", *Pharm. Res.*, 2003, **20**, 406.
86. W. Sawicki, "Koncepcja nowych postaci leku – podpolczkowej i flotacyjnej dla chlorowodorku werapamilu", rozprawa habilitacyjna, AMG, Gdańsk, 2001.
87. Technical information: Aquacoat, FMC Copr., Filadelfia PA, USA, 1982.
88. M. Wesseling, R. Bodmeier, "Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat®, or an organic ethylcellulose solution", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, **47**, 33.
89. W. Sawicki, "Pharmacokinetics of verapamil and norverapamil from controlled release floating pellets in humans", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2002, **53**, 29.
90. W. Sawicki, R. Łunio, "Tabletkowanie peletek flotacyjnych z chlorowodorkiem werapamilu", *Farm. Pol.*, 2004, **10**, 478.
91. H.P. Rang i in., "The heart" w H.P. Rang (red.), "Pharmacology", Churchill Livingstone, Edynburg, 2003.
92. A. Chodera, E. Nowakowska, "Leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca (przeciwyrytmiczne)" w A. Danysz, Z. Kleinrok (red.), "Podstawy farmakologii dla lekarzy, farmaceutów studentów medycyny", Volumed, Wrocław, 1996.

93. M. Sznajderman, "Zasady farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego" w W. Kostkowi (red.) "Farmakologia", PZWL, Warszawa, 2005.
94. W. Sawicki, "Penetration of verapamil hydrochloride in the presence of sodium glycocholate as penetration enhancer through mucous membrane", *Pharmazie*, 2001, **56**, 74.
95. W. Sawicki, "Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation", *Int. J. Pharm.*, 2002, **238**, 181.
96. S. Sungthongjeen i in., "Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique", *Int. J. Pharm.*, 2006, **324**, 136.
97. W. Sawicki, "Postacie leku o celowanym uwalnianiu substancji leczniczej w środowisku żołądka", *Farm. Pol.*, 2003, **59**, 224.
98. A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, "Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2003, **18**, 37.
99. W. Sawicki, "Otrzymywanie granulatu flotacyjnego z chlorowodorkiem werapamilu", *Farm. Pol.*, 2000, **56**, 116.
100. W. Żebrowska, W. Sawicki, "Substancje pomocnicze" w S. Janicki, A. Fiebig, M. Sznitowska (red.), "Farmacja stosowana, podręcznik dla studentów farmacji", PZWL, Warszawa, 2002,
101. Sz. Pál i in., "Determination of factors influencing dissolution from micropellet based pharmaceutical sustained release dosage forms", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2007, **32 S**, S22.
102. N. Pearnchob, J. Siepmann, R. Bodmeier, "Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2003, **29**, 925.
103. A.H. Kibbe (red.), "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Pharmaceutical Association, Waszyngton, 2002.
104. S. Limmatvapirat, "Enhanced enteric properties and stability of shellac films through composite salts formation", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, **67**, 690.
105. <http://www.stablemicrosystems.com/>
106. N. Pearnchob, R. Bodmeier, "Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit RS, ethylcellulose and shellac", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2003, **56**, 363.
107. J. Bajdik i in., "The effect of storage on the behaviour of Eudragit NE free film", *J. Therm. Anal. Calor.*, 2003, **73**, 607.

108. R. Bodmeier, O. Paeratakul, "Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic polymer films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions", *Pharm. Res.*, 1994, **11**, 882.
109. C. Nyström i in., "Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1993, **19**, 2143.
110. Q. Li i in., "Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactability", *Int. J. Pharm.*, 2004, **280**, 77.