



Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum



Ocena krytyczności
parametrów wytwarzania tabletek
w analizie procesów technologicznych

Rozprawa doktorska
Krzysztof Woyna-Orlewicz

Promotor
Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków 2009

*Pani prof. dr hab. Renacie Jachowicz
serdecznie dziękuję za życzliwość, opiekę naukową, poświęcony czas
i wszelkie wskazówki udzielone w trakcie realizacji tej pracy*

*Pani kierownik Laboratorium Form Leków Pliny Kraków,
Teresie Włoch*

oraz

*Pani dyrektor Działu Rozwoju Pliny Kraków
Renacie Siudzińskiej*

oraz

*Panu dyrektorowi Działu Rozwoju Pliny Kraków
Piotrowi Kalarusowi*

a także

*Koleżankom, Kolegom i Pracownikom Pliny Kraków
serdecznie dziękuję za wszechstronną pomoc w realizacji pracy*

*Panu Grzegorzowi Harańczykowi z zespołu StatSoft Polska
za konsultacje dotyczące wyników analizy statystycznej
serdecznie dziękuję*

*Dziękuję rodzinie oraz wszystkim życzliwym,
wspierającym mnie osobom*

I WSTĘP	8
1. Technologia Analizy Procesu	8
2. Aspekty technologiczne wytwarzania tabletek	21
II ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	35
III CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	37
1. Materiały, aparatura, urządzenia technologiczne, programy komputerowe	37
1.1. Substancje lecznicze	37
1.2. Substancje pomocnicze	41
1.3. Odczynniki i rozpuszczalniki	46
1.4. Urządzenia technologiczne	47
1.5. Materiały.....	47
1.6. Aparatura	48
1.7. Programy komputerowe.....	48
2. Sporządzanie tabletek.....	49
2.1. Skład tabletek.....	49
2.2. Proces technologiczny wytwarzania tabletek.....	52
3. Metodyka oceny krytyczności parametrów procesu technologicznego	59
3.1. Ocena wpływu parametrów procesu technologicznego na jakość produktu.....	59
3.2. Analiza statystyczna.....	60
3.3. Analiza procesu wytwarzania tabletek z substancją M1	62
3.4. Analiza procesu wytwarzania tabletek z substancją M2	69
3.5. Analiza procesu wytwarzania tabletek z dwiema substancjami modelowymi: M3 i M4	72
4. Metodyka badań	78
4.1. Metodyka badań właściwości fizycznych mieszanin proszkowych i granulatów	78
4.2. Badanie właściwości substancji leczniczej M4.	82
4.3. Metodyka badań właściwości tabletek	82
4.4. Badanie uwalniania substancji z tabletek.....	84
4.5. Metody analizy ilościowej	84
IV WYNIKI	86
1. Wyniki badania krytyczności parametrów procesu wytwarzania tabletek zawierających substancję M1	86
1.1. Wyniki badania formulacji z hypromelozą (HPMC).....	86
1.2. Wyniki badania formulacji z kopowidonem.....	99
2. Wyniki badania krytyczności parametrów granulacji szybkoobrotowej w procesie wytwarzania tabletek zawierających substancję M2	115
3. Wyniki badania krytyczności parametrów procesu wytwarzania tabletek zawierających dwie substancje modelowe: M3 i M4	130

3.1. Wyniki badania procesu sporządzania granulatu z substancją M3	130
3.2. Wyniki badania procesu sporządzania granulatu z substancją M4	146
V KWALIFIKACJA PROCESU W SKALI PRODUKCYJNEJ	151
1. Sporządzanie tabletek zawierających substancję modelową M1 i kopowidon jako substancję wiążącą	151
2. Sporządzanie tabletek zawierających substancję M2	156
3. Sporządzanie tabletek zawierających dwie substancje modelowe M3 i M4	159
VI OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	163
VII WNIOSKI	174
VIII PIŚMIENICTWO	175
IX STRESZCZENIE	190

I Wstęp

1. Technologia Analizy Procesu

Podstawowym zadaniem producentów leków jest dostarczanie pacjentom preparatów odpowiedniej jakości. Leki odtwórcze zawierają tę samą substancję leczniczą, w tej samej dawce i postaci co lek innowacyjny. Miarą jakości produktów leczniczych jest ich skuteczność i bezpieczeństwo, co w przypadku leków odtwórczych oznacza równoważność farmaceutyczną oraz równoważność biologiczną w stosunku do leku innowacyjnego [28]. W przypadku stałych doustnych postaci leków o równoważności farmaceutycznej z lekiem innowacyjnym będą świadczyć porównywalne wartości następujących parametrów:

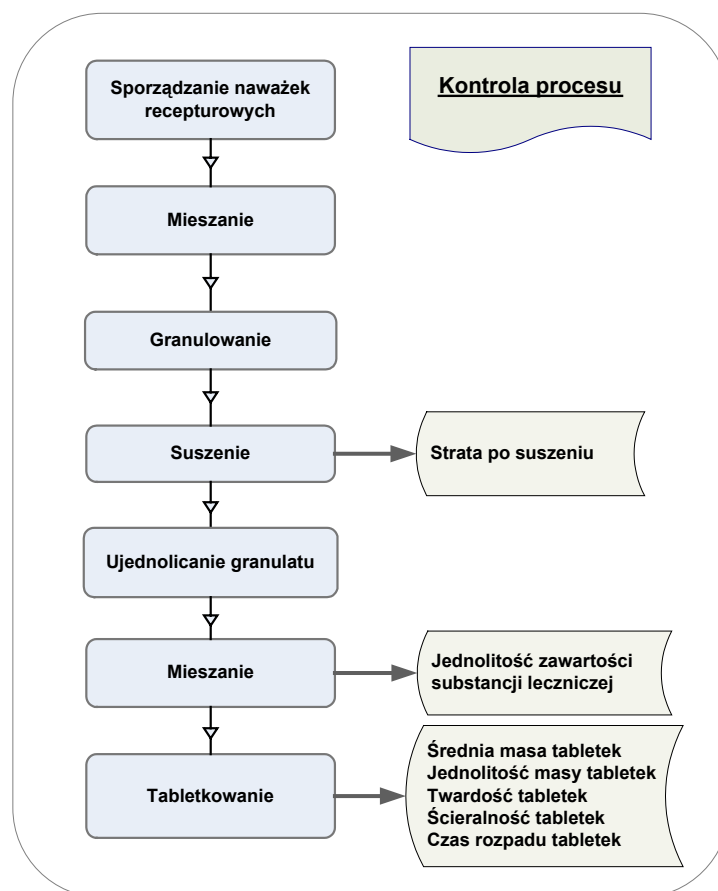
- zawartości substancji leczniczej,
- jednolitości zawartości substancji leczniczej,
- szybkości uwalniania substancji leczniczej,
- ilości zanieczyszczeń [42, 61, 132, 134].

Tabletki powinny dodatkowo odznaczać się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną [34].

Wytwarzanie leków jest złożonym przedsięwzięciem, które wymaga współdziałania wielu systemów tworzących elementy strukturalne wytwórcy: produkcji, kontroli jakości, nadzoru technicznego, informatyki, zaopatrzenia, transportu, zespołów badawczych, działu zapewnienia jakości, działu rejestracji. Złożoność organizacyjna produkcji powoduje, że ilość czynników mogących wywierać wpływ na jakość leku jest bardzo duża. Już sam proces technologiczny jest obszarem oddziaływania wielu zmiennych, mających źródło w specyfice budowy i pracy urządzeń produkcyjnych, metodzie wytwarzania, właściwościach materiałów wyjściowych, sposobie przeprowadzania kontroli międzyoperacyjnej, środowisku wytwarzania [106].

Proces produkcyjny złożony jest z ciągu operacji jednostkowych (ryc. 1) [40, 134]. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dobrej praktyki wytwórczej GMP (*Good Manufacturing Practice*) nadzór nad przebiegiem procesu odbywa się za pośrednictwem kontroli jakości półproduktów, która wykonywana jest po zakończeniu wybranych operacji. Wynik kontroli stanowi podstawę sterowania przebiegiem procesu przez dobór parametrów pracy urządzeń, tzw.

parametrów operacyjnych [40, 42, 43, 134]. System ten umożliwia wytwarzanie leków o odpowiedniej jakości, posiada jednak pewne ujemne cechy [42, 134].



Ryc. 1. Proces wytwarzania tabletek oraz kontrola międzyoperacyjna

- Proces technologiczny opracowywany jest w laboratoriach przemysłowych w oparciu o wiedzę osoby realizującej projekt, na podstawie przebiegu nielicznych prób. Brak wymogu metodycznego planowania doświadczeń rodzi ryzyko niedopatrzeń i powstawania wadliwych produktów.

- Wymagane jest ostateczne ustalenie parametrów kontroli międzyoperacyjnej oraz zakresów operacyjnych pracy urządzeń we wniosku rejestracyjnym. Wprowadzanie zmian do zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej jest uciążliwe i czasochłonne, co nie sprzyja modernizacji procesów.

- Ograniczanie kontroli procesu do analizy półproduktów może prowadzić do niedostatecznego poznania mechanizmów oddziaływania czynników procesu na jakość leku. Zwiększa to ryzyko wystąpienia niekontrolowanej zmienności parametrów postaci leku, zwłaszcza wobec zmiany warunków wytwarzania.

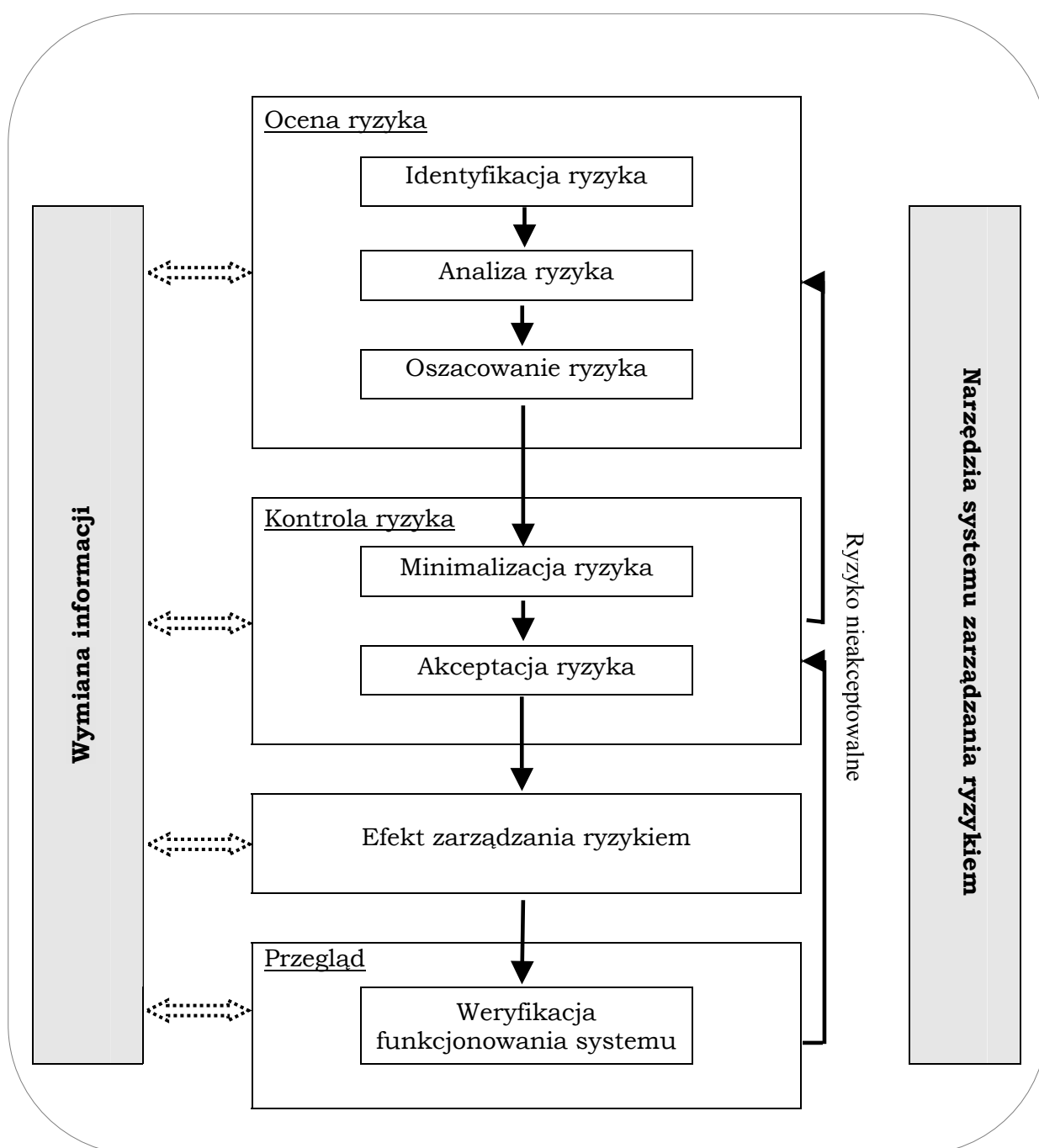
- Parametry kontroli międzyoperacyjnej określane są na podstawie doświadczeń przeprowadzonych w skali laboratoryjnej oraz podczas wytwarzania

pojedynczych serii pilotażowych. Może to prowadzić do nieuzasadnionego zawężania kryteriów akceptacji i nieodpowiedniego doboru parametrów kontroli.

- Agencje rządowe nie różnicują wniosków rejestracyjnych ze względu na zagrożenie, jakie produkt może stwarzać dla zdrowia pacjenta. Procedury oceny dokumentacji opisującej wytwarzanie leków o modyfikowanym uwalnianiu lub o wąskim indeksie terapeutycznym są niemal identyczne do procedur stosowanych w przypadku leków o natychmiastowym uwalnianiu. Tym samym zasoby agencji rejestracyjnych nie są efektywnie wykorzystywane.

Zagadnienia dotyczące jakości produktów leczniczych są stale podnoszone przez międzynarodowe organizacje, których zadaniem jest weryfikacja procesu technologicznego i dopuszczanie leku do obrotu. W celu usprawnienia kontroli nad wytwarzaniem leków w sierpniu 2002 roku organizacja *US Food and Drug Administration* (FDA) podjęła inicjatywę wytyczenia nowego kierunku rozwoju zasad dobrej praktyki wytwórczej, którą nazwano *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st century* (bieżące zasady dobrej praktyki wytwórczej na XXI wiek). Nowa interpretacja GMP zorientowana jest na zapewnienie jakości produktów w oparciu o szeroko pojętą analizę ryzyka, której celem jest identyfikacja tych elementów systemów wytwarzania, które mogą istotnie wpływać na jakość produkowanego leku [43, 60, 62, 91].

Definicja ryzyka uwzględnia aspekt prawdopodobieństwa wystąpienia szkody oraz strat, które szkoda może spowodować. Model systemu zarządzania ryzykiem przedstawiono na rycinie 2 [62]. Na pierwszy etap oceny ryzyka składają się działania dotyczące identyfikacji czynników stwarzających potencjalne zagrożenie dla jakości leku, wyjaśnienia mechanizmu ich niekorzystnego wpływu na parametry produktu, a także oszacowania prawdopodobieństwa oraz konsekwencji wystąpienia wady. W dalszej kolejności podejmowane są działania zmierzające do zminimalizowania częstotliwości występowania niepożądanych zjawisk. Jest to etap kontroli ryzyka, w czasie którego definiowane są bezpieczne zakresy operacyjne czynników stwarzających zagrożenie dla jakości produktu. Efektem tego etapu jest podjęcie decyzji o akceptacji ryzyka, jakie może stwarzać zdefiniowany czynnik. Wszelkie działania powinny być odpowiednio dokumentowane i komunikowane zaangażowanym stronom, a rezultaty funkcjonowania systemu powinny podlegać okresowemu przeglądowi i ocenie.



Ryc. 2. Schemat procesu zarządzania ryzykiem [62]

W odniesieniu do procesów technologicznych zarządzanie ryzykiem sprostawa się do wdrożenia innowacyjnej Technologii Analizy Procesu (PAT, tj. *Process Analytical Technology*), która opiera się na dogłębnym zrozumieniu procesu wytwarzania [40, 43, 60, 91, 106]. Zwrócono uwagę na fakt, że jakość nie może być oceniana przez badanie produktu; powinna być „wbudowana w produkt” lub zagwarantowana przez projekt procesu (*quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design*).

Jakość można „wbudować” w produkt przez [40, 42, 43, 61, 106, 134]:

- zrozumienie przeznaczenia leku, tj. populacji pacjentów, drogi podania, parametrów farmakokinetycznych, farmakologicznych i toksykologicznych,
- scharakteryzowanie substancji leczniczej, pod kątem właściwości fizykochemicznych oraz biofarmaceutycznych,
- scharakteryzowanie substancji pomocniczych w aspekcie wytwarzania danej postaci leku,
- dobór odpowiedniego składu leku oraz materiałów opakowaniowych,
- zaprojektowanie procesu produkcyjnego z wykorzystaniem wiedzy inżynierskiej, informacji o materiałach wyjściowych oraz reguł GMP.

Podstawą wdrożenia PAT jest dogłębne zrozumienie mechanizmów oddziaływania parametrów procesu produkcyjnego na jakość postaci leku, co może być osiągnięte przez [40, 106]:

- wyodrębnienie zmiennych, które mają krytyczne znaczenie dla jakości produktu leczniczego,
- bieżącą kontrolę wybranych zmiennych z zastosowaniem nowoczesnych technik pomiaru i monitoringu danych,
- sterowanie parametrami procesu w celu wykształcenia pożądanych cech produkowanego leku.

Poznanie takie dokonuje się w kolejnych etapach pracy badawczej: od badań przedformulacyjnych, przez stopniowe definiowanie technologii, czyli rozwój formulacji (*formula development*), po próby w skali produkcyjnej [61]. W etapie poprzedzającym formułowanie składu leku, tj. w trakcie prac przedformulacyjnych, prowadzone jest rozpoznanie właściwości fizykochemicznych i biofarmaceutycznych substancji leczniczej, opracowywane są specyficzne metody analityczne, definiowane są kluczowe parametry jakościowe leku odtwórczego. Wtedy też dokonywany jest wybór producenta substancji leczniczej, co następuje w oparciu o badania fizykochemiczne i badania stabilności, a także na podstawie oceny dokumentacji *Drug Master File*. Prace formulacyjne mają na celu opracowanie postaci leku równoważnej farmaceutycznie lekowi innowacyjnemu. Właściwości preparatu zależą od właściwości substancji leczniczej, substancji pomocniczych oraz od procesu technologicznego [40, 99]. Opracowanie postaci leku sprowadza się zatem do zdefiniowania cech jakościowych i stosunków ilościowych składników preparatu, a także do wyboru sposobu wytwarzania i zoptymalizowania jego

przebiegu [99, 106]. Powtarzalność przebiegu procesu technologicznego w warunkach laboratoryjnych jest podstawą do przeprowadzenia próby wytworzenia leku w większej skali (*scale-up*) [23, 35, 36, 61, 81, 96, 97, 102, 108, 109, 130]. Próba taka może być jednocześnie tzw. serią pilotażową, tj. serią wyprodukowaną w warunkach GMP, o wielkości określonej przez ustalenia konferencji ICH (*International Conference on Harmonisation*), stanowiąca odniesienie dla przyszłych produkcji komercyjnych [28]. Poszczególne jednostki leku wytworzonego w trakcie serii pilotażowej są poddawane badaniom stabilności, badaniu biorównoważności, a także stanowią uzupełnienie wniosku rejestracyjnego. Po uzyskaniu pozytywnej opinii agencji dopuszczającej leki do obrotu proces, realizowany w sposób zgodny z opisem we wniosku rejestracyjnym, poddawany jest szczegółowej weryfikacji. Postępowanie to nazywane jest prospektywną walidacją procesu [41]. Pozytywny wynik walidacji procesu kończy procedurę wdrażania technologii wytwarzania leku do produkcji.

Jakkolwiek zastosowanie rozwiązań PAT może wydłużyć fazę projektową, wdrożenie nowatorskiego systemu ma przyczynić się do zmniejszenia nakładów na produkowanie leków. Ma to wynikać ze skrócenia czasu trwania procesu produkcyjnego, zwiększenia wydajności operacji przy zmniejszeniu nakładów energetycznych i racjonalnym wykorzystaniu materiałów, zminimalizowania strat powodowanych przez dyskwalifikacje wadliwych produktów, z ograniczenia ilości analiz produktu gotowego i szybszego przekazania serii do sprzedaży, zmniejszenia narażenia pracowników na niekorzystne działanie środowiska wytwarzania [40, 43, 91]. Sugerowane zmiany będą miały korzystny wpływ na jakość wytwarzanych leków.

Wdrożenie PAT wiąże się z zastosowaniem specjalistycznych narzędzi, służących do [40, 43, 61, 134] :

- projektowania doświadczeń,
- analizy substancji, półproduktów i produktów,
- kontroli procesu, zbierania danych i ich przetwarzania,
- gromadzenia danych o produkcie, co umożliwia retrospektywną analizę procesów w celu ciągłej poprawy jakości wytwarzanego leku.

Narzędzia służące projektowaniu doświadczeń

Do badania wpływu zmiennych na produkt zalecane jest stosowanie doświadczeń czynnikowych, umożliwiających obserwację jednoczesnego

oddziaływania kilku zmiennych o różnych wartościach wejściowych [40, 43, 61]. Właściwie skonstruowane plany powinny spełniać kryterium ortogonalności [76, 94]. Oszacowanie efektu oddziaływania zmiennych następuje przez porównywanie średnich arytmetycznych kilku odpowiedzi procesu [94]. Eksperymenty czynnikowe umożliwiają wyodrębnienie zmiennych o istotnym wpływie na odpowiedź procesu, ocenę interakcji pomiędzy nimi, predykcję wpływu zmiennych na właściwości produktu i na tej podstawie optymalizację ich zakresów operacyjnych [61]. Warunkiem zrealizowania doświadczenia czynnikowego jest jego wykonalność. Wraz ze zwiększającą się liczbą testowanych zmiennych, wykładniczo zwiększa się ilość układów doświadczalnych. Przykładowo, do pełnego zbadania 6 czynników, każdego na 2 poziomach wartości, należałoby sprawdzić efekty 64 kombinacji poziomów zmiennych, czyli przeprowadzić 64 procesy. Czasami, wykonanie tak dużej ilości doświadczeń nie jest możliwe, co może wynikać ze względów ekonomicznych lub ograniczonej ilości czasu. W przypadku występowania dużej ilości czynników stosowane są tzw. frakcyjne plany czynnikowe, powstałe przez wyeliminowanie z matrycy projektu części kombinacji.

Granicznym przypadkiem są tzw. plany przesiewowe, które są ograniczone w największym stopniu i służą weryfikacji dużej liczby czynników w ramach stosunkowo niewielkiej ilości doświadczeń. W tym celu wykorzystywane są np. plany Placketta-Burmana [7, 94], będące pochodną frakcyjnego planu czynnikowego ze zmiennymi niezależnymi ustawionymi na dwóch poziomach wartości. Plan taki umożliwia zbadanie wpływu $k = N-1$ zmiennych w ramach N doświadczeń, gdzie N jest zawsze wielokrotnością 4, np. zbadanie wpływu 11 zmiennych niezależnych w ramach 12 doświadczeń (tab. 1). Matryca eksperymentu jest tworzona na podstawie następującego szeregu:

$$k = 11, N = 12 \quad + + - + + + - - - + -$$

Powyższy zapis przedstawia układ poziomów czynników dla pierwszego doświadczenia. Kolejne układy zachowują taką samą kolejność poziomów, jednak ulegają przesunięciu o jedno miejsce w prawo. Sposób tworzenia matrycy zademonstrowano na przykładzie trzech zmiennych X, Y, Z [94]:

układ 1	X, Y, Z
układ 2	Z, X, Y
układ 3	Y, Z, X

Do zbudowanej w ten sposób matrycy dodano jeden układ złożony z dolnych poziomów czynników (tab. 1, układ nr 12).

Oszacowanie efektu oddziaływania zmiennej odbywa się przez porównanie średniej arytmetycznej sześciu odpowiedzi uzyskanych dla procesów zrealizowanych pod wpływem górnego poziomu czynnika do średniej arytmetycznej sześciu odpowiedzi reprezentującej procesy przeprowadzone przy dolnym poziomie czynnika.

Tab. 1. Matryca planu czynnikowego Placketta-Burmana dla zbadania jedenastu zmiennych ($k = 11$), którym przypisano dwa poziomy wartości w ramach dwunastu doświadczeń ($N = 12$).

Układ	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
3	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
4	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
5	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
6	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
8	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+
9	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-
10	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+
11	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Efekt wpływu każdego czynnika na odpowiedź procesu jest zakłócony przez efekty oddziaływania pozostałych czynników. Ze względu na badanie dużej ilości zmiennych w ramach niewielkiej ilości doświadczeń, plan Placketta-Burmana nie umożliwia przeprowadzenia wiarygodnej oceny interakcji między zmiennymi. Ocena taka może być dokonywana w przypadku stosowania kompletnych planów czynnikowych lub planów frakcyjnych, zredukowanych w stopniu mniejszym niż plany eliminacyjne. Do wyjaśniania mechanizmu oddziaływania zmiennych na produkt zalecane jest stosowanie planów centralnych kompozycyjnych, które umożliwiają ocenę interakcji między czynnikami, a także dokonanie predykcji wpływu zmiennych na odpowiedź procesu w oparciu o modele liniowe lub nieliniowe [61, 76].

Narzędzia do analizy substancji, półproduktów i produktów

Ze względu na pobór próbek do badań, wyróżnia się trzy sposoby wykonywania pomiarów [40, 43]. Pierwszy dotyczy metod destrukcyjnych, czyli analiz, które wymagają zniszczenia próbki. Analizy te powinny być wykonywane w bezpośredniej bliskości procesu produkcyjnego, tj. „przy” linii produkcyjnej (*at-line*). Drugi sposób nie wymaga zniszczenia próbki, która po zbadaniu może zostać zawrócona do złoża produktu. Takie analizy określono jako odbywające się „w obrębie” linii procesu (*on-line*). Trzeci sposób dotyczy pomiaru bez pobierania próbki do badań. Analiza wykonywana jest w czasie działania urządzeń, w trakcie procesu technologicznego, niejako „wewnątrz” linii produkcyjnej (*in-line*).

W celu sprawowania kontroli nad przebiegiem procesu technologicznego zaleca się stosowanie nowoczesnych technik analitycznych. Liczne dane piśmiennictwa wskazują możliwości wykorzystania w tym celu m.in. technik spektroskopii oscylacyjnej, a zwłaszcza metod absorpcyjnych i emisyjnych w bliskiej i średniej podczerwieni (IR) lub analizy widma Ramana [1, 16, 24, 36, 40, 43, 74, 75, 89, 93, 95, 103, 112, 126, 128]. Stosowane są także techniki spektroskopii terahercowej (THz) [55, 59, 86, 133], rezonansu akustycznego (ARS) [92], magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (SS NMR) [89, 95], obrazowania NMR [19], dyfrakcji promieni rentgena (XRPD) [75, 95, 122], reflektancji wiązki skupionej (FBRM) [101], dyfrakcji promieni laserowych [95], mikroskopii sił atomowych (AFM) [95, 124] i in. [17-20, 22, 25, 35-37 46, 49, 50, 79, 83, 85, 88, 130].

Pozyskiwanie dużych zbiorów danych w stosunkowo krótkim czasie wymaga użycia narzędzi chemometrycznych w celu wyselekcjonowania informacji o praktycznym znaczeniu [103, 112].

Narzędzia służące kontroli procesu

Kontrola procesu oparta jest na wynikach prac doświadczalnych zrealizowanych podczas opracowywania technologii wytwarzania leku. Efektywność kontroli zależy od prawidłowego przeprowadzenia działań, kolejno:

- identyfikacji krytycznych parametrów procesu, pochodnych stosowanych substancji i procesu technologicznego,

- stworzenia systemu analizy i monitoringu wszystkich krytycznych cech produktu, na poszczególnych etapach wytwarzania,
- opracowania matematycznych zależności pomiędzy zmiennymi wejściowymi procesu a jego odpowiedzią, które umożliwią zdefiniowanie sposobu reagowania na informacje dostarczane przez system analiz i monitoringu [76, 94].

System gromadzenia danych o produkcji

Wyniki analiz wykonywanych podczas wytwarzania kolejnych serii leku powinny być poddawane obróbce statystycznej w celu monitorowania przebiegu procesów, sprawdzania ich powtarzalności, obserwacji ewentualnych trendów. W tym celu mogą być stosowane metody statystycznego sterowania procesem opierające się na technikach kart kontrolnych lub analizie zdolności procesu [76]. Utworzenie takiego systemu jest niezbędnym elementem strategii zapewnienia jakości produktów w oparciu o analizę ryzyka. Uzyskane dane stanowią podstawę do wprowadzania zmian w procedurach technologicznych. Innowacją systemu PAT jest założenie, że wiedza o produkcji i procesie jego wytwarzania powinna być pozyskiwana w ciągu całego „cyklu życia produktu”, tj. od wczesnej fazy projektowej, do produkcji ostatniej serii komercyjnej [40, 43, 61-63].

Podjęmowane są liczne prace zmierzające do praktycznego wykorzystania założeń nowatorskiego systemu GMP. Dotyczą one różnych etapów wytwarzania leku, począwszy od syntezy związków chemicznych po nadanie ostatecznej postaci leku [1, 9, 17, 18, 24, 32, 36, 55, 59, 74, 83, 86, 89, 92, 101, 103, 117, 120, 122, 126-128, 131, 133]. W zakresie syntezy substancji leczniczej Parris J. i wsp. [103] zastosowali innowacyjną kontrolę suszenia. Sterowano operacją przez pomiar zmian składu par nad suszoną substancją z zastosowaniem spektroskopii w podczerwieni (NIR), z transformacją widma metodą Fouriera. W celu wyłonienia z widma sygnałów specyficznych dla obserwowanych rozpuszczalników zastosowano chemometryczną technikę klasyfikacji danych SIMCA. W zakresie technologii postaci leku, Schneid i Gieseler uwzględnili założenia PAT do optymalizacji procesu liofilizacji roztworów sacharozy przez monitorowanie zmian temperatury metodą manometryczną [117]. Buschmüller i wsp. [17] opracowali metodę monitorowania przebiegu suszenia fluidalnego z wykorzystaniem technologii rezonansu mikrofalowego. Betz i wsp. [10] przeprowadzili badanie granulacji szybkoobrotowej, w trakcie której dokonywano pomiarów mocy prądu

zasilającego mieszadła oraz temperatury produktu. Na tej podstawie opracowano współczynnik TPR, wyrażony ilorazem temperatury produktu i mocy prądu zużywanego przez mieszadło główne, którego wartość skorelowano z rozmiarami cząstek granulowanych substancji, ich powierzchnią właściwą, zdolnością chłonięcia wody, rozpuszczalnością. Wyniki tych prac są wykorzystywane do utworzenia ogólnego modelu procesu, opracowywanego metodą sztucznych sieci neuronowych. Próby opracowania modelowego sposobu prowadzenia granulacji szybkoobrotowej były podejmowane także przez Björna i wsp. [13] oraz Camerona i wsp. [20]. Jednak nadal brak zadawalającego rozwiązania umożliwiającego predykcję właściwości granulatu wobec zmiennych warunków wytwarzania. Z kolei Ensslin i wsp. [32] podjęli próbę optymalizacji wpływu zmiennych powlekania na szybkość uwalniania substancji leczniczej z tabletek w oparciu o wykorzystanie metodyki statystycznej, tj. planu centralnego kompozycyjnego. Badano ilość polimerowej substancji błonotwórczej oraz ilość plastyfikatora. Ten sam plan czynnikowy zastosowali Baltisberger oraz Daniels [8] w celu oszacowania wpływu czterech zmiennych operacyjnych procesu peletyzacji, odbywającej się w granulacjach szybkoobrotowych, na właściwości peletek. Ocenie poddano wpływ prędkości mieszadła głównego, szybkości zwilżania mieszaniny, temperatury wilgotnej masy i stężenia roztworu substancji wiążącej na rozmiary peletek oraz wydajność procesu. Wykazano statystycznie istotną zależność wielkości cząstek od prędkości obrotowej mieszadła głównego i stężenia roztworu lepiszcza. Wydajność procesu była zależna przede wszystkim od stężenia substancji wiążącej oraz prędkości natryskiwania jej roztworu na mieszaninę proszków. Z kolei Lipsanen i wsp. [83] przeprowadzili badania wpływu wilgotności powietrza wlotowego na przebieg granulacji fluidalnej mieszaniny ibuprofenu z laktozą. Stosowano powietrze o małej, pośredniej i dużej zawartości wilgoci. Pozostałym parametrom operacyjnym procesu, takim jak temperatura powietrza, prędkość jego przepływu, ciśnienie powietrza atomizującego, szybkość dozowania roztworu substancji wiążącej i wysokość położenia dyszy natryskowej przypisano stałe poziomy. Różnice w wilgotności powietrza dolotowego miały odzwierciedlenie w rozkładzie temperatur produktu oraz w rozmiarach cząstek granulatu. Dużej wilgotności powietrza towarzyszyły niższe temperatury produktu, co sprzyjało koalescencji cząstek i formowaniu aglomeratów o stosunkowo dużych ziarnach.

W świetle idei restrukturyzacji zasad dobrej praktyki wytwórczej, jakość postaci leku powinna być zagwarantowana przez projekt procesu. W tym celu zaleca się przeprowadzenie systematycznych prospektywnych badań w oparciu

o naukowo uzasadnioną metodykę, uwzględniających holistyczną naturę przedmiotu, zorientowanych na ocenę ryzyka. Rozwiązania te nazwano „Jakość przez Projekt” (*Quality by Design*), w skrócie QbD [21, 61, 106, 134]. Opracowanie technologii wytwarzania leku powinno uwzględniać następujące zagadnienia:

- zdefiniowanie właściwości leku o kluczowym znaczeniu dla pacjentów,
- na tej podstawie zdefiniowanie cech postaci leku o krytycznym znaczeniu dla jakości, stąd nazwanych krytycznymi atrybutami jakości (*Critical Quality Attributes*), w skrócie CQA,
- dobór składników produktu leczniczego,
- opracowanie procesu technologicznego,
- określenie parametrów krytycznych wytwarzania postaci leku,
- opracowanie metod kontroli procesu produkcyjnego, które powinny umożliwić uzyskiwanie produktu o wysokiej jakości w sposób powtarzalny.

Krytyczne atrybuty jakości leku (CQA) to fizyczne, chemiczne lub mikrobiologiczne właściwości substancji leczniczej, substancji pomocniczych, półproduktów oraz finalnej postaci leku. W przypadku tabletek są to np. parametry dotyczące wielkości dawki substancji leczniczej, odporności mechanicznej, szybkości uwalniania substancji leczniczej z postaci leku. W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się analizowanie parametrów zastępujących krytyczne atrybuty jakości leku. Przykład stanowią tabletki zawierające łatwo rozpuszczalne substancje lecznicze. Kontrola jakości preparatu może opierać się na wynikach badań czasu rozpadu tabletek z pominięciem badań szybkości uwalniania substancji leczniczej. Osiągnięcie odpowiednich wartości CQA, a następnie ich utrzymanie jest nadrzędnym celem projektowania. Wpływ parametrów procesu na produkt powinien być dokładnie oszacowany z wykorzystaniem metod planowania doświadczeń. Parametry objęte badaniem określają tzw. przestrzeń projektową (*design space*), o granicach wytyczonych przez ekstrema zmiennych niezależnych. Przestrzeń projektowa powinna uwzględniać poziomy zmiennych wejściowych prowadzące do uzyskania odpowiedzi procesu niezgodnej z wymaganiami, tj. parametrów CQA o wartościach niezgodnych z wyspecyfikowanymi kryteriami akceptacji. Wytworzenie wadliwego produktu ułatwia zrozumienie zależności funkcjonalnej między zmiennymi. Czynniki procesu, których zmienność w ograniczonym zakresie operacyjnym, w sposób bezpośredni i znaczący wpływa na krytyczne atrybuty jakości postaci leku nazywane są parametrami krytycznymi [61, 106]. W oparciu o dane uzyskane w fazie projektowej ustalane są metody kontroli

poszczególnych etapów procesu technologicznego. Wyniki analiz substancji i półproduktów, wykonywanych w trakcie wytwarzania postaci leku stanowią podstawę do sterowania procesem. W tym celu dopuszcza się wprowadzanie zmian nie wykraczających poza zakres zdefiniowanej przestrzeni projektu. Stosowanie zaproponowanych rozwiązań może ograniczyć ilość analiz produktu gotowego i tym samym skrócić czas oczekiwania na zwolnienie leku do sprzedaży. Przykładowo, jednolitość zawartości substancji leczniczej w tabletkach może być orzekana na podstawie wyników pomiarów wykonywanych w trakcie tabletkowania, tj. analiz masy tabletek i zawartości substancji leczniczej w tabletkach metodą spektroskopii w bliskiej podczerwieni.

Wyniki pomiarów należy gromadzić w ciągu tzw. pełnego „cyklu życia” produktu, tj. do momentu zaprzestania jego produkowania. Utworzone bazy danych powinny podlegać okresowym przeglądom, wykonywanym w celu sprawdzenia funkcjonalności przestrzeni projektowej, a w razie potrzeby jej rozszerzenia, zawężenia lub ponownego zdefiniowania [40, 43, 61, 63].

2. Aspekty technologiczne wytwarzania tabletek

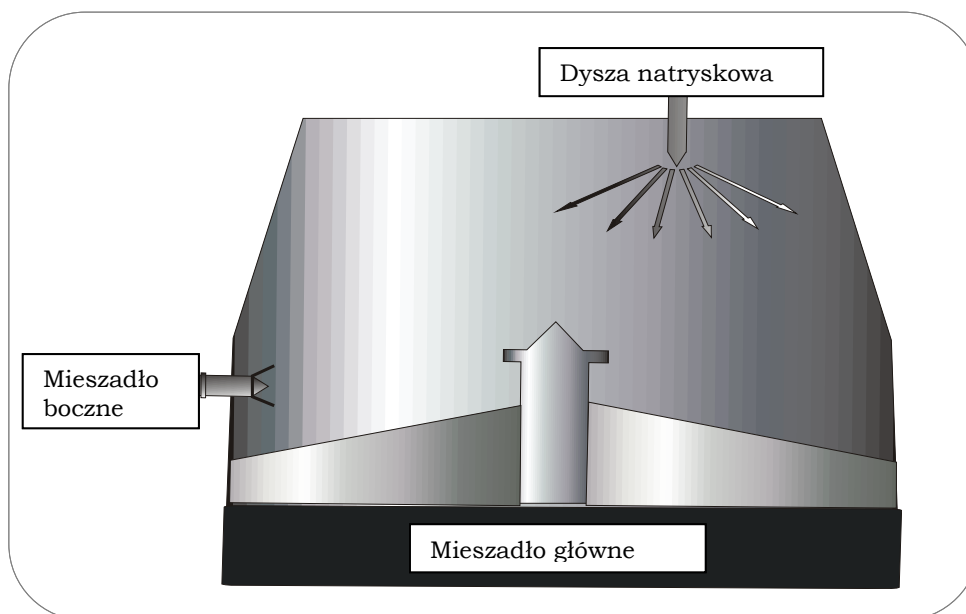
Tabletki są najczęściej stosowaną postacią leku ze względu na dogodność i bezpieczeństwo aplikowania [2]. Proces wytwarzania tabletek wymaga stosowania substancji podatnych na kompresję i o dobrej sypkości [53, 82, 102]. Nieliczne substancje lecznicze posiadają właściwości umożliwiające ich bezpośrednie prasowanie. W większości przypadków, w wyniku niekorzystnego układu krystalograficznego, niejednolitej wielkości cząstek lub zajmowania zbyt dużej objętości konieczne jest odpowiednie przygotowanie substancji i zastosowanie substancji pomocniczych. Modyfikację właściwości fizycznych można uzyskać między innymi w wyniku granulacji, tj. procesu łączenia cząstek substancji w aglomeraty o możliwie jednolitych wymiarach, prowadzonego na sucho lub na mokro [4, 64-67, 84, 102]. Podczas mieszania składników dochodzi do oddziaływania sił kowalencyjnych, elektrostatycznych lub kohezyjnych *Van der Waalsa*. Są to nietrwałe połączenia, dlatego zasadnicze znaczenie ma równomierne zwilżenie mieszaniny proszków roztworem lepiszcza. Krople cieczy pokrywają porowate powierzchnie proszków, nadając ich masie odpowiednią spoistość. W obecności nadmiaru lepiszcza zwiększanie wielkości cząstek może postępować w sposób niekontrolowany, prowadząc do formowania dużych, kulistych aglomeratów, a nawet do powstania kleistej masy. Przez odpowiedni dobór ilości roztworu substancji wiążącej możliwe jest uzyskanie stanu chwilowej równowagi między oddziaływaniami spajającymi cząstki i prowadzącymi do ich fragmentacji. Ten stan równowagi jest odpowiednim momentem do zakończenia procesu granulacji. Podczas suszenia następuje usuwanie rozpuszczalnika i utrwalać łączy między cząstkami. Trwałość tych połączeń decyduje o wytrzymałości mechanicznej aglomeratów [65, 102].

W przemyśle farmaceutycznym stosowane są przede wszystkim dwie metody granulowania na mokro: w granulatorach szybkoobrotowych oraz w granulatorach fluidalnych.

A g l o m e r a c j a w g r a n u l a t o r a c h s z y b k o o b r o t o w y c h

Proces prowadzony jest w granulatorach szybkoobrotowych, o budowie schematycznie przedstawionej na rycinie 3. Tworzenie aglomeratów następuje w wyniku zwilżania proszków roztworem lepiszcza i mieszania powstałej masy za pomocą układu dwóch mieszadeł, głównego i bocznego, poruszających się

z prędkością w zakresie od 5 do 15 m/s [102, 120]. Mieszadło główne przylega do dna granulatora niemal na całej jego średnicy. W zależności od długości ramienia, szybkość obrotowa mieszadła wynosi od 100 do ok. 600 obr./min. Mieszadło boczne znajdujące się na ścianie bocznej komory granulatora, ma znacznie mniejszą długość i obraca się z szybkością od 1500 do 4000 obr./min.



Ryc. 3. Budowa granulatora szybkoobrotowego

Mieszadło główne odgrywa zasadniczą rolę w procesie mieszania i zagęszczania wilgotnych proszków, natomiast mieszadło boczne wspomaga jednorodność zwilżania masy proszkowej i służy do rozdrabniania dużych aglomeratów [71, 102]. Roztwór substancji wiążącej jest dozowany w formie strumienia lub aerozolu powstającego w dyszy natryskowej. Ze względu na stosowanie dużych prędkości mieszadeł, cząstki proszków wprowadzane są w intensywny ruch i jednolitość wymieszania składników uzyskiwana jest po krótkim czasie, tj. od 0,5 do 3 min. Sposób rozproszenia roztworu lepszemu ma wpływ na wielkość cząstek granulatu. Rozpylanie powinno prowadzić do jednorodnego zwilżenia proszków. W przypadku dozowania cieczy strumieniem podawanym grawitacyjnie lub z zastosowaniem pomp tłoczących istnieje ryzyko miejscowego tworzenia się nadmiernie zwilżonych skupisk proszku przy jednoczesnej obecności pyłów [65, 66, 67, 102]. Skuteczność rozproszenia wilgoci wewnątrz komory mieszania zależy od konstrukcji mieszadeł, ich prędkości obrotowej, a także od wymiarów urządzenia. Właściwy etap aglomeracji następuje

w wyniku zderzeń wilgotnych cząstek mieszaniny do których dochodzi w obrębie komory mieszania pod wpływem szybko obracających się mieszadeł. Mieszadło główne wprawia w ruch cząsteczki, wyrzucając je do góry i do przodu, chwilowo odsłaniając dno mieszalnika bezpośrednio za ramieniem mieszadła. Część cząstek opada na dno komory i prędkość ich ruchu jest hamowana na skutek oddziaływania sił tarcia. Uproszczony model zakłada oddziaływanie czterech rodzajów sił na cząstki poddane temu procesowi [102]:

- siły przyspieszenia, nadawanej przez poruszające się mieszadło główne,
- siły tarcia, o takim samym kierunku co siła przyspieszenia, lecz przeciwnym zwrocie,
- siły odśrodkowej,
- siły dośrodkowej.

W strefie działania sił odśrodkowej i dośrodkowej dochodzi do zagęszczania wilgotnej masy, w następstwie czego formowane są aglomeraty. Cząstki ulegają trwałemu odkształceniu, co prowadzi do zwiększenia powierzchni styku między nimi i sprzyja tworzeniu się licznych połączeń. Równocześnie usuwane są pęcherzyki powietrza. Podczas zderzenia energia kinetyczna ruchu cząstek ulega całkowitemu rozproszeniu.

Ilość cząstek unoszonych podczas jednego obrotu mieszadła oraz kierunek ich ruchu zależą od kształtu mieszadła, jego prędkości obrotowej oraz od cechy zwanej „względną objętością zagarniania”. Im dłuższe ramię mieszadła, tym większą drogę pokonuje element najbardziej oddalony od osi obrotu, stąd porusza się on z największą prędkością. Im większa prędkość obrotowa mieszadła tym większe przyspieszenie odśrodkowe nadawane jest cząstkom. Wpływ mieszadła bocznego na parametry granulatu nie jest jednoznaczny [7, 65, 102]. Wynikać to może z różnic budowy mieszadeł bocznych, a w szczególności ze zróżnicowania ich rozmiarów. Mieszadła o większej powierzchni mogą przyczyniać się do zwiększania wielkości cząstek granulatu w sposób podobny do mieszadła głównego. Efekt wpływu mieszadeł o mniejszej powierzchni może być nieistotny [66].

Do czynników operacyjnych mających potencjalny wpływ na jakość granulatu należy zaliczyć prędkości obrotowe mieszadeł, sposób i szybkość dozowania roztworu lepiszcza oraz czas granulowania wilgotnej masy. Wynik granulacji zależy także od właściwości substancji wchodzących w skład postaci leku, tj. od ich rozpuszczalności, wielkości cząstek, gęstości nasypowej proszków, od lepkości i napięcia powierzchniowego roztworu substancji wiążącej [65, 66, 102]. Ilość wsadowa materiałów wyjściowych nie odgrywa istotnej roli pod warunkiem

spełniania założeń konstrukcyjnych stosowanego urządzenia. Zwykle, mieszanina proszków powinna zajmować od 30 do 70 % całkowitej objętości komory mieszania.

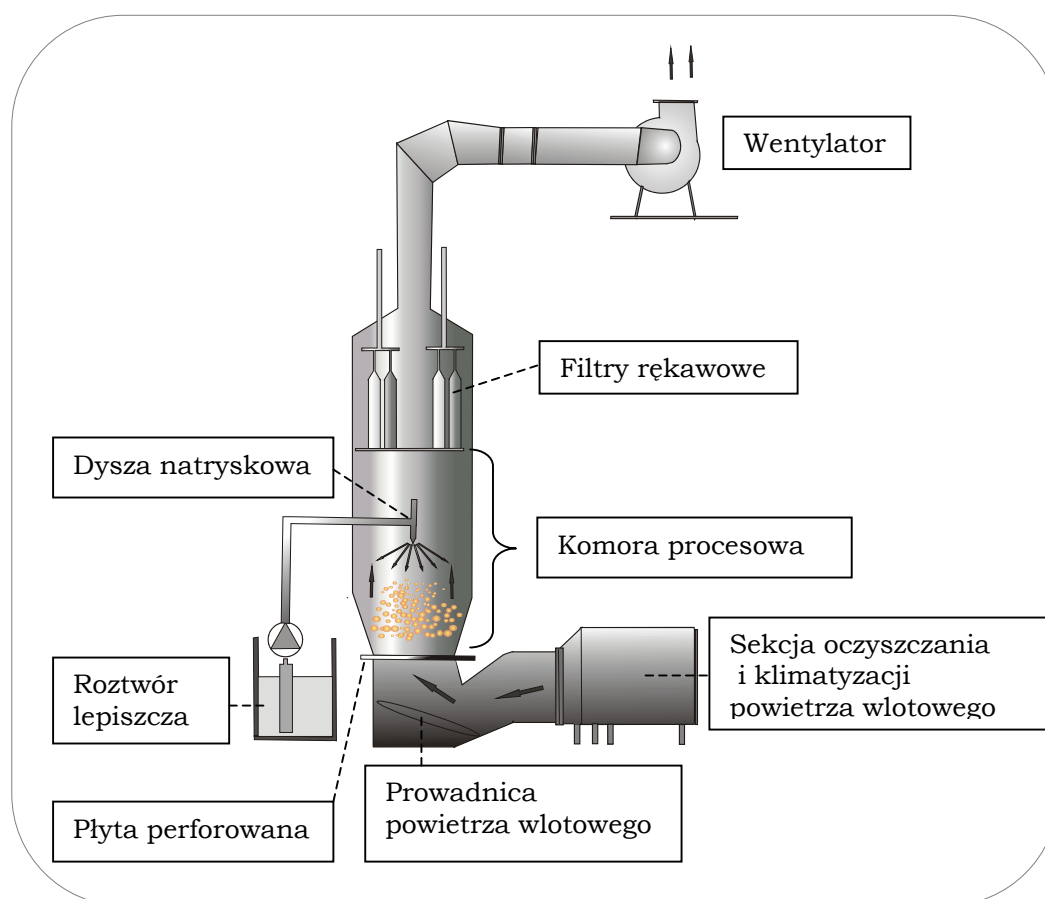
Aglom eracja w granulatorach fluidalnych

W procesie granulacji fluidalnej mają miejsce trzy operacje jednostkowe: mieszanie, aglomeracja oraz suszenie. Masa proszkowa unoszona w strumieniu ogrzanego powietrza zwilżana jest roztworem lepiszcza (ryc. 4). Wentylator wytwarza podciśnienie wewnątrz urządzenia, co powoduje zassanie powietrza zewnętrznego, które po oczyszczeniu w filtrze i ogrzaniu do określonej temperatury jest wykorzystywane do napowietrzenia masy proszków. Dzięki odpowiedniej konstrukcji elementów granulatoro-suszarki, takich jak prowadnica powietrza wlotowego, płyta perforowana oraz komora procesowa, powietrze jest równomiernie rozprowadzane w złożu proszków, w skutek czego cząstki utrzymywane są w ciągłym ruchu i nie dochodzi do powstawania tzw. martwych przestrzeni. Roztwór lepiszcza rozpylany jest za pomocą dyszy natryskowej, która umieszczona jest centralnie ponad unoszonymi w powietrzu proszkami. W górnej części komory znajdują się filtry rękawowe, które zapobiegają wydostawaniu się proszków na zewnątrz [102].

Wraz ze zwiększaniem prędkości powietrza, złożo proszków unoszone jest w góre zajmując coraz większą objętość. W przypadku gdy ilość cząstek przypadająca na jednostkę objętości powietrza nie zmienia się w czasie, wówczas proces nazywany jest fluidyzacją cząsteczkową. Jeżeli zaś ilość cząstek ulega zmianie, proces określany jest mianem fluidyzacji agregacyjnej.

W zależności od sposobu przepływu powietrza przez produkt, rozróżniane są cztery rodzaje złoża fluidalnego:

- złożo pelzające (*slugging bed*), strumień powietrza dzieli złożo na poprzeczne warstwy,
- złożo w stanie wrzenia (*boiling bed*), pęcherzyki powietrza unoszą cząstki proszków w całej objętości złoża,
- złożo kanałowe (*channeling bed*), powietrze przepływa kanałami utworzonymi w złożu,
- złożo tryskające (*spouting bed*), strumień powietrza przechodzący przez środek złoża porrywa cząstki ku górze, powodując rozrzucanie ich po obwodzie komory.



Ryc. 4. Budowa granulatoro-suszarki fluidalnej

Prędkość powietrza, przy której wszystkie cząstki są unoszone określana jest mianem minimalnego przepływu fluidyzacyjnego. Granulacja powinna być prowadzona przy prędkości powietrza większej pięć lub sześciokrotnie od minimalnego przepływu fluidyzacyjnego. Wskaźnikiem odpowiedniego przebiegu procesu jest równomierne opadanie cząstek w pobliżu ścian pojemnika. Cząstki wprowadzone w ruch fluidalny poruszają się z umiarkowaną prędkością, dlatego ich zderzenia zwykle nie powodują deformacji plastycznej.

Regulując temperaturę strumienia powietrza uzyskuje się różną szybkość parowania rozpuszczalnika. Wymiana ciepła następuje na zasadzie konwekcji, czyli wyrównywania temperatur pomiędzy fazami stałą, ciekłą i gazową. Następuje odparowanie wody z powierzchniowych warstw, jak i umiejscowionych w kapilarach porowatej struktury granulatu. Ilość wilgoci, która ulega usunięciu zależy od temperatury i wilgotności powietrza suszącego oraz od szybkości wymiany ciepła, zgodnie z równaniem:

$$\frac{dw}{dt} = h \frac{A}{H} \Delta T \quad (1)$$

Legenda:

dw/dt - szybkość wymiany masy, czyli szybkość suszenia,

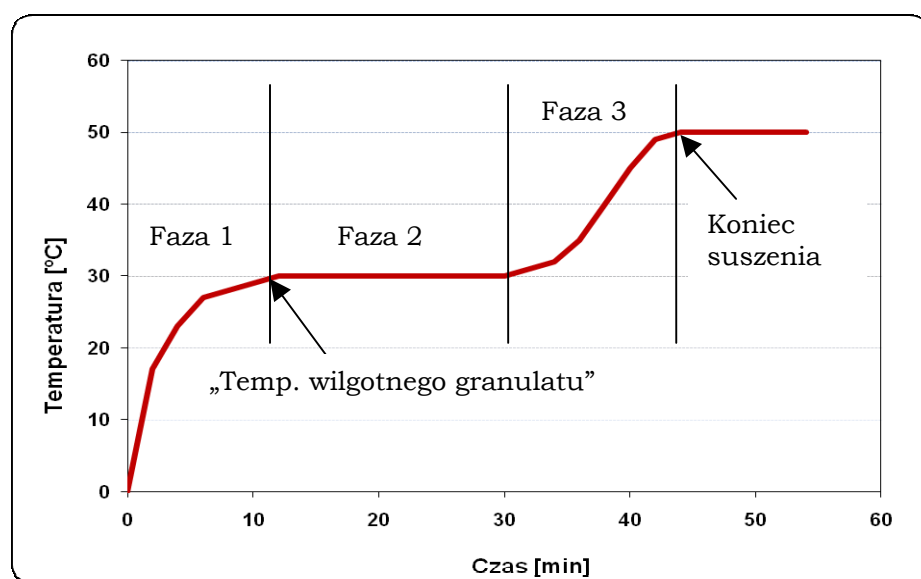
h - współczynnik wymiany ciepła,

A - powierzchnia, na której zachodzi proces,

H - ukryte ciepło parowania,

ΔT - różnica temperatur pomiędzy powietrzem a powierzchnią ciała stałego [102].

Szybkość procesu zależy więc wprost proporcjonalnie od powierzchni właściwej cząstek i temperatury powietrza wlotowego. Dzięki dużej powierzchni parowania suszenie zachodzi szybko i nie wymaga stosowania wysokich temperatur. Jednym z parametrów kontroli procesu fluidalnego jest temperatura produktu lub powietrza wylotowego. Na wykresie zmian temperatury w zależności od czasu można wyróżnić trzy fazy (ryc. 5). Początkowy wzrost temperatury wynika z ogrzania złoża do tzw. temperatury wilgotnego granulatu. Następnie dochodzi do stanu równowagi, gdyż dostarczane ciepło wykorzystywane jest do odparowania wody, a temperatura produktu nie ulega zmianie. Wzrost temperatury w trzeciej fazie wskazuje na usunięcie wilgoci, wówczas energia cieplna przekazywana jest produktowi.



Ryc. 5. Zmiany temperatury produktu podczas suszenia fluidalnego

Przebieg granulacji fluidalnej zależy również od składu ilościowego formulacji oraz od właściwości substancji poddanych procesowi. Substancje łatwo rozpuszczalne w wodzie ulegają równomiernemu zwilżeniu rozpuszczalnikami polarnymi tworząc jednorodne granulatory o względnie dużych ziarnach. Granulatory zawierające substancje trudno rozpuszczalne zwykle charakteryzują się większym zróżnicowaniem wymiarów cząstek. W przypadku małego stężenia substancji leczniczej w mieszaninie proszków mogą wystąpić trudności technologiczne polegające na segregacji składników. Zjawisko to zachodzi w pierwszym etapie procesu, podczas fluidalnego mieszania, na skutek różnicy gęstości cząstek.

Parametrami procesu mającymi potencjalny wpływ na przebieg granulacji są temperatura i wilgotność powietrza wlotowego, wielkość przepływu powietrza, masa złoża, szybkość dozowania roztworu substancji wiążącej, rozmiar dyszy natryskowej, ciśnienie atomizujące, wysokość umieszczenia dyszy natryskowej nad produktem, ilość dysz [5, 83, 102].

K a l i b r a c j a g r a n u l a t u

Kalibracja to proces ujednociania granulatu [65, 82, 102]. W przypadku materiałów kruchych, na skutek mechanicznego nacisku w obrębie cząstek dochodzi do naprężeń, które po przekroczeniu wartości krytycznej prowadzą do pęknięcia wiązań spajających aglomerat [4]. Kruszenie się aglomeratów zachodzi zwykle w miejscach, gdzie znajdują się mikropęknięcia, rysy lub przewężenia. W przypadku materiałów plastycznych, cząstki granulatu ulegają odkształceniu, jednak bez utraty ciągłości spajających je połączeń [111].

Do rozdrabniania granulatu służą kalibratory. W zależności od budowy wywierają oddziaływanie [102]:

- ścinające, które tną cząstki na fragmenty,
- prasujące, prowadzące do kruszenia aglomeratów,
- udarowe,
- nacisku i tarcia.

W przypadku kalibratora oscylacyjnego, rozdrabniany materiał umieszczany jest na sicie i poddawany działaniu stalowego pręta wprawianego w ruch oscylacyjny w bezpośredniej bliskości sita. Najważniejszymi zmiennymi operacyjnymi są częstotliwość oscylacji i średnica oczek sita. Ujednociony materiał charakteryzuje się wąskim rozkładem wielkości cząstek, niewielką zawartością

pyłów. Możliwość kontaminacji produktu fragmentami uszkodzonego sita stanowi wadę tego urządzenia.

Do ujednociania materiałów miękkich i średnio twardych stosowane są przecieraki stożkowe, wyposażone w rotor i sita umieszczone w odległości od 0,5 do 2 cm poniżej rotora. Wielkość cząstek przecieranego granulatu zależy od prędkości obrotowej rotora oraz od średnicy oczek sita. Urządzenia tego typu prowadzą do wytworzenia granulatów o jednorodnych cząstkach. Z uwagi na to, że rotor nie przylega do sita, wyeliminowane zostaje ryzyko zanieczyszczenia produktu fragmentami stali. Przez naprzemienny załadunek ujednocianych składników możliwe równoczesne rozdrabnianie i wstępne mieszanie proszków.

M i e s z a n i e

W praktyce farmaceutycznej stosuje się zazwyczaj mieszanie granulatów z substancjami pomocniczymi, takimi jak substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, hydrofilizujące oraz poprawiające sypkość proszków. Mieszanie odbywa się w mieszalnikach, częściowo tylko wypełnionych materiałem [123]. Na skutek działania sił przyłożonych w trzech płaszczyznach cząstki proszku rozprzestrzeniają się, tj. zwiększają zajmowaną objętość, a następnie przemieszczają się względem siebie. W zależności od typu mieszalnika, rozkład działających sił zależy od kształtu i rozmieszczenia mieszadeł albo od budowy komory mieszania i płaszczyzny jej obrotu. Działające siły powinny pokonać siły tarcia pomiędzy cząstkami, tak żeby wszystkie cząstki uległy przemieszczeniu i żeby w mieszalniku nie tworzyły się tzw. martwe przestrzenie. Jednak siły te nie powinny powodować kruszenia aglomeratów. W trakcie mieszania dochodzi do występowania zjawisk określanych mianem mikromieszania albo dyfuzji, makromieszania lub konwekcji oraz ścinania. Mikromieszanie, to ruch pojedynczych cząstek prowadzący do zmiany ich położenia względem siebie. Makromieszanie, to wzajemne przemieszczanie się aglomeratów. Ścinanie polega na przemieszczaniu się całych warstw proszków. Ruch cząstek jest chaotyczny lub turbulentny. Po zakończeniu procesu cząstki powinny być jednolicie rozproszone w całej masie, nie powinno dochodzić do ich segregacji. Mieszanie jest procesem endoergicznym, opisanym równaniem pierwszego rzędu:

$$M = A (1 - e^{-kt}) \quad (2)$$

M - oporność na mieszanie, t - czas, A - opór początkowy proszków lub aglomeratów, k - stała szybkości z jaką składniki ulegają wymieszaniu. Oprócz energii potrzebnej do pokonania sił przyciągania międzycząsteczkowego, jednolitość wymieszania jest funkcją czasu. Idealna mieszanina to stan, w którym każda próbka mieszaniny zawiera dokładnie takie same ilości składników. Wstępne wymieszanie następuje bardzo szybko, jednak czas potrzebny do uzyskania idealnego wymieszania zmierza do nieskończoności. W praktyce przemysłu farmaceutycznego, o jednolitym wymieszaniu świadczy zawartość substancji leczniczej w badanej próbce w zakresie od 85 % do 115 % ilości teoretycznej.

T a b l e t k o w a n i e

Tabletki wytwarzane są przez prasowanie proszków, granulatów lub ich mieszanin [2, 82]. Substancje wsypywane są do matrycy, gdzie ulegają zgnieceniu przez stemple dolny i górny. Objętość matrycy decyduje o masie tabletki i regulowana jest wysokością początkowego ustawienia dolnego stempla. Ciśnienie prasowania, regulowane odległością pomiędzy stemplami, decyduje o parametrach tabletek: twardości, grubości, odporności mechanicznej, a także o czasie ich rozpadu i szybkości uwalniania substancji leczniczej. Na koniec stempel górny jest unoszony, a tabletkę wysuwana z matrycy przez poruszający się ku górze stempel dolny. Do tabletkowania zalecane jest stosowanie drobnoziarnistych, sypkich granulatów o jednorodnych właściwościach. Nieodpowiednie zgranulowanie proszków może prowadzić do wystąpienia dużych sił tarcia między stemplami, a matrycami, przyklejania się granulatu do gładzi stempli oraz stołu obrotowego tabletkarki lub wytwarzania niedopuszczalnej ilości pyłów.

Tabletkowanie jest procesem złożonym, a zachodzące zjawiska mają różnorodny charakter. W procesie prasowania dochodzi do zagęszczenia składników w wyniku mechanicznego wklinowywania się ich cząstek. W zależności od właściwości substancji, pod wpływem nacisku cząstki ulegają zmianom sprężystym lub plastycznym. Ich zachowanie podczas kompresji określane jest jako idealnie elastyczne, plastyczne lub elastyczno-plastyczne [2, 4, 47, 53]. Większą podatność na tabletkowanie wykazują cząstki charakteryzujące się małą elastycznością. W następstwie trwałych odkształceń zwiększa się powierzchnia styku między nimi, co sprzyja występowaniu oddziaływań międzycząsteczkowych. Porowata struktura granulatu świadczy o obecności licznych kapilar, które pod wpływem sił nacisku ulegają deformacji. Uwalnianie zawartej w nich wody

powoduje łączenie się ziaren granulatu. Granulat o dużej porowatości ulega w większym stopniu deformacji podczas tabletkowania. Wywieranie nacisku może również powodować częściowe topienie cząstek masy tabletkowej, co sprzyja ich wzajemnemu łączeniu.

O d t w a r z a l n o ś ć p r o c e s u t e c h n o l o g i c z n e g o w d u ż e j s k a l i

Wynik granulowania mieszaniny proszków o ustalonym składzie jakościowym i ilościowym zależy od budowy i zasady działania stosowanych urządzeń [81]. Parametry granulatu często determinują właściwości produktu. Prowadzone są prace badawcze zmierzające do dokładnego poznania mechanizmów granulacji i podania zasad prowadzenia procesu w różnych warunkach [6, 11, 12, 26, 27, 29-31, 48, 58, 70, 71, 73, 90, 104, 105, 113, 114-116, 118, 125]. Wiele z nich dotyczy zagadnień odtwarzalności procesu opracowanego w laboratorium technologicznym w większej skali (tzw. *scale-up*) [3, 23, 35, 36, 51, 80, 81, 85, 86, 96, 97, 100, 107, 110, 120, 121]. Z tego powodu wszelkie zmiany w procesie produkcyjnym są uważnie rozpatrywane przez agencje dopuszczające leki do obrotu. Organizacja FDA opublikowała przewodniki dla przemysłu farmaceutycznego pt. „Powiększenie skali wytwarzania i zmiany porejestracyjne” (*SUPAC: Scale-Up and Post Approval Changes*), uwzględniające klasyfikację urządzeń technologicznych wg ich budowy i zasady działania [46], a także informujące o zakresie badań wymaganych m.in. w przypadku zmiany stosowanego urządzenia, czy procedury produkcyjnej [44, 45]. Zmiana typu urządzenia skutkuje koniecznością wykonania rozszerzonych badań. W zakresie stałych doustnych postaci leków, opublikowano osobne wytyczne dla preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (*SUPAC-IR*) oraz o modyfikowanym uwalnianiu (*SUPAC-MR*).

Powiększenie skali wytwarzania, inaczej zwiększenie wielkości serii produkcyjnej, zwykle oznacza realizację tego samego procesu z udziałem większych objętości substancji poddanych obróbce technologicznej. Dotyczy to zwłaszcza operacji mieszania i granulacji, w mniejszym stopniu suszenia. Prasowanie mieszanin proszków i/ lub granulatów w tabletki odbywa się w matrycach o stałej objętości, niezależnie od wielkości serii produkcyjnej. W przypadku powiększania skali każdej operacji, zalecane jest realizowanie procesu w warunkach zasadniczo podobnych. W przypadku warunków prowadzenia procesów mieszania i granulacji, rozpatrywane są trzy kategorie podobieństwa:

- geometryczne,
- kinematyczne,
- dynamiczne.

Dwa urządzenia są geometrycznie podobne, gdy proporcje ich liniowych wymiarów są stałe. W przypadku podobieństwa kinematycznego, cząstki poruszają się w urządzeniach geometrycznie podobnych z podobną prędkością. Najwyższym stopniem podobieństwa warunków wytwarzania jest podobieństwo dynamiczne. W tym przypadku, procesy odbywają się w urządzeniach geometrycznie podobnych, cząstki poruszają się z podobną prędkością i są poddane działaniu sił o podobnych wartościach. Kryteria podobieństwa warunków wytwarzania zostały wyznaczone metodą analizy wymiarowej, opierającej się na twierdzeniu Buckinghamama. Analizę przeprowadzono dla modelu o następujących cechach:

- cząstki wprowadzone są w ruch fluidalny,
- lepkość ośrodka w którym cząstki są zawieszane jest zanedbywana,
- oddziałujące ze sobą cząstki mają podobne właściwości fizyczne,
- oddziaływania międzycząsteczkowe mają niewielki zasięg.

Na tej podstawie wyznaczone zostały liczby bezwymiarowe, których znaczenie wyrażają następujące wzory [80, 81]:

$$\pi_1 = \frac{P}{r^5 \omega^3 \rho} \quad (3) \quad \text{moc prądu zużywanego do napędzania mieszadeł}$$

$$\pi_2 = \frac{qt}{V \rho} \quad (4) \quad \text{ilość lepiszcza}$$

$$\pi_3 = \frac{V}{V^*} \quad (5) \quad \text{objętość granulatora wypełnionego mieszaniną}$$

$$\pi_4 = \frac{r \omega^2}{g} \quad (6) \quad \text{liczba Freuda (stosunek przyspieszenia odśrodkowego do stałej grawitacji)}$$

Symbole mają następujące znaczenie:

P – moc prądu napędzającego mieszadła

r – promień mieszadła głównego

ω – prędkość kątowna

ρ – gęstość właściwa cząstek

q – masa lepiszcza [kg] dozowanego w jednostce czasu

t – czas trwania badanego procesu

V – objętość zajmowana przez cząstki

V^* – całkowita objętość komory mieszania

g – przyspieszenie grawitacyjne

d – średnica komory mieszania

Zmieniając skalę wytwarzania leku należy tak dobrać parametry procesu, aby uzyskać zbliżone wartości liczb bezwymiarowych.

Proces granulacji fluidalnej jest mniej wrażliwy na powiększanie skali od procesu granulacji szybkoobrotowej [15, 81]. W tym przypadku największe znaczenie dla uzyskania porównywalnej odpowiedzi procesu ma stosowanie podobnej wielkości przepływu powietrza fluidyzacyjnego, stały stosunek ilości lepiszcza natryskiwanego w jednostce czasu do zdolności suszącej powietrza dolotowego oraz podobne rozmiary kropli lepiszcza w stanie atomizacji. Przepływ powietrza jest jednym z czynników warunkujących efektywne suszenie wilgotnego granulatu, co wymaga zachowania stałego stosunku objętości powietrza przypadającej na kilogram lub litr produktu. Jest to warunek liniowego powiększania skali procesu. Podczas natryskiwania roztworu substancji wiążącej ustala się stan równowagi pomiędzy procesami łączenia się wilgotnych cząstek w aglomeraty i ich suszenia. Przesunięcie równowagi przez zwiększenie skuteczności suszenia może prowadzić do powstawania mniejszych i bardziej porowatych cząstek. Z kolei nadmierna ilość roztworu dozowanego w jednostce czasu w stosunku do wydajności procesu suszenia może skutkować sklejeniem się cząstek, niekontrolowanym wzrostem ich rozmiarów, a w ostateczności wzrostem masy złoża prowadzącym do krytycznego zaburzenia ruchu fluidalnego. Z tego powodu, projektując przebieg procesu w większej skali należy uwzględnić stosunek wielkości natrysku lepiszcza do zdolności odprowadzania wilgoci przez powietrze dolotowe. Stopień i szybkość zwilżania cząstek są związane z rozmiarami kropli roztworu lepiszcza natryskiwanego na złożo fluidalne. W przypadku stosowania dyszy o takiej samej

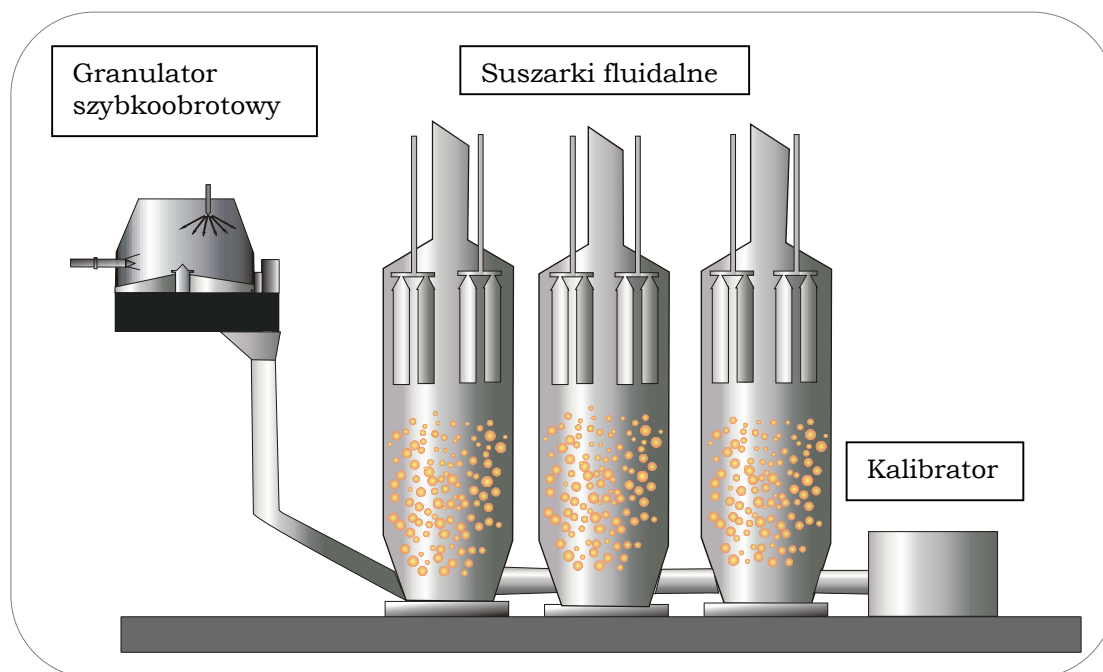
zasadzie działania i ustalonej średnicy, wielkość kropli roztworu zwilżającego mieszaninę będzie zależeć od ciśnienia atomizującego powietrza i wysokości umieszczenia dyszy natryskowej nad proszkiem.

Zwiększanie skali prowadzenia operacji kalibrowania wymaga uwzględnienia podobieństwa zasady działania stosowanego urządzenia, wielkości oczek siatki i prędkości obrotowej rotora.

Proces tabletkowania jest rodzajem kompaktowania, podczas którego mieszanina proszków jest wsypywana do matryc o stałej objętości, gdzie ulega konsolidacji w wyniku prasowania stemplami z siłą od kilku do kilkudziesięciu tysięcy niutonów. Ilość mieszaniny prasowanej w tabletkę jest stała, niezależnie od wielkości wytwarzanej serii. W przypadku powiększania skali wywarzania tabletek, kluczowe znaczenie ma stosowanie tabletekarek o podobnej zasadzie działania. Ze względu na towarzyszące tabletkowaniu procesy transportowania masy proszków, które poddawane są przesypywaniu i wprawiane są w drgania, zwiększając skalę realizacji procesu należy zwracać uwagę na zjawiska segregacji cząstek, mogące negatywnie wpływać na jednolitość zawartości substancji leczniczej w tabletkach.

Wobec problemów niedostatecznej odtwarzalności procesu granulacji szybkoobrotowej opracowanego w laboratorium technologicznym w dużej skali produkcyjnej, zalecana jest reorganizacja sposobu wytwarzania [81, 127, 131]. Zaproponowano rozwiązanie nazwane granulacją ciągłą, które polega na wytwarzaniu granulatu w średniej wielkości granulatorze szybkoobrotowym, który sprzęgnięty jest z szeregiem suszarek fluidalnych (ryc. 6). Produkcja doświadczalna wykonywana jest w sposób konwencjonalny. Produkowanie dużych serii komercyjnych odbywa się w tych samych urządzeniach, z zastosowaniem takich samych ilości wsadowych i pod działaniem tych samych parametrów operacyjnych. Zwiększenie masy wytwarzanego produktu leczniczego odbywa się przez zwielokrotnienie ilości podserii granulowania. Granulat wykonany w ramach pierwszej podserii jest transportowany do procesora fluidalnego, gdzie następuje wstępne suszenie. W tym samym czasie, pusty granulator szybkoobrotowy jest ponownie wypełniany proszkami i odbywa się granulowanie drugiej podserii. Po zakończeniu operacji, wstępnie wysuszony granulat przekazywany jest z pierwszego procesora fluidalnego do sprzęgniętego z nim kolejnego procesora, a jego miejsce zajmuje wilgotny granulat przetransportowany z granulatora szybkoobrotowego. Postępowanie takie jest kontynuowane do uzyskania pożądanej ilości granulatu. Metoda granulacji ciągłej ma wiele zalet. Znosi potrzebę zakupu urządzeń produkcyjnych o różnych wielkościach, gdyż wielkość serii zależy od wielokrotności

powtarzanych procedur technologicznych. Ponadto, procesy mogą być opracowywane i optymalizowane w tych samych warunkach, w których będzie się odbywać wytwarzanie serii komercyjnych.



Ryc. 6. Granulacja ciągła

Aktualnie obowiązujące zasady dopuszczania produktów leczniczych do obrotu nie wymagają metodycznej oceny wpływu zmiennych procesu technologicznego na parametry produktu. Z tego powodu często nie są rozpoznawane zagrożenia wynikające ze zmiany skali wytwarzania postaci leku [42, 134]. Wdrożenie nowego systemu GMP bazującego na rozwiązaniach Technologii Analizy Procesu może przyczynić się do lepszego poznania procesów produkcyjnych, a tym samym do zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów.

II Założenia i cel pracy

Założeniem pracy było praktyczne zastosowanie wytycznych Technologii Analizy Procesu (PAT) do zbadania wpływu parametrów operacyjnych na jakość produktu leczniczego. System zarządzania jakością PAT wymaga dogłębnego zrozumienia procesu technologicznego [40, 43, 61]. Poznanie takie następuje poprzez zbadanie przebiegu procesu w warunkach oddziaływania różnych poziomów parametrów operacyjnych, wyodrębnienie zmiennych o krytycznym wpływie na jakość produktu, a następnie wyjaśnienie mechanizmów zachodzących zjawisk. Sprawowanie kontroli nad kluczowymi parametrami procesu umożliwia wytwarzanie leku o pożądanej jakości w sposób powtarzalny.

Celem pracy była ocena krytyczności parametrów fazy granulacji w procesie wytwarzania tabletek. Badanie zrealizowano w laboratorium technologicznym na podstawie formułacji zawierających substancje modelowe charakteryzujące się łatwą lub trudną rozpuszczalnością w wodzie. Analizowano procesy granulacji na mokro, wykonywane w granulatorach szybkoobrotowych i fluidalnych. Sporządzono 3 formułacje tabletek o różnym składzie, wynikającym z dostosowania do założeń produkcyjnych. Do oceny wpływu parametrów operacji technologicznych na jakość postaci leku posłużono się metodyką ortogonalnych planów czynnikowych, zgodnie z zaleceniami wytycznych PAT [40, 60, 61]. Założenia pracy badawczej uwzględniały:

- określenie kryteriów akceptacji dla cech jakościowych badanej formułacji (dla parametrów CQA),
- wybór czynników procesu o znaczeniu potencjalnie krytycznym,
- przypisanie czynnikom wartości reprezentujących różne poziomy,
- dobór planu czynnikowego,
- wykonanie procesów technologicznych w sposób opisany matrycą eksperymentu,
- wykonanie analiz półproduktów i produktów,
- oszacowanie efektów oddziaływania badanych zmiennych,
- ocenę krytyczności parametrów operacyjnych procesu,
- wytypowanie bezpiecznych zakresów operacyjnych dla czynników o krytycznym znaczeniu dla jakości tabletek,
- weryfikację wyników doświadczeń czynnikowych w skali produkcyjnej.

Granicznym poziomom badanych zmiennych - dolnemu i górnemu - przypisano wartości odpowiadające limitom ich zakresów operacyjnych. Granulaty, lub mieszaniny granulatów z substancjami pomocniczymi tabletkowano z użyciem zróżnicowanych sił zgniotu. Tabletki poddano analizom, których wyniki posłużyły do statystycznej oceny efektu oddziaływania zmiennych na jakość produktu. Range krytyczności przypisano czynnikom procesu o najsilniejszym oddziaływaniu na parametry CQA. Następnie podejmowano próbę merytorycznego wyjaśnienia mechanizmów krytycznych oddziaływań i na tej podstawie definiowano bezpieczne zakresy operacyjne parametrów procesu. Prawdliwość postępowania badawczego przeprowadzonego w laboratorium, weryfikowano w warunkach skali produkcyjnej.

Wyniki prac są przykładem realizacji założeń wstępnego etapu systemu Technologii Analitycznej Procesu.

III Część doświadczalna

1. Materiały, aparatura, urządzenia technologiczne, programy komputerowe

1.1. Substancje lecznicze

Substancja modelowa M1	
Postać	Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek
Masa cząsteczkowa	< 200
Gęstość nasypowa	0,3 g/ ml
Sypkość	Niedostateczna
Rozkład wielkości cząstek*	d(0.1) 12 μm d(0.5) 40 μm d(0.9) 148 μm
Log P**	0,5
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w metanolu	Rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Rozpuszczalna
Biodostępność	100 %
Stabilność	Substancja stabilna

* d(0.1) 12 μm wskazuje, że średnica 10% cząstek jest nie większa niż 12 μm ; d(0.5) oraz d(0.9) dotyczą odpowiednio średnicy 50% i 90% cząstek; średnica (diameter) jest opisywana symbolami *d* lub *D*.

** Log P oznacza współczynnik podziału olej/ woda

Substancja modelowa M2	
Postać	Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek
Masa cząsteczkowa	< 350
Gęstość nasypowa	0,35 g/ ml
Sypkość	Niedostateczna
Rozkład wielkości cząstek	d(0.1) 4 μm d(0.5) 30 μm d(0.9) 210 μm
pK _a	6,4
Log P	5,9
Rozpuszczalność w wodzie	Słabo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w metanolu	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Łatwo rozpuszczalna
Biodostępność	90 %
Stabilność	Substancja stabilna

Substancja modelowa M3	
Postać	Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek
Masa cząsteczkowa	< 350
Gęstość nasypowa	0,35 g/ ml
Sypkość	Niedostateczna
Rozkład wielkości cząstek	d(0.1) 3 μm d(0.5) 11 μm d(0.9) 38 μm
pK _a	9,67
Log P	0,8
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w metanolu	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Praktycznie nierozpuszczalna
Biodostępność	Okolo 30 %, osobniczo zmienna
Stabilność	Substancja stabilna

Substancja modelowa M4	
Postać	Biały lub jasnokremowy, krystaliczny proszek
Masa cząsteczkowa	< 450
Gęstość nasypowa	0,30 g/ ml
pK _a	8,5
Log P	1,9
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna
Rozpuszczalność w etanolu	Rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Praktycznie nierozpuszczalna
Biodostępność	100 %
Stabilność	Substancja stabilna

1.2. Substancje pomocnicze

Celuloza mikrokrystaliczna	
Postać	Białe, mialki, jednorodny proszek
Nazwa handlowa (producent)	Vivapur type 102 (JRS Pharma, Niemcy)
Zastosowanie	Substancja wypełniająca, wiążąca, rozsadzająca
Powierzchnia właściwa	1,25 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,29 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,35 g/ ml
Wielkość cząstek	d(0.5) 100 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna
Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	Praktycznie nierozpuszczalna

Laktoza jednowodna	
Postać	Białe lub prawie białe, krystaliczny proszek
Nazwa handlowa (producent)	Pharmatose 200 M (DMV Fonterra Excipients, Niemcy)
Zastosowanie	Substancja wypełniająca
Powierzchnia właściwa	1,25 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,57 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,84 g/ ml
Wielkość cząstek	Min 90 % cząstek < 100 µm 50 % - 65 % cząstek < 45 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	Praktycznie nierozpuszczalna

Skrobia kukurydziana	
Postać	Żółtawy, matowy proszek
Nazwa handlowa (producent)	Maize starch (<i>Roquette, Francja</i>)
Budowa chemiczna	Skrobia
Zastosowanie	Substancja wypełniająca, wiążąca, rozsadzająca
Powierzchnia właściwa	0,42 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,46 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,66 g/ ml
Wielkość cząstek	5 - 25 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna w zimnej wodzie W ciepłej wodzie pęcznieje
Rozpuszczalność w etanolu	Praktycznie nierozpuszczalna

Skrobia kukurydziana częściowo preżelatynizowana	
Postać	Żółtawy, matowy proszek
Nazwa handlowa (producent)	Starch 1500 (<i>Colorcon, Anglia</i>)
Zastosowanie	Substancja wypełniająca, wiążąca, rozsadzająca
Powierzchnia właściwa	0,26 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,59 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,88 g/ ml
Wielkość cząstek	d(0.5) 52 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Słabo rozpuszczalna w zimnej wodzie

Sodu glikolan skrobi	
Postać	Biały lub prawie biały, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Primojel (DMV Fonterra Excipients, Niemcy)
Zawartość sodu	2,8 – 4,2 % (typ A)
Zastosowanie	Substancja rozsadzająca
Powierzchnia właściwa	0,24 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,76 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,95 g/ ml
Wielkość cząstek	d(0.5) 42 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna
Rozpuszczalność w etanolu	Dość trudno rozpuszczalna

Hypromeloza (Hydroksypropylometyloceluloza, HPMC)	
Postać	Biały lub prawie biały, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Pharmatose 606 (Shin-Etsu, Japonia)
Typ podstawienia, wg USP	2910
Zastosowanie	Substancja wiążąca, błonotwórcza
Gęstość nasypowa	0,34 g/ ml
Sypkość	Dobra
Wielkość cząstek	Max. 35 % cząstek > 150 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Praktycznie nierozpuszczalna
Lepkość właściwa	4,8 – 7,2 cP

Poliwinylopyrolidon (PVP)	
Postać	Biały, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Plasdone K 29/ 32 (ISP, USA)
Masa cząsteczkowa	Około 50 000
Zastosowanie	Substancja wiążąca
Gęstość nasypowa	0,41 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,51 g/ ml
Wielkość cząstek	d(0.5)100 µm
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w etanolu	Łatwo rozpuszczalna

Kopowidon (kopolimer winylopyrolidonu i winylooctanu 6 : 4)	
Postać	Biały lub biało-żółty, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Kollidon VA64 (BASF, Niemcy)
Zastosowanie	Substancja wiążąca, błonotwórcza
Gęstość nasypowa	0,24 – 0,28 g/ ml
Sypkość	Dobra
Rozkład wielkości cząstek	Około 15 % cząstek < 50 µm, Około 1 - 2 % cząstek > 250 µm.
Rozpuszczalność w wodzie	Łatwo rozpuszczalna
Rozpuszczalność w metanolu	Rozpuszczalna
Rozpuszczalność w chloroformie	Rozpuszczalna

Krzemionka koloidalna, bezwodna (dwutlenek krzemu)	
Postać	Białoniebieski, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Aerosil 200 Pharma (Evonik - Degussa, Niemcy)
Zastosowanie	Substancja poprawiająca sypkość
Powierzchnia właściwa	200 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,035 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,050 g/ ml
Wielkość cząstek	d(0.5) 12 nm
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna
Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	Praktycznie nierozpuszczalna

Magnezu stearynian	
Postać	Biały, drobnoziarnisty proszek
Nazwa handlowa (producent)	Brenntag, Holandia
Budowa chemiczna	Mieszanka soli magnezowych różnych kwasów tłuszczowych, głównie kwasu stearynowego i palmitynowego
Zastosowanie	Substancja smarująca
Powierzchnia właściwa	8 m ² /g
Gęstość nasypowa	0,16 g/ ml
Gęstość po ubiciu	0,32 g/ ml
Rozpuszczalność w wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna
Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	Praktycznie nierozpuszczalna

1.4. Urządzenia technologiczne

- Granulator szybkoobrotowy *Fukae Powtec FS-GS-10J* (Japonia)
- Granulator szybkoobrotowy *Diosna P 10* (Niemcy)
- Granulator szybkoobrotowy *Fielder PMA 300* (Niemcy)
- Granulator szybkoobrotowy *Fielder PMA 400* (Niemcy)
- Granulato- suszarka fluidalna *Aeromatic MP1* (Szwajcaria)
- Granulato- suszarka fluidalna *Glatt GPCG 3.1* (Niemcy)
- Granulato- suszarka fluidalna *Glatt WSG CD 120* (Niemcy)
- Granulato- suszarka fluidalna *Glatt WSG CD 200* (Niemcy)
- Reaktor *Process and Mixing Technology BK* (USA)
- Pompa perystaltyczna *Fukae Powtec RP-CF3* (Japonia)
- Kalibrator oscylacyjny *Erweka FGS* z napędem *AR 401* (Niemcy)
- Kalibrator *Glatt TGC 220* (Niemcy)
- Mieszalnik *L.B.Bohle LM 10/20* (Niemcy)
- Mieszalnik *Zanchetta 500 Canguro FS* (Włochy)
- Bin 300 L *Zanchetta 500/30* (Włochy)
- Bin 600 L *Zanchetta 500/60* (Włochy)
- Tabletkarka rotacyjna *Korsch PH 106* (Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna *Kilian S 100* (Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna *Korsch XL 400* (Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna *Korsch PH 300/43* (Niemcy)
- Tabletkarka rotacyjna *Korsch PH 343* (Niemcy)

1.5. Materiały

- Sączi membranowe celulozowe o średnicy porów 0,45 μm *Sartorius* (Niemcy)
- Kolumna HPLC (4,6 mm x 150 mm), 3,5 μm *Eclipse XDB-Phenyl* (USA)
- Prekolumna HPLC (4,6 mm x 12,5 mm), 5 μm *Eclipse XDB-Phenyl* (USA)
- Kolumna HPLC (100 mm x 4,6 mm), 5 μm *Waters Spherisorb ODS2* (USA)
- Prekolumna HPLC (12,5 x 4,6 mm), 5 μm *Waters Spherisorb ODS2* (USA)

1.6. Aparatura

- Aparat do pomiaru masy, grubości, twardości i średnicy tabletek *Erweka Multichack* (Niemcy)
- Friabilator *Erweka TA40* (Niemcy)
- Aparat do badania czasu rozpadu tabletek *Erweka ZT72* (Niemcy)
- Aparat do badania gęstości nasypowej i gęstości po ubiciu proszków *Erweka SVM22* (Niemcy)
- Aparat do badania kąta usypu proszków *ZMR* (Polska)
- Zestaw do analizy sitowej *Fritsch Analysette Pulverisette 03.502* (Niemcy)
- Wagosuszarka *Mettler Toledo LJ16* (Szwajcaria)
- Aparat do badania wielkości cząstek *Malvern Masterseizer 2000* z przystawką *Sirocco 2000* (USA)
- Aparat do badania szybkości uwalniania *Hanson Research SR8Plus* (USA)
- Chromatograf HPLC *Waters Alliance 2695-D* (USA)
- Chromatograf HPLC *Perlan Technologies Agilent 1100* (USA)
- Spektrofotometr *Agilent 8453* (USA)
- Kalorymetr *Mettler Toledo DSC 822^e* (USA)
- Dyfraktometr *Philips X'Pert PRO* (Holandia)
- Wagi *Mettler Toledo AX105, XS4001S, PB1502-S/FACT, XP204S* (Szwajcaria)
- Wagi *Mettler Toledo AX204/M, KA 32 s, KCC 150 s, DND 600 ST* (Szwajcaria)
- Wagi *Radwag WPS180, WPE300, WPT1, WPT2, WPT10.1* (Polska)
- Wagi *Radwag typ WPX 250, WPX 200/2000, WPT 30/60 HX5* (Polska)

1.7. Programy komputerowe

- *Statistica* opracowana przez *StatSoft* (USA)
- *Microsoft Excell* (USA)

2. Sporządzanie tabletek

Na podstawie wstępnych prac formulacyjnych opracowano receptury tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu. Ocenie poddano procesy technologicznie wytwarzania tabletek:

- 1) z substancją modelową M1 (substancja łatwo rozpuszczalna),
- 2) z substancją modelową M2 (substancja trudno rozpuszczalna),
- 3) zawierających dwie substancje, M3 (substancja łatwo rozpuszczalna) oraz M4 (substancja trudno rozpuszczalna).

2.1. Skład tabletek

Tabletki z substancją M1

Opracowano dwie receptury tabletek z substancją M1, różniące się przede wszystkim rodzajem substancji wiążącej (tab. 2). Dokonując wyboru hypromelozy i kopowidonu kierowano się ich dobrą rozpuszczalnością w wodzie, zgodnością chemiczną z substancją leczniczą, a także zdolnością do wiązania cząstek substancji leczniczej w aglomeraty o odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej, sypkości i podatności na prasowanie.

Tab. 2. Skład formułacji zawierających substancję modelową M1.

Receptura 1			Receptura 2			Właściwości
Substancje	Zawartość		Substancje	Zawartość		
	[mg]	[%]		[mg]	[%]	
M1	750,0	97,0	M1	750,0	96,1	Lecznicze
Hypromeloza (HPMC)	25,0	3,0	Kopowidon	25,0	3,2	Wiążące
- / -	-	-	Krzemionka koloidalna	3,8	0,5	Poprawiające sypkość
- / -	-	-	Magnezu stearynian	1,2	0,2	Poślizgowe
Woda oczyszczona	qs.	-	Woda oczyszczona	qs.	-	Rozpuszczalnik
Suma składników	775,0	100,0		780,0	100,0	

* Rozpuszczalnik odparowuje w trakcie suszenia i dlatego nie jest rozpatrywany jako składnik masy tabletkowej

Tabletki z substancją M2

Do sporządzenia tabletek z substancją leczniczą M2 użyto jako substancje pomocnicze hypromelozę, celulozę mikrokrystaliczną, sodu glikolan skrobi, krzemionkę koloidalną i magnezu stearynian. Skład recepturowy tabletek przedstawiono w tabeli 3.

Tab. 3. Receptura tabletek zawierających substancję modelową M2.

Substancje	Zawartość		Właściwości
	[mg]	[%]	
M2	281,3	70,3	Lecznicze
Hypromeloza (HPMC)	12,0	3,0	Wiążące
Celuloza mikrokrystaliczna	76,7	19,2	Wypełniające
Sodu glikolan skrobi	24,0	6,0	Rozsadzające
Krzemionka koloidalna bezwodna	2,0	0,5	Poprawiające sypkość
Magnezu stearynian	4,0	1,0	Poślizgowe
Woda oczyszczona*	qs.	qs.	Rozpuszczalnik
Suma składników	400,0	100,0	

* Rozpuszczalnik zostaje odparowany w trakcie suszenia i dlatego nie jest rozpatrywany jako składnik masy tabletkowej

Tabletki z dwiema substancjami: M3 i M4

Tabletki dwuskładnikowe uzyskano przez tabletkowanie dwóch rodzajów granulatów, z których każdy zawierał inną substancję modelową, tj. M3 lub M4. W celu uzyskania odpowiednich właściwości mechanicznych tabletek, do mieszaniny granulatów dodano substancje pomocnicze stanowiące 26,28 % masy tabletkowej. Skład recepturowy tabletek przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4. Receptura tabletek zawierających dwie substancje modelowe: M3 oraz M4.

Substancje	Zawartość		Właściwości
	[mg]	[%]	
Granulat zawierający substancję modelową M4			
M4	5,0	1,43	Lecznicze
Poliwinylopirolidon (PVP)	5,0	1,43	Wiążące
Laktoza jednowodna	80,0	22,86	Wypełniająca
Skrobia preżelatynizowana	10,0	2,86	Wypełniająca
Spirytus rektyfikowany czysty 96° *	qs.	-	Rozpuszczalnik
Woda oczyszczona*	qs.	-	Rozpuszczalnik
Granulat zawierający substancję modelową M3			
M3	80,0	22,86	Lecznicze
Poliwinylopirolidon (PVP)	7,8	2,23	Wiążące
Laktoza jednowodna	38,0	10,86	Wypełniająca
Celuloza mikrokrystaliczna	20,0	5,72	Wypełniająca
Skrobia preżelatynizowana	10,0	2,85	Wypełniająca
Sodu glikolan skrobi	2,2	0,62	Rozsadzająca
Woda oczyszczona*	qs.	-	Rozpuszczalnik
Dodatkowe substancje pomocnicze			
Celuloza mikrokrystaliczna	89,5	25,57	Wypełniająca
Krzemionka koloidalna	0,7	0,20	Poprawiająca sypkość
Magnezu stearynian	1,8	0,51	Poślizgowe
Suma składników	350,0	100,0	

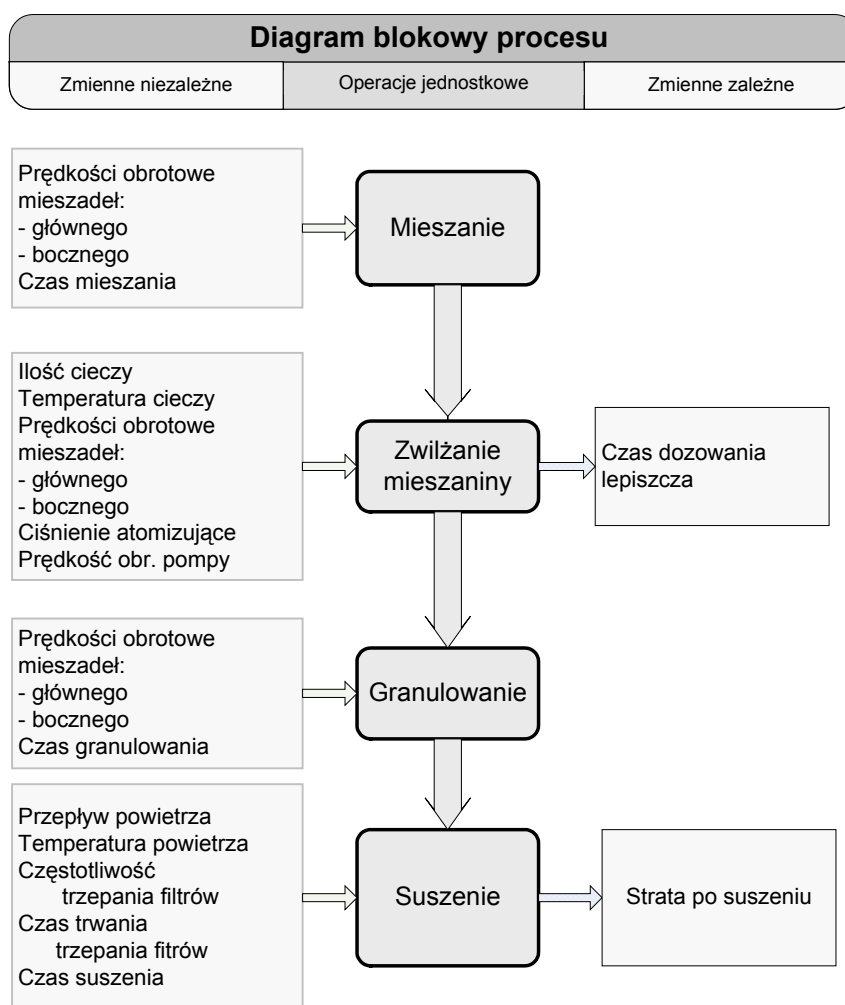
* Rozpuszczalnik zastaje odparowany w trakcie suszenia i dlatego nie jest rozpatrywany jako składnik masy tabletkowej

2.2. Proces technologiczny wytwarzania tabletek

Tabletki wytwarzano poprzez granulację na mokro. Granulaty zawierające substancje M1, M2 oraz M3 sporządzano techniką granulacji szybkoobrotowej i poddawano suszeniu fluidalnemu (punkt 2.2.1). Granulat zawierający substancję modelową M4 sporządzano techniką granulacji fluidalnej (punkt 2.2.2). Wysuszone granulaty ujednociano (punkt 2.2.3), mieszano z substancjami pomocniczymi (punkt 2.2.4) i tłoczono tabletki (punkt 2.2.5). W przypadku formułacji z substancją modelową M1 w oparciu o recepturę nr 1, do sporządzenia tabletek użyto tylko jedną substancję pomocniczą – HPMC.

2.2.1. Granulacja szybkoobrotowa oraz suszenie fluidalne granulatu

Przebieg procesu wytwarzania granulatu przy użyciu granulatora szybkoobrotowego przedstawiono schematycznie na rycinie 7.



Ryc. 7. Schemat granulacji szybkoobrotowej i suszenia fluidalnego

Etap granulacji obejmował cztery operacje jednostkowe: mieszanie, zwilżanie masy proszkowej wodą lub roztworem substancji wiążącej, granulowanie, suszenie fluidalne. Sproszkowane składniki wsypywano do granulatora szybkoobrotowego, mieszano, a następnie zwilżano lepiszczem. Płyn wprowadzano za pośrednictwem dozownika grawitacyjnego lub dyszy natryskowej. Kontrolowano parametry operacyjne zwilżania, tj. ilość lepiszcza aplikowaną w jednostce czasu, temperaturę lepiszcza, a w przypadku rozpylania, prędkość obrotową pompy perystaltycznej oraz ciśnienie powietrza atomizującego. Zwilżoną masę granulowano. W trakcie operacji kontrolowano prędkości obrotowe mieszadła głównego i bocznego oraz czas trwania procesu. Wilgotny granulat suszono fluidalnie przy odpowiednio dobranych parametrach operacyjnych, tj. przepływie powietrza w jednostce czasu, temperaturze powietrza wlotowego, częstotliwości i czasie oczyszczania filtrów rękawowych oraz czasie suszenia. Punkt końcowy suszenia określano w oparciu o wyniki badań straty po suszeniu granulatu (pkt. 4.1.4). Szczegółowe parametry etapu granulacji w przebiegu badania poszczególnych procesów wytwarzania tabletek przedstawiono w tabeli 5.

2.2.2. Granulacja fluidalna

Proces granulacji fluidalnej polegał na natryskiwaniu mieszaniny substancji wypełniających etanolowym roztworem substancji leczniczej i substancji wiążącej (ryc. 8). Ze względu na zagrożenie wybuchowe spowodowane obecnością pyłów i par etanolu, granulacja fluidalna mogła odbywać się wyłącznie w skali produkcyjnej. Stąd, doświadczenia prowadzono w urządzeniu Glatt WSG CD120.

Substancje wypełniające, laktozę i skrobię kukurydzianą, przecierano przez sito w celu ujednoczenia rozmiarów cząstek. Przesiane substancje wprowadzono do pojemnika granulatoro-suszarki fluidalnej i mieszano przez 10 min ogrzewając do temperatury 35 °C. Substancję M4 oraz PVP rozpuszczano w etanolu 95° o temperaturze pokojowej. Etanolowy roztwór transportowano węzami przy użyciu pompy perystaltycznej do dyszy binarnej, gdzie ulegał atomizacji sprężonym powietrzem o ciśnieniu około 2,5 atm. Aerozol dozowano przez dyszę o średnicy 1,2 mm umieszczoną w najniższym stanowisku komory procesowej granulatoro-suszarki fluidalnej.

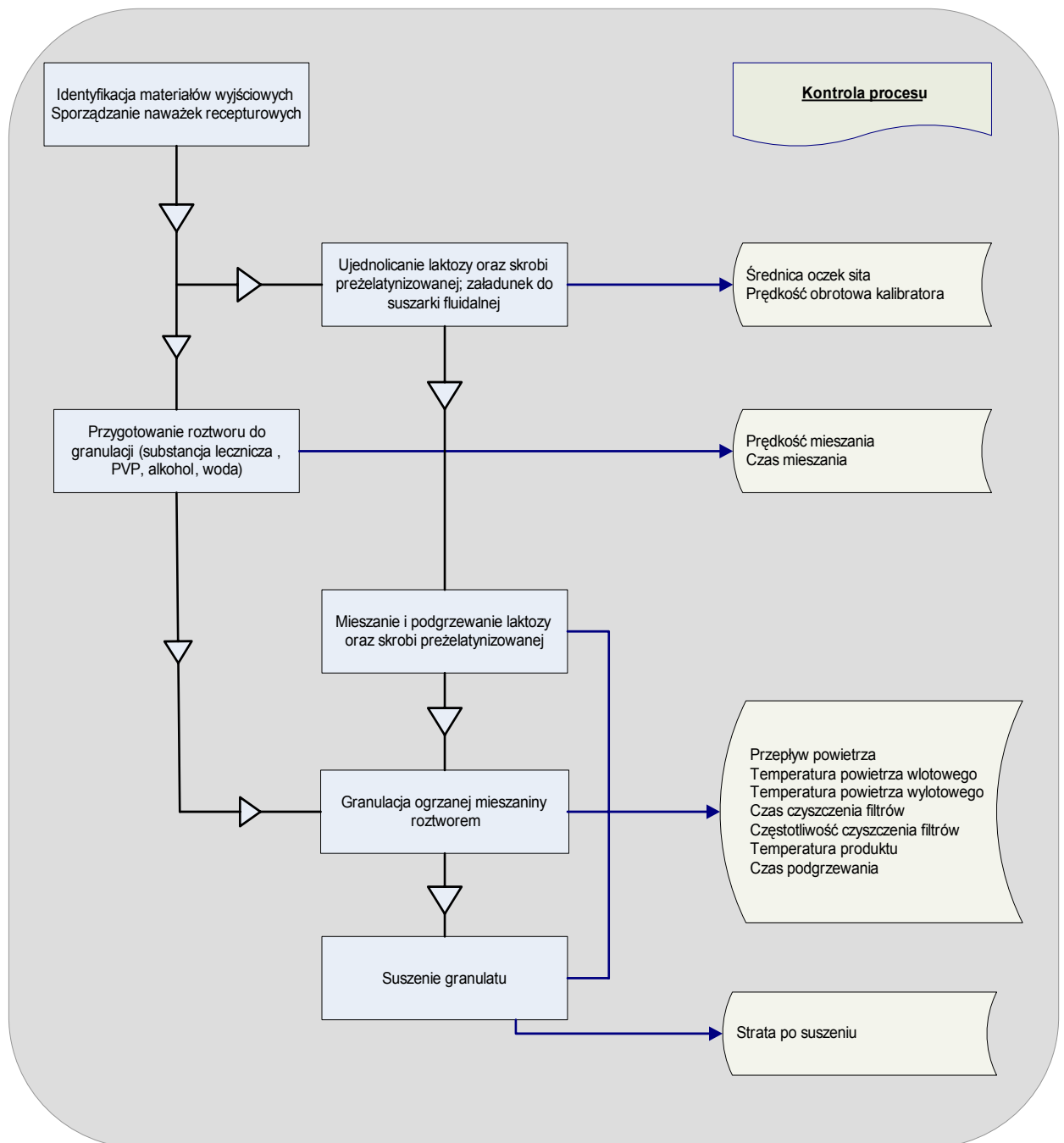
Tab. 5. Parametry operacyjne granulacji szybkoobrotowej

	Substancja modelowa		
	M1	M2	M3
<i>Granulator</i>	<i>Fukae Powlec FS-GS-10J</i>	<i>Diosna P10</i>	
Mieszanie			
Mieszadło główne [obr./min]	600	350	450
Mieszadło boczne [obr./min]	0 lub 1500 lub 3000*	3000	3000
Czas [min]	1 lub 1,5 lub 3*	2	3
Zwilżanie			
Mieszadło główne [obr./min]	300	100	150
Mieszadło boczne [obr./min]	0 lub 1500 lub 3000*	1500	1500
Sposób dozowania	natrysk	grawitacyjny	grawitacyjny
Średnica dyszy [mm]	1,2	-----	-----
Ciśnienie atomizujące [atm]	1	-----	-----
Granulowanie			
Mieszadło główne [obr./min]	300 lub 450 lub 600*	300 lub 350 lub 400*	150 lub 300 lub 450*
Mieszadło boczne [obr./min]	0 lub 1500 lub 3000*	3000	500 lub 1750 lub 3000*
Czas [min]	1 lub 2 ½ lub 5*	3 lub 5 lub 7*	1 lub 3 lub 5*
Suszenie			
<i>Suszarka</i>	<i>Aeromatic MP1</i>	<i>Glatt GPCG 3.1</i>	
Temp. powietrza wlotowego [°C]	40	50	35 lub 47,5 lub 60*
Strata po suszeniu [%]	Max. 0,4	od 1 do 2	ok. 1 lub 1,5 lub 2*

* W procesie stosowano różne parametry operacyjne, zgodnie z założeniami planu czynnikowego przedstawionego w rozdziale 3.

Podczas procesu kontrolowano parametry operacyjne, tj. temperaturę i przepływ powietrza wlotowego, temperaturę powietrza wylotowego, temperaturę produktu, prędkość obrotową pompy perystaltycznej, ciśnienie atomizujące, wielkość natrysku. Sprawdzano różnicę ciśnień po obu stronach sita oddzielającego komorę roboczą urządzenia od kanałów transportujących powietrze wlotowe, różnicę ciśnień mierzonych po obu stronach filtra rękawowego, ruch złoża

fluidalnego. Po zakończeniu dozowania roztworu granulat suszono, do uzyskania straty po suszeniu w zakresie od 1 % do 2 %.



Ryc. 8. Schemat granulacji fluidalnej

2.2.3. Ujednolicanie granulatu

Wysuszony granulat wsypywano do kalibratora. Pod wpływem rotora poruszającego się z ustaloną prędkością następowało przecieranie granulatu przez sito. Rozdrobniony granulat gromadzono w odbieralniku.

Tab. 6. Parametry operacyjne kalibrowania.

Substancja modelowa	Urządzenie	Średnica otworów sita [mm]	Prędkość obrotowa [obr./min]
M1 (receptura 2) *	Granulator oscylacyjny Erweka z napędem AR401	0,8 lub 2,5 **	100 lub 200 **
M2		1,2	200
M3		1 lub 1,75 lub 2,5 **	140 **
M4	Glatt TGC220	1 lub 2 **	200 lub 400 **

* W procesie wytwarzania tabletek z substancją M1 w oparciu o recepturę 1 nie stosowano kalibracji; granulat przesiano przez sito o średnicy oczek 2,5 mm.

** W procesie stosowano różne parametry kalibrowania granulatu, zgodnie z założeniami planu czynnikowego przedstawionego w punktach 3.1 (subst. M1) lub 3.5 (subst. M3).

2.2.4. Mieszanie granulatu z substancjami pomocniczymi

Ujednolicony granulat wsypywano do mieszalnika *L.B.Bohle* o pojemności 10 l i dodawano substancje pomocnicze. W przypadku stosowania stearynianu magnezu, bezpośrednio przed załadunkiem do mieszalnika przesiewano go przez sito 0,4 mm. W tabeli 7 zestawiono parametry operacyjne sporządzania mieszanin.

Tab. 7. Parametry operacyjne mieszania granulatów z substancjami pomocniczymi.

Etap mieszania	Składniki	Czas	Prędkość
Sporządzanie mieszaniny zawierającej granulat z substancją M1 (formulacja z kopowidonem)*			
I	Granulat Krzemionka koloidalna	15 min	20 obr./ min
II	Mieszanina etapu I Magnezu stearynian	5 min	
Sporządzanie mieszaniny zawierającej granulat z substancją M2			
I	Granulat Sodu glikolan skrobi	5 min	20 obr./ min
II	Celuloza mikrokrystaliczna Krzemionka koloidalna	10 min	
III	Mieszanina etapu I Magnezu stearynian	5 min	
Sporządzanie mieszaniny zawierającej dwie substancje modelowe			
I	Granulat z substancją M3 Granulat z substancją M4 Celuloza mikrokrystaliczna Krzemionka koloidalna	15 min	20 obr./ min
II	Mieszanina etapu I Magnezu stearynian	5 min	

2.2.5. Tabletkowanie

Tabletkowanie prowadzono przy użyciu tabletkarki rotacyjnej. Składniki masy tabletkowej dozowano grawitacyjnie, w zależności od skali procesu, za pośrednictwem leja nasypowego lub stacji załadowniczej. Uruchamiano zasypywacz i dobierano prędkość obrotową wirników do prędkości obrotowej głowicy w taki sposób, by mieszanina równomiernie wypełniała matryce. Ustawiano zagłębienie stempla dolnego decydujące o masie tabletek oraz siłę zgniotu głównego. W trakcie procesu okresowo sprawdzano jakość tabletek oraz monitorowano parametry pracy tabletkarki, tj. prędkość obrotową, siłę zgniotu, siły tarcia stempli o ściany matryc.

Parametry tabletkowania stosowane do wytwarzania badanych preparatów przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8. Parametry operacyjne tabletkowania

Substancja modelowa	Tabletkarka	Stemple*	Siła zgniotu	Prędkość głowicy
M1	Korsch PH 106	Podłużne 19 x 8 mm; r = 32 mm	35 kN, 45 kN	39 obr./min
	Kilian S 100	Podłużne 20 x 9 mm; r = 40,1mm	35 kN, 45 kN	
M2	Korsch PH 106	Okragłe d = 11mm, r = 32 mm	5 kN, 12 kN	
M3 i M4		Okragłe d = 11mm, r = 9 mm	5 kN, 12 kN	

* r – promień krzywizny stempla; d - średnica

3. Metodyka oceny krytyczności parametrów procesu technologicznego

3.1. Ocena wpływu parametrów procesu technologicznego na jakość produktu

Badano wpływ zmiennych procesu technologicznego na jakość wytwarzanej postaci leku. Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz w oparciu o wyniki wstępnych prób laboratoryjnych wytypowano parametry operacyjne mogące w sposób krytyczny oddziaływać na produkt. W przypadku procesów wytwarzania tabletek zawierających substancje modelowe M1 oraz M3, ze względu na dużą liczbę wybranych zmiennych, do analizy wpływu parametrów operacyjnych na jakość produktu wybrano plan eliminacyjny Placketta-Burmana. Do badania procesu sporządzania tabletek zawierających substancję modelową M2 wybrano trzy zmienne, dlatego posłużono się frakcyjnym planem czynnikowym dla trzech zmiennych z trzema poziomami wartości. W przypadku analizy dwóch zmiennych procesu wytwarzania granulatu z substancją M4, zastosowano pełny plan czynnikowy. Parametrom operacyjnym, zwanym też czynnikami procesu lub zmiennymi niezależnymi, przypisano poziomy wartości reprezentujące szerokie zakresy operacyjne. Przy użyciu programu *Statistica* przygotowywano matryce doświadczeń czynnikowych, a następnie wytwarzano tabletki zgodnie z ich założeniami.

Jakość produktu weryfikowano przez ocenę wybranych parametrów postaci leku, zwanych krytycznymi atrybutami jakości (CQA). Wyboru CQA dokonywano w zależności od celu doświadczenia i natury analizowanych zjawisk. Parametry te definiowano przez podanie liczbowych wartości będących miarą jakości leku. W uzasadnionych przypadkach posługiwano się równoważnikami CQA. Określono granice akceptacji, tj. maksymalne odchylenia od wyspecyfikowanych wartości CQA lub ich równoważników (tab. 9). Występowanie krytycznej cechy jakościowej tabletki stwierdzano na podstawie wyniku pomiaru CQA lub jego równoważnika, gdy ich wartość nie spełniała kryterium akceptacji. Opis planów czynnikowych oraz kryteria oceny jakości tabletek w badaniu poszczególnych procesów technologicznych przedstawiono w punktach 3.3, 3.4 i 3.5.

3.2. Analiza statystyczna

W celu dokonania wyboru czynników procesu o istotnym wpływie na produkt porównywano efekty oddziaływania poszczególnych zmiennych niezależnych na parametry CQA.

W przypadku badania złożonych zjawisk, do wyjaśniania wpływu kilku lub nawet kilkunastu czynników na zmienną objaśnianą stosowane są równania regresji wielorakiej [76, 94, 98, 119]. Równanie regresji wielorakiej w modelu liniowym przedstawia następująca równość:

$$y_i = b_0 + b_1x_{1i} + b_2x_{2i} + \dots + b_kx_{ki} + e_i \quad (7)$$

x_1, x_2, \dots, x_k to zmienne niezależne wywierające wpływ na zmienną y ,

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ to współczynniki równania regresji,

e_i – składnik losowy wyrażający wpływ zmiennych niekontrolowanych,

$i = 1, 2, \dots, n$ to numery zdarzeń elementarnych,

$k = 1, 2, \dots, n$ to numery zmiennych niezależnych x .

Miarą odpowiedniości równania regresji do wyjaśniania zależności pomiędzy zmiennymi x i y jest współczynnik determinacji, zwany też współczynnikiem dobroci dopasowania [77, 94, 119], oznaczany jako R^2 i przyjmujący wartości z przedziału $\langle 0, 1 \rangle$. R^2 wynoszące 1 oznacza, że równanie regresji wyjaśnia 100% zmienności y , kiedy współczynnik równy 0 oznacza całkowity brak powiązania między zmiennymi.

Wybór zmiennej niezależnej x o najsilniejszym wpływie na odpowiedź y odbywa się przez porównanie efektów oddziaływania poszczególnych czynników $x_1, x_2 \dots x_k$. Efekty te wyrażono wartościami bezwzględными i w mierze standardowej.

Bezwzględna wartość efektu czynnika to różnica między średnimi arytmetycznymi wartościami parametrów CQA obliczonymi na podstawie wyników badania tabletek wytworzonych działaniem górnego poziomu czynnika i średnimi arytmetycznymi wartościami parametrów CQA charakteryzującymi tabletki uzyskane działaniem dolnego poziomu czynnika.

Standaryzowana wartość efektu działania czynnika, to wartość bezwzględna podzielona przez błąd standardowy estymacji.

Weryfikacja statystyczna parametrów modelu dotyczy oceny istotności oddziaływania poszczególnych czynników. W przypadku stosowania metodyki planów czynnikowych, hipoteza zerowa to stwierdzenie o braku podstaw do

orzeczenia różnicy pomiędzy oddziaływaniem czynnika ustawionego na różnych poziomach, tj. dolnym i górnym, ewentualnie środkowym.

Istotność statystyczną współczynników równania regresji weryfikowano z zastosowaniem analizy wariancji. Sprawdzano prawdziwość hipotez:

H_0 : działanie czynnika "k" nie jest znaczące (współczynnik regresji $b_k = 0$)

H_1 : działanie czynnika "k" jest znaczące (współczynnik regresji $b_k \neq 0$)

W tym celu posłużono się krytycznym poziomem istotności statystycznej $\alpha = 0,05$.

Tab. 9. Parametry CQA, ich równoważniki oraz przypisane im kryteria akceptacji.

Parametr CQA	Równoważnik parametru CQA	Wartość nominalna	Dopuszczalne odchylenia od wartości nominalnej
Zawartość substancji leczniczej w tabletkce	Masa tabletki	100 % wartości teoretycznej	95 % - 105 %
Uwalnianie substancji leczniczej z tabletki		100 %	uwolnienie min 85%
	Czas rozpadu tabletki	Kryteria specyficzne dla każdego badania	
Ubytek masy tabletki w badaniu ścieralności	Brak	0 %	Max. 0,5 %
Wygląd tabletki po badaniu ścieralności	Brak	Bez zmian w odniesieniu do wyglądu tabletki przed badaniem	Zgodny z kryterium akceptacji

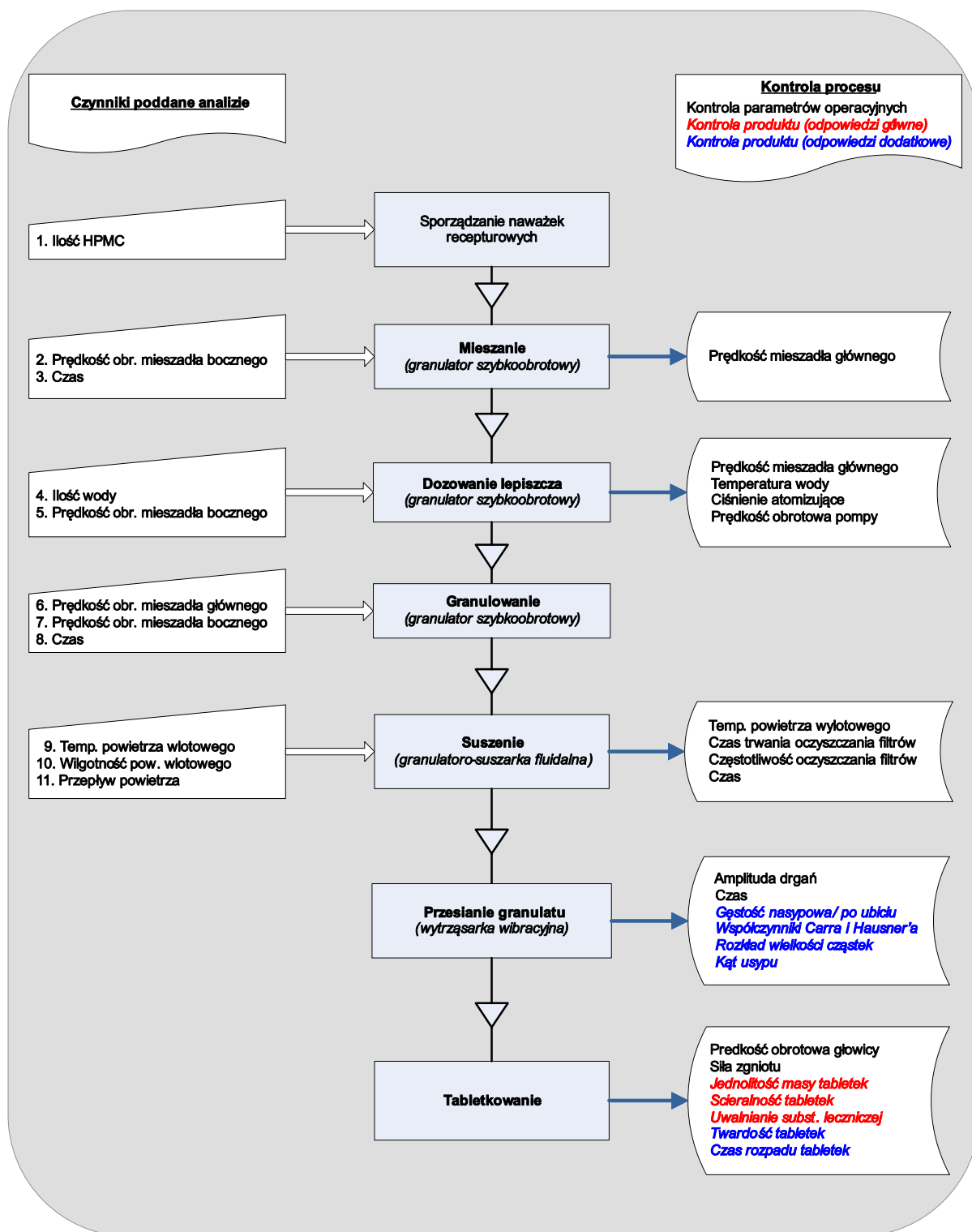
3.3. Analiza procesu wytwarzania tabletek z substancją M1

W celu zidentyfikowania parametrów procesu mających krytyczny wpływ na właściwości tabletek sporządzonych wg dwóch receptur (tab. 2), przeprowadzono doświadczenie czynnikowe. Wybrano parametry operacyjne służące do sterowania przebiegiem operacji jednostkowych oraz parametry odnoszące się do ilości substancji wiążącej (tab. 10).

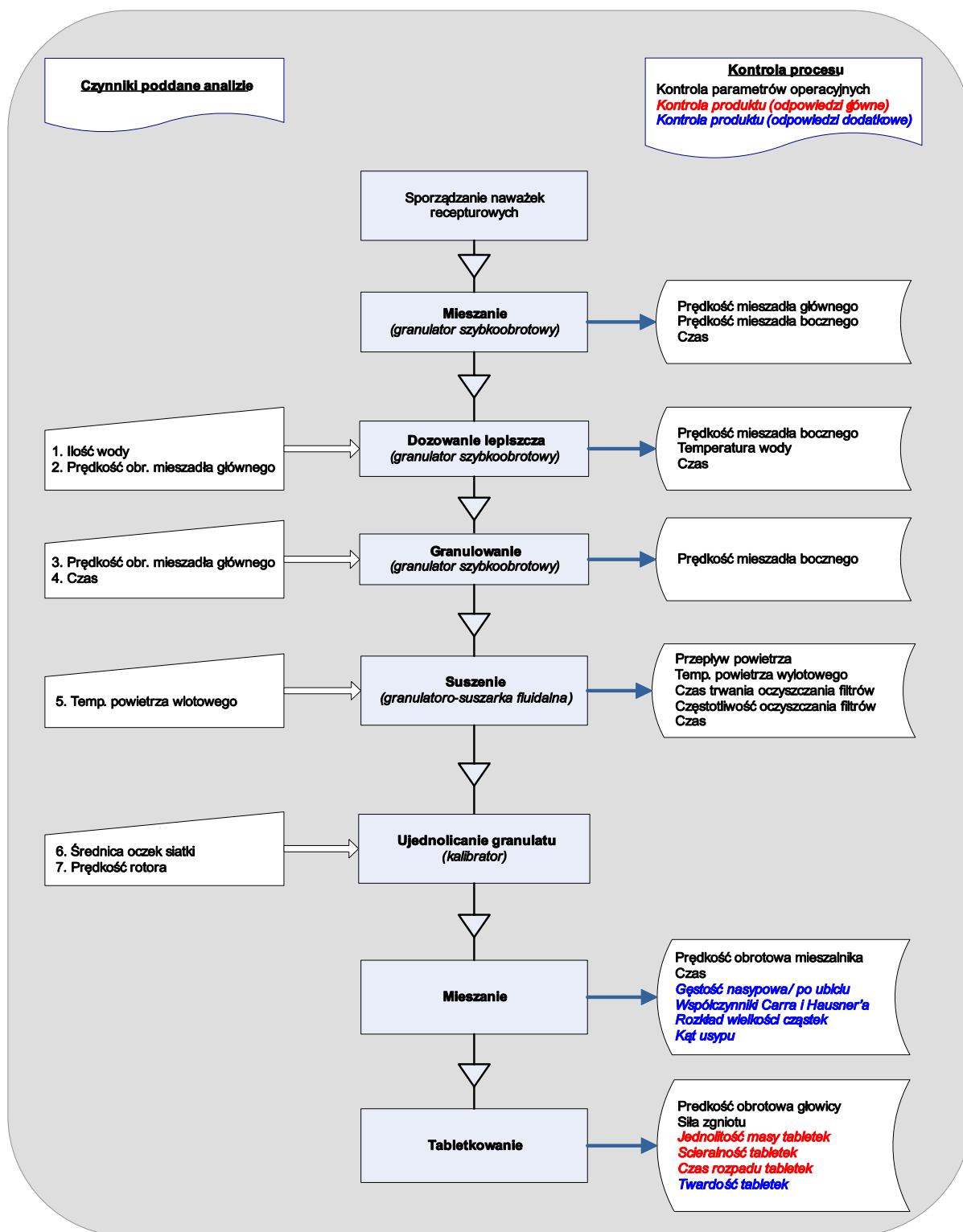
Tab. 10. Zmienne niezależne w doświadczeniu czynnikowym dot. procesu wytwarzania tabletek z substancją M1.

Granulacja szybkoobrotowa		
Operacja jednostkowa	Urządzenie	Zmienna niezależna (czynnik)
Mieszanie składników granulatu	Granulator szybkoobrotowy	Ilość substancji wiążącej, Prędkość mieszadła bocznego, Czas mieszania
Zwilżanie mieszaniny proszków		Ilość rozpuszczalnika Prędkość mieszadła bocznego Czas granulowania
Suszenie wilgotnego granulatu	Granulato- suszarka fluidalna	Temperatura powietrza suszącego Wilgotność powietrza suszącego Wielkość przepływu powietrza suszącego Zawartość wilgoci w granulacie
Kalibracja granulatu		
Ujednolicanie suchego granulatu	Kalibrator	Średnica oczek siatki Prędkość

Schemat blokowy procesu wytwarzania tabletek z uwzględnieniem zmiennych niezależnych oraz parametrów kontroli procesowej i kontroli międzyoperacyjnej, w odniesieniu do rozpatrywanych receptur, przedstawiono na rycinach 9 i 10.



Ryc. 9. Schemat blokowy sporządzania tabletek z substancją M1 i hypromelozą



Ryc. 10. Schemat blokowy sporządzania tabletek z substancją M1 i kopowidonem

Poszczególnym zmiennym niezależnym przypisano dwa poziomy wartości, reprezentujące górną i dolną granicę szerokiego zakresu operacyjnego. W tabeli 11 przedstawiono zmienne niezależne wytypowane do badania procesu technologicznego, jak i przyporządkowane im poziomy wartości.

Tab. 11. Zmienne niezależne wytypowane do badania procesów wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz przyporządkowane im poziomy

Zmienne niezależne	Formulacja z hypromelozą		Formulacja z kopowidonem	
	Poziom dolny	Poziom górny	Poziom dolny	Poziom górny
Ilość substancji wiążącej	3 %	5 %	Poziom ustalony: 3 %	
Czas mieszania wstępnego	1 min	3 min	Poziom ustalony: 3 min	
Użycie mieszadła bocznego podczas mieszania wstępnego	Wyłączone	3000 obr./min	Poziom ustalony: 3000 obr./min	
Ilość wody do zwilżania mieszaniny wstępnej*	45 g	90 g	50 g	90 g
Użycie mieszadła bocznego podczas zwilżania mieszaniny	Wyłączone	3000 obr./min	Poziom ustalony: 1500 obr./min	
Użycie mieszadła głównego podczas zwilżania mieszaniny	Stały poziom 300 obr./min		150 obr./min	600 obr./min
Prędkość mieszadła głównego podczas granulowania	300 obr./min	600 obr./min	150 obr./min	600 obr./min
Prędkość mieszadła bocznego podczas granulowania	Wyłączone	3000 obr./min	Poziom ustalony: 3000 obr./min	
Czas granulowania	1 min	5 min	¼ min	5 min
Temperatura powietrza suszącego	35°C	60°C	35°C	60°C
Przepływ powietrza suszącego	Niski	Wysoki	Stała wartość	
Wilgotność powietrza suszącego	Niska	Wysoka	Bieżące warunki klimatyczne	
Rozmiar siatki użytej do kalibracji	Nie dotyczy		0.8 mm	2.5 mm
Prędkość kalibracji	Nie dotyczy		100 oscylacji/min	200 oscylacji/min

* ilość wody do zwilżenia 1300 g mieszaniny

W celu zidentyfikowania czynników mających istotny wpływ na właściwości postaci leku zastosowano plan eliminacyjny Placketta-Burmana o rozdzielczości III i możliwie najmniejszej liczbie układów. Założono wykonanie 12 procesów granulacji w celu określenia istotności wpływu 11 czynników na formulację zawierającą HPMC (tab. 12). Dla oszacowania błędu wynikającego z procedury badania, dodatkowo zrealizowano sześć układów przy centralnych poziomach poszczególnych czynników. W przypadku formulacji z kopowidonem założono wykonanie 8 procesów granulacji, aby zweryfikować istotność wpływu 7 czynników (tab. 13). Wpływ zmiennych niekontrolowanych określono na podstawie powtórzenia całego eksperymentu.

Matryca doświadczenia czynnikowego zakładała sprawdzenie wpływu badanych zmiennych na każdym z dwóch poziomów wartości. Na przykład proces nr 8 (tab. 12) przebiegał w sposób następujący. Substancję M1 oraz HPMC stanowiącą 3 % masy proszków mieszano przez 5 min, przy standardowej prędkości mieszadła głównego oraz przy 3000 obr./min mieszadła bocznego. Mieszaninę zwilżano wodą w ilości 45 g, wobec mieszadła bocznego poruszającego się z prędkością 3000 obr./min. Wilgotną masę granulowano przez 1 min, przy 300 obr./min mieszadła głównego i wyłączonym mieszadle bocznym. Granulat suszono powietrzem ogrzanym do temperatury 60° o dużej wilgotności względnej, tj. ok. 63 %. Przepływ powietrza wlotowego ustawiano w taki sposób, by suszony granulat był unoszony wysoko.

Cechami tabletek o pierwszorzędym znaczeniu dla jakości postaci leku i określonymi jako efekty główne były:

- ubytek masy tabletek w badaniu ścieralności mniejszy niż 0,5 %,
- rozrzut wyników pomiarów mas tabletek większy niż średnia wartość ± 5 %,
- brak oznak wieczkowania tabletek lub innych znaczących uszkodzeń mechanicznych wynikłych w trakcie badania ścieralności.

W przypadku tabletek z HPMC, dodatkowo zastosowano limit 85% uwolnionej substancji leczniczej z tabletek po 15 minutach badania.

Tab. 12. Plan matrycowy badania formulacji zawierającej HPMC. Literą C oznaczono procesy zrealizowane przy centralnych poziomach czynników.

Proces [nr]	Mieszanie			Zwilżanie		Granulacja			Suszenie		
	Ilość HPMC [%]	Czas [min]	Prędkość [obr/min] mieszadła bocznego	Ilość wody [g]	Prędkość [obr/min] mieszadła bocznego	Prędkość [obr/min] mieszadła głównego	Prędkość [obr/min] mieszadła bocznego	Czas [min]	Temp. powietrza wlotowego [°C]	Przepływ powietrza suszącego	Wilgotność powietrza suszącego
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	3	1	0	90	3000	600	0	5	60	Niski	Duża
2	5	5	0	90	3000	300	3000	1	35	Niski	Duża
3	5	1	3000	90	0	600	0	1	35	Wysoki	Duża
4	5	1	0	45	3000	600	3000	1	60	Wysoki	Mała
5	3	5	3000	90	0	600	3000	1	60	Niski	Mała
6	5	5	0	90	0	300	0	5	60	Wysoki	Mała
7	5	1	3000	45	0	300	3000	5	60	Niski	Duża
8	3	5	3000	45	3000	300	0	1	60	Wysoki	Duża
9	3	1	3000	90	3000	300	3000	5	35	Wysoki	Mała
10	3	5	0	45	0	600	3000	5	35	Wysoki	Duża
11	5	5	3000	45	3000	600	0	5	35	Niski	Mała
12	3	1	0	45	0	300	0	1	35	Niski	Mała
C1	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)
C2	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)
C3	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)
C4	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)
C5	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)
C6	4	3	1500	67.5	1500	450	1500	3	47.5	Pośre	dni(a)

Tab. 13. Plan matrycowy badania formulacji z kopowidonem

Proces [nr]*	Zwilżanie		Granulowanie		Suszenie	Kalibracja	
	Ilość wody [g]	Prędkość mieszadła głównego [obr/min]	Prędkość mieszadła głównego [obr/min]	Czas [min]	Temperatura powietrza suszącego [°C]	Średnica oczek siatki [mm]	Prędkość [oscylacje/min]
	1	2	3	4	5	6	7
1 (P1)	50	150	150	5	60	2,5	100
2 (P2)	90	150	150	¼	35	2,5	200
3 (P3)	50	600	150	¼	60	0,8	200
4 (P4)	90	600	150	5	35	0,8	100
5 (P5)	50	150	600	5	35	0,8	200
6 (P6)	90	150	600	¼	60	0,8	100
7 (P7)	50	600	600	¼	35	2,5	100
8 (P8)	90	600	600	5	60	2,5	200

* procesy stanowiące powtórzenie eksperymentu oznaczono symbolami P1 – P8

3.4. Analiza procesu wytwarzania tabletek z substancją M2

Retrospektywna analiza procesów wytwarzania tabletek z substancją M2 wykonanych w skali produkcyjnej wskazała na występowanie niepożądanych zjawisk, takich jak wysokie siły tarcia pomiędzy stemplami i matrycami w trakcie tabletkowania, przyklejanie granulatu do gładzi stempli. Dodatkowo, porównując właściwości różnych serii produktu stwierdzono wystąpienie istotnych różnic profili uwalniania substancji leczniczej z tabletek oraz czasu rozpadu. Na tej podstawie oraz w oparciu o wyniki wstępnych prac doświadczalnych, do analizy czynnikowej wybrano trzy parametry procesu o potencjalnie krytycznym znaczeniu dla wielkości uwalniania substancji leczniczej z tabletek, jak i dla przebiegu tabletkowania. Wybrane zmienne to ilość roztworu substancji wiążącej użyta do zwilżenia mieszaniny proszków, prędkość mieszadła głównego podczas granulowania i czas trwania granulacji. Każdej zmiennej przyporządkowano trzy poziomy wartości: dolny, środkowy i górny (tab. 14).

Tab. 14. Poziomy czynników w doświadczeniu dot. procesu wytwarzania tabletek z substancją M2

	Granulowanie		
	Ilość roztworu substancji wiążącej* [g]	Prędkość mieszadła głównego [obr./ min]	Czas [min]
	1	2	3
Poziom górny	310	400	7
Poziom środkowy (centralny)	270	350	5
Poziom dolny	230	300	3

* ilość roztworu do zwilżenia 703 g mieszaniny

Określono optymalną ilość roztworu substancji wiążącej, tj. 270 g, uwzględniając gęstość nasypową substancji M2. Na poziomach dolnym i górnym stosowano ilości mniejsze lub większe o 15 %. Mieszaninę proszków każdorazowo zwilżano 10 % roztworem HPMC. Prędkość mieszadła głównego wytypowano w oparciu o zasadę podobieństwa tzw. liczb Freuda [81]. Jako środkowy poziom czynnika przyjęto prędkość 350 obr./min, jako poziomy dolny i górny wartości o około 15 % mniejsze lub większe, odpowiednio 300 obr./min i 400 obr./min.

Doświadczenie zaplanowano w formie zrandomizowanego frakcyjnego planu czynnиковego dla trzech zmiennych, którym przyporządkowano trzy poziomy wartości. Dla oszacowania błędu wynikającego z procedury badania, matrycę testu uzupełniono trzema układami reprezentującymi zmienne na centralnych poziomach. Matrycę eksperymentu przedstawiono w tabeli 15.

Jako niepożądane cechy produktu świadczące o krytycznym oddziaływaniu zmiennych niezależnych, uznano:

- ubytek masy tabletki w badaniu ścieralności większy niż 1,0 %,
- kruszenie, wieczkowanie lub łamanie się tabletek,
- twardość tabletek mniejsza niż 30 N,
- rozrzut wyników pomiarów masy tabletek przekraczający zakres ± 5 % od wartości średniej,
- czas rozpadu tabletki dłuższy niż 10 min (zalecany zakres dla średniego czasu rozpadu 2 – 5 min),
- uwolnienie substancji M2 z tabletek po 15 min w ilości mniejszej niż 85 %.

Dodatkowo, jako wadę dyskwalifikującą traktowano zjawiska zacierania stempli lub ich podklejania.

Tab. 15. Matryca badania granulacji w procesie wytwarzania tabletek z substancją M2.
Literą C oznaczono procesy ze zmiennymi o centralnych poziomach wartości

Proces	Ilość roztworu	Prędkość mieszadła głównego	Czas
[nr]	[g]	[obr./ min]	[min]
	1	2	3
1	230,0	300,0	3,0
2	230,0	350,0	7,0
3	230,0	400,0	5,0
4	270,0	300,0	7,0
5	270,0	350,0	5,0
6	270,0	400,0	3,0
7	310,0	300,0	5,0
8	310,0	350,0	3,0
9	310,0	400,0	7,0
C1	270,0	350,0	5,0
C2	270,0	350,0	5,0
C3	270,0	350,0	5,0

3.5. Analiza procesu wytwarzania tabletek z dwiema substancjami modelowymi: M3 i M4

Badano proces produkcji tabletek zawierających dwie substancje lecznicze, M3 i M4. Proces polegał na wytworzeniu dwóch granulatów, każdy zawierający jedną z badanych substancji. Granulat z substancją leczniczą M3 sporządzano techniką granulacji szybkoobrotowej (pkt 2.2.1), natomiast granulat zawierający substancję M4 przygotowywano techniką granulacji fluidalnej (pkt 2.2.2).

3.5.1. Analiza procesu wytwarzania granulatu zawierającego substancję modelową M3

Schemat procesu technologicznego przedstawiono na rycinie 11. Zmienne niezależne procesu o potencjalnie krytycznym znaczeniu dla jakości tabletek, jak i przypisane im wartości, reprezentujące granice zakresów operacyjnych, przedstawiono w tabeli 16.

Badano wpływ poszczególnych czynników na parametry tabletek w oparciu o zrandomizowany plan przesiewowy Placketta-Burmana o rozdzielczości III. Założenia planu umożliwiły czterokrotne sprawdzenie wpływu każdego czynnika ustawionego na dolnym lub górnym poziomie wartości, w relacji do różnych poziomów pozostałych czynników. W celu oszacowania błędu wynikającego z wpływu zmiennych niekontrolowanych, wykonano trzy dodatkowe procesy, podczas których czynnikom przypisano pośrednie (centralne) wartości. Matrycę eksperymentu przedstawiono w tabeli 17.

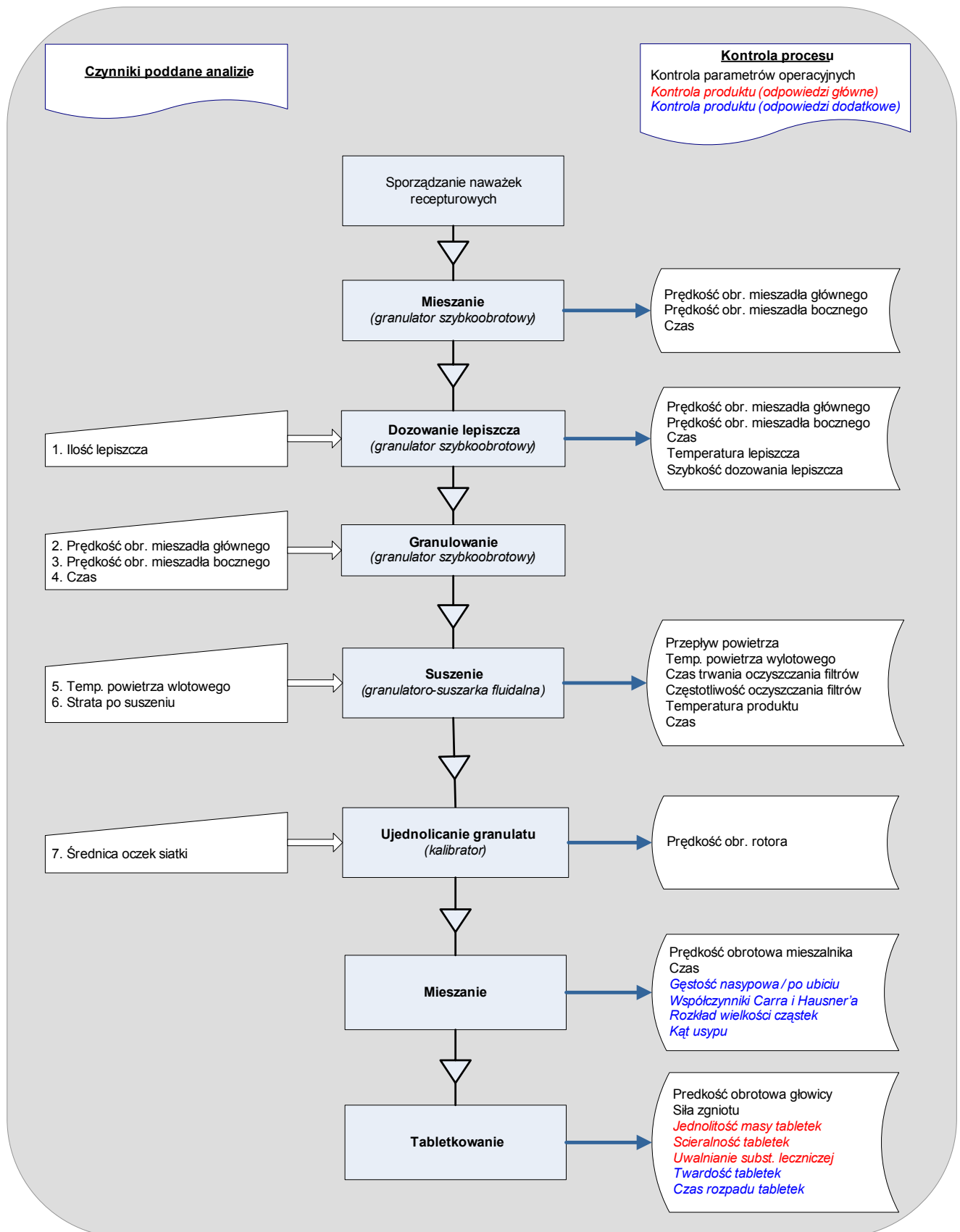
Jako niepożądane cechy produktu świadczące o krytycznym oddziaływaniu zmiennych niezależnych, uznano:

- ścieralność tabletek większa niż 1,0 %,
- rozrzut wyników pomiarów mas tabletek większy niż średnia wartość ± 5 %,
- uwolnienie substancji M3 z tabletek w ilości mniejszej niż 85 % po 15 min analizy.

Tab. 16. Zmienne niezależne wytypowane do badania procesu wytwarzania granulatu z substancją M3.

Zmienne niezależne	Poziom dolny	Poziom górny
Ilość wody do zwilżania mieszaniny wstępnej	200 g	350 g
Prędkość mieszadła głównego podczas granulowania	150 obr./min	450 obr./min
Prędkość mieszadła bocznego podczas granulowania	500 obr./min	3000 obr./min
Czas granulowania	1 min	5 min
Temperatura powietrza suszącego	35°C	60°C
Zawartość wilgoci w granulacie	1 %	2 %
Rozmiar siatki użytej do kalibracji	1 mm	2,5 mm

* ilość wody do zwilżenia 874,6 g mieszaniny



Ryc. 11. Schemat blokowy sporządzania tabletek zawierających substancję M3

Tab. 17. Plan matrycowy badania formulacji z substancją modelową M3. Literą C oznaczono procesy zrealizowane przy centralnych poziomach czynników.

Proces [nr]	Zwilżanie	Granulowanie			Suszenie		Kalibracja
	Ilość wody [g]	Prędkość mieszadła głównego [obr./min]	Prędkość mieszadła bocznego [obr./min]	Czas [min]	Temperatura suszenia [°C]	Wilgotność granulatu [%]	Rozmiar siatki [mm]
	1	2	3	4	5	6	7
1	200	150	500	5	60	2	1
2	350	150	500	1	35	2	2,5
3	200	450	500	1	60	1	2,5
4	350	450	500	5	35	1	1
5	200	150	3000	5	35	1	2,5
6	350	150	3000	1	60	1	1
7	200	450	3000	1	35	2	1
8	350	450	3000	5	60	2	2,5
C1	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75
C2	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75
C3	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75

3.5.2. Analiza etapu granulacji w procesie wytwarzania tabletek zawierających substancję modelową M4

Skład recepturowy granulatu przedstawiono w punkcie 2.1, tabeli 4. Przebieg procesu technologicznego przedstawiono w punkcie 2.2.2. W tabeli 18 przedstawiono zmienne operacyjne procesu wybrane do badania, a także przyporządkowane im poziomy wartości.

Tab. 18. Zmienne niezależne poddane badaniu formulacji z substancją M4.

Zmienne niezależne	Poziom dolny	Poziom górny
Temperatura powietrza suszącego	40 °C	50 °C
Prędkość kalibrowania	200 obr./min	400 obr./min
Rozmiar siatki użytej do kalibracji	1 mm	2 mm

W celu zbadania wpływu temperatury powietrza suszącego na właściwości postaci leku wykonano dwa procesy granulacji fluidalnej:

- A) z zastosowaniem powietrza wlotowego ogrzanego do temperatury 40 °C,
- B) wobec suszenia powietrzem wlotowym o temperaturze 50 °C.

Wpływ parametrów kalibracji weryfikowano w oparciu o kompletny plan czynnikowy dla dwóch zmiennych ustawionych na dwóch poziomach wartości. Zmiennymi blokowymi – A i B – była temperatura powietrza wlotowego w procesie granulacji fluidalnej. Matrycę eksperymentu przedstawiono w tabeli 19.

Jako niepożądane cechy tabletek wskazujące na krytyczny wpływ zmiennych niezależnych, uznano:

- ścieralność tabletek większa niż 1,0 %,
- rozrzut wyników pomiarów mas tabletek większy niż średnia wartość ± 5 %,
- uwolnienie substancji M4 z tabletek w ilości mniejszej niż 85 % po 15 min analizy.

Tab. 19. Plan matrycowy badania formulacji z substancją modelową M4. Procesy A 1–4 dotyczą badania granulatu wytworzonego w temperaturze 40 °C, natomiast procesy B 1–4 odnoszą się do granulatu suszonego powietrzem o temperaturze 50 °C.

Proces [nr]	Kalibracja granulatu	
	Średnica oczek siatki [mm]	Prędkość kalibrowania [obr/ min]
A1	1	200
A2	2	200
A3	1	400
A4	2	400
B1	1	200
B2	2	200
B3	1	400
B4	2	400

4. Metodyka badań

4.1. Metodyka badań właściwości fizycznych mieszanin proszkowych i granulatów

Rozmiary cząstek mieszanin granulatów z substancjami pomocniczymi badano metodą analizy sitowej, a w przypadku wybranych serii metodą dyfrakcji promieni laserowych. Wszystkie formułacje poddano badaniu straty po suszeniu, gęstości nasypowej, gęstości po ubiciu oraz kąta usypu.

4.1.1. Badania rozkładu wielkości cząstek proszków

Analiza sitowa

Rozkład wielkości cząstek proszków metodą analizy sitowej określono przy użyciu przesiewarki wibracyjnej *Fritsch Analysette Pulverisette 03.502*. Poszczególne sita ważono z dokładnością do 0,1 g (masa sita netto) i ułożono w zestaw, kolejno według wzrastającej średnicy oczek. Na górnym sicie umieszczano naważkę granulatu, zestaw zamykano pokrywą i mocowano taśmami elastycznymi do przesiewarki. Proces wytrząsania o amplitudzie 1,5 mm prowadzono przez 10 min. Frakcje zebrane na poszczególnych sitach ważono i obliczano procentowy udział proszku w próbce, wg wzoru:

$$\text{Pozostałość (\%)} = 100 \% \times \frac{(\text{masa sita brutto} - \text{masa sita netto}) \text{ [g]}}{\text{masa próbki [g]}} \quad (8)$$

Rozkład wielkości cząstek przedstawiano jako całkowite masy podsitowe [%].

Metoda dyfrakcji promieni laserowych

Oznaczenia rozkładu wielkości cząstek metodą dyfrakcji promieni laserowych wykonywano z zastosowaniem aparatu *Malvern Mastersizer 2000* z przystawką *Sirocco 2000*. Próbkę proszku o masie od 1 do 3 g atomizowano powietrzem sprężonym do ciśnienia 1 atm, a następnie przez 5 s naświetlano wiązką promieni laserowych. Dokonywano pomiaru ugięcia wiązki laserowej w odniesieniu do naświetlania tła, trwającego 10 s. Współczynnik refrakcji cząstek wynosił 1,52, współczynnik absorpcji promieniowania 0,1. Wyniki rozkładu wielkości cząstek stanowiły średnią z 5 do 10 pomiarów, przy względnym odchyleniu standardowym nieprzekraczającym 6%. Wyniki pomiarów przedstawiono na rycinach 14–18 i w tabeli 26.

4.1.2. Badanie gęstości nasypowej i gęstości po ubiciu

Badanie wykonywano przy użyciu aparatu *Erweka SVM22*. Szklany cylinder o objętości 100 ml (V_0) napełniano przez swobodny zasyp mieszaniną proszków lub granulatem. Dokonywano pomiaru masy proszku (m). Cylinder mocowano w uchwycie aparatu do ubijania i po 10, 500 i 1250 uderzeniach cylindra odczytywano objętość pozorną po ubiciu (odpowiednio V_{10} , V_{500} , V_{1250}). Jeżeli różnica pomiędzy objętościami odczytanymi po 500 i 1250 uderzeniach była większa niż 2 ml, kontynuowano ubijanie przez kolejne 1250 uderzeń i sprawdzano objętość pozorną po ubiciu (V_{2500}).

Wartości poszczególnych parametrów obliczano ze wzorów:

$$\text{gęstość pozorną przed ubiciem} = m / V_0 \quad (9)$$

$$\text{gęstość pozorną po ubiciu} = m / V_{1250} \text{ lub } m / V_{2500} \quad (10)$$

Współczynniki Hausnera i Carra obliczano na podstawie wyników pomiarów objętości pozornej przed ubiciem i po ubiciu, przy użyciu następujących wzorów:

$$\text{współczynnik Hausnera} = V_0 / V_{1250/2500} \quad (11)$$

$$\text{współczynnik Carra} = 100 \times (V_0 - V_{1250/2500}) / V_0 \quad (12)$$

W tabeli 20 przedstawiono klasyfikację syplkości proszków w oparciu o wartości ww. współczynników.

4.1.3. Badanie kąta usypu

Badanie wykonywano przy użyciu aparatu do pomiaru kąta usypu (ryc. 12). Aparat ten składa się z następujących elementów:

- podajnika, którego dno stanowi sito o wielkości oczek 2 mm,
- stolika pomiarowego w kształcie walca o promieniu podstawy 30 mm,
- układu pomiarowego złożonego z pręta o regulowanym położeniu i podziałki wyskalowanej w *mm* do odczytu wysokości stożka oraz w stopniach do odczytu kąta usypu.

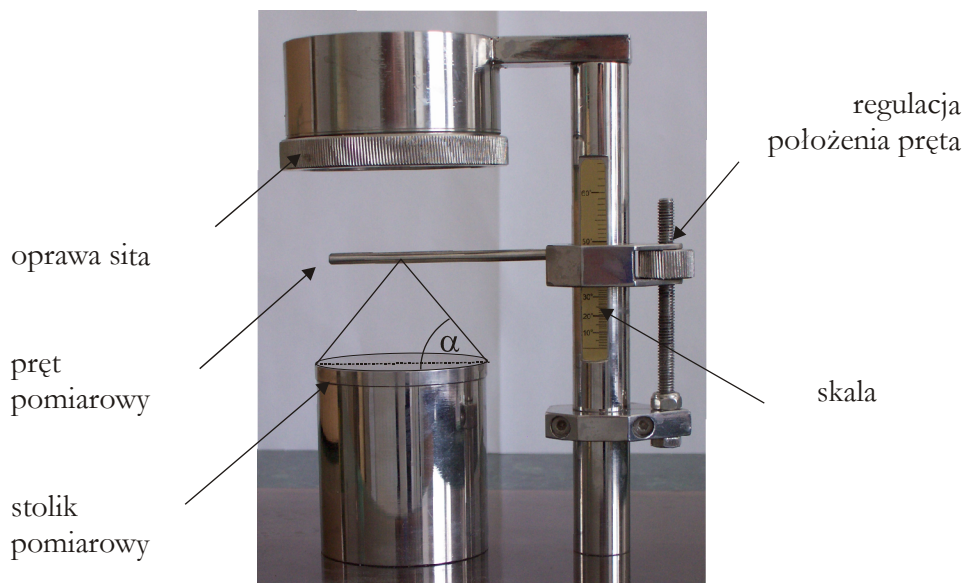
Mieszaninę proszków lub granulatów przesypanywano przez sito do momentu utworzenia stożka na stoliku pomiarowym. Wartość kąta usypu odczytywano na skali pomiarowej po ustawieniu pręta tak, aby dotykał wierzchołka stożka. Zależność między wysokością stożka i kątem usypu opisuje równanie:

$$\text{kąt usypu } (\text{tg } \alpha) = h / r \text{ [}^\circ \text{]} \quad (13)$$

h – wysokość stożka

r – promień podstawy walca (tu 30 mm)

W tabeli 20 przedstawiono podział proszków na kategorie na podstawie wyników pomiaru sypkości.



Ryc. 12. Budowa aparatu do oznaczania kąta usypu granulatów lub mieszanin (Krzysztof Niwiński, rozprawa doktorska, Kraków 2009)

Tab. 20. Klasyfikacja sypkości proszków na podstawie współczynników Hausnera, Carra oraz kąta usypu [34].

Sypkość proszków	Współczynnik Hausnera	Współczynnik Carra	Kąt usypu [°]
Bardzo dobra	1,00 – 1,11	1 – 10	25 - 30
Dobra	1,12 – 1,18	11 – 15	31 - 35
Dość dobra	1,19 – 1,25	16 – 20	36 - 40
Dostateczna	1,26 – 1,34	21 – 25	41 - 45
Słaba	1,35 – 1,45	26 – 31	46 - 55
Bardzo słaba	1,46 – 1,59	32 – 37	56 - 65
Zła	>1,60	> 38	> 66

4.1.4. Oznaczenie straty po suszeniu

Oznaczenie wykonywano przy użyciu automatycznej wagosuszarki *Mettler Toledo LJ16*. Zważoną próbkę poddawano działaniu promienników podczerwieni emitujących ciepło o temperaturze 105°C. Tylko w badaniu granulatu zawierającego substancję M1 zastosowano temperaturę 100°C, ze względu na niską temperaturę topnienia substancji. Ogrzewanie prowadzono do całkowitego odparowania lotnych składników próbki, tj. braku ubytku masy próbki w okresie 3 sekund. Wynik analizy stanowi procentowy ubytek masy próbki.

$$LOD [\%] = \frac{(M_0 - M_K)}{M_0} \times 100 \quad (14)$$

LOD (Loss On Drying) – strata po suszeniu

M_0 – masa próbki przed rozpoczęciem analizy

M_K – masa końcowa próbki

4.2. Badanie właściwości substancji leczniczej M4

Badanie wykonano dla:

- substancji M4,
- poliwinylpirolidonu,
- układu proszkowego substancji M4 z poliwinylpirolidonem po odparowaniu z etanolowego roztworu.

4.2.1. Badanie metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC)

Próbki substancji o masie od 2 do 6 mg umieszczano w tygłach aluminiowych i ogrzewano z szybkością 10 °K/min w atmosferze azotu o przepływie 60 ml/min w zakresie temperatur od 100 °C do 250 °C (ryc. 49).

4.2.2. Badanie rentgenograficzne (XRPD)

Badanie rentgenograficzne wykonywano przy użyciu dyfraktometru proszkowego, stosując monochromatyczne promieniowanie miedziowe $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$). Obraz dyfrakcyjny rejestrowano w zakresie kątów 2θ od 4 do 40° (ryc. 48).

4.3. Metodyka badań właściwości tabletek

4.3.1. Badanie masy, grubości i twardości tabletek

Oznaczenia masy, grubości i odporności tabletek na zgniatanie, tj. twardości tabletek, wykonano przy użyciu zautomatyzowanego urządzenia pomiarowego Erweka Multicheck. Elektronicznie opisywano badaną próbkę, podając jej nazwę, numer serii, średnicę tabletek, ilość szt. poddanych analizie. Tabletki wsypywano do podajnika i rozpoczynano analizę, podczas której następowały pomiary masy tabletek, ich grubości oraz twardości. Dokładność pomiarów:

- masa tabletek $\pm 0,1 \text{ mg}$,
- grubość tabletek $\pm 0,05 \text{ mm}$,
- twardość tabletek $\pm 1 \text{ N}$.

Po zakończeniu analizy następował wydruk wyników pomiarów.

4.3.2. Badanie ścieralności tabletek

Badanie ścieralności wykonywano we friabilatorze *Erweka TA40*. Odpylone i dokładnie zważone tabletki umieszczano w bębnie aparatu, który następnie wprawiano w ruch obrotowy z prędkością 25 obr./min, trwający przez 4 min. Po tym czasie tabletki wyjmowano z bębna, ponownie odpylano, ważono i obliczano procentowy ubytek sumarycznej masy tabletek.

4.3.3. Badanie czasu rozpadu tabletek

Oznaczenie wykonywano w aparacie do badania czasu rozpadu tabletek *Erweka ZT72*, dokonującego pomiaru w sposób automatyczny. W rurkach koszyczka umieszczano krążki z zatopioną płytką magnetyczną. Przed rozpoczęciem pomiaru kalibrowano odległość każdego krążka od detektora, znajdującego się poniżej siatki stanowiącej dno rurki. Pomiędzy krążkiem, a detektorem umieszczano tabletkę, zanurzano koszyczek w wodzie oczyszczonej o temp. $37^{\circ}\text{C} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ i prowadzono analizę. Po rozpadnięciu się tabletki krążek zbliżał się do detektora na odległość zaprogramowaną podczas kalibracji i aparat automatycznie kończył analizę, potwierdzając wynik pomiaru wydrukiem.

4.3.4. Badanie jednolitości zawartości substancji M3 i M4 w tabletkach

Dziesięć losowo wybranych tabletek dokładnie ważono, przenoszono do kolb miarowych o pojemności 100 ml i dodawano około 80 ml metanolu. Kolby umieszczano w łaźni ultradźwiękowej na okres 15 – 30 min, aż do całkowitego rozpadu tabletek i rozpuszczenia się substancji leczniczych. Próbkę doprowadzano do temperatury pokojowej i uzupełniono metanolem do objętości 100 ml. Roztwory przed analizą przesączano przez sączek $0,45\ \mu\text{m}$. Zawartości substancji leczniczych oznaczano metodą HPLC, w sposób opisany w punkcie 4.6.1.

4. 4. Badanie uwalniania substancji z tabletek

Badanie uwalniania substancji modelowej z tabletek prowadzono metodą łopatkową w ośmiomiejscowym aparacie wyposażonym w kolektor. Tabletki umieszczano w zlewkach okrągłodennych o pojemności 1000 ml napełnionych płynem w ilości 900 ml, o temperaturze $37 \pm 0,5$ °C. Roztwór mieszano łopatkami poruszającymi się z prędkością 50 obr./min. W ustalonych odstępach czasu, z każdego naczynia pobierano próbki w ilości 1,5 ml do analizy ilościowej, uzupełniając płyn do pierwotnej objętości. Stężenia substancji leczniczej oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej – pkt. 4.5.1 – lub spektrofotometrycznie – pkt. 4.5.2.

4.5. Metody analizy ilościowej

Zastosowano dwie metody oznaczania stężenia substancji modelowych w badanych próbkach, metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w przypadku oznaczania stężenia substancji M1, M3 i M4 oraz metodę spektrofotometryczną, w przypadku substancji M2. Metody zwalidowano w zakresie specyficzności, liniowości, dokładności, precyzji, stabilności roztworów wzorcowych. Pomiary wykonywano z dokładnością od 98% do 102% ilości teoretycznej, z precyzją RSD nie większą niż 2%.

4.5.1. Oznaczenie zawartości substancji modelowych metodą HPLC

Analizy stężenia substancji modelowych wykonywano przy użyciu aparatu *Agilent 1100* z detektorem DAD, termostatowanym autosamplerem i komputerową rejestracją danych. Parametry metod analitycznych przedstawiono w tabeli 21.

Tab. 21. Wybrane parametry analizy zawartości substancji M1, M3 i M4 metodą HPLC

Parametr	Substancja		
	M1	M3	M4
Kolumna	<i>Waters Spherisorb ODS2</i>	<i>Eclipse XDB- Phenyl</i>	
Warunki termostatowania kolumny	30 °C	35 °C	
Faza ruchoma (FR)	bufor fosforanowy/ acetonitryl 80 : 20	bufor octanowy/ metanol 60 : 40	
Szybkość przepływu FR	1 ml/min	1,5 ml/min	
Objętość próbki	10 µl	20 µl	
Detekcja	UV ($\lambda = 220$ nm)	UV ($\lambda = 270$ nm)	
Czas trwania analizy	7 min	20 min	

4.5.2. Oznaczenie zawartości substancji modelowej M2 metodą spektrofotometryczną

Po odpowiednim rozcieńczeniu oznaczano ilość rozpuszczonej substancji M2 przy użyciu spektrofotometru *Agilent*, przy długości fali 282 nm. Obliczano stężenie procentowe substancji w badanej próbce.

IV Wyniki

1. Wyniki badania krytyczności parametrów procesu wytwarzania tabletek zawierających substancję M1

1.1. Wyniki badania formulacji z hypromelozą (HPMC)

Realizując założenia planu czynnikowego (tab. 12) przeprowadzono 12 procesów technologicznych różniących się poziomami parametrów operacyjnych. W celu oszacowania wielkości błędu pochodzącego z wpływu zmiennych niekontrolowanych, wykonano 6 kolejnych procesów (C1 – C6) przy centralnych poziomach tych parametrów.

Wyniki analiz granulatów oraz tabletek przedstawiono w tabelach 22 i 23. Stwierdzono krytyczny wpływ czynników procesu na jakość tabletek. Spośród osiemnastu procesów technologicznych, cztery - nr 4, 7, 8 i 12 - doprowadziły do wytworzenia tabletek o nieodpowiedniej wytrzymałości mechanicznej na ścieranie, tj. ulegających łamaniu się wzdłuż kreski dzielącej, wieczkowaniu, uszczerbieniu powierzchni oraz krawędzi.

Parametry procesu ustawione w szerokich zakresach operacyjnych praktycznie nie miały wpływu na przebieg uwalniania substancji leczniczej z tabletek. Wszystkie tabletki charakteryzowały się odpowiednim czasem rozpadu oraz jednolitą masą. W badaniach czasu rozpadu oraz uwalniania stwierdzono, że tabletki nie rozpadają się na mniejsze cząstki, lecz stopniowo się rozpuszczają.

Tab. 22. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz HPMC. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników.

Proces [nr]	Granulat					Tabletki								
						Siła zgniotu 35 kN				Siła zgniotu 45 kN				
	Gęstość nasypowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min + max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min + max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Uwalnianie po 15 min analizy [%]
1	0,46	0,52	12	1,14	30	- 3,2 + 1,3	158	5 ½	0,14	- 1,7 + 1,2	181	5 ½	0,16	100
2	0,55	0,60	8	1,09	30	- 0,5 + 0,4	184	7 ¾	0,11	- 0,2 + 1,0	202	6 ½	0,15	95
3	0,60	0,65	8	1,09	29	- 0,8 + 0,7	188	8	0,15	- 0,5 + 1,2	208	7 ½	0,17	95
4	0,54	0,66	18	1,22	45	- 0,7 + 0,5	125	4 ¼	<u>1/10¹</u>	- 0,5 + 0,4	144	5 ½	0,36	100
5	0,50	0,56	10	1,11	29	- 1,2 + 1,4	131	5 ¼	0,24	- 2,2 + 1,5	162	5 ½	0,19	106
6	0,60	0,65	8	1,09	26	- 0,6 + 0,7	176	8	0,14	- 0,6 + 0,5	208	7	0,16	94
7	0,55	0,68	18	1,22	40	- 1,4 + 1,0	116	1 ½	<u>4/10¹</u>	- 0,5 + 0,6	132	4	<u>3/10¹</u>	99
8	0,51	0,63	18	1,22	47	- 1,1 + 0,8	86	¾	<u>7/10¹</u>	- 0,6 + 0,6	88	1	<u>7/10¹</u>	101
9	0,59	0,64	8	1,09	29	- 1,2 + 0,6	133	5 ½	0,25	- 0,5 + 0,5	153	5 ½	0,23	100
10	0,53	0,65	18	1,22	51	- 0,6 + 0,8	147	5 ½	0,25	- 0,5 + 0,4	166	5 ¼	0,28	101
11	0,54	0,65	16	1,19	38	- 0,7 + 1,1	165	6 ½	0,26	- 0,5 + 0,5	186	6	0,18	99
12	0,56	0,66	14	1,16	38	- 2,1 + 1,6	78	¼	<u>7/10¹</u>	- 0,5 + 1,0	78	¼	<u>10/10¹</u>	101

¹ stosunek ilości tabletek uszkodzonych do ilości tabletek poddanych analizie

Tab. 23. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz HPMC. Procesy z czynnikami ustawionymi na poziomach centralnych (symbol C).

Proces [nr]	Granulat					Tabletki								
						Siła zgniotu 35 kN				Siła zgniotu 45 kN				
	Gęstość nasypowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Uwalnianie po 15 min analizy [%]
C 1	0,52	0,58	11	1,12	32	- 0,4 + 0,3	160	6 ¼	0,17	- 0,9 + 1,2	179	6 ½	0,20	98
C 2	0,53	0,60	11	1,12	31	- 0,4 + 0,5	166	6	0,28	- 0,7 + 0,7	181	5 ¾	0,15	98
C 3	0,54	0,59	8	1,09	32	- 0,6 + 0,4	176	5 ¼	0,22	- 0,8 + 0,4	203	5	0,19	99
C 4	0,53	0,59	10	1,11	31	- 1,2 + 1,0	170	7 ½	0,19	- 0,4 + 0,4	194	6	0,18	99
C 5	0,53	0,60	11	1,12	31	- 0,6 + 0,3	166	5 ½	0,20	- 1,0 + 0,7	197	5 ½	0,19	100
C 6	0,53	0,60	11	1,12	32	- 0,6 + 0,4	169	5 ¼	0,16	- 0,6 + 0,4	189	6 ½	0,15	98

Spośród tabletek uzyskanych w procesach nr 4, 7, 8 i 12, najmniej odporne na ścieranie były tabletki wytworzone w procesie nr 12 (tab. 24). W wyniku zastosowania siły zgniotu 35 kN, wszystkie tabletki miały uszkodzoną powierzchnię i krawędzie, 7 było złamanych, a 2 spośród nich dodatkowo uległo wieczkowaniu. Wśród tabletek prasowanych z zastosowaniem siły zgniotu około 45 kN – wszystkie tabletki były złamane, a ponadto 8 uległo wieczkowaniu.

Tab. 24. Wynik badania ścieralności tabletek wytworzonych w realizacji doświadczenia czynnikowego w badaniu formułacji HPMC.

Proces [nr]	4		7		8		12	
Siła zgniotu	35 kN	45 kN	35 kN	45 kN	35 kN	45 kN	35 kN	45 kN
Tabletki złamane	1	0	4	3	7	3	7	10
Tabletki zwieczkowane	0	0	0	0	5	5	2	8
Tabletki o znacząco uszkodzonych powierzchniach lub krawędziach	0	0	10	10	10	10	10	10

Liczne uszkodzenia odnotowano również po badaniu ścieralności tabletek wytworzonych w trakcie procesu nr 8. Spośród 10 tabletek uzyskanych przy sile zgniotu 35 kN, 7 było złamanych, w tym 5 zwieczkowanych, wszystkie tabletki miały wyraźnie uszkodzone powierzchnie i krawędzie. W przypadku tabletek wytworzonych z użyciem siły zgniotu około 45 kN, 3 tabletki uległy złamaniu, 5 było zwieczkowanych, a powierzchnia wszystkich znacząco uszkodzona. Bardziej odporne na ścieranie były tabletki uzyskane w procesie nr 7, gdyż spośród 10 analizowanych tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN i 45 kN złamaniu uległy odpowiednio 4 i 3 tabletki. Jednak wszystkie tabletki po badaniu ścieralności miały na powierzchni oraz krawędziach liczne uszczerbienia, które określono jako zmiana dyskwalifikująca. W wyniku procesu nr 4, złamaniu uległa tylko jedna tabletką wytworzona przy sile zgniotu 35 kN. Ubytki na powierzchni i krawędziach widoczne na wszystkich tabletkach nie miały cech wady krytycznej. W przypadku pozostałych procesów uzyskano tabletki o odpowiedniej odporności mechanicznej na ścieranie, jakkolwiek tabletki wytworzone w procesach nr 10 i 11 wyróżniały się obecnością uszczerbień powierzchni i krawędzi.

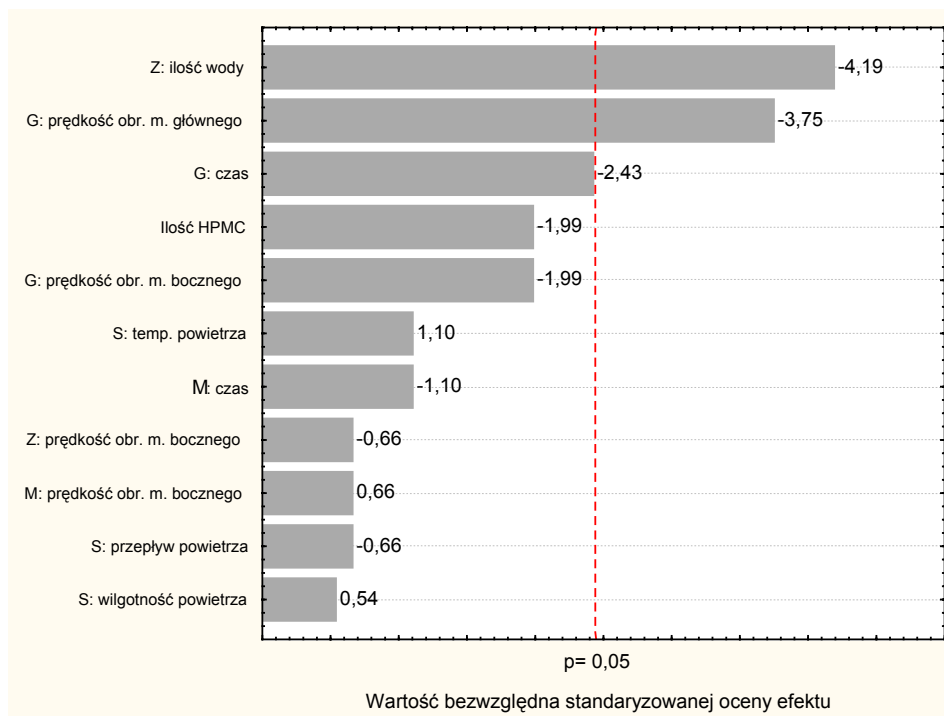
W celu wyłonienia parametrów operacyjnych mających znaczenie krytyczne dokonano statystycznej oceny efektów oddziaływania poszczególnych czynników na ścieralność tabletek (tab. 25, ryc. 13).

Tab. 25. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych działaniem siły zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,89$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14].

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
<u>Ilość HPMC</u>		<u>-1,5</u>	<u>- 2,0</u>	<u>0,09</u>
Mieszanie	Czas	-0,8	-1,1	0,3
	Prędkość mieszadła bocznego	0,5	0,7	0,5
Zwilżanie	Ilość wody	-3,2	-4,2	< 0,01
	Prędkość mieszadła bocznego	-0,5	-0,7	0,5
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	-2,8	-3,7	0,01
	<u>Prędkość mieszadła bocznego</u>	<u>-1,5</u>	<u>- 2,0</u>	<u>0,09</u>
	Czas	-1,8	-2,4	0,05
Suszenie	Temp. powietrza wlotowego	0,8	1,1	0,3
	Przepływ powietrza	-0,5	-0,7	0,5
	Wilgotność powietrza	0,3	0,5	0,6

Oszacowanie wyników pomiarów ścieralności tabletek prasowanych przy sile zgniotu 35 kN wskazuje na statystycznie istotny wpływ ilości wody użytej do związania mieszaniny proszków (efekt -4,2; $p < 0,01$), prędkości obrotów mieszadła głównego podczas granulowania (efekt -3,7; $p = 0,01$) oraz czasu granulowania (efekt -2,4; $p = 0,05$). Słabszy, jakkolwiek statystycznie znamieny ($0,1 > p > 0,05$) wpływ na ścieralność tabletek miały: ilość HPMC w masie tabletkowej (efekt -2,0; $p = 0,094$) oraz prędkość obrotowa mieszadła bocznego stosowanego do granulacji (efekt -2,0;

$p=0,094$). Współczynnik determinacji modelu R^2 wyniósł 0,89, co oznacza, że model wyjaśnia 89 % zmienności badanej zmiennej zależnej.



Ryc. 13. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na wynik badania ścieralności tabletek wytworzonych pod wpływem siły zgniotu 35 kN. Oznaczenia skrótów: M- mieszanie, Z- zwilżanie, G- granulacja, S- suszenie.

Znak wartości efektu wskazuje kierunek oddziaływania czynnika procesu. Mniejsza ilość wody użytej do zwilżenia mieszaniny proszków, mniejsze prędkości obrotowe mieszadeł głównego i bocznego w procesie granulowania, krótszy czas granulowania oraz mniejsza zawartość HPMC w masie tabletkowej powodują wystąpienie większego ubytku masy tabletek w badaniu ścieralności.

Podobne zależności stwierdzono w przypadku tabletek sporządzonych z zastosowaniem siły zgniotu 45 kN. Najsilniejszy wpływ na wytrzymałość mechaniczną tabletek miały: ilość wody użytej do zwilżenia mieszaniny proszków oraz prędkość obrotowa mieszadła głównego podczas granulowania (efekty obydwu czynników wyniosły -4,2; $p < 0,01$). Mniej znaczny, jakkolwiek statystycznie istotny był wpływ trzech czynników procesu: ilości HPMC, czasu granulowania i prędkości obrotowej mieszadła bocznego w trakcie granulowania (efekty o tej samej wartości, wynoszące -3,0; $p < 0,05$). Współczynnik determinacji modelu R^2 wyniósł 0,92.

Dokonano przeglądu wyników analiz granulatów i tabletek w celu wskazania parametrów mających związek z nieodpowiednią odpornością tabletek na ścieranie i tym samym umożliwiającą kontrolę procesu.

Różnice w zastosowanych procesach technologicznych rzutowały na twardość tabletek. Tabletki wytworzone w procesach nr 7, 8 i 12, odznaczały się niższą twardością od pozostałych, co wiąże się z ich niedostateczną odpornością na ścieranie. W oparciu o wyniki badań twardości i ścieralności, procesy technologiczne można uszeregować w sposób obrazujący niekorzystny wpływ na produkt: proces nr 4 < 7 < 8 ≤ 12. Oznacza to, że najmniej odpowiedni był proces nr 12.

Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 4, 7, 8 i 12 różni się od rozkładów wielkości cząstek pozostałych granulatów (tab. 26). O niejednorodności granulatów świadczy rozpiętość wyników pomiarów wyrażona ilorazem $d(0.9) - d(0.1)/d(0.5)$ (tzw. span). W przypadku procesów nr 4, 7, 8, 12 przyjmuje wartości 4,48 – 6,53, kiedy dla pozostałych granulatów zawiera się w przedziale 1,05 – 2,96.

Uziarnienie granulatów przedstawiono w skali logarytmicznej obejmującej zakres od 0 do 3000 μm jako funkcję procentowego udziału cząstek o danej średnicy w badanej próbce (ryc. 14 – 18). W przebiegu krzywej występują dwa maksima odpowiadające średnicy cząstek 150 μm i 900 μm w przypadku granulatów nr 7 i 12 oraz około 100 μm i 800 μm w przypadku granulatu nr 8. Wykres rozkładu wielkości cząstek granulatu z procesu nr 4 ma jedno maksimum, przy około 150 μm , jednak na ramieniu zstępującym wykresu zarysowuje się odkształcenie sugerujące obecność drugiego maksimum, świadczącego o wyróżniającej się frakcji cząstek o rozmiarach około 700 μm . Podobny przebieg krzywej charakteryzuje granulata otrzymany w procesie C4, jednak odkształcenie ramienia zstępującego wykresu przypadające na około 900 μm jest mniejsze, co wskazuje na mniej liczny udział cząstek o wyróżniającej się wielkości. Rozkłady wielkości cząstek wszystkich pozostałych granulatów mają jedno wyraźne maksimum, co wskazuje na występowanie cząstek o jednorodnych rozmiarach.

Stwierdzono wpływ procesów technologicznych na sypkość granulatów, wyrażoną wartościami współczynników Carra i Hausnera oraz kąta usypu (tab. 22, 23). Granulaty wytworzone w procesach nr 4, 7 i 8 cechuje względnie wysoka wartość współczynników Carra (18) i Hausnera (1,22) oraz szeroki kąt usypu, odpowiednio 45°, 40° i 47° (tab. 22). Stosunkowo wysokie wartości tych parametrów uzyskano również w badaniu granulatów wytworzonych w procesach nr 10 i 11. Granulata z procesu nr 12 charakteryzuje pośrednia wartość współczynników Carra i Hausnera – odpowiednio 14 i 1,16 – oraz umiarkowany kąt usypu – 38°. Pozostałe granulaty, które stanowiły odpowiedni materiał do

wytworzenia odpornych mechanicznie tabletek, odznaczały się bardzo dobrą lub dobrą sypkością wyrażaną kątem usypu około 30°, współczynnikiem Carra od 8 do 12 i współczynnikiem Hausnera od 1,09 do 1,14.

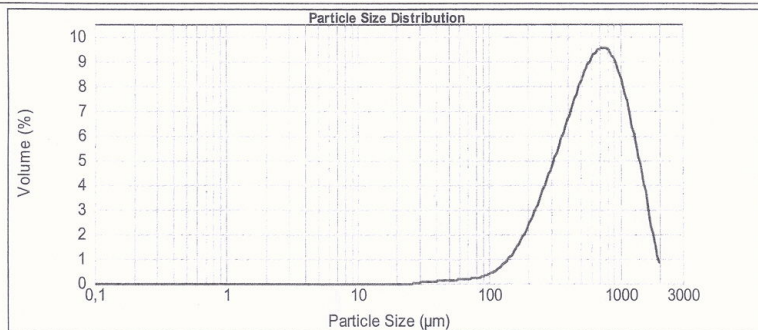
Tab. 26. Badanie formulacji z substancjami M1 i HPMC: rozkład wielkości cząstek granulatów

Proces nr	Średnica cząstek [μm]			
	d (0.1)	d (0.5)	d (0.9)	Span
1	243	625	1269	1,64
2	197	459	1099	1,97
3	245	544	1162	1,68
4	39	159	751	4,48
5	535	930	1508	1,05
6	239	576	1233	1,73
7	51	223	1145	4,90
8	28	130	876	6,53
9	206	431	832	1,46
10	32	109	334	2,78
11	42	136	444	2,96
12	57	234	1122	4,56
C1	68	176	379	1,77
C2	83	208	451	1,77
C3	89	214	449	1,68
C4	91	235	699	2,58
C5	72	191	424	1,85
C6	77	203	457	1,87

Podsumowując, w badaniu procesu wytwarzania tabletek zawierających HPMC jako substancję wiążącą stwierdzono krytyczne oddziaływanie parametrów operacyjnych granulacji szybkoobrotowej. Stosowanie małej ilości wody do zwilżenia mieszaniny proszków, małej prędkości obrotowej mieszadła głównego w trakcie granulacji lub krótkiego czasu granulowania prowadziło do wytworzenia tabletek o nieodpowiedniej odporności na ścieranie. Do międzyoperacyjnej kontroli procesu należy stosować pomiary rozkładu wielkości cząstek oraz twardości tabletek.

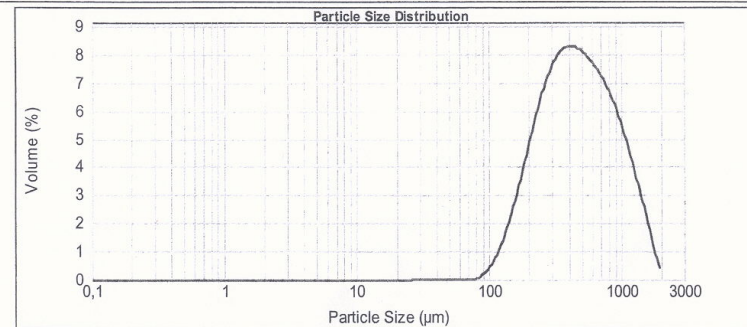
Proces nr 1

Concentration: 0,0144 %Vol	Span : 1,641	Uniformity: 0,506	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0134 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 447,601 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 697,538 um	
d(0.1): 242,899 um	d(0.5): 625,448 um	d(0.9): 1269,078 um	



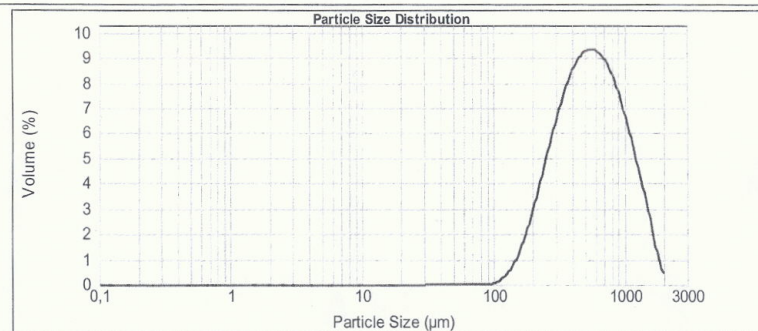
Proces nr 2

Concentration: 0,0521 %Vol	Span : 1,965	Uniformity: 0,603	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0161 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 372,982 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 564,070 um	
d(0.1): 196,837 um	d(0.5): 459,443 um	d(0.9): 1099,447 um	



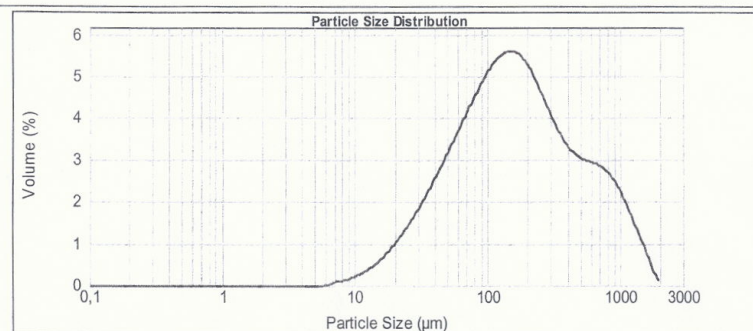
Proces nr 3

Concentration: 0,0526 %Vol	Span : 1,683	Uniformity: 0,517	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0134 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 446,974 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 632,727 um	
d(0.1): 245,491 um	d(0.5): 544,436 um	d(0.9): 1161,932 um	



Proces nr 4

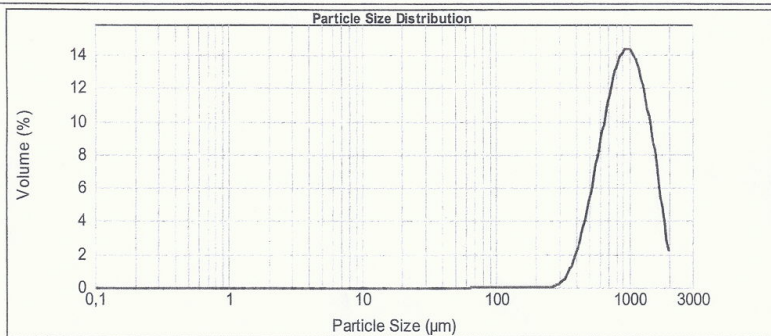
Concentration: 0,0081 %Vol	Span : 4,478	Uniformity: 1,3	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0666 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 90,029 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 285,720 um	
d(0.1): 38,646 um	d(0.5): 159,195 um	d(0.9): 751,462 um	



Ryc. 14. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 1, 2, 3 i 4.

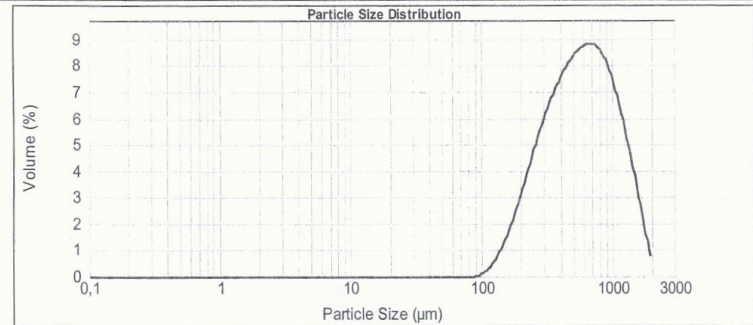
Proces nr 5

Concentration: 0,0256 %Vol	Span : 1,046	Uniformity: 0,325	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,00725 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 827,780 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 978,821 um	
d(0.1): 535,363 um	d(0.5): 929,907 um	d(0.9): 1508,338 um	



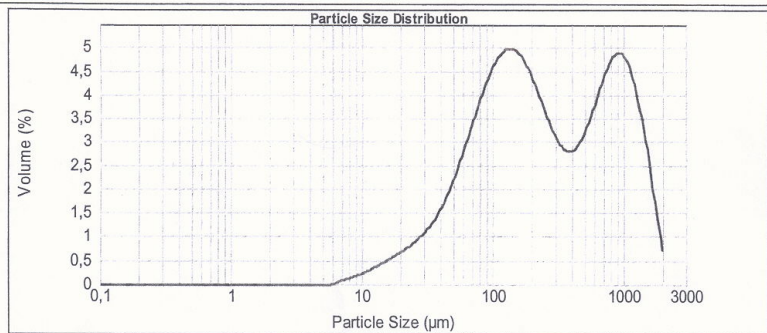
Proces nr 6

Concentration: 0,0656 %Vol	Span : 1,725	Uniformity: 0,534	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0131 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 459,240 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 664,895 um	
d(0.1): 239,468 um	d(0.5): 576,205 um	d(0.9): 1233,380 um	



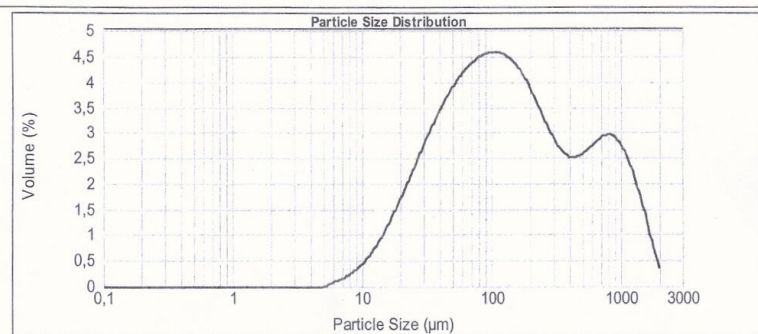
Proces nr 7

Concentration: 0,0085 %Vol	Span : 4,896	Uniformity: 1,49	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0529 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 113,473 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 438,493 um	
d(0.1): 50,756 um	d(0.5): 223,466 um	d(0.9): 1144,755 um	



Proces nr 8

Concentration: 0,0064 %Vol	Span : 6,525	Uniformity: 1,83	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0868 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 69,123 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 297,333 um	
d(0.1): 27,828 um	d(0.5): 130,032 um	d(0.9): 876,306 um	

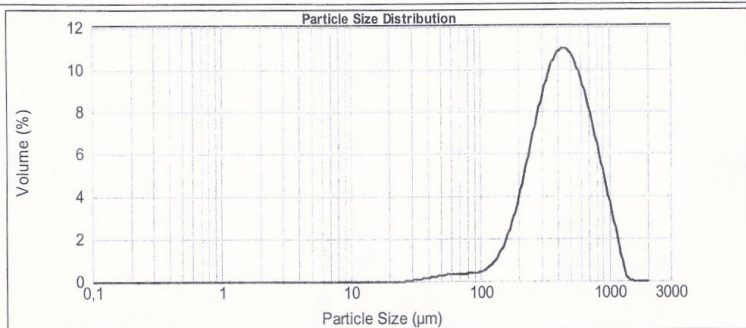


Ryc. 15. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 5, 6, 7 i 8

Proces nr 9

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0474 %Vol	1,455	0,45	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0177 m ² /g	338,744 um	478,389 um	

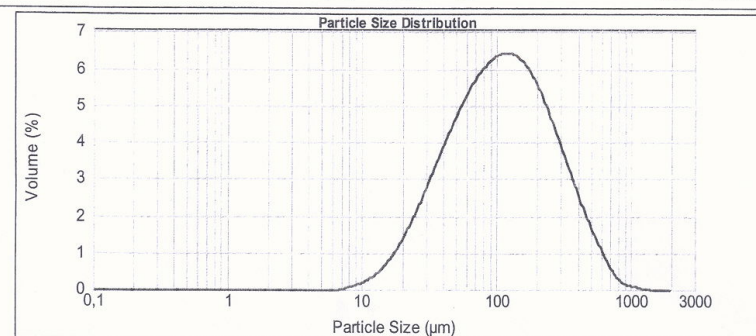
d(0.1): 205,658 um d(0.5): 430,552 um d(0.9): 832,118 um



Proces nr 10

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0060 %Vol	2,777	0,872	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0839 m ² /g	71,496 um	153,189 um	

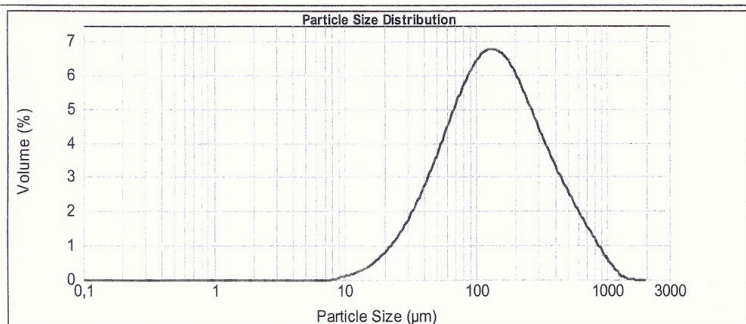
d(0.1): 32,487 um d(0.5): 108,667 um d(0.9): 334,292 um



Proces nr 11

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0094 %Vol	2,964	0,916	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0662 m ² /g	90,860 um	198,864 um	

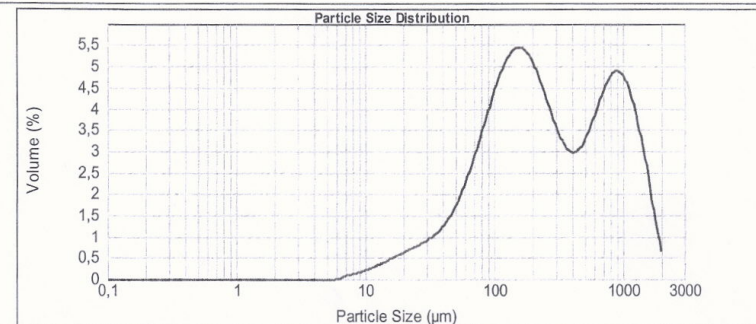
d(0.1): 42,245 um d(0.5): 135,635 um d(0.9): 444,320 um



Proces nr 12

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0106 %Vol	4,558	1,38	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0492 m ² /g	121,888 um	437,501 um	

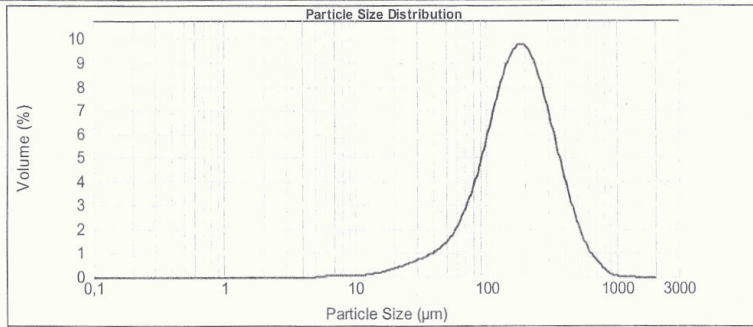
d(0.1): 57,224 um d(0.5): 233,678 um d(0.9): 1122,303 um



Ryc. 16. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 9, 10, 11 i 12

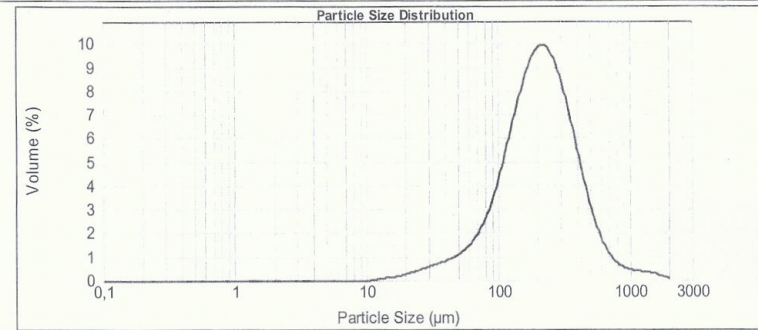
Proces C 1

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0103 %Vol	1,766	0,555	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0499 m ² /g	120,218 um	205,811 um	
d(0.1): 68,285 um	d(0.5): 176,195 um	d(0.9): 379,445 um	



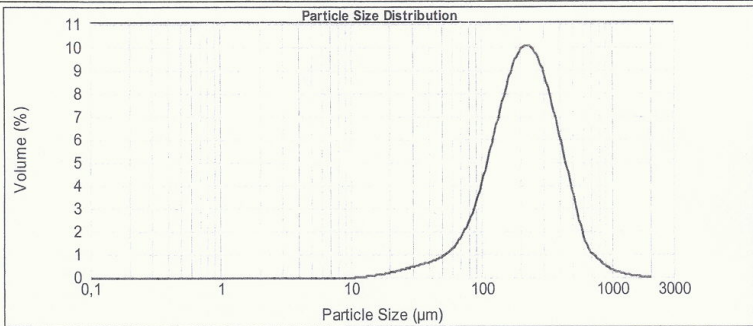
Proces C 2

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0125 %Vol	1,772	0,6	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0406 m ² /g	147,958 um	253,267 um	
d(0.1): 82,545 um	d(0.5): 207,758 um	d(0.9): 450,716 um	



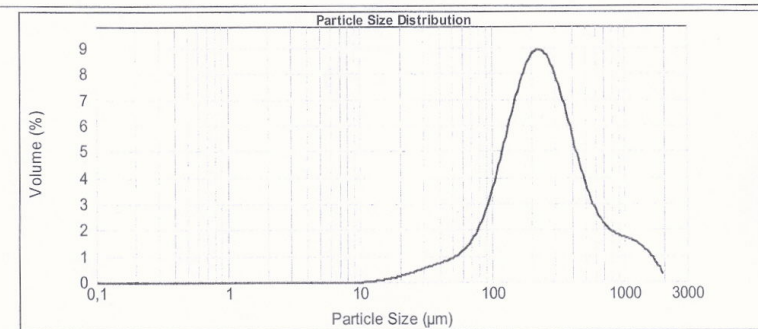
Proces C 3

Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0119 %Vol	1,678	0,544	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0383 m ² /g	156,517 um	251,090 um	
d(0.1): 89,261 um	d(0.5): 214,220 um	d(0.9): 448,695 um	



Proces C 4

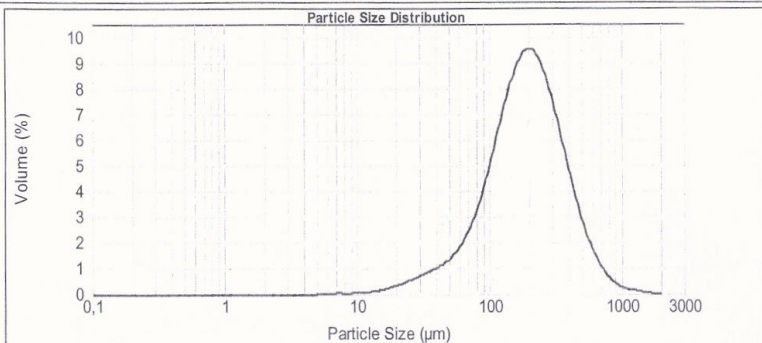
Concentration:	Span :	Uniformity:	Result units:
0,0123 %Vol	2,584	0,807	Volume
Specific Surface Area:	Surface Weighted Mean D[3,2]:	Vol. Weighted Mean D[4,3]:	
0,0358 m ² /g	167,439 um	332,515 um	
d(0.1): 91,215 um	d(0.5): 235,087 um	d(0.9): 698,592 um	



Ryc. 17. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach C 1 – C 4

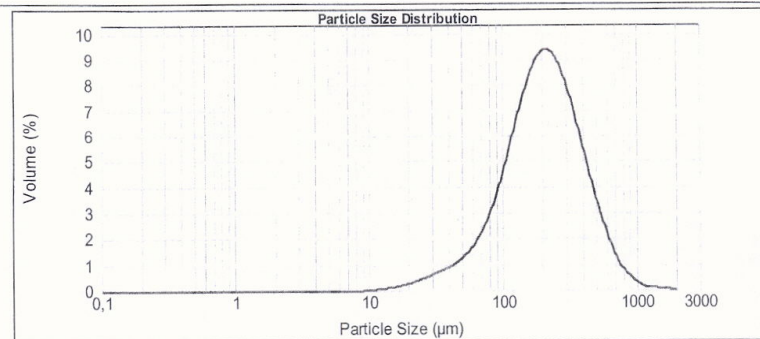
Proces C 5

Concentration: 0,0077 %Vol	Span : 1,849	Uniformity: 0,594	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,0463 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 129,550 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 229,487 um	
d(0.1): 71,880 um	d(0.5): 190,635 um	d(0.9): 424,368 um	



Proces C 6

Concentration: 0,0082 %Vol	Span : 1,865	Uniformity: 0,596	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0,042 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 142,857 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 244,828 um	
d(0.1): 77,475 um	d(0.5): 203,359 um	d(0.9): 456,640 um	



Ryc. 18. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach C5 i C6

1.2. Wyniki badania formulacji z kopowidonem

Zgodnie z założeniami planu czynnikowego (tab. 13), przeprowadzono 8 procesów technologicznych wytwarzania tabletek, które różniły się poziomami zmiennych wejściowych. Dla oszacowania błędu spowodowanego wpływem zmiennych niekontrolowanych wszystkie procesy powtórzono. Wyniki analiz mieszanin granulatów z krzemionką koloidalną i stearynianem magnezu (tab. 2) oraz tabletek przedstawiono w tabelach 27 i 28.

W badaniu siedmiu zmiennych niezależnych procesu, żadnej z nich nie przypisano krytycznego oddziaływania na właściwości produktu. W wyniku procesów zrealizowanych według matrycy doświadczenia uzyskano tabletki o odpowiedniej jakości.

Składniki masy tabletkowej charakteryzowały się dobrą sypkością wyrażoną kątami usypu w zakresie 29° - 34° , a także małymi wartościami współczynnika Carra, wynoszącymi od 11 do 13 oraz współczynnika Hausnera od 1.12 do 1.15.

Odpowiednia sypkość mieszanin granulatów z krzemionką koloidalną i stearynianem magnezu, umożliwiła wytworzenie tabletek charakteryzujących się jednolitą masą. Świadczą o tym nieznaczne odchylenia mas pojedynczych tabletek od wartości średniej, wynoszące maksymalnie 2,1 %. Tabletkowanie mieszanin odbyło się bez wystąpienia niekorzystnych zjawisk, tj. nadmiernego pylenia, podklejania stempli i stołu tabletkarki.

Tabletki z kopowidonem odznaczały się dobrą wytrzymałością mechaniczną. W badaniu ścieralności nie dochodziło do łamania się tabletek, występowania ubytków na ich powierzchniach czy uszczerbień krawędzi, które stanowiłyby zmianę krytyczną. Wyniki badania ścieralności tabletek zawierały się w przedziale 0,04% – 0,11% i tym samym spełniały kryterium akceptacji - max. 0,5 %.

Z uwagi na konieczność wyboru receptury do wytwarzania tabletek w skali produkcyjnej, dokonano statystycznej analizy oddziaływania czynników procesu na parametry jakościowe postaci leku.

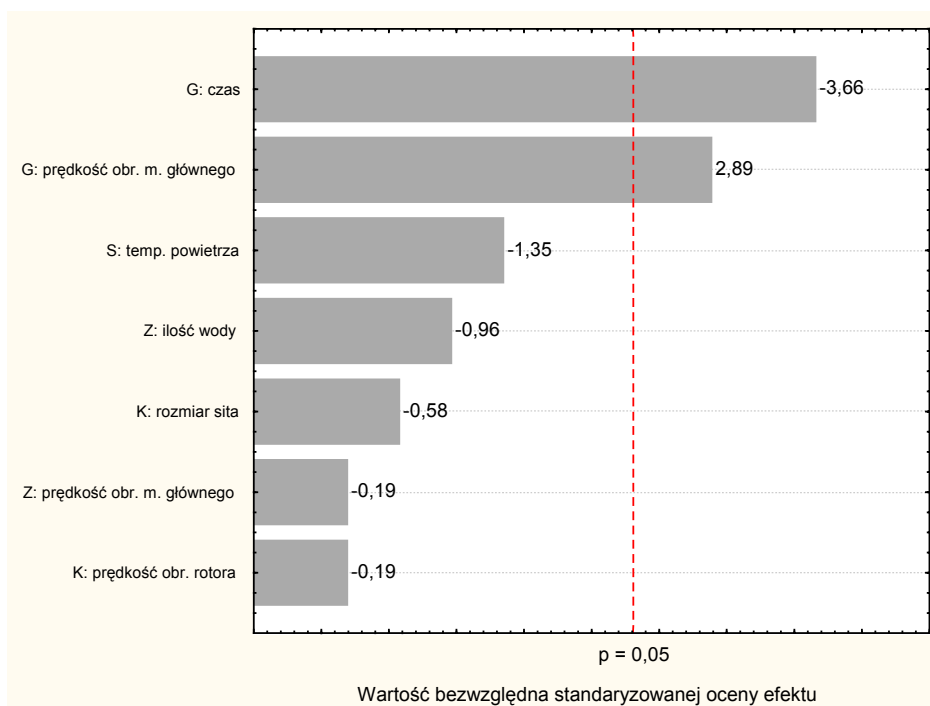
Tab. 27. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją leczniczą M1 oraz kopowidonem w funkcji substancji wiążącej

Proces [nr]	Granulat					Tabletki							
						Siła zgniotu 35 kN				Siła zgniotu 45 kN			
	Gęstość nasykowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]
1	0,50	0,58	13	1,15	32	- 0,5 + 0,6	172	4	0,08	- 1,1 + 0,9	193	4	0,09
2	0,48	0,54	12	1,14	29	- 0,6 + 0,6	163	5	0,09	- 0,6 + 0,9	194	5	0,09
3	0,47	0,54	13	1,15	32	- 0,5 + 0,5	188	4 ½	0,09	- 0,4 + 0,4	202	4 ½	0,11
4	0,49	0,55	11	1,12	32	- 1,0 + 1,0	158	5	0,06	- 0,6 + 0,8	176	5	0,06
5	0,49	0,56	12	1,14	34	- 0,3 + 0,4	218	4 ½	0,08	- 0,2 + 0,3	223	4 ½	0,09
6	0,46	0,52	12	1,14	32	- 0,7 + 1,2	185	4 ½	0,10	- 0,7 + 1,1	203	4 ½	0,11
7	0,43	0,49	11	1,12	30	- 0,7 + 0,8	174	4 ½	0,11	- 0,4 + 0,7	203	4 ¾	0,10
8	0,44	0,51	12	1,14	30	- 0,5 + 2,1	178	5	0,08	- 2,1 + 1,0	203	4 ¾	0,09

Tab. 28. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją leczniczą M1 oraz kopowidonem w funkcji substancji wiążącej. Procesy będące powtórzeniem (symbol P) planu matrycowego

Proces [nr]	Granulat					Tabletki							
						Siła zgniotu 35 kN				Siła zgniotu 45 kN			
	Gęstość nasykowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]
P1	0,50	0,57	13	1,15	33	- 0,7 + 0,7	180	4 ½	0,04	- 0,4 + 0,6	196	4 ½	0,08
P2	0,48	0,55	11	1,12	30	- 0,6 + 0,8	178	4 ¾	0,08	- 0,9 + 1,2	192	4 ¾	0,09
P3	0,47	0,53	12	1,14	32	- 0,7 + 0,5	178	4 ½	0,08	- 0,5 + 0,4	200	4 ¾	0,10
P4	0,52	0,59	11	1,12	30	- 0,7 + 0,7	163	5	0,07	- 0,8 + 0,9	174	5 ¾	0,09
P5	0,49	0,57	13	1,15	31	- 0,4 + 0,4	209	4 ½	0,10	- 0,9 + 0,5	234	4 ½	0,08
P6	0,44	0,50	13	1,15	31	- 0,5 + 0,6	185	4 ½	0,10	- 0,7 + 0,7	202	4 ¾	0,11
P7	0,45	0,52	13	1,15	33	- 1,2 + 0,9	192	4 ¾	0,11	- 1,2 + 0,8	205	4 ¾	0,09
P8	0,42	0,47	11	1,12	30	- 0,9 + 1,3	182	4 ¾	0,06	- 1,4 + 1,3	192	4 ¾	0,06

Analiza wpływu zmiennych niezależnych procesu na ścieralność tabletek wytworzonych z zastosowaniem siły zgniotu 35 kN, przeprowadzona na podstawie modelu o zadowalającym współczynniku determinacji R^2 wynoszącym 0,76 [33, 77], wskazała na istotne statystycznie znaczenie czasu granulacji (efekt – 3,7; $p < 0,01$) oraz prędkości obrotowej mieszadła głównego stosowanego do granulowania (efekt 2,9; $p < 0,05$) – ryc. 19, tab. 29.



Ryc. 19. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod wpływem siły zgniotu 35 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G - granulacja, S- suszenie, K - kalibracja.

Oszacowanie wyników badania ścieralności tabletek uzyskanych w warunkach oddziaływania siły zgniotu 45 kN (tab. 30), w oparciu o model opisany współczynnikiem determinacji $R^2 = 0,70$ [33, 77], wskazało na znaczący wpływ tylko jednej zmiennej, tj. czasu granulowania (efekt – 3,5; $p < 0,01$). W obydwu przypadkach wydłużenie czasu granulowania powodowało wystąpienie mniejszego ubytku masy tabletek w badaniu ścieralności.

Tab. 29. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod działaniem siły zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,76$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

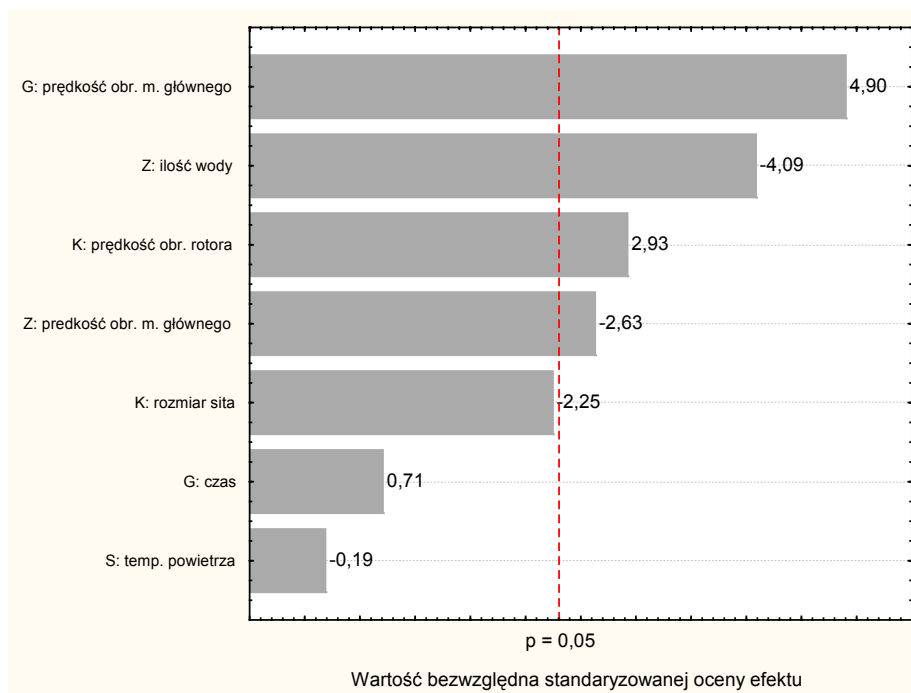
Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	- 0,006	- 1,0	0,36
	Prędkość mieszadła głównego	- 0,001	- 0,2	0,85
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	0,019	2,9	0,02
	Czas	- 0,024	- 3,7	< 0,01
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	- 0,009	1,3	0,21
Kalibracja	Średnica oczek siatki	- 0,004	- 0,6	0,58
	Prędkość obrotowa rotora	- 0,001	- 0,2	0,85

Wszystkie tabletki wytworzone w ramach eksperymentu czynnikowego odznaczały się wysoką twardością, w zakresie od 158 do 234 N. Dokonano oceny wpływu parametrów operacyjnych procesu technologicznego na twardość tabletek. Analiza statystyczna charakteryzująca się wysokim współczynnikiem determinacji $R^2 = 0,89$, przeprowadzona w odniesieniu do twardości tabletek prasowanych z siłą zgniotu 35 kN, wskazała na zasadnicze znaczenie pięciu zmiennych (tab. 31, ryc. 20). Najsilniej zarysował się wpływ prędkości mieszadła głównego stosowanego do granulowania (efekt 4,9; $p < 0,01$) oraz ilości wody użytej do zwilżenia mieszaniny (efekt - 4,1; $p < 0,01$). W dalszej kolejności, twardość tabletek była uwarunkowana oddziaływaniem mieszadła głównego podczas zwilżania mieszaniny (efekt - 2,6; $p < 0,05$) oraz czynnikami dotyczącymi ujednolicania suchego granulatu, tj. prędkości obrotowej rotora w kalibratorze (efekt 2,9; $p < 0,05$) oraz wielkości oczek siatki (efekt -2,2; $p = 0,05$).

Tab. 30. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod działaniem siły zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,70$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	0,004	- 0,6	0,55
	Prędkość mieszadła głównego	0,006	- 1,0	0,33
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	0,004	0,6	0,55
	Czas	- 0,021	- 3,5	< 0,01
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	0,009	1,5	0,18
Kalibracja	Średnica oczek siatki	- 0,009	- 1,5	0,18
	Prędkość obrotowa rotora	- 0,004	- 0,6	0,55

Oszacowanie wpływu zmiennych niezależnych przeprowadzone dla wyników twardości tabletek wykonanych z zastosowaniem siły zgniotu 45 kN, wykonane na podstawie modelu o wysokiej wartości współczynnika determinacji $R^2 = 0,96$, potwierdziło istotność statystyczną wpływu zmiennych o zasadniczym wpływie na twardość tabletek prasowanych przy sile zgniotu 35 kN (tab. 32). Największy wpływ na twardość tabletek miała prędkość obrotowa mieszadła głównego podczas granulowania (efekt 9,1; $p < 0,01$). Istotny statystycznie wpływ na twardość tabletek przypisano czynnikom dotyczącym operacji zwilżania mieszaniny proszków, tj. ilości wody (efekt $-7,9$; $p < 0,01$) oraz prędkości obrotowej mieszadła głównego (efekt $-5,4$; $p < 0,01$). Wśród zmiennych niezależnych procesu o istotnym statystycznie oddziaływaniu na twardość tabletek znalazły się również parametry kalibrowania wysuszonego granulatu, tj. prędkość obrotowa kalibrowania (efekt 5,6; $p < 0,01$) oraz wielkość oczek siatki (efekt $-2,4$; $p < 0,05$).



Ryc. 20. Diagram Pareto - wpływ poszczególnych czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G - granulacja, S - suszenie, K - kalibracja

Znaki wartości efektów wywieranych przez ww. czynniki procesu na twardość tabletek wskazują na sposób ich oddziaływania. Tabletki o wyższej twardości były wytwarzane w warunkach stosowania niewielkiej ilości wody do zwilżenia proszków, poddanych oddziaływaniu mieszadła głównego poruszającego się z małą prędkością. Wysokiej twardości tabletek sprzyjało stosowanie wysokiej prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas granulowania, jak i sita o małej średnicy oczek oraz wysokiej prędkości rotora w operacji kalibrowania suchego granulatu.

Tab. 31. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,89$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

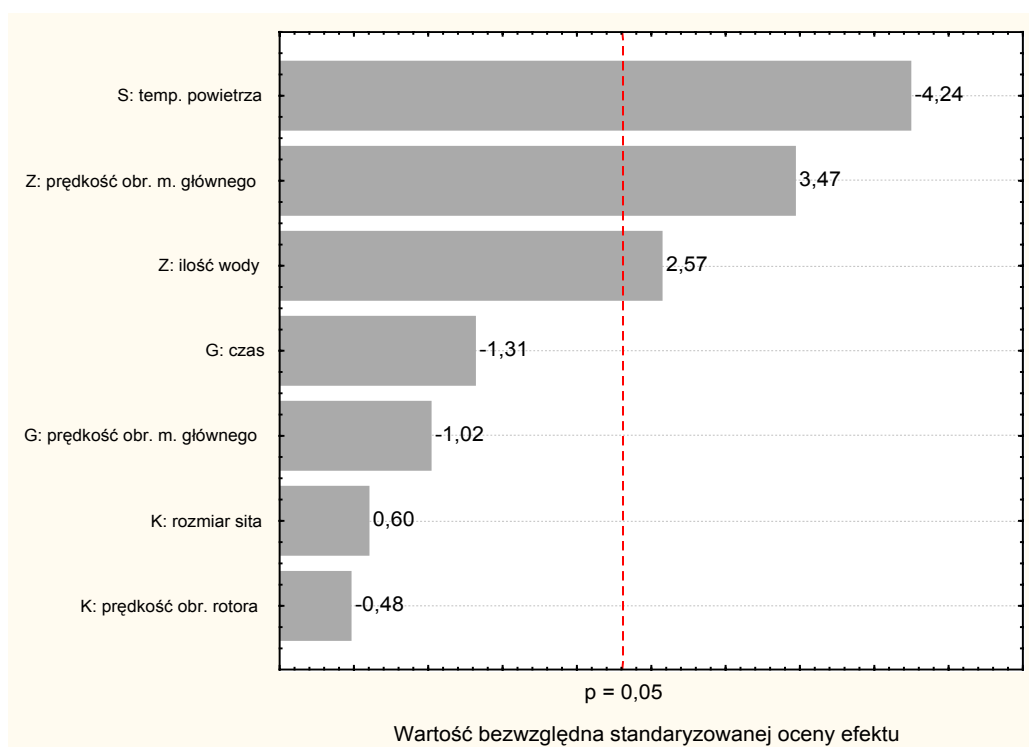
Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [N]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	- 15	- 4,1	< 0,01
	Prędkość mieszadła głównego	- 10	- 2,6	0,03
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	18	4,9	< 0,01
	Czas	3	0,7	0,50
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	- 1	- 0,2	0,86
Kalibracja	Średnica oczek siatki	- 8	- 2,2	0,05
	Prędkość obrotowa rotora	11	2,9	0,02

Wszystkie procesy wykonane w ramach doświadczenia czynnikowego doprowadziły do wytworzenia tabletek spełniających kryterium akceptacji przyjęte dla czasu rozpadu (tab. 27, 28). Najdłuższa wartość czasu rozpadu tabletek wynosiła 5 min. Analiza statystyczna wpływu parametrów procesu na czas rozpadu tabletek uzyskanych z zastosowaniem wysokiej siły zgniotu 45 kN (tab. 33, ryc. 21) wskazała na zasadnicze znaczenie temperatury powietrza suszącego (efekt -4,2; $p < 0,01$), prędkości obrotowej mieszadła głównego w trakcie zwilżania mieszaniny proszków (efekt 3,5; $p < 0,01$) oraz ilości wody do zwilżenia mieszaniny proszków (efekt 2,6; $p < 0,05$). Współczynnik determinacji modelu R^2 wyniósł 0,82. Kierunek wpływu ww. czynników wskazuje, że zwilżanie mieszaniny większą ilością wody przy użyciu mieszadła głównego obracającego się z dużą prędkością sprzyja wytworzeniu tabletek o dłuższym czasie rozpadu (ryc. 22). Z kolei w wyniku zastosowania wyższej temperatury powietrza wlotowego w procesie suszenia fluidalnego uzyskano tabletki o krótszym czasie rozpadu.

Tab. 32. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,96$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [N]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	- 15	- 7,9	< 0,01
	Prędkość mieszadła głównego	- 10	- 5,4	< 0,01
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	17	9,1	< 0,01
	Czas	- 1	- 0,6	0,56
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	- 1	- 0,6	0,59
Kalibracja	Średnica oczek siatki	- 5	- 2,4	0,04
	Prędkość obrotowa rotora	11	5,6	< 0,01

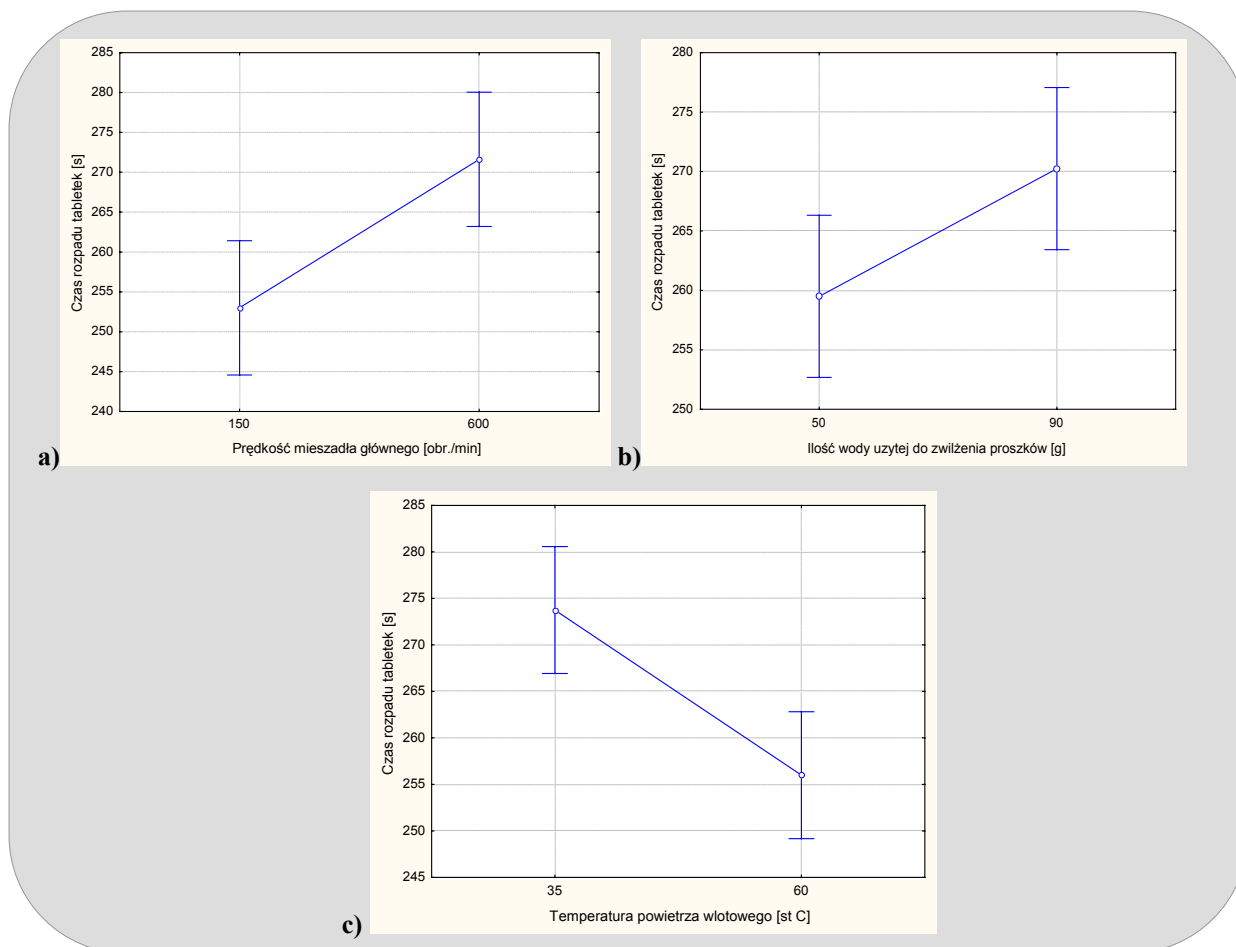
Oszacowanie wpływu czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN, przeprowadzone na podstawie modelu o współczynniku $R^2 = 0,83$ (tab. 34), wskazało na zasadnicze znaczenie tych samych zmiennych zależnych: ilości wody użytej do zwilżenia proszków (efekt 3,0; $p < 0,05$), prędkości mieszadła głównego podczas zwilżania (efekt 3,6; $p < 0,01$) oraz temperatury suszenia granulatu (efekt -2,7; $p < 0,05$).



Ryc. 21. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G - granulacja, S - suszenie, K - kalibracja

Tab. 33. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,83$. Czarna, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$)

Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [s]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	11	2,6	0,03
	Prędkość mieszadła głównego	15	3,5	0,01
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	- 4	- 1,0	0,34
	Czas	- 5	- 1,3	0,23
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	- 18	- 4,2	< 0,01
Kalibracja	Średnica oczek siatki	2	0,6	0,57
	Prędkość obrotowa rotora	- 2	- 0,5	0,65



Ryc. 22. Efekty oddziaływania czynników procesu (średnie krańcowe i przedziały ufności 95%) na czas rozpadu tabletek wytworzonych siłą zgniotu 45 kN: a) prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas zwilżania mieszaniny, b) ilości wody użytej do zwilżenia oraz c) temperatury powietrza zastosowanego do suszenia granulatu.

Mimo że granulaty wytworzone w warunkach określonych matrycą eksperymentu charakteryzowały się odpowiednimi parametrami technologicznymi, to jednak stwierdzono wpływ badanych czynników na wystąpienie zróżnicowania rozmiarów ich cząstek. W celu wyłonienia parametrów procesu o znaczącym wpływie na rozkład wielkości cząstek, uziarnienie granulatu wytworzonego z zastosowaniem górnych poziomów poszczególnych czynników procesu porównano do uziarnienia granulatu uzyskanego przy działaniu dolnych poziomów czynników. Każdy z poziomów czynnika był reprezentowany ośmiokrotnie: czterokrotnie podczas realizacji matrycy Placketta-Burmana złożonej z ośmiu układów i czterokrotnie w trakcie powtórzenia matrycy. Na podstawie wyników analizy sitowej (tab. 35) wykreślono krzywe charakteryzujące masy podsitowe granulatu uzyskanego działaniem dolnego i górnego poziomu każdego czynnika.

Tab. 34. Wpływ oddziaływania czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,83$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		P
		Bezwzględna [s]	Standaryzowana	
Zwilżanie	Ilość wody	16	3,0	0,02
	Prędkość mieszadła głównego	19	3,6	< 0,01
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	- 7	- 1,4	0,20
	Czas	- 5	1,0	0,35
Suszenie	Temperatura powietrza wlotowego	- 14	- 2,7	0,03
Kalibracja	Średnica oczek siatki	8,9	1,7	0,12
	Prędkość obrotowa rotora	9,4	1,8	0,11

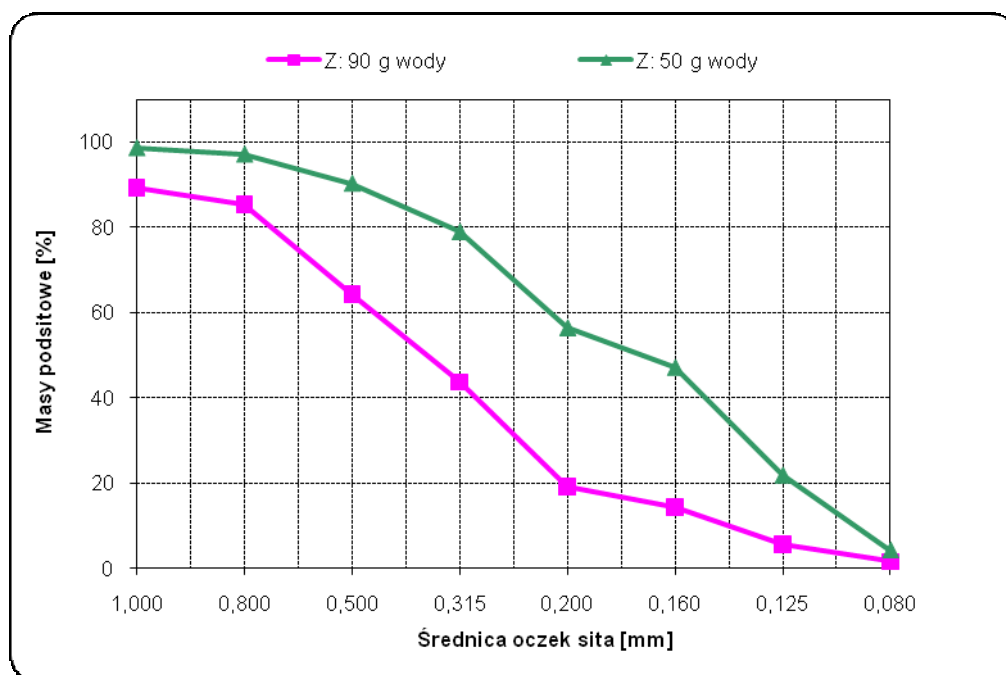
W tym celu, wyznaczono medianę ośmiu wyników analizy sitowej granulatów wytworzonych przy górnym poziomie czynnika i medianę ośmiu wyników analizy granulatów uzyskanych przy dolnym poziomie czynnika. Przykładowo, krzywą rozkładu wielkości cząstek granulatu wytworzonego działaniem dużej ilości wody wyznaczono na podstawie wyników analizy sitowej granulatów pochodzących z procesów nr 2, 4, 6, 8 (tab. 13) oraz z procesów P2, P4, P6 i P8 zrealizowanych w ramach powtórzenia matrycy. Z kolei rozkład wielkości cząstek charakteryzujący granulaty wytworzone z zastosowaniem małej ilości wody, oszacowano na podstawie wyników analizy sitowej granulatów z procesów nr 1, 3, 5, 7, P1, P3, P5 i P7 (ryc. 23). W celu ilościowego przedstawienia efektu oddziaływania czynnika, obliczono współczynnik podobieństwa f^2 (tab. 36), stosowany do porównywania krzywych uwalniania [39]. Takie postępowanie umożliwiło wskazanie ilości wody użytej do zwilżenia mieszaniny oraz wielkości oczek siatki kalibratora, jako czynników procesu o najsilniejszym wpływie na rozkład wielkości cząstek granulatu. Stosowanie niewielkiej ilości wody do zwilżenia proszków i siatki o wielkości oczek 1 mm do kalibrowania wysuszonego granulatu wpływało na powstanie granulatów o znaczącym udziale małych cząstek. Z kolei zwilżanie

mieszaniny dużą ilością wody lub stosowanie do ujednociania siatki o średnicy oczek 2 mm prowadziło do wytworzenia gruboziarnistych granulatów (ryc. 23, 24).

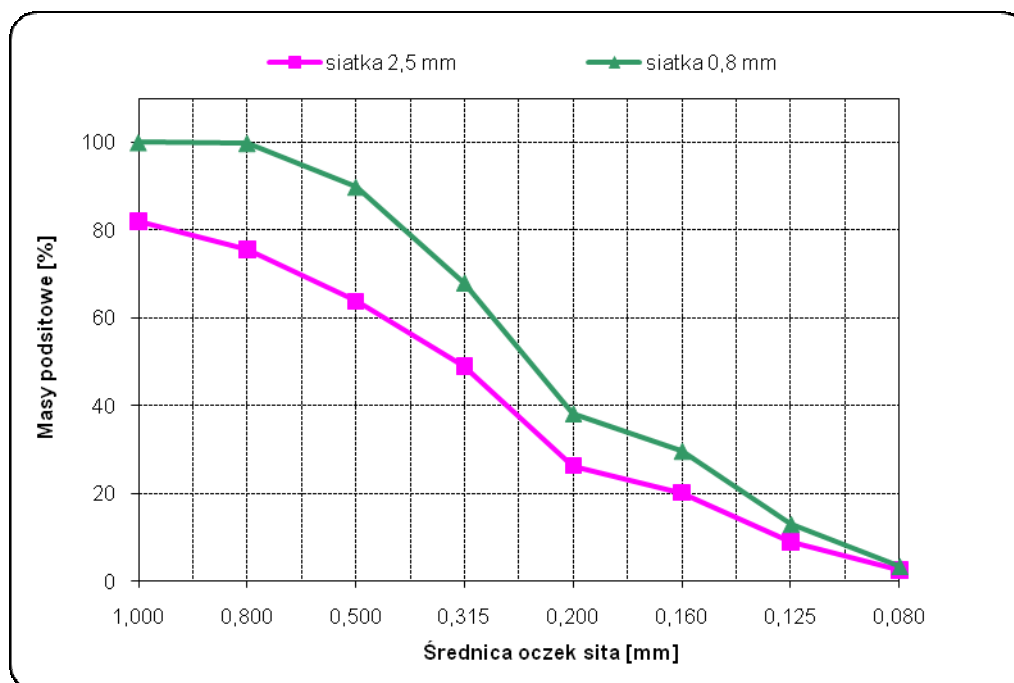
Tab. 35. Wyniki analizy sitowej granulatów zawierających substancję M1 oraz kopowidon.

Całkowita masa podsitowa [%]								
Sito [mm]	1,000	0,800	0,500	0,315	0,200	0,160	0,125	0,080
Proces 1	97,4	94,5	86,1	76,9	54,6	45,4	22,1	4,3
Proces 2	76,9	68,6	51,2	29,2	7,8	5,0	1,3	0,3
Proces 3	100,0	99,9	96,0	86,1	60,1	50,4	23,4	5,0
Proces 4	99,9	99,7	71,1	45,7	17,6	12,9	5,0	1,2
Proces 5	99,9	99,8	98,1	93,3	75,7	67,9	37,1	11,0
Proces 6	100,0	99,9	85,9	56,7	28,3	22,6	11,0	3,5
Proces 7	85,7	80,6	70,0	56,1	31,9	24,5	10,2	2,0
Proces 8	78,4	71,1	57,6	41,8	20,8	15,9	7,9	3,0
Proces P1	97,3	94,5	86,8	78,5	58,2	48,8	21,5	4,2
Proces P2	78,8	70,4	53,1	31,9	8,7	4,9	0,6	0,0
Proces P3	100,0	100,0	93,8	79,4	46,7	36,7	15,0	3,3
Proces P4	99,9	99,7	74,7	56,5	29,8	22,7	8,7	1,6
Proces P5	100,0	100,0	98,6	94,3	76,1	66,6	37,4	10,6
Proces P6	100,0	99,7	82,0	51,2	22,4	16,2	6,4	1,8
Proces P7	85,2	80,2	71,3	60,5	37,3	29,5	12,8	3,1
Proces P8	62,7	52,8	35,7	20,7	9,2	7,3	3,8	1,7

Krzywe rozkładu wielkości cząstek obrazujące górne i dolne poziomy pozostałych czynników procesu miały zasadniczo podobny przebieg (tab. 36). Świadczy to o niewielkim efekcie oddziaływania tych zmiennych na parametr rozkładu wielkości cząstek granulatu.



Ryc. 23. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych przez zwilżenie mieszanki proszków małą (50g) oraz dużą (90 g) ilością wody



Ryc. 24. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednoliconych z zastosowaniem siatki o drobnych oczkach (0,8 mm) oraz siatki o dużej średnicy oczek (2,5 mm)

Tab. 36. Współczynniki podobieństwa (f_2) krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów wytworzonych pod wpływem dolnych i górnych poziomów czynników, w badaniu formulacji z substancją M1 i kopowidonem

Czynnik	Efekt: współczynnik podobieństwa krzywych rozkładu wielkość cząstek (f_2)
Ilość wody do zwilżenia mieszaniny proszków	30
Prędkość mieszadła głównego podczas zwilżania mieszaniny	52
Prędkość mieszadła głównego podczas granulowania	60
Czas granulowania	56
Temperatura powietrza suszącego	55
Rozmiar oczek siatki [mm]	39
Prędkość obrotowa kalibrowania	58

W przypadku użycia kopowidonu jako substancji wiążącej, wyniki doświadczenia czynnikowego zrealizowanego w skali laboratoryjnej wykazały, że proces technologiczny w szerokich zakresach parametrów operacyjnych nie wpływa na jakość tabletek. W związku z tym proces technologiczny poddano sprawdzeniu w skali produkcyjnej. Wytworzono dwie serie preparatu stosując dwa poziomy zmienne, w celu uzyskania tabletek charakteryzujących się:

- 1) dłuższym czasem rozpadu i niższą twardością,
- 2) krótszym czasem rozpadu i wyższą twardością.

Wpływ zmiennych procesu na czas rozpadu tabletek przedstawiono w tabelach 33, 34 oraz na rycinach 21 i 22. Efekty oddziaływania parametrów operacyjnych na twardość tabletek zestawiono w tabelach 31, 32 oraz na ryc. 20. Stwierdzono, że czas rozpadu tabletek zależy od wpływu następujących zmiennych: ilości wody do zwilżenia mieszaniny proszków, prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas operacji zwilżania proszków oraz temperatury powietrza wlotowego w trakcie

suszenia. Nie stwierdzono wpływu prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas granulowania na czas rozpadu tabletek. W badaniu oddziaływania czynników procesu na twardość tabletek stwierdzono istotny wpływ następujących parametrów granulacji szybkoobrotowej: ilości wody do zwilżania mieszaniny proszków, prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas zwilżania oraz granulacji wilgotnej masy. Planując przebieg produkcji doświadczalnej, w trakcie zwilżania mieszaniny proszków założono ustalenie prędkości obrotowej mieszadła głównego na dolnym poziomie.

W celu wytworzenia tabletek o dłuższym czasie rozpadu i niższej twardości, do granulacji proszków serii pierwszej wytypowano następujące parametry procesu:

- dużą ilość wody do zwilżenia mieszaniny,
- małą prędkość obrotową mieszadła głównego podczas granulowania,
- niską temperaturę powietrza suszącego.

Granulację drugiej serii produkcyjnej przeprowadzono przy następujących parametrach procesu:

- małej ilości wody do zwilżenia proszków,
- dużej prędkości mieszadła głównego w trakcie granulowania,
- wysokiej temperaturze powietrza suszącego.

Przebieg produkcji doświadczalnej opisano w części V.

2. Wyniki badania krytyczności parametrów granulacji szybkoobrotowej w procesie wytwarzania tabletek zawierających substancję M2

Zgodnie z założeniami doświadczenia czynnikowego (tab. 15) wykonano 12 procesów granulacji: 9 przy różnych poziomach parametrów operacyjnych oraz 3 przy centralnych poziomach (C1-C3). Wyniki analiz (tab. 37) wskazują na krytyczny wpływ zmiennych operacyjnych na jakość postaci leku. Procesy nr 1, 4 i 9 doprowadziły do powstania tabletek o nieodpowiedniej ścieralności. Ponadto tabletki uzyskane w procesie nr 9 nie spełniały kryteriów akceptacji określonych dla parametrów czasu rozpadu i szybkości uwalniania.

Tabletki wytworzone podczas procesów nr 1, 4 i 9 cechowała nieodpowiednia wytrzymałość mechaniczna. W przypadku procesu nr 1, zastosowanie dużej siły zgniotu 12 kN do prasowania mieszaniny granulatu z substancjami pomocniczymi skutkowało zwieczkowaniem 1 spośród 20 zbadanych tabletek poddanych badaniu ścieralności. Przy użyciu siły zgniotu 5 kN uzyskano tabletki odpowiedniej jakości. W przypadku procesów nr 4 i nr 9, w których zastosowano niską siłę zgniotu, tabletki charakteryzowały się niewystarczającą odpornością mechaniczną. W badaniu ścieralności stwierdzono krytyczny ubytek masy tabletek z procesu nr 4, wynoszący 1,11 %, czyli większy niż dopuszczalna wartość 1%. Stwierdzono też złamanie 3 tabletek z procesu nr 9. Dopiero użycie siły zgniotu 12 kN zapewniło wytworzenie tabletek o ścieralności zgodnej z wymaganiami. Tabletki z pozostałych procesów cechowała odpowiednia odporność mechaniczna, niezależnie od siły zgniotu zastosowanej do ich prasowania.

Tabletki wytworzone w procesie nr 9 charakteryzowały się nieznacznie wydłużonym czasem rozpadu, tj. 10 ½ min. Także kryterium ilości uwolnionej substancji leczniczej nie zostało spełnione, gdyż w badaniu uwalniania rozpuściło się zaledwie 61% substancji modelowej. Natomiast tabletki sporządzone we wszystkich innych procesach spełniały założone kryteria akceptacji, tj. czas rozpadu poniżej 10 min oraz ilość uwolnionej substancji leczniczej powyżej 85%.

Wszystkie tabletki wytworzone w ramach doświadczenia czynnikowego miały jednolitą masę i odpowiednią twardość. Tylko tabletki uzyskane w procesie nr 9 przy niskiej sile zgniotu 5 kN charakteryzowały się twardością 34 N, tj. bliską kryterium akceptacji 30 N. Podczas tabletkowania nie odnotowano wystąpienia niekorzystnych zjawisk, takich jak podklejanie granulatu do stempli czy występowania wysokich sił tarcia pomiędzy stemplami a matrycami.

Tab. 37. Wyniki badania krytyczności czynników granulacji szybkoobrotowej w procesie wytwarzania preparatu zawierającego substancję M2. Procesy z czynnikami na poziomach centralnych oznaczono C1, C2 i C3. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników

Proces [nr]	Granulat					Tabletki								
						Siła zgniotu 5 kN				Siła zgniotu 12 kN				
	Gęstość nasypowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min - max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min - max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Uwalnianie po 15 min analizy [%]
1	0,53	0,60	12	1,13	33	- 0,9 + 1,0	63	1	0,12	- 3,2 + 1,3	85	1 ¼	1/20 ¹	96
2	0,56	0,64	13	1,14	34	- 1,1 + 0,8	51	½	0,18	- 0,5 + 0,4	82	1 ¼	0	100
3	0,55	0,64	14	1,16	33	- 0,9 + 0,8	51	½	0,37	- 0,8 + 0,7	81	1 ½	0	99
4	0,51	0,57	11	1,12	31	- 1,3 + 1,2	45	1	<u>1,11</u>	- 3,2 + 1,3	71	1 ½	0,1	98
5	0,50	0,56	11	1,12	31	- 1,0 + 1,4	52	¾	0,15	- 0,5 + 0,4	79	3 ¾	0	98
6	0,48	0,55	13	1,15	33	- 1,0 + 1,0	53	½	0,18	- 0,8 + 0,7	83	2 ¼	0	99
7	0,50	0,55	9	1,10	32	- 0,6 + 1,2	41	1	0,25	- 3,2 + 1,3	66	6	0	88
8	0,47	0,52	10	1,11	32	- 0,7 + 0,6	48	1 ½	0,16	- 0,5 + 0,4	86	6	0	95
9	0,52	0,58	9	1,12	31	- 1,1 + 0,9	34	1 ¼	<u>3/20¹</u>	- 0,8 + 0,7	52	<u>10 ½</u>	0	<u>61</u>
C1	0,50	0,56	12	1,12	33	- 0,5 + 0,7	45	¾	0,34	- 3,2 + 1,3	70	2 ½	0	100
C2	0,50	0,57	12	1,14	32	- 0,9 + 0,9	46	¾	0,24	- 0,5 + 0,4	71	2 ½	0	98
C3	0,51	0,56	9	1,10	30	- 0,8 + 0,9	49	¾	0,22	- 0,8 + 0,7	78	3 ¾	0	100

¹ stosunek ilości tabletek uszkodzonych do ilości tabletek poddanych analizie

W celu wybrania parametrów operacyjnych procesu o krytycznym wpływie na jakość tabletek, dokonano statystycznego oszacowania wyników przeprowadzonych pomiarów. Występowanie zmiennych na trzech poziomach umożliwiło zbadanie ich wpływu na odpowiedź procesu w oparciu o modele liniowe lub kwadratowe.

Analiza oddziaływania parametrów operacyjnych procesu na ścieralność tabletek prasowanych z zastosowaniem siły zgniotu 5 kN (tab. 38), wskazała na istotny statystycznie wpływ czasu granulowania (efekt 3,3; $p < 0,05$). Wartość bezwzględna oceny efektu wynosząca 0,94 wskazuje, że tabletki wytłoczone niską siłą zgniotu z mieszaniny zawierającej granulaty wyrobione przez 7 min, będzie cechował większy o około 1 % ubytek masy w badaniu ścieralności od tabletek wytworzonych w takich samych warunkach z granulatu wyrobionego przez 3 min. Współczynnik determinacji modelu R^2 wyniósł 0,82, czyli zastosowany model wyjaśnia 82 % zmienności zmiennej zależnej. Ze względu na bardzo dużą odporność mechaniczną tabletek wytworzonych działaniem siły zgniotu 12 kN (ścieralność 0 % lub w jednym przypadku 0,1 %), oszacowanie statystyczne wyników nie było możliwe.

Tab. 38. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek otrzymanych przy sile zgniotu 5kN; oszacowane na podstawie modelu o $R^2 = 0,82$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($p = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
Granulowanie	Ilość roztworu substancji wiążącej	0,58	2,0	0,1
	Prędkość mieszadła głównego	0,36	1,3	0,3
	Czas	0,94	3,3	0,02

Wyniki analizy twardości tabletek wykazały istotność statystyczną oddziaływania ilości roztworu substancji wiążącej oraz czasu granulowania (tab. 39, 40). Najsilniejsze oddziaływanie przypisano ilości roztworu lepszczu. Wartość bezwzględna standaryzowanej oceny efektu wyniosła -7,07 ($p < 0,01$) dla oszacowania wyników pomiarów twardości tabletek prasowanych siłą zgniotu 5 kN oraz -2,7 ($p < 0,05$) w przypadku analizy wyników pomiarów twardości tabletek uzyskanych pod wpływem siły zgniotu 12 kN. Znak wartości efektów wskazuje, że większe ilości roztworu substancji wiążącej użyte do zgranulowania mieszaniny proszków prowadzą do wytworzenia tabletek o mniejszej twardości. Podobnie,

dłuższy czas granulowania jest przyczyną powstania tabletek charakteryzujących się mniejszą twardością, zarówno w przypadku tłoczenia niską siłą zgniotu (efekt -5,6; $p < 0,01$), jak i wysoką siłą zgniotu (efekt -3,1; $p < 0,05$).

Tab. 39. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 5kN; oszacowanie w oparciu o model o $R^2 = 0,95$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [N]	Standaryzowana	
Granulowanie	Ilość roztworu substancji wiążącej	-14	-7,0	< 0,01
	Prędkość mieszadła głównego	-4	-1,8	0,13
	Czas	-11	-5,6	< 0,01

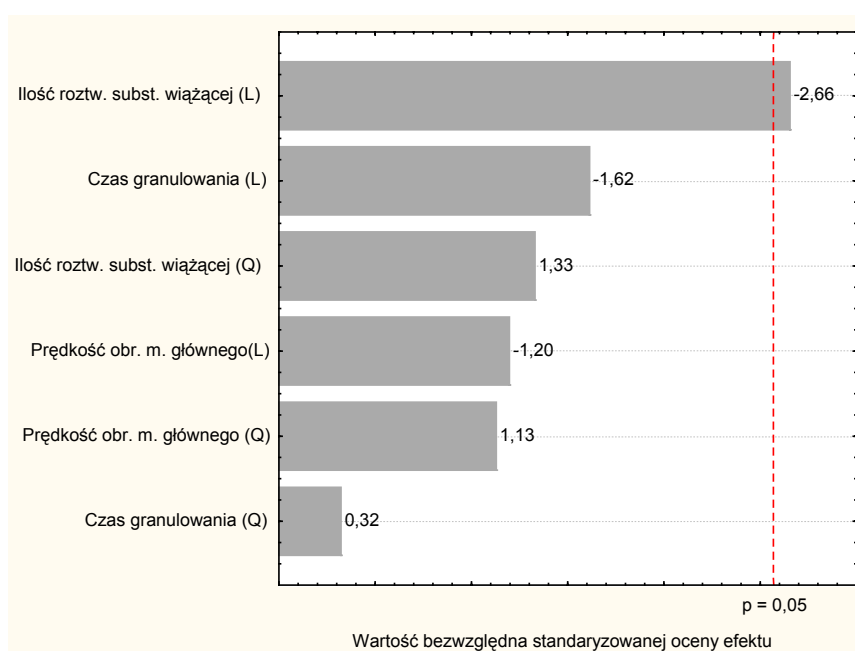
Tab. 40. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12kN; oszacowanie w oparciu o model o $R^2 = 0,80$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [N]	Standaryzowana	
Granulowanie	Ilość roztworu substancji wiążącej	-15	-2,7	0,04
	Prędkość mieszadła głównego	-2	-0,4	0,72
	Czas	-16	-3,1	0,03

Analiza wpływu czynników procesu na uwalnianie substancji leczniczej z tabletek (tab. 41, ryc. 25), wykazała istotne statystycznie oddziaływanie ilości roztworu substancji wiążącej stosowanego do zwilżenia mieszaniny proszków w procesie granulacji (efekt -2,7; $p < 0,05$). Bezwzględna wartość efektu wynosi -17, co wskazuje, że zastosowanie do granulacji dużej ilości lepiszcza, tj. odpowiadającej górnemu poziomowi czynnika, prowadzi do uwolnienia o 17 % mniej substancji leczniczej z tabletek, niż w przypadku zastosowania lepiszcza w ilości odpowiadającej dolnemu poziomowi czynnika. Posłużono się modelem o zadowalającym współczynniku determinacji R^2 wynoszącym 0,77.

Tab. 41. Wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M2 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN; $R^2 = 0,77$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).

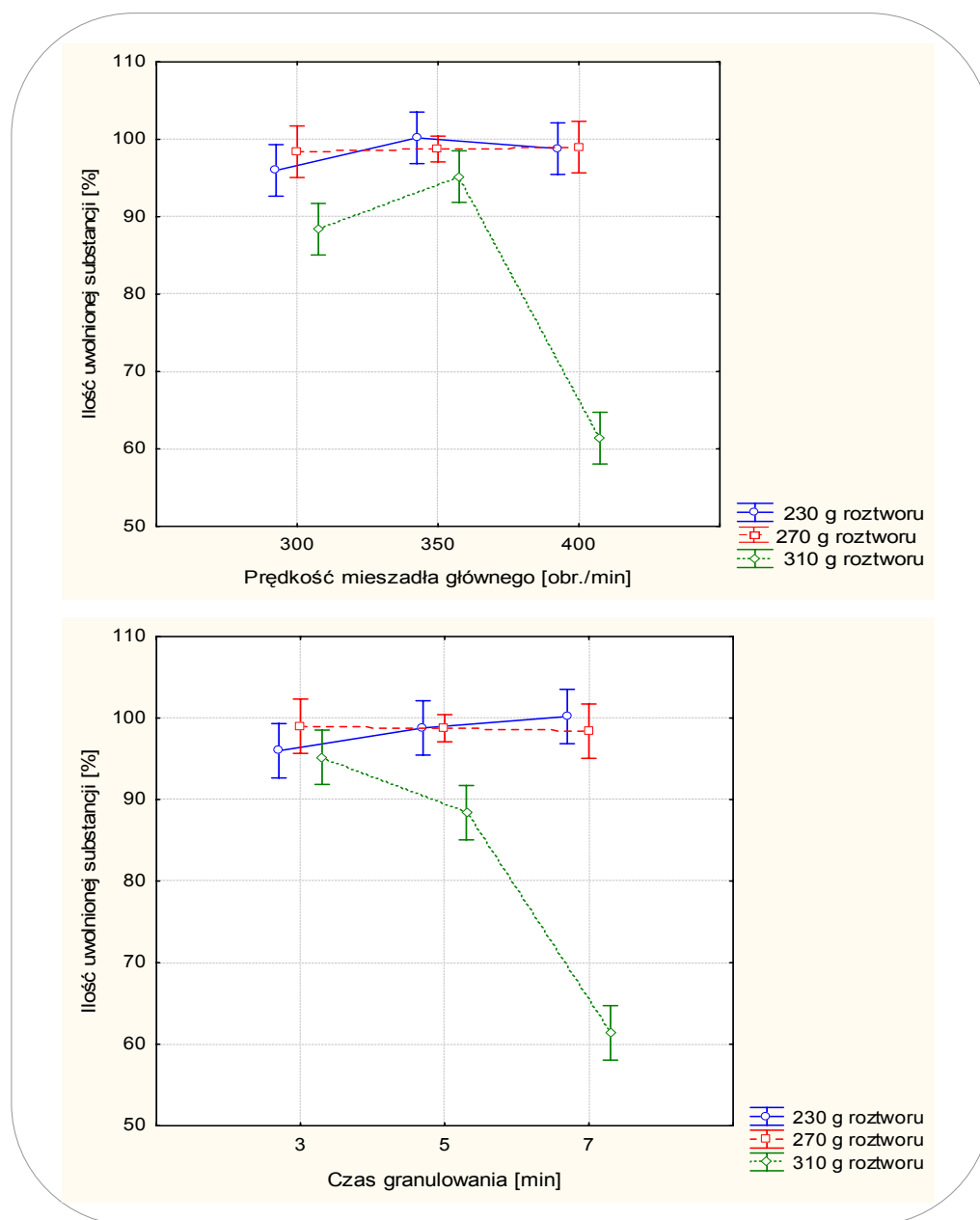
Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
Granulowanie	Ilość roztworu substancji wiążącej	-17	-2,7	0,05
	Prędkość mieszadła głównego	-8	-1,2	0,28
	Czas	-10	-1,6	0,17



Ryc. 25. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M2 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN. Efekty działania czynników oszacowane w oparciu o model uwzględniający zależności liniowe (L) i nieliniowe (Q), opisane wielomianem drugiego stopnia.

W ocenie statystycznej, wpływ prędkości obrotowej mieszadła głównego stosowanego do granulowania oraz czasu trwania granulacji nie jest istotny. Niemniej, czynniki te mogą modyfikować siłę efektu wywieranego przez ilość roztworu substancji wiążącej na parametr uwalniania substancji leczniczej z tabletek. Wyniki eksperymentu poddano dodatkowym analizom statystycznym w oparciu o modele matematyczne uwzględniające ocenę stopnia wzajemnych oddziaływań pomiędzy badanymi czynnikami, tzw. interakcji. Modele te cechuje bardzo wysoki współczynnik determinacji R^2 wynoszący 0,99, co pozwala założyć, że wyjaśniają one prawie 100 % zmienności zmiennej zależnej. Wynik oszacowania

wskazuje na występowanie istotnych statystycznie ($p < 0,01$) interakcji pomiędzy ilością roztworu substancji wiążącej i pozostałymi czynnikami procesu (ryc. 26). W przypadku użycia dużej ilości roztworu do zwilżenia mieszaniny proszków (310 g), zastosowanie dużej prędkości obrotowej mieszadła głównego, tj. 400 obr./min lub długiego czasu granulacji, tj. 7 min, powoduje nasilenie wpływu ilości lepiszcza na uwalnianie substancji leczniczej z tabletek. W przypadku użycia mniejszych ilości roztworu substancji wiążącej zjawisko interakcji nie jest znaczące.



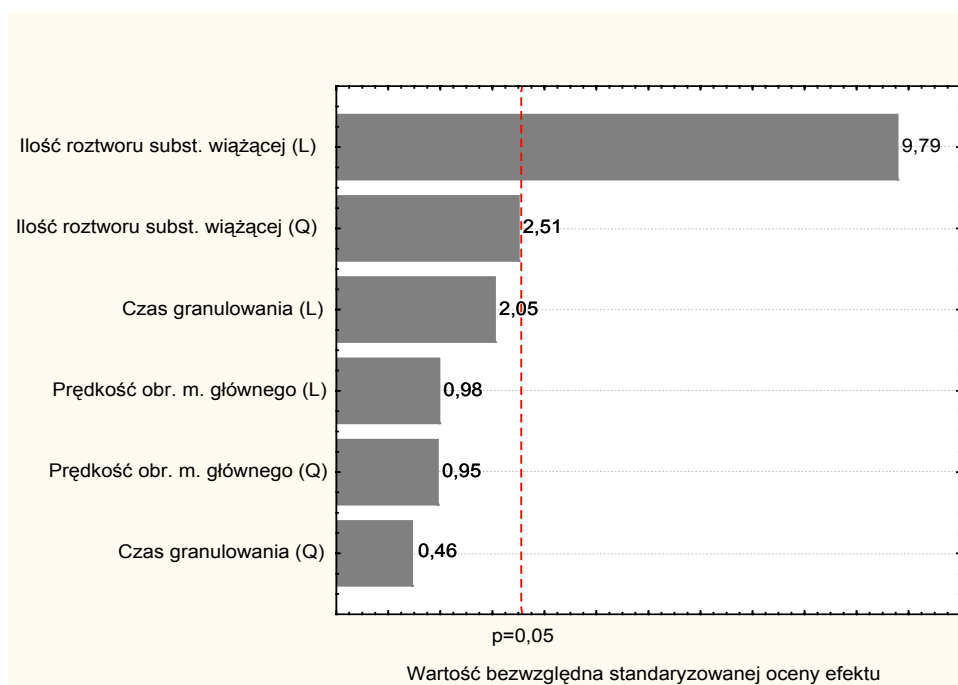
Ryc. 26. Wpływ interakcji między ilością roztworu lepiszcza, prędkością obrotową mieszadła głównego i czasem granulowania, na ilość uwolnionej substancji M2 z tabletek. Wykresy średnich krańcowych wraz z przedziałami ufności (95%)

Analiza statystyczna wykonana w oparciu o wyniki pomiarów czasu rozpadu tabletek prasowanych przy wysokiej sile zgniotu wskazała na podobne zależności do tych, które wynikły z oszacowania wpływu zmiennych operacyjnych procesu na parametr uwalniania substancji leczniczej z tabletek (tab. 42).

Tab. 42. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN; $R^2 = 0,96$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha=0,05$).

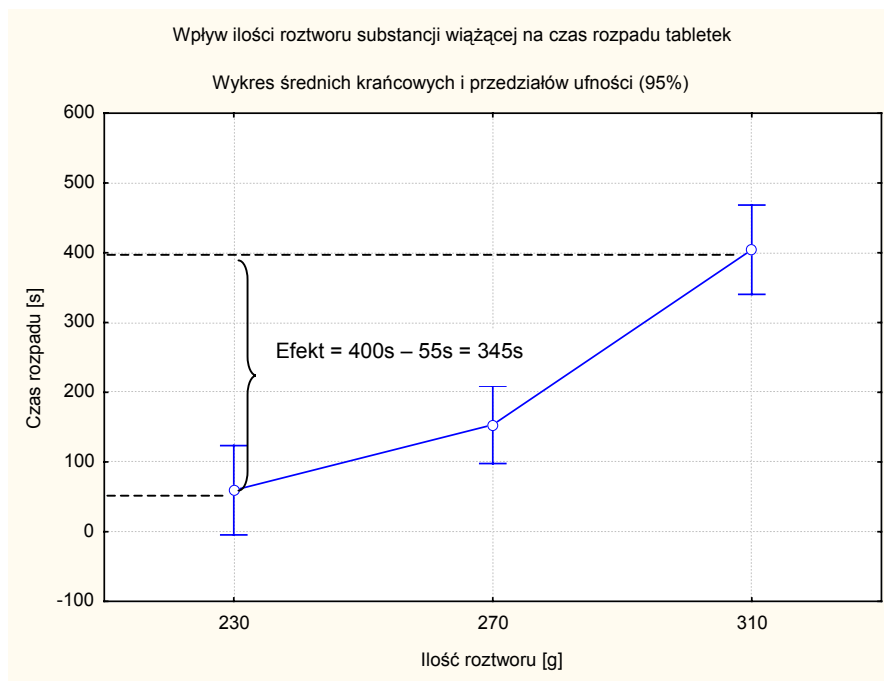
Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [s]	Standaryzowana	
Granulowanie	Ilość roztworu substancji wiążącej	345	9,8	< 0,01
	Prędkość mieszadła głównego	35	1,0	0,37
	Czas	72	2,1	0,10

Najsilniejszy wpływ na czas rozpadu tabletek przypisano ilości substancji wiążącej (efekt 9,8, $p < 0,01$) – rycina 27. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o model charakteryzujący się współczynnikiem R^2 wynoszącym 0,96.



Ryc. 27. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN. Efekty działania czynników oszacowane w oparciu o model uwzględniający zależności liniowe (L) i nieliniowe (Q), opisane wielomianem drugiego stopnia

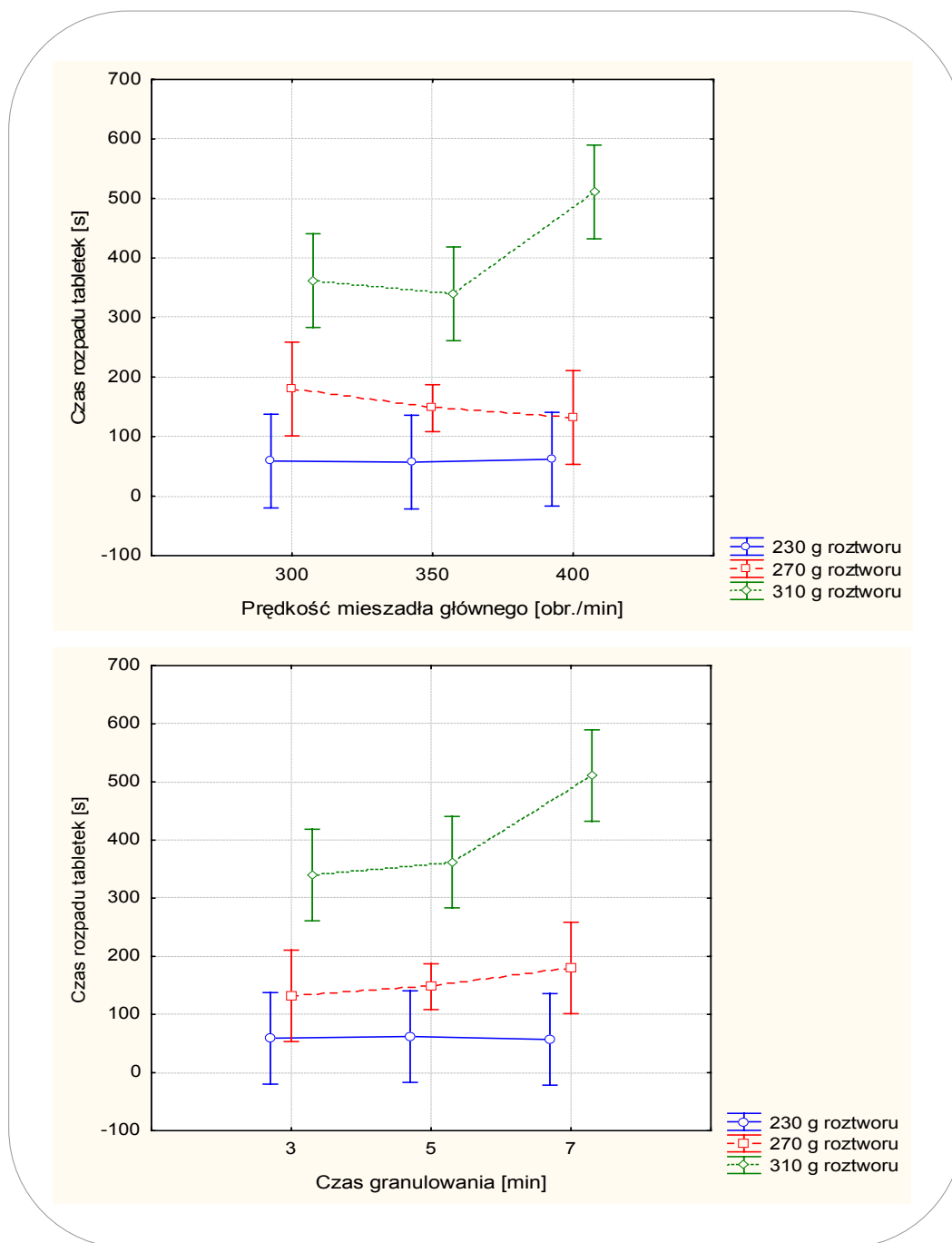
Bezwzględna wartość efektu wynosząca 345 s wskazuje, że zastosowanie większej ilości lepiszcza do granulacji spowoduje wydłużenie czasu rozpadu tabletek do około 400 s, tj. 6 min 40 s (ryc. 28).



Ryc. 28. Efekt oddziaływania ilości roztworu lepiszcza na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN

Oszacowanie wyników czasu rozpadu tabletek prasowanych przy niskiej sile zgniotu 5 kN także ukazuje zasadniczy wpływ ilości lepiszcza (efekt 6,3; $p < 0,01$). Analizę przeprowadzono dla modelu liniowego o współczynniku determinacji R^2 0,87. Większe ilości roztworu lepiszcza prowadziły do wytworzenia tabletek o dłuższym czasie rozpadu.

Wykonano analizę ukierunkowaną na ocenę interakcji zachodzących pomiędzy badanymi zmiennymi. Stwierdzono, że współdziałanie dużej ilości substancji wiążącej i wysokiej prędkości obrotowej mieszadła głównego podczas granulowania albo dużej ilości substancji wiążącej i długiego czasu granulacji, powoduje wystąpienie znacznie dłuższego czasu rozpadu tabletek, niż w przypadku stosowania innych kombinacji czynników (ryc. 29). Efekty te są statystycznie istotne ($p = 0,05$). Analizę przeprowadzono w oparciu o model o wysokim współczynniku determinacji ($R^2 = 0,99$).



Ryc. 29. Wpływ interakcji między ilością roztworu lepiszcza, prędkością obrotową mieszadła głównego i czasem granulowania, na czas rozpadu tabletek. Wykresy średnich krańcowych wraz z przedziałami ufności (95%).

Wyniki eksperymentu wskazują, że zmienną o głównym znaczeniu dla czasu rozpadu tabletek i ilości uwolnionej substancji modelowej jest ilość roztworu lepiszcza. Granulacja proszków przy użyciu dużej ilości roztworu może prowadzić do silnego zaglomerowania składników, a w następstwie do wytworzenia tabletek o długim czasie rozpadu charakteryzujących się niedostatecznym uwalnianiem substancji M2. Czynnikiem nasilającym działanie roztworu są duża prędkość

obrotowa mieszadła głównego i długi czas granulowania. Wobec krytyczności działania zmiennych procesu ważny jest wybór parametrów kontroli międzyoperacyjnej. Analiza czasu rozpadu tabletek, standardowo stosowana do kontroli tabletkowania, nie umożliwia jednoznacznej oceny przebiegu procesu. W procesie nr 9, granulat sporządzono działaniem górnych poziomów badanych czynników (tab. 15), a następnie wyłaczano tabletki m.in. przy sile zgniotu 5 kN. Zastosowanie niskiej siły zgniotu umożliwiło wytworzenie tabletek o krótkim czasie rozpadu około 1 min (tab. 37). Pomimo to, po 15 min z tabletek tych uwolniło się tylko 79% substancji modelowej (badanie uwalniania substancji modelowej z tabletek procesu nr 9 prasowanych siłą zgniotu 5 kN wykonano dodatkowo - wyniku nie zamieszczono w tabeli 37).

Poszukując parametrów umożliwiających kontrolowanie przebiegu procesu i tym samym zapobieganie wystąpieniu ww. krytycznych cech jakościowych postaci leku - dokonano oceny wyników analiz granulatów wytworzonych w ramach doświadczenia czynnikowego (tab. 37). Wszystkie granulaty charakteryzowały się dobrą sypkością, o czym świadczą wartości kąta usypu poniżej 35° , a także małymi wartościami współczynników Carra (<15) oraz Hausnera ($<1,18$). Żaden z ww. parametrów nie może być predykatorem obserwowanych, niekorzystnych zjawisk.

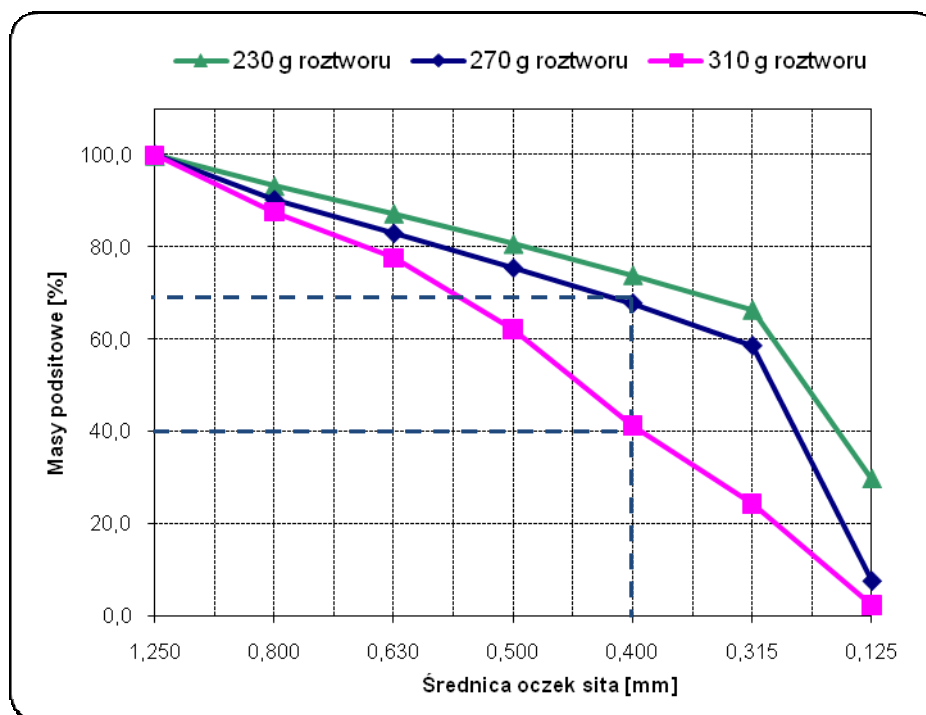
Kontynuując poszukiwania oceniono rozkłady wielkości cząstek granulatów uzyskane na podstawie analizy sitowej (tab. 43). Granulaty wytworzone z zastosowaniem najmniejszej ilości roztworu substancji wiążącej (procesy 1, 2, 3; tab. 15) odznaczają się dużym udziałem frakcji najdrobniejszych cząstek: około 30% cząstek zostało przesianych przez sito 0,125 mm. Natomiast z procesów nr 7 i 9 uzyskano granulaty o największych cząstkach, tj. około 60 % cząstek o średnicy powyżej 0,4 mm (całkowite masy podsitowe około 40%), kiedy w przypadku pozostałych granulatów frakcja ta stanowi mniej niż 40 % (masy podsitowe $> 60\%$). Zarówno bardzo drobne cząstki, jak i nazbyt duże nie są wskazane. Tabletki z procesu nr 1, otrzymane przez prasowanie drobnego granulatu dużą siłą zgniotu, miały skłonność do wieczkowania. W przypadku tabletek z procesu nr 9, tj. uzyskanych z gruboziarnistego granulatu, uwalnianie substancji M2 było niedostateczne. W badaniu tabletek z procesu nr 7 oznaczono 88 % uwolnionej substancji leczniczej, tj. nieznacznie więcej niż granica kryterium akceptacji.

Tab. 43. Wyniki analizy sitowej granulatów z substancją M2, wytworzonych podczas doświadczenia czynnikowego

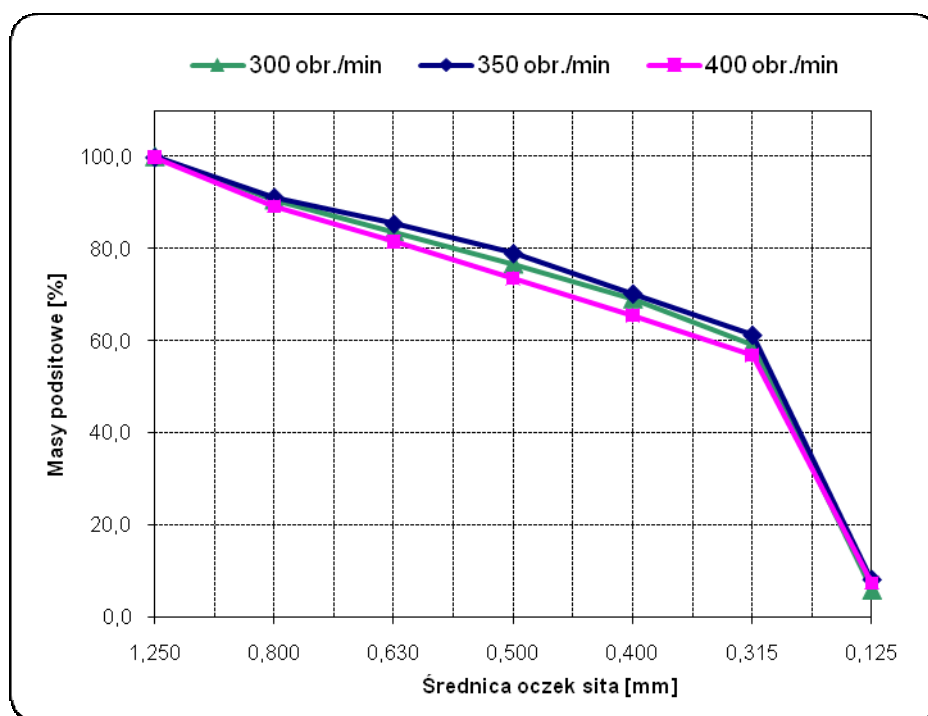
Całkowita masa podsitowa [%]							
Sito [mm]	0,125	0,315	0,400	0,500	0,630	0,800	1,250
Proces 1	29,7	69,4	76,5	82,9	88,5	93,8	100
Proces 2	30,2	66,4	73,9	80,7	87,3	93,3	99,9
Proces 3	28,9	65,2	72,6	79,5	86,3	92,8	99,8
Proces 4	5,9	59,2	69,1	76,7	83,7	90,6	100
Proces 5	4,8	51,6	62,3	70,2	78,5	87,1	99,9
Proces 6	7,4	56,8	65,5	73,5	81,5	89,2	100
Proces 7	0,8	21,6	39,7	62,1	76,3	85,3	99,9
Proces 8	3,9	43,2	63,1	77,5	84,3	90,1	99,9
Proces 9	2,3	24,3	41,3	61,6	77,6	87,6	99,8
Proces C1	7,7	65,4	75,5	82	87,8	93	99,9
Proces C2	8,6	58	66,5	74,1	82,1	89,7	100
Proces C3	8,3	65,3	73,9	80,4	86,4	92,3	99,9

Dokonano oszacowania wpływu poszczególnych zmiennych procesu na wielkość cząstek. W tym celu określono rozkłady wielkości cząstek reprezentujące granulaty sporządzone działaniem czynników na każdym z trzech poziomów. Poziomy dolny i górny każdego czynnika były zbadane w przebiegu 3 procesów, natomiast poziom środkowy w przebiegu 6 procesów (tab. 15). Rozkład wielkości cząstek granulatu wytworzonego pod wpływem dolnego poziomu ilości lepiszcza wyznaczono na podstawie median wyników analizy sitowej granulatów z procesów nr 1, 2 i 3. Rozkład przedstawiający wpływ centralnego poziomu ilości lepiszcza przedstawiono przez oszacowanie wyników pomiarów granulatów z sześciu procesów, tj. nr 4, 5, 6, C1, C2, C3. Natomiast rozkład wielkości cząstek granulatu sporządzonego dużą ilością lepiszcza zobrazowano na podstawie median wyników analizy sitowej granulatów nr 7, 8 i 9. Porównano przebieg krzywych wykreślonych przez połączenie median charakteryzujących poziomy górny, środkowy i dolny

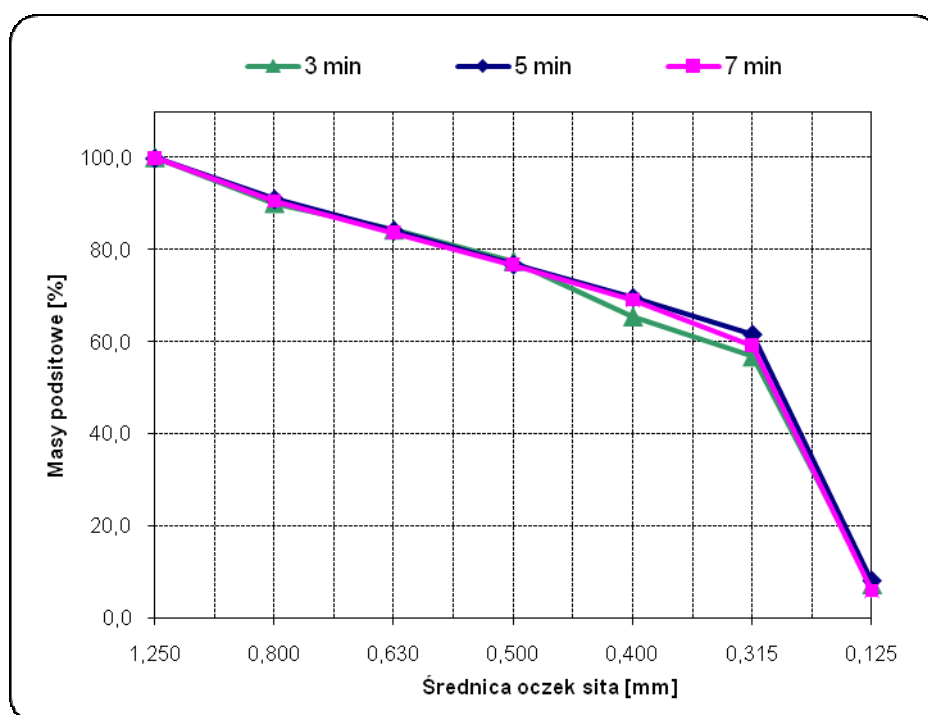
każdego czynnika. W rezultacie oszacowania najsilniejszy wpływ na rozmiary cząstek granulatu przypisano ilości roztworu substancji wiążącej zastosowanego do zwilżenia mieszaniny proszków (ryc. 30). Krzywa przedstawiająca rozkład wielkości cząstek granulatu wytworzonego z użyciem dużej ilości roztworu (310 g) ma zasadniczo różny przebieg niż krzywe wyznaczone dla granulatów sporządzonych przy małej (230 g) i pośredniej ilości roztworu (270 g). Zastosowanie dużej ilości roztworu prowadzi do powstania granulatu o znaczącym udziale dużych cząstek, o czym świadczy m.in. około 60% cząstek większych niż 0,4 mm (całkowita masa podsitowa około 40 %). Granulaty wytworzone przy małej i średniej ilości roztworu substancji wiążącej są drobniejsze, cząstki większe od sita 0,4 mm stanowiły około 30 %, a krzywe przedstawiające rozkład ich wielkości są do siebie zbliżone. Prędkość obrotowa mieszadła głównego oraz czas granulowania nie wpływają znacząco na rozmiary cząstek granulatu (ryc. 31, 32). Ziarnistość granulatu obrazującego górny poziom czynnika jest podobna do ziarnistości granulatu typowego dla oddziaływania środkowego czy dolnego poziomu rozpatrywanego czynnika.



Ryc. 30. Rozkład wielkości cząstek granulatów sporządzonych z zastosowaniem małej (230 g), pośredniej (270 g) i dużej (310 g) ilości roztworu substancji wiążącej. Linia przerywana zaznaczono ilość cząstek przesianych przez sito 0,4 mm.



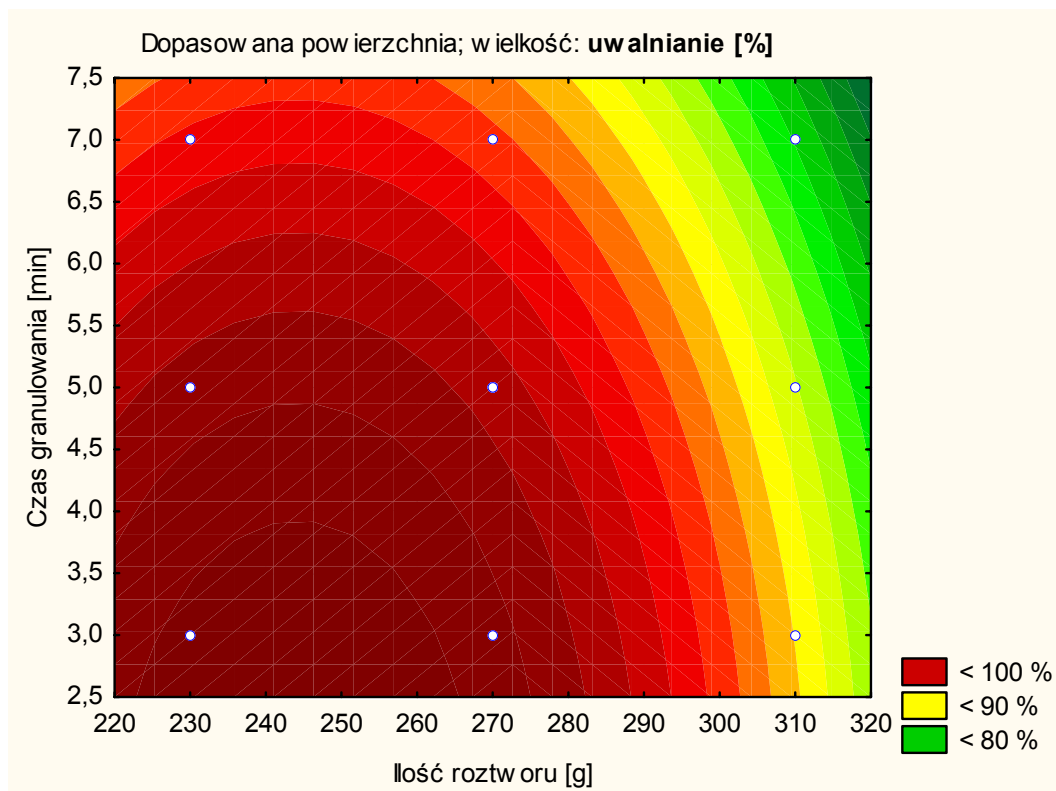
Ryc. 31. Rozkład wielkości cząstek granulatów sporządzonych z zastosowaniem małej (300 obr./min), pośredniej (350 obr./min) i dużej (400 obr./min) prędkości mieszadła głównego



Ryc. 32. Rozkład wielkości cząstek uzyskanych w granulacji trwającej 3 min, 5 min i 7 min

W oparciu o wyniki doświadczenia czynnikowego stwierdzono krytyczność wpływu ilości roztworu substancji wiążącej na czas rozpadu tabletek oraz na

uwalnianie substancji leczniczej z tabletek. Stwierdzono nasilone oddziaływanie czynników w przypadku stosowania dużej ilości roztworu substancji wiążącej, wysokiej prędkości obrotowej mieszadła głównego i długiego czasu granulacji. Zasadnicze znaczenie dla powodzenia procesu produkcyjnego ma sprawowanie kontroli nad przebiegiem granulacji szybkoobrotowej. Z tego powodu dopasowano ilość roztworu substancji wiążącej i czas granulowania do ustalonej prędkości mieszadła głównego (ryc. 33, 34).

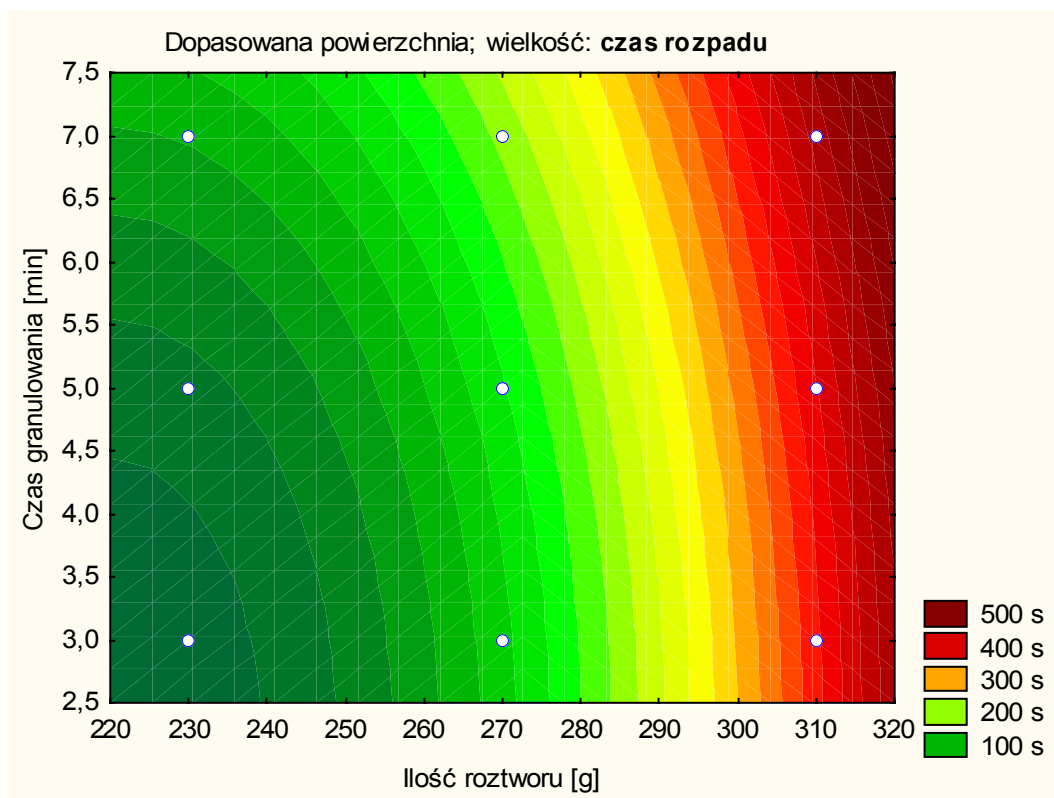


Ryc. 33. Dopasowanie parametrów granulowania w odniesieniu do uwalniania substancji M2 z tabletek. Dopasowano ilości roztworu substancji wiążącej względem czasu granulowania przy założeniu stałej prędkości mieszadła głównego 350 obr/min. Ilość uwolnionej substancji leczniczej (100%, 90%, 80%) zaznaczono kolorami.

Oszacowanie przedstawione na rycinie 33 wskazuje, że zastosowanie pośredniej prędkości obrotowej mieszadła głównego w procesie granulacji umożliwia wytworzenie tabletek, z których uwalniana jest zakładana ilość substancji M2, nawet stosując dłuższy czas granulowania, tj. powyżej 7 min oraz dużą ilość roztworu substancji wiążącej, tj. około 300 g.

Wykonano podobną analizę w celu określenia warunków granulowania, by uzyskać tabletki o czasie rozpadu w przedziale od 120 do 300 s (2 – 5 min). Z danych przedstawionych na rycinie 34 wynika, że zastosowanie roztworu

substancji wiążącej w ilości odpowiadającej środkowemu poziomowi, tj. 270 g (tab. 14) umożliwi wytworzenie tabletek charakteryzujących się średnim czasem rozpadu krótszym niż 5 min, nawet wobec granulowania trwającego dłużej niż 7 min przy prędkości mieszadła głównego 350 obr./ min.



Ryc. 34. Dopasowanie parametrów granulowania względem czasu rozpadu tabletek. Dopasowano ilości roztworu substancji wiążącej względem czasu granulowania przy założeniu stałej prędkości mieszadła głównego - 350 obr./ min. Czas rozpadu tabletek zaznaczono kolorami.

W celu wyznaczenia bezpiecznych zakresów operacyjnych granulowania w skali produkcyjnej, przyjęto następujące założenia:

- użycie pośredniej ilości roztworu substancji wiążącej - 270 g,
- wybór prędkości obrotowej mieszadła głównego granulatora produkcyjnego Fielder PMA 300 - 216 obr./min (pozycja II), która odpowiada prędkości 350 obr./min mieszadła głównego urządzenia laboratoryjnego Diosna P10,
- czas granulowania wynoszący max. 8 min.

3. Wyniki badania krytyczności parametrów procesu wytwarzania tabletek zawierających dwie substancje modelowe: M3 i M4

3.1. Wyniki badania procesu sporządzania granulatu z substancją M3

Realizując założenia matrycy planu czynnikowego (tab. 17), wykonano 8 procesów technologicznych różniących się poziomami parametrów operacyjnych oraz 3 procesy, podczas których zmiennym wejściowym przypisano centralne wartości. W ten sposób uzyskano 11 granulatów zawierających substancję leczniczą M3. Zbadano rozkład wielkości cząstek granulatów metodą analizy sitowej. Następnie, poszczególne granulaty zmieszano z granulem placebo, imitującym właściwości granulatu zawierającego substancję leczniczą M4 wchodzącą w skład gotowej postaci leku, a także z substancjami pomocniczymi stosowanymi zgodnie z założeniami opracowanej formułacji (tab. 4). Mieszaniny tabletkowano z zastosowaniem sił zgniotu 5 kN i 15 kN, reprezentujących granice zakresu operacyjnego.

Wyniki doświadczenia czynnikowego wskazują na wystąpienie krytycznych wad produktu (tab. 44). Procesy nr 4 i 8 doprowadziły do powstania tabletek, charakteryzujących się niedostatecznym uwalnianiem substancji leczniczej. Po 15 minutach badania oznaczono odpowiednio 43 % i 27 % uwolnionej substancji M3. Nie stwierdzono krytycznego oddziaływania czynników procesu na pozostałe parametry jakościowe tabletek. Wszystkie tabletki charakteryzowały się odpowiednią jednolitością masy, twardością i ścieralnością.

Tab. 44. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania granulatu zawierającego substancję M3. Procesy z czynnikami ustawionymi na poziomach centralnych oznaczono C1, C2 i C3. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników

Proces [nr]	Granulat					Tabletki								
						Siła zgniotu 5 kN				Siła zgniotu 15 kN				
	Gęstość nasypowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość średnia [N]	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość średnia [N]	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Uwalnianie po 15min analizy [%]
1	0,45	0,54	17	1,20	31	-1,1 % +1,5 %	52	1 ½	0,1	-1,0 % +0,6 %	165	6 ¼	0	96
2	0,46	0,55	15	1,20	31	-0,7 % +1,7 %	46	1 ¼	0,2	-1,4 % +1,3 %	157	10 ½	0	100
3	0,49	0,56	13	1,14	32	-2,0 % +1,9 %	40	1 ½	0,2	-2,0 % +1,0 %	133	11 ¼	0	112
4	0,47	0,53	13	1,13	35	-0,6 % +1,3 %	47	1 ¼	0,1	-0,6 % +0,4 %	148	12 ¾	0	<u>43</u>
5	0,49	0,56	12	1,14	34	-1,0 % +1,4 %	46	2	0,1	-0,9 % +1,2 %	145	13 ¼	0	95
6	0,45	0,52	13	1,16	35	-0,9 % +0,4 %	44	1	0	-0,7 % +0,6 %	144	5 ½	0	101
7	0,47	0,56	15	1,19	35	-0,7 % +1,1 %	47	1 ½	0	-0,9 % +0,9 %	148	6 ¼	0	98
8	0,54	0,62	13	1,15	32	-1,6 % +1,1 %	39	3	0,3	-2,4 % +2,0 %	139	20	0	<u>27</u>
C1	0,46	0,53	13	1,15	34	-0,5 % +0,5 %	37	1 ½	0,1	-0,7 % +0,6 %	115	5 ½	0	101
C2	0,47	0,53	12	1,13	33	-0,7 % +0,9 %	49	1 ¼	0,1	-0,9 % +0,7 %	149	7 ½	0	98
C3	0,46	0,52	12	1,13	34	-0,5 % +0,8 %	43	1 ¾	0,1	-0,9 % +0,9 %	142	7	0	101

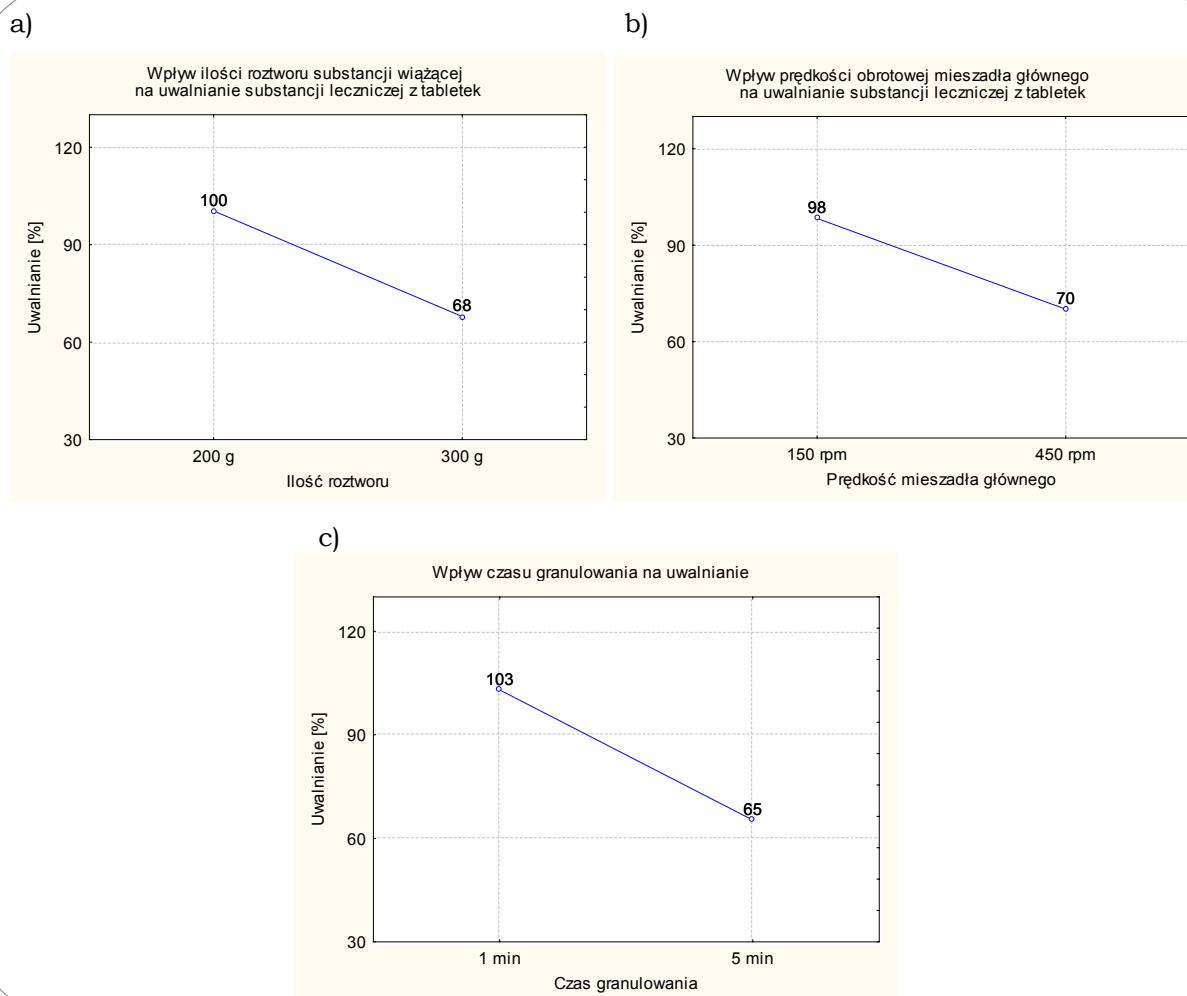
Jakkolwiek nie odnotowano krytycznego wpływu czynników procesu na odporność mechaniczną tabletek, stwierdzono zróżnicowanie ścieralności tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 5 kN. Czynnikiem o największym wpływie na ścieralność tabletek była średnica oczek siatki do kalibrowania (efekt 5,67, $p < 0,05$). Analizę przeprowadzono na podstawie modelu o współczynniku determinacji 0,92. Procesy technologiczne nr 1, 4, 6, 7, w trakcie których zastosowano siatkę o oczkach 1 mm (tab. 17), doprowadziły do uzyskania tabletek o większej odporności mechanicznej (ścieralność 0- 0,1%; tab. 44), w porównaniu do tabletek z procesów nr 2, 3, 5 i 8, do których użyto siatkę 2,5 mm (ścieralność 0,1- 0,3%). Nie stwierdzono istotnego statystycznie zróżnicowania wpływu parametrów operacyjnych procesu na ścieralność tabletek prasowanych siłą 15 kN. Podobnie, nie wykazano istotnych statystycznie efektów oddziaływania zmiennych na twardość tabletek, bez względu na zastosowaną siłę zgniotu.

Przeprowadzono analizę statystyczną w celu określenia parametrów operacyjnych procesu o krytycznym oddziaływaniu na uwalnianie substancji modelowej z tabletek (tab. 45). Wykazano istotne statystycznie oddziaływanie większości badanych zmiennych.

Tab. 45. Wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M3 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 15 kN; $R^2 = 0,92$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$)

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [%]	Standaryzowana	
Ilość wody do zwilżenia mieszaniny proszków		- 32	- 29	< 0,01
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	- 28	- 25	< 0,01
	Prędkość mieszadła bocznego	- 7	- 6	0,02
	Czas	- 38	- 34	< 0,01
Suszenie	Temp. powietrza wlotowego	0,05	0,04	0,97
	Końcowa zawartość wilgoci w granulacie	- 7	- 6	0,02
Średnica oczek siatki		- 0,8	- 0,7	0,55

Spośród nich, największy efekt wywarły trzy czynniki: czas granulowania (efekt -34; $p < 0,01$), ilość wody użytej do zwilżenia mieszaniny proszków (efekt -29; $p < 0,01$) oraz prędkość obrotowa mieszadła głównego stosowanego do granulowania (efekt -25; $p < 0,01$). Wartość bezwzględna efektu działania tych zmiennych, jak i jej ujemny znak wskazują, że zmiana wartości zmiennych operacyjnych odpowiadająca przejściu z dolnego poziomu na górny, będzie powodować zmniejszenie ilości uwolnionej substancji M3 o około 30 % do 40 % (ryc. 35).



Ryc. 35. Bezwzględne wartości efektów oddziaływania zmiennych o krytycznym znaczeniu dla uwalniania substancji M3 z tabletek: a) ilości roztworu substancji wiążącej, b) prędkości obrotowej mieszadła głównego, c) czasu granulowania

Stwierdzono istotne statystycznie oddziaływanie prędkości obrotowej mieszadła bocznego w czasie granulowania (efekt -6; $p = 0,02$) oraz zawartości wilgoci w wysuszonym granulacie (efekt -6; $p = 0,02$) – tabela 45. Jednak wartość efektów działania tych zmiennych jest około pięciokrotnie mniejsza od efektów działania ilości wody stosowanej do zwilżania mieszaniny, prędkości obrotowej mieszadła

głównego i czasu granulowania. Oszacowanie przeprowadzono na podstawie modelu o współczynniku determinacji R^2 wynoszącego 0,92, co oznacza, że model wyjaśnia 92 % zmienności zmiennej zależnej.

Tabletki odznaczające się nieodpowiednią szybkością uwalniania substancji leczniczej charakteryzowały się stosunkowo długim czasem rozpadu (tab. 44). Na podstawie oszacowania wyników pomiarów czasu rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 15 kN (tab. 46), stwierdzono istotność statystyczną oddziaływania dwóch zmiennych: czasu granulowania (efekt 4,7; $p < 0,05$) oraz średnicy oczek siatki użytej do przecierania wysuszonego granulatu (efekt 5,1; $p < 0,05$).

Tab. 46. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 15 kN; $R^2 = 0,85$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14]

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [s]	Standaryzowana	
Ilość wody do zwilżenia mieszaniny proszków		<u>159</u>	<u>3,0</u>	<u>0,10</u>
Granulowanie	<u>Prędkość mieszadła głównego</u>	<u>218</u>	<u>4,1</u>	<u>0,06</u>
	Prędkość mieszadła bocznego	65	1,2	0,35
	Czas	251	4,7	0,04
Suszenie	Temp. powietrza wlotowego	13	0,2	0,83
	Końcowa zawartość wilgoci w granulacie	4	0,1	0,94
Średnica oczek siatki		272	5,1	0,04

Wartości bezwzględne efektów wskazują, że zmianie czasu granulowania oraz zmianie średnicy oczek siatki stosowanej do kalibracji granulatu, o wartości odpowiadające różnicy pomiędzy górnym i dolnym poziomem tych czynników, przypisywana jest zmiana czasu rozpadu tabletek o około 4 minuty. Stwierdzono, że znamienne wpływy ($0,1 \geq p > 0,05$) na czas rozpadu tabletek mają czynniki o statystycznie istotnym wpływie ($p \leq 0,05$) na uwalnianie substancji leczniczej z tabletek, tj. prędkość obrotowa mieszadła głównego (efekt 4,1; $p = 0,06$) oraz ilość

wody zastosowanej do zwilżenia proszków (efekt 3,0; $p = 0,10$). Bezwzględne wartości oddziaływania czynników wskazują, że zmiana poziomów prędkości obrotowej mieszadła głównego oraz ilości wody do zgranulowania proszków może spowodować zmianę czasu rozpadu tabletek o około 3 minuty. Wartość współczynnika determinacji modelu R^2 wynosząca 0,85 wskazuje, że wyjaśnia on 85 % zmienności rozpatrywanej zmiennej zależnej.

Podobne zależności stwierdzono w przypadku oceny oddziaływania zmiennych procesowych na czas rozpadu tabletek prasowanych z siłą 5 kN (tab. 47). Jednak istotność statystyczna efektów wpływu zmiennych jest mniejsza niż poprzednio, co może wynikać z krótkiego czasu rozpadu tabletek, tj. od 1 do 3 min oraz z występowania niewielkich różnic pomiędzy odpowiedziami poszczególnych procesów.

Tab. 47. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 5 kN; $R^2 = 0,94$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14]

Czynnik		Wartość efektu		p
		Bezwzględna [s]	Standaryzowana	
Ilość wody do zwilżenia mieszanki proszków		13	1,6	0,26
Granulowanie	Prędkość mieszadła głównego	17	2,1	0,17
	Prędkość mieszadła bocznego	15	1,9	0,20
	<u>Czas</u>	<u>28</u>	<u>3,4</u>	<u>0,08</u>
Suszenie	Temp. powietrza wlotowego	16	2,0	0,18
	Końcowa zawartość wilgoci w granulacie	19	2,3	0,15
Średnica oczek siatki		34	4,1	0,05

Istotny statystycznie wpływ na czas rozpadu tabletek miała średnica oczek siatki użytej do kalibrowania granulatu (efekt 4,1; $p=0,05$), natomiast znamienny wpływ ($0,1 \geq p > 0,05$) miał czas granulowania (efekt 3,4; $p=0,08$). Wpływ pozostałych

zmiennych operacyjnych procesu był nieistotny. Współczynnik determinacji modelu R^2 wyniósł 0,94.

Wyniki pomiarów twardości tabletek nie mają związku ze zmienną ilością uwolnionej substancji modelowej z tabletek. Tabletki o nieodpowiedniej jakości ze względu na parametr uwalniania miały twardość nieodbiegającą od tabletek wytworzonych w przebiegu pozostałych procesów (tab. 44).

Oszacowano wyniki analiz właściwości fizycznych granulatów. Granulaty wytworzone podczas doświadczenia czynnikowego charakteryzowały cząstki o zróżnicowanych rozmiarach. W celu wyodrębnienia czynników o znaczącym wpływie na wielkość cząstek, oceniono wyniki analizy sitowej (tab. 48).

Tab. 48. Wyniki analizy sitowej granulatów wytworzonych podczas badania procesu produkcji tabletek zawierających substancję M3

Całkowita masa podsitowa [%]						
Sito [mm]	1,250	0,800	0,500	0,315	0,160	0,100
Proces 1	99,7	99,2	79,5	62,5	48,8	35,5
Proces 2	76,1	42,7	28,9	21,3	11,9	3,2
Proces 3	77,6	34,8	19,1	12,4	7,0	2,9
Proces 4	99,6	98,8	63,3	39,7	25,7	17,7
Proces 5	78,9	48,5	32,7	25,0	18,2	8,7
Proces 6	99,6	84,9	66,3	45,0	18,3	0,3
Proces 7	99,7	99,2	74,3	55,3	41,7	29,3
Proces 8	29,5	4,1	0,3	0	0	0
Proces C1	100,0	95,4	72,8	55,3	19,8	5,4
Proces C2	99,8	92,3	68,5	55,0	35,0	9,0
Proces C3	99,9	93,3	70,6	57,2	35,4	9,0

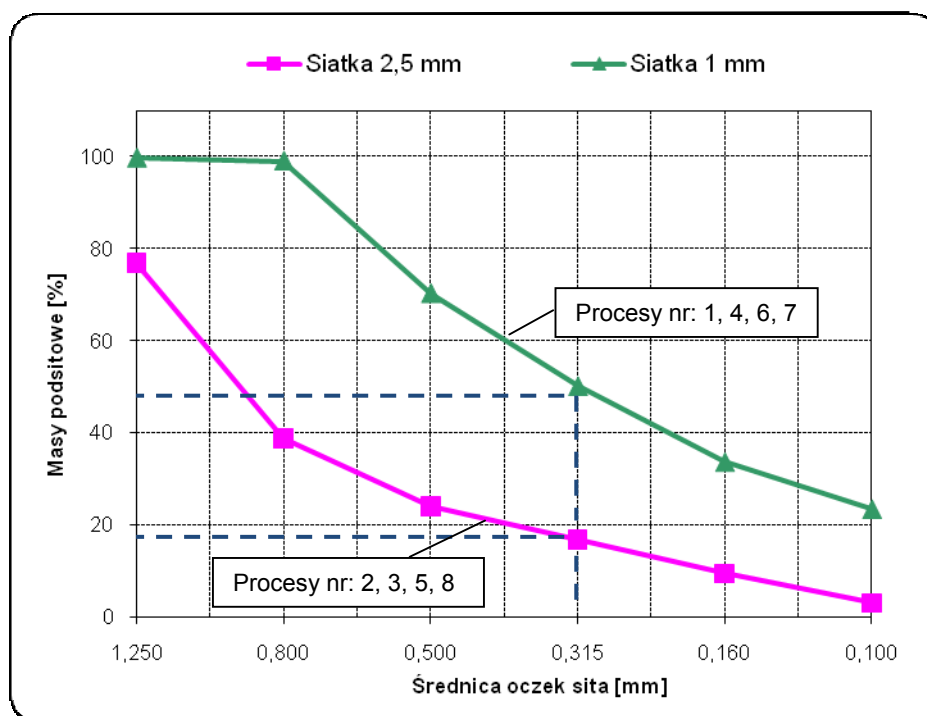
W tym celu wykreślono krzywe obrazujące rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych pod działaniem granicznych poziomów każdej zmiennej procesu. Przykładowo, rozkład wielkości cząstek granulatu kalibrowanego przez siatkę o średnicy oczek 1 mm zobrazowano na podstawie wyników analizy sitowej

granulatów z procesów nr 1, 4, 6 i 7 (tab. 17, ryc. 36). Rozkład wielkości cząstek granulatu przecieranego przez siatkę 2,5 mm przedstawiono przez oszacowanie wyników analizy sitowej granulatów z procesów nr 2, 3, 5 i 8. Następnie porównano przebieg krzywych, obrazujących efekt oddziaływania dolnego i górnego poziomu czynnika, z wykorzystaniem współczynnika podobieństwa f_2 (tab. 49) [39]. Założono, że mniejsza niż 50 wartość współczynnika f_2 wskazuje na występowanie istotnych różnic w rozmiarach cząstek granulatów.

Tab. 49. Współczynniki podobieństwa f_2 krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów wytworzonych pod wpływem dolnych i górnych poziomów czynników, w badaniu formulacji z substancją M3

Czynnik	Efekt: współczynnik podobieństwa krzywych rozkładu wielkości cząstek (f_2)
Ilość wody do zwilżenia proszków	47
Prędkość mieszadła głównego podczas granulowania	62
Prędkość mieszadła bocznego podczas granulowania	72
Czas granulowania	59
Temperatura powietrza suszącego	53
Zawartość wilgoci w granulacie (strata po suszeniu)	59
Rozmiar oczek siatki [mm]	21

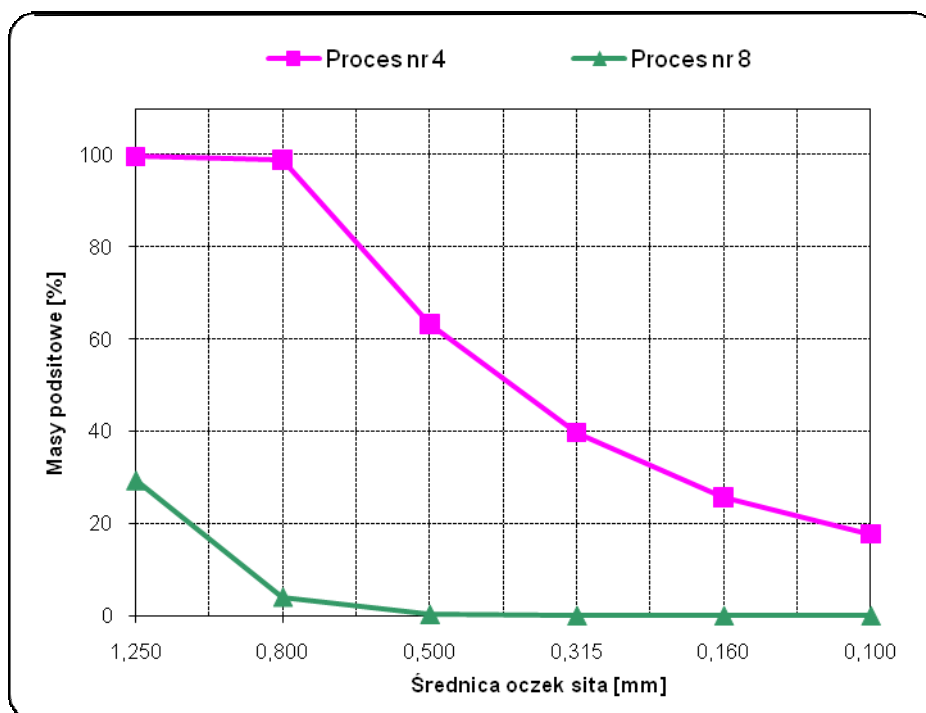
Najsilniejszy wpływ na zróżnicowanie wielkości cząstek granulatu miał rozmiar siatki zastosowanej do ujednoczenia wysuszonego granulatu ($f_2 = 21$). Przecieranie granulatu przez siatkę o wielkości oczek 1 mm prowadziło do uzyskania granulatu o znaczącym udziale drobnych cząstek, o czym świadczy około 50% cząstek mniejszych niż 0,315 mm (ryc. 36]. Natomiast zastosowanie siatki o średnicy oczek 2,5 mm miało odwrotny efekt, tj. ponad 80 % cząstek większych niż 0,315 mm (całkowita masa podsitowa < 20%). Zróżnicowanie wielkości cząstek granulatów przypisano także ilości wody użytej do zwilżenia mieszaniny proszków ($f_2=47$). Nie stwierdzono istotnego wpływu pozostałych czynników procesu na rozmiary cząstek granulatu.



Ryc. 36. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednoliconych przez siatkę o średnicy oczek 1 mm i 2,5 mm. Przerywaną linią zaznaczono całkowite masy granulatów przesianych przez sito 0,315 mm

Tabletki odznaczające się niedostateczną szybkością uwalniania substancji leczniczej zostały wykonane podczas procesów nr 4 i 8, w przebiegu których zastosowano górne poziomy ilości lepszczu, prędkości mieszadła głównego i czasu granulowania (tab. 50). W rezultacie, granulatory zawierały duże, silnie związane cząstki o regularnej, kulistej strukturze. Te duże, mocno zaglomerowane cząstki były rozdrabniane z zastosowaniem siatki o dużej średnicy oczek (proces nr 8) lub siatki o małej średnicy oczek (proces nr 4). Różnice w rozmiarze siatek użytych do kalibracji granulatów, spowodowały wystąpienie zróżnicowania w rozkładzie wielkości cząstek (ryc. 37). Granulatory uzyskane w przebiegu pozostałych procesów, w efekcie których powstały tabletki charakteryzujące się odpowiednim uwalnianiem substancji modelowej, były złożone z cząstek o rozmiarach pośrednich: drobniejszych od cząstek granulatów nr 8, a większych od cząstek granulatów nr 4 (tab. 48). Stąd, rozkład wielkości cząstek granulatów nie niesie jednoznacznej informacji, która mogłaby posłużyć do kontroli prawidłowości przebiegu procesu. Podobnie parametry charakteryzujące sypkosć granulatów, jak kąt usypu, współczynniki Hausnera i Carra, nie umożliwiają przewidzenia, czy proces zmierza do wytworzenia produktu nie spełniającego wymagań dotyczących uwalniania substancji leczniczej z tabletek (tab. 44). Wszystkie granulatory cechowały się odpowiednią sypkoscią

wyrażoną małymi kątami usypu ($\leq 35^\circ$), niewielkimi wartościami współczynnika Carra (≤ 17) czy współczynnika Hausnera ($\leq 1,20$).



Ryc. 37. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskanych w procesach nr 4 i 8, które doprowadziły do wytworzenia tabletek charakteryzujących się nieodpowiednim uwalnianiem substancji M3

Zestawienie powyższych danych wskazuje, że jako krytyczne należy uznać:

- ilość roztworu substancji wiążącej,
- prędkość mieszadła głównego podczas granulowania,
- czas granulowania.

Tabletki uzyskane z granulatu wytworzonego przy górnych poziomach ww. zmiennych może charakteryzować niedostateczne uwalnianie substancji modelowej. Pomimo istotnego statystycznie oddziaływania prędkości obrotowej mieszadła bocznego stosowanego do granulowania oraz zawartości wilgoci w granulacie na szybkość uwalniania substancji leczniczej z tabletek, uznano że bezwzględny efekt oddziaływania czynników nie ma praktycznego znaczenia, a mechanizm wpływu nie znajduje wystarczającego uzasadnienia merytorycznego. Stąd parametrom tym nie przypisano znaczenia krytycznego.

Tab. 50. Parametry operacyjne badane w doświadczeniu czynnikowym oraz odpowiedź procesu: ilość uwolnionej substancji modelowej z tabletek.

Proces [nr]	Zwilżanie	Granulowanie			Suszenie		Kalibracja	Uwalnianie [%]
	Ilość wody [g]	Prędkość mieszadła głównego [obr/min]	Prędkość mieszadła bocznego [obr/min]	Czas granulacji [min]	Temp. [°C]	Strata po suszeniu [%]	Rozmiar siatki [mm]	min 85%
	1	2	3	4	5	6	7	
1	200	150	500	5	60,0	2	1,0	96
2	350	150	500	1	35,0	2	2,5	100
3	200	450	500	1	60,0	1	2,5	112
4	350	450	500	5	35,0	1	1,0	42,5
5	200	150	3000	5	35,0	1	2,5	95
6	350	150	3000	1	60,0	1	1,0	101
7	200	450	3000	1	35,0	2	1,0	98
8	350	450	3000	5	60,0	2	2,5	27,5
C1	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75	101
C2	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75	98
C3	275	300	1750	3	47,5	1,5	1,75	101

W celu zapewnienia, że tabletki o wysokiej jakości będą wytwarzane w sposób powtarzalny, wyznaczono bezpieczne zakresy operacyjne parametrów krytycznych.

Podczas realizacji eksperymentu czynnikowego, około 875 g mieszaniny było zwilżane roztworem substancji wiążącej zawierającym 200 g, 275 g lub 350 g wody oczyszczonej. Iloraz masy proszków do masy wody wynosił odpowiednio: 4,4, 3,2 i 2,5. Zawężono rozdział ilości wody stosowanej do sporządzania lepiszcza, tak aby stosunek mas „mieszanina / woda” mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,5.

Zastosowano prędkość obrotową mieszadła głównego w zakresie od 350 do 450 obr./ min oraz czas granulowania od 1,5 min do 3,5 min. W celu sprawdzenia prawidłowości założeń, w skali laboratoryjnej wytworzono trzy serie granulatu, które oznaczono symbolami PQ (Process Qualification). W przypadku serii PQ1

i PQ3, parametry krytyczne ustawiono na poziomach będących granicami nowych zakresów operacyjnych, w sposób odzwierciedlający warunki najgorszego przypadku. Założeniem serii PQ2 było wytworzenie granulatu działaniem pośrednich poziomów czynników. Krytyczne zmienne ustawiono następująco.

Pierwsza seria kwalifikacyjna (s. PQ1); poziomy zmiennych odzwierciedlające warunki intensywnej aglomeracji:

- duża ilość wody do przygotowania roztworu substancji wiążącej (stosunek masy mieszaniny do masy wody wynoszący 2,9),
- duża prędkość obrotowa mieszadła głównego, wynosząca 450 obr./ min,
- długi czas granulowania, tj. 3,5 min.

Druga seria kwalifikacyjna (s. PQ2); poziomy zmiennych oddziałujące w sposób umiarkowany:

- pośrednia ilość wody (iloraz masy mieszaniny do masy wody wynoszący 3,2),
- prędkość mieszadła głównego wynosząca 400 obr./ min,
- granulacja trwająca przez 2,5 min.

Trzecia seria kwalifikacyjna (s. PQ3); poziomy czynników umożliwiające zbadanie łagodnych warunków granulowania:

- mała ilość wody do przygotowania roztworu lepszca (iloraz mas mieszaniny do wody wynoszący 3,5),
- prędkość mieszadła głównego 350 obr./ min,
- granulacja trwająca 1,5 min.

Wytworzone granulaty poddano analizie parametrów fizycznych, tj. gęstości nasypowej, gęstości po ubiciu, kąta usypu, rozkładu wielkości cząstek (tab. 51). Odmienne poziomy parametrów operacyjnych granulacji szybkoobrotowej były przyczyną zróżnicowania wielkości cząstek granulatów (ryc. 38). Granulat s. PQ1 wytworzony w warunkach intensywnej aglomeracji charakteryzował się licznym udziałem dużych cząstek. Oznaczono około 65 % cząstek o rozmiarach większych od 0,8 mm (całkowita masa podsitowa około 35 %). Wielkości cząstek granulatów s. PQ2 i PQ3 były zbliżone, niemniej granulat wytworzony w warunkach łagodnej aglomeracji (s. PQ3) zawierał najliczniejszą frakcję bardzo drobnych cząstek, tj. 25 % cząstek przesianych przez sito 0,100 mm. W granulatach s. PQ1 i PQ2 cząstki mniejsze niż 0,1 mm stanowiły, odpowiednio 2 % i 5 %.

Granulaty z substancją M3 s. PQ1, PQ2 i PQ3 zmieszano z granulem zawierającym substancję M4 oraz z substancjami pomocniczymi, zgodnie z recepturą preparatu (tab. 4). Mieszaniny tabletkowano z zastosowaniem sił zgniotu reprezentujących granice i środek zakresu operacyjnego, tj. 5 kN, 10 kN i 15 kN. Wszystkie procesy technologiczne doprowadziły do uzyskania tabletek o odpowiednich parametrach fizykochemicznych (tab. 52). Niemniej, zróżnicowanie rozmiarów cząstek granulatów miało wpływ na właściwości tabletek. Tabletki serii PQ1 wytworzone działaniem siły zgniotu 5 kN nie były wystarczająco odporne mechanicznie: cechowała je niska twardość, a w badaniu ścieralności trzy tabletki spośród dwudziestu rozpadły się na fragmenty. Zastosowanie wyższej siły zgniotu zwiększyło odporność mechaniczną tabletek. Rozrzut wyników pomiarów jednostkowych mas tabletek był zasadniczo podobny dla wszystkich serii. Właściwości tabletek serii PQ2 i PQ3 były odpowiednie w pełnym zakresie sił zgniotu zastosowanych do ich wytworzenia.

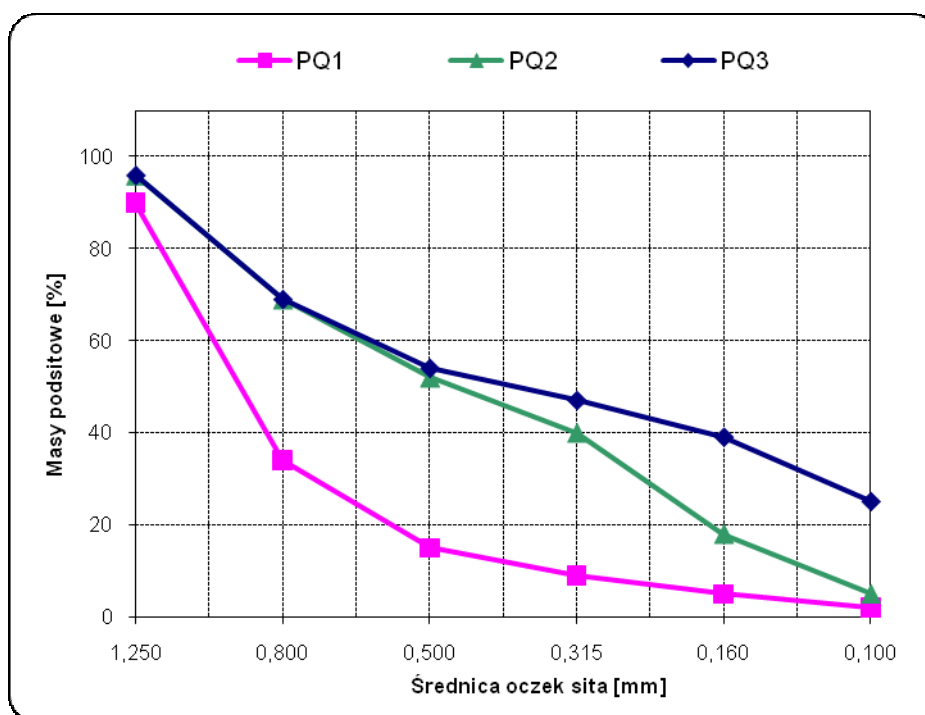
Tabletki zawierające granulaty o największych i najmniejszych rozmiarach, tj. odpowiednio s. PQ1 i PQ3, prasowane działaniem minimalnej i maksymalnej siły zgniotu, poddano badaniu szybkości uwalniania (ryc. 39, 40). Wyniki analizy wskazują na zasadnicze podobieństwo przebiegu krzywych uwalniania do preparatu referencyjnego. Odmienne parametry sporządzania granulatów z substancją M3 jak i różne siły prasowania nie miały istotnego wpływu na szybkość uwalniania substancji leczniczych z tabletek.

Tab. 51. Wyniki analiz granulatów s. PQ1, PQ2 oraz PQ3 zawierających substancję leczniczą M3

Proces [nr]	Gęstość nasykowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik		Kąt usypu [°]	Analiza sitowa: masy podsitowe [%]					
			Carra	Hausnera		1,250 mm	0,800 mm	0,500 mm	0,315 mm	0,160 mm	0,100 mm
PQ1	0,56	0,59	5	1,05	29	90	34	15	9	5	2
PQ2	0,55	0,60	8	1,09	29	96	69	52	40	18	5
PQ3	0,55	0,60	10	1,09	29	96	69	54	47	39	25

Tab. 52. Wyniki analiz tabletek

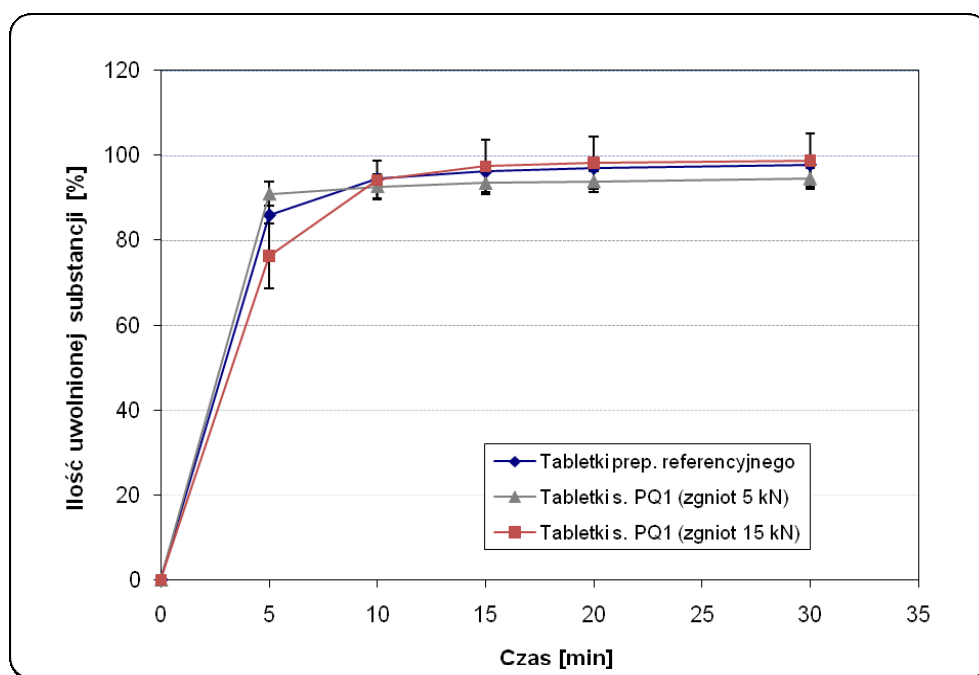
Seria	Siła zgniotu 5 kN				Siła zgniotu 10 kN				Siła zgniotu 15 kN			
	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min ÷ max [%]	Twardość [N] (średnia)	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]
PQ1	- 1,7 + 1,6	29	< 1	3/ 20	- 1,5 + 1,0	60	1	0,1	- 1,0 + 1,2	96	6	0
PQ2	- 1,2 + 0,8	37	< 1	0,20	- 0,7 + 0,8	75	1 ½	0	- 0,9 + 0,9	115	6	0
PQ3	- 1,3 + 0,7	52	< 1	0	- 0,6 + 0,7	84	1 ½	0	- 0,6 + 0,6	132	5 ½	0



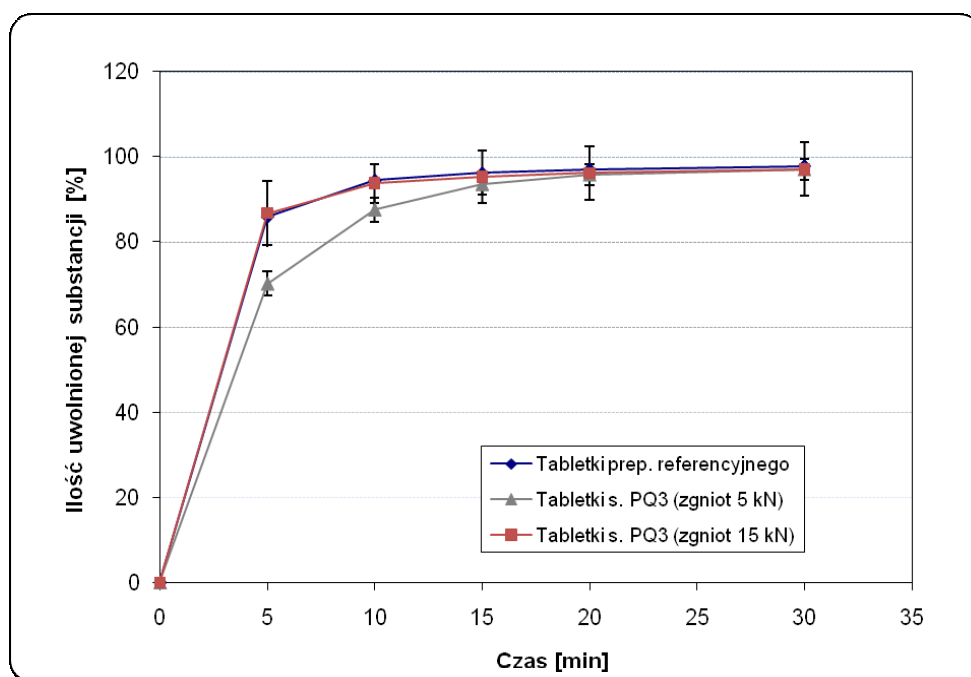
Ryc. 38. Rozkład wielkości cząstek granulatów s. PQ 1-3, zawierających substancję M3

Wytypowane zakresy operacyjne zmiennych procesu technologicznego umożliwiają wytwarzanie tabletek o odpowiedniej jakości w sposób powtarzalny. Ze względu na obniżoną podatność na kompresję mieszanin zawierających granulat z substancją M3 o dużych ziarnach, podczas tabletkowania w skali produkcyjnej zalecono stosować siły zgniotu w zakresie od 10 kN do 15 kN.

Proces technologiczny sprawdzono w skali produkcyjnej (część V).



Ryc. 39. Profile uwolnienia substancji M3 z preparatu referencyjnego oraz z tabletek zawierających granulat s. PQ1 (otrzymany w warunkach intensywnej aglomeracji), wytworzonych działaniem niskiej (5 kN) i wysokiej (15 kN) siły zgniotu



Ryc. 40. Profile uwolnienia substancji M3 z preparatu referencyjnego oraz z tabletek zawierających granulat s. PQ3 (otrzymany w warunkach łagodnej aglomeracji), wytworzonych działaniem niskiej (5 kN) i wysokiej (15 kN) siły zgniotu

3.2. Wyniki badania procesu sporządzania granulatu z substancją M4

Zrealizowano osiem procesów technologicznych wytwarzania tabletek, podczas których zbadano wpływ granulacji fluidalnej oraz kalibrowania na parametry jakościowe postaci leku. Wytworzono dwa granulaty z zastosowaniem temperatury powietrza wlotowego 40°C (A) i 50°C (B), a następnie każdy z nich poddano kalibracji z zastosowaniem sit o różnych średnicach oczek i przy różnych prędkościach rotora. Zmienne kalibracji badano zgodnie z założeniami pełnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych ustawionych na dwóch poziomach wartości, a temperatura suszenia granulatu odgrywała rolę zmiennej blokowej (tab. 19). Ujednolicone granulaty poddano analizie rozkładu wielkości cząstek, a następnie mieszało z granulem placebo zastępującym granulat z substancją M3, a także z substancjami pomocniczymi zgodnie z założeniami receptury postaci leku (tab. 4). Mieszanki poddano analizom parametrów fizycznych. Tabletki wytworzono z zastosowaniem sił zgniotu 5 kN oraz 15 kN, stanowiących granice szerokiego zakresu operacyjnego. Tabletki uzyskane przy dużej sile zgniotu, powodującej najbardziej intensywną aglomerację cząstek, poddano badaniu szybkości uwalniania. Wyniki eksperymentu przedstawiono w tabeli 53.

Żaden z badanych czynników operacyjnych procesu nie miał krytycznego wpływu na parametry jakościowe postaci leku. Procesy technologiczne miały przebieg zgodny z założeniami, bez niekorzystnych zjawisk, które mogłyby być określone jako efekt krytyczny.

Wszystkie tabletki charakteryzowały się niewielkimi rozrzutami wyników pomiarów masy. Największe odchylenia wyników jednostkowych od średniej arytmetycznej nie przekraczały 2%. Nie odnotowano przypadków wietrzowania, łamania się czy uszczerbień tabletek poddanych badaniu wytrzymałości mechanicznej na ścieranie. Tabletki wytworzone w ramach doświadczenia czynnikowego pod wpływem niskiej i wysokiej siły prasowania spełniały wymagania wyspecyfikowane dla parametru ścieralności.

Wszystkie tabletki charakteryzowała odpowiednia twardość. Jej wartość była zależna od zastosowanej siły zgniotu i mieściła się w granicach od 39 N do 45 N w przypadku prasowania proszków z siłą 5 kN lub od 89 N do 103 N w przypadku prasowania siłą zgniotu 15 kN.

Czas rozpadu tabletek był krótki, w granicach od ¼ min do 1½ min. Ilość uwolnionej substancji leczniczej z tabletek odpowiadała wymaganiom.

Zgodna z wymaganiami jakość tabletek pośrednio wynikała z właściwości granulatów. Temperatura powietrza wlotowego w zakresie od 40°C do 50°C w procesie granulacji fluidalnej oraz kalibrowanie przy użyciu sit o średnicach oczek 1 mm i 2 mm zapewniły uzyskanie granulatów odpowiedniej jakości. O dobrej sypkości granulatów świadczą wyniki pomiarów kąta usypu (od 32° do 34°), współczynnika Carra (11 – 13), czy współczynnika Hausnera (1,12 – 1,15).

W celu oceny wpływu parametrów procesu na uziarnienie granulatów (tab. 54), wyznaczono krzywe rozkładu wielkości cząstek, reprezentujące granulatory wytworzone działaniem czynnika ustawionego na danym poziomie. Przykładowo, siatka o średnicy oczek 1 mm była użyta do kalibracji granulatów w procesach A1, A3 oraz B1 i B3 (tab. 19). Obliczono mediany procentowych mas podsitowych oznaczonych w badaniu wspomnianych 4 granulatów. Na tej podstawie zobrazowano rozkład wielkości cząstek przesianych przez sito 1 mm. W ten sam sposób, na podstawie wyników analizy sitowej granulatów z procesów A2, A4, B2 i B4 zilustrowano rozmiary cząstek przesianych przez sito 2 mm. Porównywane rozkłady nie różnią się znacząco (ryc. 41). Podobnie, nie różnią się znacząco granulatory kalibrowane z zastosowaniem prędkości 200 obr./min (mediana wyników analizy sitowej granulatów A1, A2 i B1, B2) i granulatory ujednocicane przy prędkości 400 obr./min (mediana wyników analizy granulatów A3, A4 oraz B3, B4) – rycina 42. Stwierdzono podobieństwo rozkładów wielkości cząstek porównywanych granulatów.

Tab. 53. Wyniki doświadczenia czynnikowego granulacji fluidalnej i kalibracji w procesie sporządzania granulatu z substancją M4. Literą A oznaczono granulaty wytworzone przy temperaturze powietrza wlotowego 40°C, literą B granulaty uzyskane przy temperaturze 50°C

Proces [nr]	Granulat					Tabletki								
						Siła zgniotu 5 kN				Siła zgniotu 15 kN				
	Gęstość nasypowa [g/ml]	Gęstość po ubiciu [g/ml]	Współczynnik Carra	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]	Jednolitość masy: min – max [%]	Twardość średnia [N]	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Jednolitość masy: min – max [%]	Twardość średnia [N]	Czas rozpadu [min]	Ścieralność [%]	Uwalnianie po 15min analizy [%]
A1	0,44	0,50	11	1,12	34	- 0,9 + 0,8	40	¼	0,21	- 0,6 + 0,8	90	1	0	106
A2	0,42	0,47	12	1,14	32	- 0,6 + 0,9	41	¼	0,19	- 1,1 + 1,4	103	1 ¼	0	102
A3	0,44	0,51	13	1,15	34	- 0,5 + 0,7	39	¼	0,28	- 1,0 + 1,0	89	1 ½	0	101
A4	0,46	0,53	13	1,15	33	- 0,9 + 0,7	42	¼	0,20	- 1,9 + 0,8	92	1 ½	0	102
B1	0,43	0,49	11	1,12	33	- 1,0 + 1,2	41	¼	0,36	- 1,1 + 1,4	92	1 ¼	0	106
B2	0,41	0,47	12	1,14	33	- 1,6 + 1,5	44	¼	0,24	- 1,0 + 1,4	95	1 ½	0	101
B3	0,47	0,54	12	1,14	33	- 1,7 + 1,7	43	¼	0,26	- 0,8 + 0,6	103	1 ½	0	100
B4	0,42	0,48	13	1,15	33	- 1,3 + 1,6	45	¼	0,31	- 1,7 + 1,5	95	1 ¼	0	103

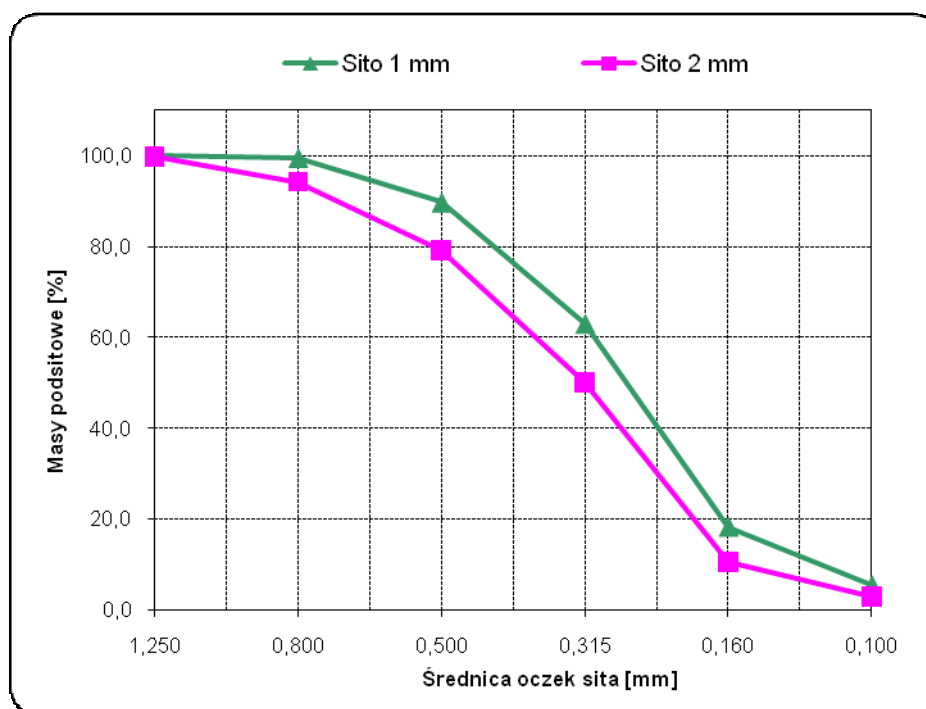
Doświadczenia zrealizowane z użyciem urządzeń produkcyjnych, granulatoro-suszarki fluidalnej i kalibratora wskazują, że żaden z czynników objętych eksperymentem, w zbadanym zakresie operacyjnym nie prowadzi do wystąpienia krytycznej wady produktu. Wobec powyższego do produkcji tabletek wytypowano następujące zakresy operacyjne:

- temperatura powietrza wlotowego podczas granulowania, od 40 °C do 50 °C,
- średnica oczek siatki użytej do kalibrowania, od 1 mm do 2 mm,
- prędkość kalibrowania, od 200 obr./min do 400 obr./min,
- siła zgniotu podczas tabletkowania, od 5 kN do 15 kN.

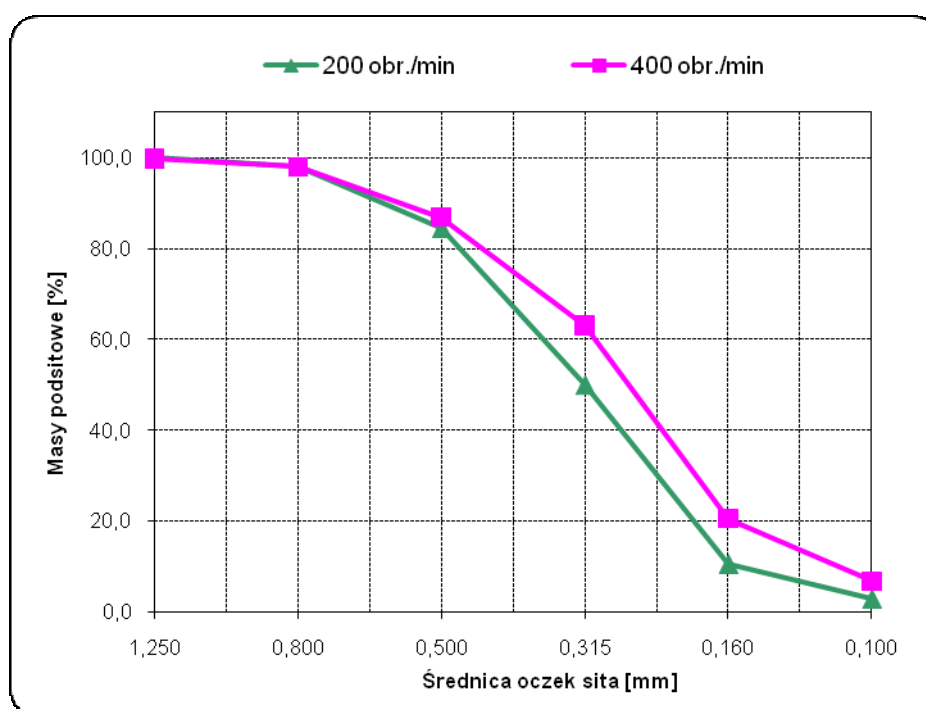
Przebieg produkcji doświadczalnej tabletek zawierających dwie substancje, M3 i M4 opisano w rozdziale V.

Tab. 54. Wyniki analizy sitowej granulatów wytworzonych podczas badania procesu sporządzania granulatu z substancją M4

Całkowita masa podsitowa [%]								
Sito [mm]	1,000	0,800	0,500	0,315	0,200	0,160	0,125	0,080
Proces A1	97,4	94,5	86,1	76,9	54,6	45,4	22,1	4,3
Proces A2	76,9	68,6	51,2	29,2	7,8	5,0	1,3	0,3
Proces A3	100,0	99,9	96,0	86,1	60,1	50,4	23,4	5,0
Proces A4	99,9	99,7	71,1	45,7	17,6	12,9	5,0	1,2
Proces B1	99,9	99,8	98,1	93,3	75,7	67,9	37,1	11,0
Proces B2	100,0	99,9	85,9	56,7	28,3	22,6	11,0	3,5
Proces B3	85,7	80,6	70,0	56,1	31,9	24,5	10,2	2,0
Proces B4	78,4	71,1	57,6	41,8	20,8	15,9	7,9	3,0



Ryc. 41. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednocnionych przez sita o średnicy oczek 1 mm i 2 mm



Ryc. 42. Rozkład wielkości cząstek granulatów kalibrowanych przy prędkościach rotora 200 obr./min i 400 obr./min

V Kwalifikacja procesu w skali produkcyjnej

1. Sporządzanie tabletek zawierających substancję modelową M1 i kopowidon jako substancję wiążącą

Zgodnie z wymaganiami organizacji FDA, przy opracowaniu wniosku rejestracyjnego należy uwzględnić m.in. opis badania wpływu twardości tabletek na szybkość uwalniania substancji leczniczej z postaci leku [52]. Z tego powodu, planując przebieg procesów technologicznych wzięto pod uwagę czynniki o istotnym wpływie na twardość tabletek i czas ich rozpadu.

W celu sprawdzenia wiarygodności postępowania badawczego, w ramach kwalifikacji procesu wytworzono dwie serie doświadczalne tabletek z zastosowaniem granicznych parametrów operacyjnych granulacji i suszenia. Serie te, każda w wielkości 130 000 tabletek, wytworzono w skali produkcyjnej i oznaczono symbolami PQ1 oraz PQ2 (ang. *Process Qualification*).

Założono sporządzenie tabletek w warunkach sprzyjających wystąpieniu:

- dłuższego czasu rozpadu i niższej twardości (seria PQ1),
- krótszego czasu rozpadu i wyższej twardości (seria PQ2).

W związku z tym sprawdzono dwa postępowania. W przypadku wytwarzania granulatu serii PQ1 zastosowano:

- dużą ilość wody do zwilżenia mieszaniny proszków, tj. 6,2 kg
- małą prędkość mieszadła głównego podczas granulowania, tj. 108 obr./ min (pozycja I w skali dwustopniowej),
- niską temperaturę powietrza suszącego, wynoszącą 35°C.

Do sporządzenia granulatu serii PQ2 zastosowano:

- małą ilość wody do granulowania, tj. 4,7 kg
- dużą prędkość mieszadła głównego w trakcie granulowania, tj. 216 obr./ min (pozycja II),
- wysoką temperaturę powietrza suszącego, 50°C.

Granulaty serii PQ1 i PQ2 były tabletkowane z zastosowaniem minimalnej (35 kN) i maksymalnej (45 kN) siły zgniotu z uwzględnieniem granicznych prędkości obrotowych głowicy tabletkarki, tj. 35 obr./min i 45 obr./min. W tabeli 55 zestawiono wybrane dane dotyczące ww. procesów.

Tab. 55. Parametry operacyjne analizowane podczas kwalifikacji procesu produkcyjnego tabletek (formulacja z kopowidonem).

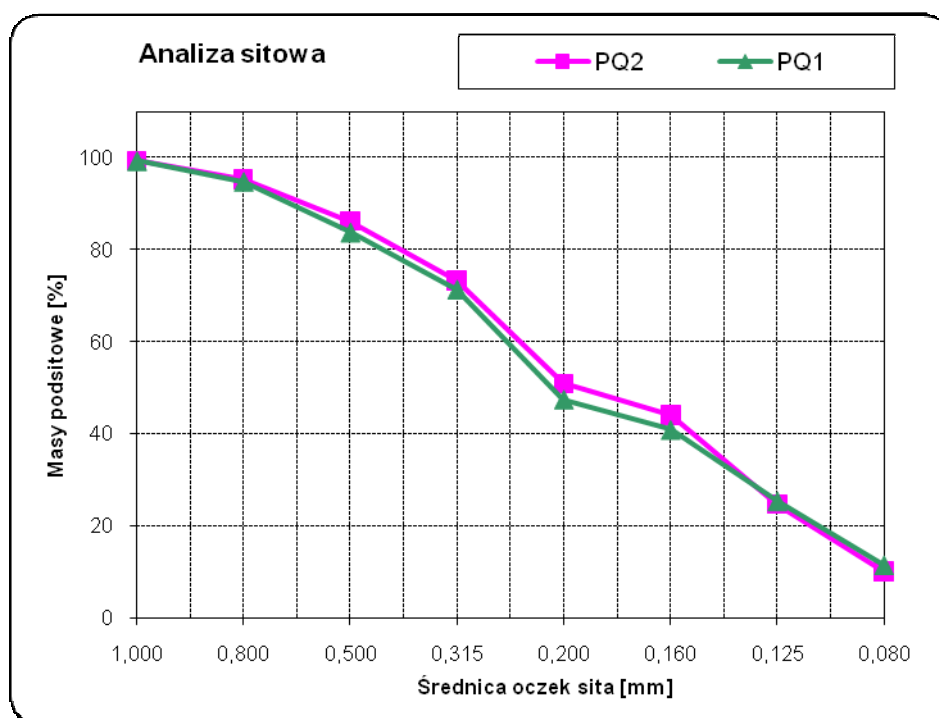
Parametr procesu	Seria PQ 1	Seria PQ 2
Granulator szybkoobrotowy (Fielder PMA 400)		
Prędkość mieszadła głównego	108 obr/min	216 obr/min
Ilość wody	6,2 kg	4,7 kg
Suszarka fluidalna (Glatt WSG CD 200)		
Temperatura powietrza	35 °C	50 °C
Tabletkarka rotacyjna (Korsch XL 400)		
Prędkość głowicy (max)	45 obr/min	45 obr/min
Siła zgniotu (min)	35 kN	35 kN
Prędkość głowicy (min)	35 obr/min	35 obr/min
Siła zgniotu (max)	45 kN	45 kN

Wyniki analiz parametrów fizycznych granulatów oraz tabletek przedstawiono w tabeli 56 oraz na rycinach 43, 44.

Tab. 56. Wyniki analiz mieszanin oraz tabletek wytworzonych podczas produkcji serii PQ1 i PQ2.

Parametr	Seria PQ 1	Seria PQ 2
Granulat		
Gęstość nasypowa [g/ml]	0,61	0,61
Gęstość po ubiciu [g/ml]	0,69	0,68
Współczynnik Carra	12	10
Współczynnik Hausnera	1,14	1,11
Kąt usypu [°]	33	31
Sito [mm]	Masy podsitowe [%]	
1,000	99,3	99,3
0,800	94,8	95,2
0,500	83,8	86,2
0,315	71,4	73,2
0,200	47,5	50,9
0,160	40,9	44,1
0,125	25,4	24,7
0,080	11,5	10,1
Tabletki prasowane siłą zgniotu 35 kN		
Jednolitość masy: min / max [%]	- 1,0 / + 1,3	- 0,7 / + 0,9
Twardość: min ÷ max [N]	180	167
Czas rozpadu [min]	5	4 ½
Ścieralność [%]	0,1	0,1
Tabletki prasowane siłą zgniotu 45 kN		
Jednolitość masy: min / max [%]	- 0,9 / + 1,2	- 0,9 / + 0,9
Twardość, średnia [N]	167	138
Czas rozpadu [min]	4 ½	5
Ścieralność [%]	0,1	0,1

Granulaty s. PQ1 i PQ2 miały podobne właściwości (tab. 56). Świadczą o tym m. in. zbliżone rozmiary cząstek, na co wskazuje podobny przebieg krzywych obrazujących procentowe masy podsitowe (ryc. 43). Wartość współczynnika podobieństwa f_2 wynosi 88. Obydwa granulaty charakteryzują się dobrą sypkością wyrażoną kątami usypu $<33^\circ$, jak i wartościami współczynników Carra <12 i Hausnera <1.14 .



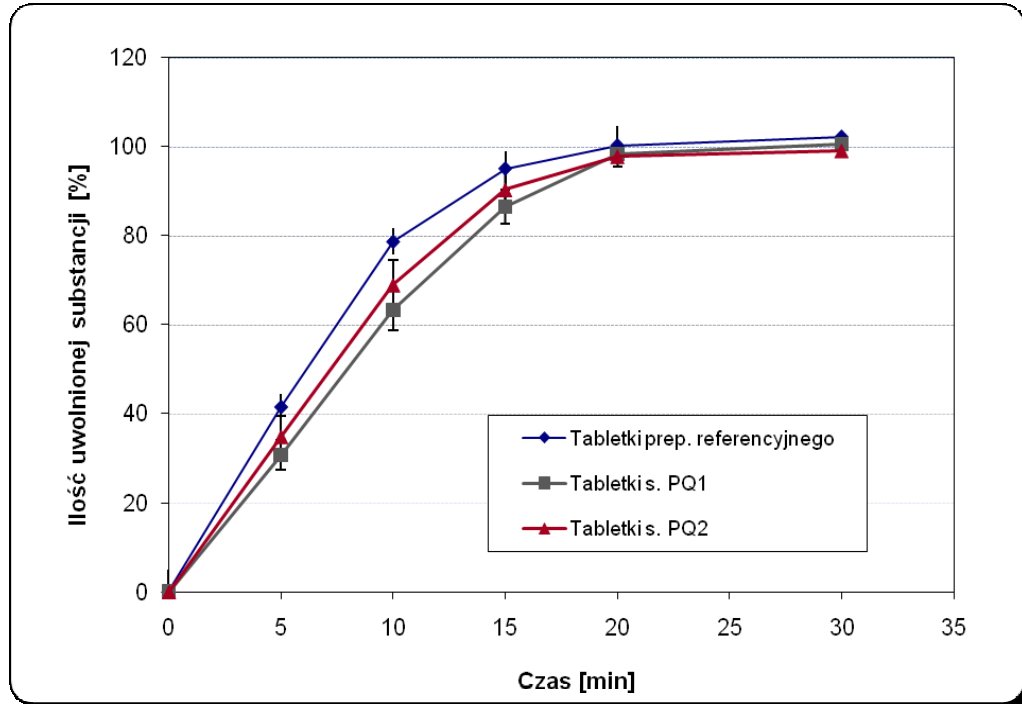
Ryc. 43. Porównanie krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów serii PQ1 i PQ2 ($f_2=88$)

Tabletki wytworzone z ww. granulatów charakteryzowały się dobrymi właściwościami fizycznymi. Parametry tabletek, tj. twardość powyżej 100 N i ubytek masy w badaniu ścieralności poniżej 0,1% wskazują na znaczną odporność tabletek na uszkodzenia pod wpływem czynników mechanicznych.

Tabletki serii PQ1 prasowane działaniem niskiej siły zgniotu oraz tabletki serii PQ2 prasowane działaniem wysokiej siły zgniotu, zostały poddane badaniu szybkości uwalniania w wodzie, tj. w środowisku zalecanym przez FDA do kontroli jakości rozpatrywanego produktu [38], co ma związek z właściwościami biofarmaceutycznymi preparatu [68]. Po 15 min badania każdego produktu oznaczono więcej niż 85 % substancji M1 (ryc. 44). Na tej podstawie stwierdzono zbieżność profili uwalniania leku odtwórczego w porównaniu do preparatu referencyjnego. Różnice w wartościach parametrów operacyjnych zastosowanych do

wytworzenia tabletek serii PQ1 i PQ2 nie miały wpływu na szybkość uwalniania substancji leczniczej. Żaden z badanych parametrów operacyjnych procesu nie miał krytycznego wpływu na produkt.

Potwierdzono, że opracowany proces technologiczny w sposób powtarzalny prowadzi do wytworzenia tabletek odpowiedniej jakości.



Ryc. 44. Profile uwalniania substancji M1 z tabletek wytworzonych podczas kwalifikacji procesu (s. PQ1 i PQ2) oraz z preparatu referencyjnego

2. Sporządzanie tabletek zawierających substancję M2

W skali produkcyjnej wytworzono dwie serie tabletek, 134 000 szt. każda, w następujących warunkach:

- do zwilżenia mieszaniny proszków zastosowano lepiszcze w ilości odpowiadającej środkowemu poziomowi zmiennej w doświadczeniu czynnikowym, wynoszącej 270 g (tab. 14),
- podczas granulowania prowadzonego w urządzeniu *Fielder PMA300*, mieszadło główne poruszało się z prędkością 216 obr./min, co odpowiadało centralnemu poziomowi czynnika w badaniu laboratoryjnym, tj. 350 obr./min (tab. 14),
- granulaty wyrabiano maksymalnie długo, tj. przez 8 min.

Granulaty zmieszano z substancjami pomocniczymi. Mieszaniny prasowano w tabletki z zastosowaniem tabletkarki Korsch 300/43. Wyniki analiz mieszanin i tabletek zestawiono w tabeli 57.

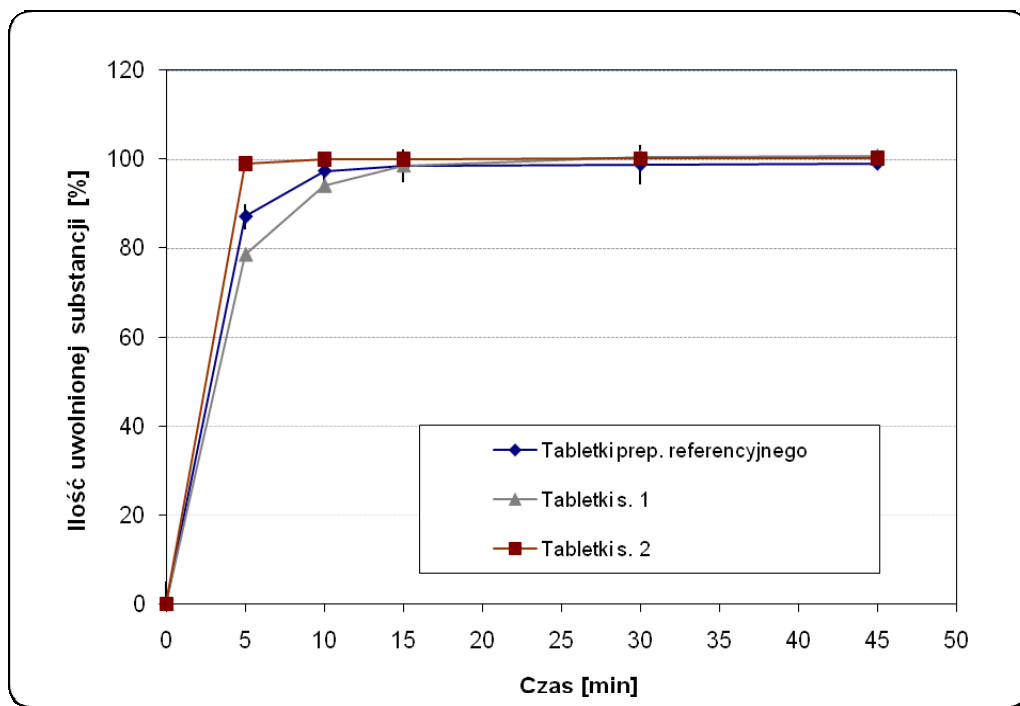
Wytypowane zakresy operacyjne parametrów granulowania umożliwiły wytworzenie mieszanin do tabletkowania o dobrej sypkości, co wyrażają małe wartości współczynników Carra (max. 9) i Hausnera (max. 1,1). Tabletki charakteryzowały się odpornością na uszkodzenia mechaniczne, o czym świadczy twardość powyżej 50 N i małe ubytki masy w badaniu ścieralności, tj. max. 0,1%. Podczas tabletkowania nie wystąpiły niekorzystne zjawiska, jak wysokie siły tarcia między poruszającymi się elementami urządzeń, czy przyklejanie się granulatu do gładzi stempli.

Tabletki poddano badaniu szybkości uwalniania substancji M2 w środowisku 0,1 N HCl. Wyniki oznaczeń wskazują na podobną charakterystykę krzywych uwalniania do preparatu referencyjnego (ryc. 45).

Doświadczenia zrealizowane w skali produkcyjnej potwierdziły odtwarzalność procesu technologicznego opracowanego w skali laboratoryjnej.

Tab. 57. Wyniki analiz mieszanin oraz tabletek z substancją M2, wytworzonych podczas produkcji pilotażowych

Parametr	Seria 1	Seria 2
Granulat		
Gęstość nasypowa [g/ml]	0,51	0,53
Gęstość po ubiciu [g/ml]	0,56	0,57
Współczynnik Carra	9	7
Współczynnik Hausnera	1,10	1,08
Sito [mm]	Masy podsitowe [%]	
1,250	100	100
0,800	94	97
0,630	87	92
0,500	79	88
0,400	70	85
0,320	61	83
0,125	15	53
Tabletki		
Jednolitość masy: min / max [%]	- 1,2 / + 1,4	- 1,0 / + 1,2
Twardość, średnia [N]	54	59
Czas rozpadu [min]	2 ½	1 ½
Ścieralność [%]	0	0,1



Ryc. 45. Profile uwalniania substancji M2 z tabletek wytworzonych podczas produkcji pilotażowych i z tabletek preparatu referencyjnego

3. Sporządzanie tabletek zawierających dwie substancje modelowe M3 i M4

W celu sprawdzenia prawidłowości postępowania badawczego, zgodnie z wymaganiami rejestracyjnymi rynku USA, wyprodukowano jedną serię 140 000 tabletek preparatu dwuskładnikowego z substancjami modelowymi M3 i M4.

Granulat z substancją M4 (skład w tab. 4) wytworzono w ilości 50 kg z użyciem granulatora fluidalnego *Glatt WSG CD 120* (pkt. 2.2.2). Proces granulacji prowadzono z zastosowaniem powietrza wlotowego o temperaturze 40°C. Po zakończeniu dozowania roztworu zawierającego substancję modelową oraz substancję wiążącą, granulat suszono przy temperaturze 50°C do uzyskania straty po suszeniu w zakresie 1–2 %. Wysuszony granulat ujednolicono w kalibratorze *Glatt TGC 220* z sitem o średnicy oczek 1 mm przy prędkości rotora 250 obr./min.

Granulat zawierający substancję M3 (tab. 4) wytworzono techniką szybko-obrotową (punkt 2.2.1) w urządzeniu *Fielder PMA 300*. Zastosowano następujące poziomy parametrów operacyjnych o krytycznym znaczeniu:

- pośrednia ilość wody do przygotowania roztworu lepiszcza (iloraz mas mieszaniny do wody wynoszący 3,2),
- mała prędkość mieszadła głównego, tj. odpowiadająca prędkości 350 obr./min mieszadła głównego granulatora laboratoryjnego,
- długi czas granulacji wynoszący 4 min.

Granulaty zmieszano z dodatkowymi substancjami pomocniczymi i tabletkowano działaniem siły zgniotu 9,5 kN, przy prędkości głowicy 40 obr./min. Parametry fizykochemiczne granulatów oraz mieszaniny przedstawiono w tabeli 58. Granulaty zawierające substancje M3 i M4 charakteryzowały się podobną gęstością nasypową (odpowiednio 0,60 g/ml i 0,62 g/ml) i zbliżoną gęstością po ubiciu (odpowiednio 0,74 g/ml i 0,69 g/ml). Mieszanina końcowa zawierała dodatek substancji pomocniczych o małej gęstości nasypowej (około 0,3 – 0,4 g/ml). Z tego powodu charakteryzowała się mniejszą gęstością nasypową i gęstością po ubiciu od granulatów. Mieszanina ta odznaczała się dobrą sypkością wyrażoną wartościami współczynników Carra (17) i Hausnera (1,20), a także małym kątem usypu (35°).

Tab. 58. Wyniki analiz mieszanin zawierających substancje modelowe M4 i M3, wytworzonych podczas produkcji serii pilotażowej

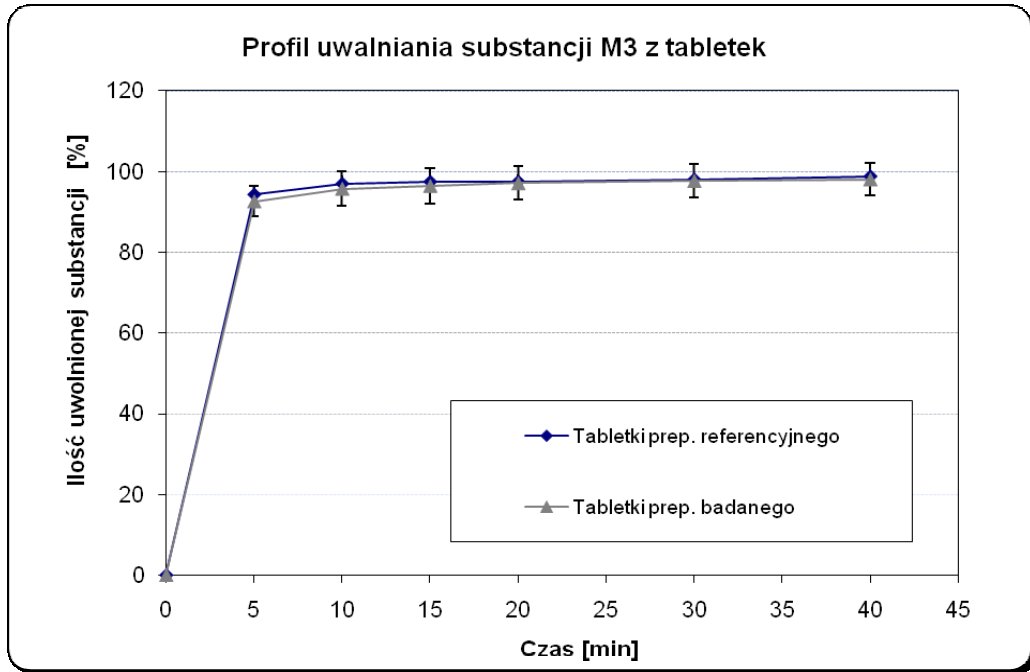
Substancja modelowa	M3	M4
Parametr		
Granulat		
Gęstość nasypowa [g/ml]	0,60	0,62
Gęstość po ubiciu [g/ml]	0,69	0,74
Współczynnik Carra	14	16
Współczynnik Hausnera	1,16	1,20
Sito [mm]	Masy podsitowe [%]	
1,250	100	100
0,800	78	99
0,500	61	82
0,315	43	70
0,160	18	42
0,100	7	25
Mieszanina końcowa		
Gęstość nasypowa [g/ml]	0,56	
Gęstość po ubiciu [g/ml]	0,66	
Współczynnik Carra	17	
Współczynnik Hausnera	1,20	
Kąt usypu [°]	35	

Jednolita masa tabletek (masy pojedynczych tabletek nie odbiegały od średniej masy więcej niż o 1,4 %), wysoka twardość (średnio 85 N), mały ubytek masy w badaniu ścieralności (0,1%) i krótki czas rozpadu (3 min) wskazują na odpowiednią jakość produktu (tab. 59).

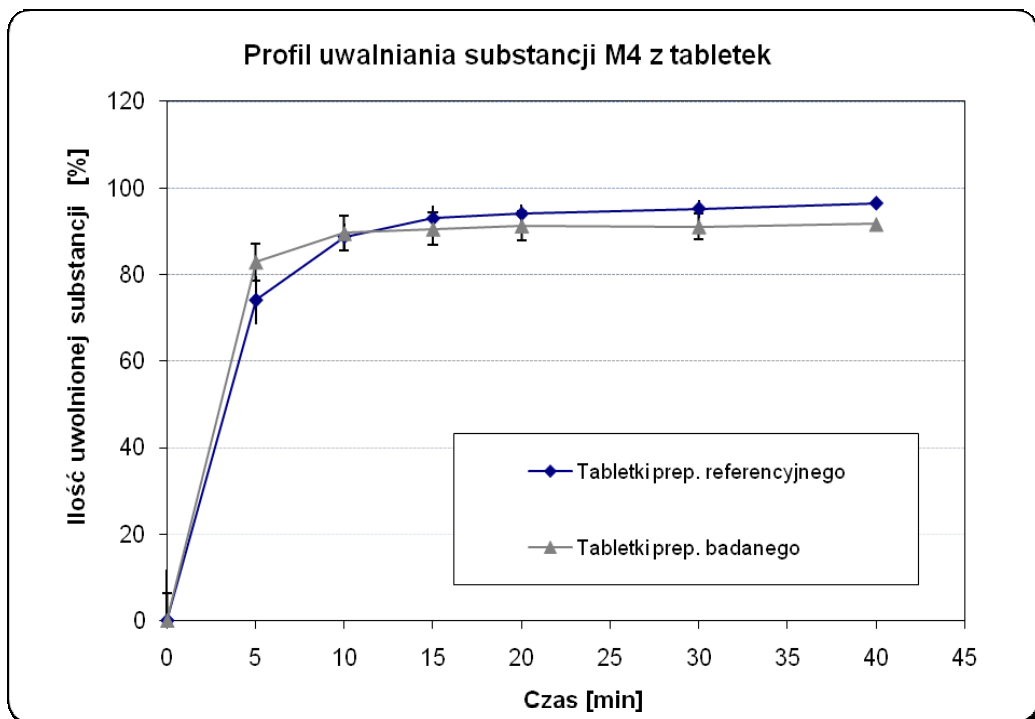
Tab. 59. Wyniki analiz tabletek zawierających substancje modelowe M3 i M4, wytworzonych podczas produkcji serii pilotażowej

Tabletki		
Jednolitość masy: min / max [%]	- 1,4 / + 1,0	
Twardość, średnia [N]	85	
Czas rozpadu [min]	3	
Ścieralność [%]	0,1	
<u>Jednolitość zawartości</u>	Substancja M3	Substancja M4
Średnia zawartość [%]	99	100
Min [%]	92	94
Max [%]	107	105
RSD [%]	4.0	2.3

Zbadano szybkość uwalniania substancji M3 i M4 z postaci leku i uzyskane wyniki porównano do parametrów preparatu referencyjnego (ryc. 46, 47). W obydwu przypadkach, po 15 min analizy oznaczono więcej niż 85 % substancji M3 oraz M4. Na tej podstawie stwierdzono zasadnicze podobieństwo przebiegu porównywanych krzywych uwalniania.



Ryc. 46. Profile uwalniania substancji M3 z tabletek wytworzonych podczas produkcji doświadczalnej (preparat badany) i z tabletek preparatu referencyjnego



Ryc. 47. Profile uwalniania substancji M4 z tabletek wytworzonych podczas produkcji doświadczalnej (preparat badany) i z tabletek preparatu referencyjnego

VI Omówienie wyników i dyskusja

Zgodnie z założeniami idei Technologii Analizy Procesu, system zapewnienia jakości produktów leczniczych tworzony jest na podstawie analizy ryzyka, której poddawane są czynniki procesu technologicznego [40, 43, 62, 63]. W tym celu dokonuje się wyboru parametrów krytycznych, których zmienność w ograniczonym zakresie operacyjnym w sposób bezpośredni i znaczący wpływa na krytyczne atrybuty jakości postaci leku, tj. CQA [40, 61, 106]. W dalszej kolejności należy wyjaśnić mechanizm oddziaływania krytycznych zmiennych i określić uwarunkowania prowadzące do wystąpienia wady produktu. Następnie prowadzone są działania zmierzające do ograniczenia ryzyka, które polegają na projektowaniu bezpiecznych zakresów operacyjnych oraz kontroli przebiegu procesu technologicznego [62].

Zgodnie z wytycznymi FDA i ICH, do analizy procesów zastosowano metodykę ortogonalnych planów czynnikowych [40, 61]. W celu wyłonienia zmiennych o krytycznym wpływie na odpowiedź procesu, poszczególnym czynnikom przypisano dwa poziomy reprezentujące granice zakresów operacyjnych. Badano wpływ procesów technologicznych prowadzonych zgodnie z matrycą doświadczenia, tj. w warunkach oddziaływania różnych kombinacji granicznych poziomów czynników, na jakość postaci leku. Założono, że o krytycznym oddziaływaniu procesu technologicznego świadczyć będzie parametr CQA o wartości odbiegającej od kryterium akceptacji [40, 61, 106]. Dokonano wyboru krytycznych zmiennych na podstawie porównania efektów działania czynników, wyrażonych wartościami bezwzględnymi oraz w mierze standardowej.

Spśród wielu typów planów czynnikowych umożliwiających badanie różnej ilości zmiennych występujących na różnej ilości poziomów, istotnym jest dobór planu który spełniałby cel stawiany badaniu. Przeprowadzone doświadczenia miały na celu wyłonienie zmiennych o krytycznym wpływie na jakość produktu leczniczego. W analizie procesów wytwarzania tabletek z substancjami M1 i M3 posłużono się planem eliminacyjnym Placketta-Burmana, który umożliwia zbadanie wpływu licznych zmiennych o dwóch poziomach wartości w ramach minimalnej ilości doświadczeń [94]. Podczas każdego procesu technologicznego badano jednocześnie 7 lub 11 zmiennych niezależnych. Pomimo, że właściwości tabletek były wypadkową wpływu wszystkich zmiennych, metodyka planu Placketta-Burmana umożliwiła wybranie parametrów operacyjnych o krytycznym

oddziaływaniu na jakość leku. Ten sam plan eliminacyjny został wykorzystany przez Badawy'ego do badania wpływu czynników procesu granulacji laktozy na parametry aglomeratów, a następnie tabletek [7]. Do zbadania 7 zmiennych niezależnych zastosował on plan Placketta-Burmana złożony z 8 układów, bez powtórzeń czy dodatkowych układów ze zmiennymi na poziomie centralnym. W badaniu procesu wytwarzania tabletek z substancją leczniczą M2 zastosowano frakcyjny plan czynnikowy dla trzech zmiennych o trzech poziomach wartości. Metodyka ta umożliwiła badanie zależności między zmiennymi oraz oszacowanie wpływu czynników procesu na parametry leku w oparciu o model uwzględniający oddziaływania liniowe oraz nieliniowe, opisane wielomianem drugiego stopnia. Analizę parametrów operacyjnych kalibracji granulatu w procesie wytwarzania tabletek z substancją M4 przeprowadzono z zastosowaniem pełnego planu czynnikowego dla dwóch czynników o dwóch poziomach wartości każdy. Dodatkowo, jako zmienną blokową wprowadzono parametr procesu suszenia, tj. temperaturę powietrza wlotowego. Metodyka ta umożliwiła weryfikację krytyczności wpływu zmiennych niezależnych na jakość produktu, dodatkowo stwarzając możliwość oceny interakcji między badanymi zmiennymi. Ze względu na występowanie dwóch poziomów czynników, do oszacowania zależności między wpływem zmiennej, a odpowiedzią procesu posłużono się modelem liniowym.

Wobec spełnienia założenia o przyporządkowaniu dolnemu i górnemu poziomowi zmiennych wartości odpowiadających dolnej i górnej granicy zakresów operacyjnych, każdy z zastosowanych planów czynnikowych umożliwia dokonanie wyboru zmiennych krytycznych. Różnica dotyczy ilości testowanych parametrów, a w przypadku stosowania planów o trzech lub większej liczbie poziomów czynników, także możliwości uzyskania dodatkowych informacji o obserwowanych zjawiskach.

W oparciu o przedstawione powyżej założenia metodyczne wyłoniono parametry operacyjne o krytycznym wpływie na jakość tabletek. Trafność oceny potwierdził pozytywny wynik produkcji doświadczalnych (rozdz. V).

Analizując procesy wytwarzania tabletek zawierających łatwo rozpuszczalne substancje M1 i M3 oraz trudno rozpuszczalne substancje M2 i M4, stwierdzono krytyczne oddziaływanie parametrów operacyjnych na jakość postaci leku. W przypadku tabletek zawierających substancje M1, M2 i M3, nieodpowiednie właściwości tabletek przypisano wpływowi procesu granulacji szybkoobrotowej. Rangę parametrów krytycznych przyporządkowano ilości roztworu lepiszcza stosowanego do zwilżenia mieszaniny proszków, prędkości mieszadła głównego

w trakcie granulowania i czasowi trwania granulacji. Natomiast analiza procesu wytwarzania granulatu zawierającego substancję M4 nie wykazała krytycznego oddziaływania parametrów operacyjnych.

W przypadku tabletek zawierających substancję M1 wytwarzanych z użyciem HPMC jako substancji wiążącej, parametry operacyjne granulacji szybkoobrotowej w sposób krytyczny wpływały na wytrzymałość mechaniczną tabletek. Czynnikiem procesu o najsilniejszym wpływie na jakość postaci leku okazały się ilość lepiszcza, prędkość obrotów mieszadła głównego podczas granulowania oraz czas granulacji (tab. 25, ryc. 13). Stwierdzono, że tabletki o niedostatecznej odporności na ścieranie zostały wytworzone z granulatów o zróżnicowanej wielkości cząstek (tab. 26, ryc. 14-18). Stosowanie małej ilości wody prowadziło do nierównomiernego zwilżenia mieszaniny proszków. Aglomeraty formowane były z cząstek, które zostały odpowiednio zwilżone. Cząstki niewystarczająco zwilżone nie uległy aglomeracji, lub zostały zaglomerowane w niewielkim stopniu, tworząc najdrobniejsze frakcje granulatu. Stosowanie wysokiej prędkości obrotowej mieszadła głównego wpływało na poprawę dystrybucji lepiszcza w mieszaninie, ujednoczenie rozmiarów aglomeratów i zwiększenie ich podatności na prasowanie w tabletki. Podobne oddziaływanie, jakkolwiek mniej wyraźnie zaznaczone, przypisano czasowi trwania granulacji. Obecność w mieszaninie większej ilości substancji wiążącej, jak i stosowanie mieszadła bocznego podczas granulowania, wpływały znamienne ($0,1 < p < 0,05$) na wytrzymałość mechaniczną tabletek. Większy udział substancji wiążącej mógł prowadzić do zwiększenia sił spajających proszki pod wpływem kompresji w tabletki. Stosowanie mieszadła bocznego podczas granulacji mogło wspomagać proces rozproszenia wody w masie proszkowej i w ten sposób korzystnie wpływać na ujednoczenie wielkości cząstek, a także przyczynić się do ograniczenia rozmiarów aglomeratów przez wywieranie sił kruszących. Obydwa mechanizmy sprzyjają zwiększeniu odporności mechanicznej tabletek [53]. Mackaplow [87] w badaniach dotyczących procesu granulacji szybkoobrotowej wskazał wpływ ilości lepiszcza na wielkość cząstek suchego granulatu wykonanego z łatwo rozpuszczalnej laktozy. Z kolei Badawy i wsp. [7] zwrócili uwagę na zależność rozkładu wielkości cząstek granulatu laktozy od prędkości obrotowej mieszadła głównego oraz czasu granulacji. Również Holm [56, 57], Jægerskou [69], Kristensen [78] wykazali wpływ ilości lepiszcza oraz prędkości obrotowej mieszadła głównego na właściwości granulatu, podkreślając ich mniejsze znaczenie w przypadku użycia do wytworzenia granulatu substancji łatwo rozpuszczalnych w wodzie. Wyniki

badania dotyczących granulacji szybkoobrotowej mieszanin proszków zawierających łatwo rozpuszczalne substancje M1 oraz M3, wykazały różny wpływ parametrów operacyjnych procesu w zależności od składu recepturowego sporządzanych preparatów. W przypadku substancji M1, w wyniku zastosowania HPMC jako substancji wiążącej, parametry operacyjne procesu granulacji miały krytyczny wpływ na właściwości granulatu i pośrednio tabletek. Natomiast nie stwierdzono krytyczności oddziaływania procesów technologicznych, jeżeli użyto kopowidon jako substancję pomocniczą. Nie określono w sposób jednoznaczny oddziaływania miesządła bocznego na właściwości granulatu. Spostrzeżenia te znajdują uzasadnienie w teorii granulacji [102]. Zróżnicowany wpływ miesządła bocznego na właściwości granulatu i tabletek wynika m.in. z różnych rozwiązań konstrukcyjnych urządzeń stosowanych do prac badawczych. Miesządła boczne o większej powierzchni i rozgałęzionym kształcie mogą istotnie wpływać na dystrybucję lepiscza, a także na częstość i siłę zderzeń, którym ulegają cząstki w procesie aglomeracji [65, 66]. Miesządła o niewielkich rozmiarach mogą mieć znaczenie marginalne. Knight [72], na przykładzie granulatu sporządzanego z fosforanu sodu i polietylenoglikolu wykazał brak wpływu prędkości miesządła bocznego w zakresie od 0 do 3000 obr/min na wielkość tworzących się aglomeratów. W przypadku tabletek zawierających substancję M1 i kopowidon jako substancję wiążącą, nie stwierdzono krytycznego wpływu czynników procesu na ścieralność tabletek (tab. 27-30, ryc. 19). Wysoka odporność mechaniczna postaci leku na ścieranie mogła wynikać z użycia kopowidonu do sporządzania granulatu, gdyż dzięki właściwościom fizyko-chemicznym, m.in. plastyczności, silniej wiąże cząstki proszku [129]. Twardość tabletek wskazuje na siłę powiązania ze sobą cząstek granulatu lub mieszanin, do którego dochodzi w trakcie prasowania. Siła ta jest tym większa, im większa jest rzeczywista powierzchnia styku pomiędzy cząstkami w chwili tłoczenia tabletek [2, 54, 82]. Tabletki o większej twardości uzyskiwane są w wyniku prasowania granulatu o drobnych ziarnach, ze względu na większą powierzchnię przylegania cząstek i mniejszą ilość powietrza pomiędzy nimi [53]. W przypadku zastosowania receptury z kopowidonem, tabletki o większej twardości były wytworzone z granulatu otrzymanego przy użyciu małej ilości wody do zwilżenia mieszaniny, małej prędkości obrotowej miesządła głównego podczas dozowania wody, natomiast dużej prędkości tego miesządła podczas granulowania (tab. 31, 32, ryc. 20). Dodatkowo, na większą twardość tabletek miały wpływ parametry kalibrowania, tj. stosowanie siatki o małych oczkach oraz dużej prędkości obrotowej rotora. Mała ilość lepiscza oraz drobne rozmiary siatki

sprzyjały powstaniu granulatu o drobnych cząstkach (tab. 35). Równomierne rozproszczenie wody w masie proszkowej doprowadziło do konsolidacji cząstek, a następnie ich koalescencji w aglomeraty. Zakres koalescencji był ograniczony ilością lepiszcza, a ewentualne zróżnicowanie rozmiarów aglomeratów zostało zniwelowane podczas kalibracji, przez zastosowanie siatki o drobnych oczkach i dużej prędkości rotora. W przypadku analizy procesu wytwarzania tabletek zawierających łatwo rozpuszczalną substancję M3, nie wykazano istotnego statystycznie wpływu parametrów technologicznych procesu na twardość tabletek, natomiast ścieralność tabletek zależała w sposób statystycznie istotny od średnicy oczek sita użytego do kalibrowania. W wyniku użycia sita o małych oczkach uzyskano tabletki o większej wytrzymałości mechanicznej na ścieranie. Niemniej wszystkie tabletki charakteryzowały się odpowiednią ścieralnością, stąd efekty wpływu czynników nie były krytyczne. Podobne efekty uzyskano w badaniach wpływ czynników granulacji szybkoobrotowej i kalibracji na właściwości granulatów sporządzonych z łatwo rozpuszczalnej laktozy [7]. Pomimo dużej zmienności warunków procesu technologicznego wynikającej z realizacji założeń matrycy doświadczenia czynnikowego, wszystkie tabletki z laktozą charakteryzowały się odpowiednią ścieralnością.

Na podstawie analizy procesów wytwarzania tabletek zawierających trudno rozpuszczalną substancję M2, wykazano krytyczne oddziaływanie czynników procesu na wytrzymałość mechaniczną postaci leku. Wydłużenie czasu granulacji miało najsilniejszy wpływ na wytworzenie tabletek o mniejszej odporności na ścieranie. Tabletki o najmniejszej wytrzymałości mechanicznej uzyskano w procesie nr 9 (tab. 37), stosując górne poziomy zmiennej operacyjnych (tab. 15). Wskazuje to na interakcje między ilością lepiszcza, prędkością obrotową mieszadła głównego i czasem granulacji. Granulat ten charakteryzował się większym udziałem dużych cząstek. Mogło to powodować występowanie pustych przestrzeni między cząstkami aglomeratów w matrycach, a z tego powodu do ograniczenia powierzchni przylegania cząstek i zmniejszenia liczby łączy tworzących się podczas prasowania granulatu w tabletki, co znajduje potwierdzenie w badaniach dotyczących procesu tabletkowania [53]. Podobne zależności wpływu ilości lepiszcza, prędkości mieszadła głównego i czasu trwania procesu na przebieg granulowania oraz właściwości granulatów o dużej zawartości substancji trudno rozpuszczalnych wykazano stosując jako substancję pomocniczą wodorofosforan wapnia [56, 57, 69, 102].

W ocenie jakości tabletek bierze się od uwagę również czas ich rozpadu oraz ilość uwolnionej substancji leczniczej w określonym przedziale czasowym. W przypadku formulacji z łatwo rozpuszczalną substancją M1 i HPMC, czynniki procesów technologicznych nie miały krytycznego wpływu na oba parametry (tab. 22, 23). Podczas wykonywania badań tabletki ulegały stopniowemu rozpuszczeniu. Z tego powodu, czas rozpadu tabletek oraz szybkość uwalniania zależały od rozpuszczalności składników tabletki w środowisku uwalniania, a także od powierzchni kontaktu między fazami, natomiast praktycznie nie zależały od stopnia zaglomerowania substancji użytych do tabletkowania. Z tego względu zrezygnowano z wykonywania analizy uwalniania substancji leczniczej z tabletek zawierających substancję M1 i kopowidon, a porzeczano na analizie czasu rozpadu. W przypadku formulacji z kopowidone, stwierdzono istotny statystycznie wpływ ilości lepiszcza, prędkości obrotowej mieszadła głównego oraz temperatury powietrza suszącego na czas rozpadu tabletek (tab. 33, 34, ryc. 21). Stosowanie dużej ilości lepiszcza prowadziło do powstania cząstek o stosunkowo dużej średnicy ziaren (ryc. 23), dodatkowo silnie aglomerowanych działaniem dużej prędkości mieszadła głównego. Wyższa temperatura suszenia potencjalnie sprzyja powstaniu granulatu o większej porowatości, co wpływa na zwiększenie powierzchni właściwej tabletki i tym samym skrócenie czasu jej rozpuszczania. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo wykazanej istotności statystycznej skrócenie czasu rozpadu tabletek o 1 min, tj. do wartości 4 min, nie ma znaczenia praktycznego (tab. 27, 28). Potwierdzają to wyniki doświadczenia przeprowadzonego w skali produkcyjnej. Do wytworzenia granulatu serii PQ1 i PQ2 zastosowano różne poziomy ilości lepiszcza, prędkości mieszadła głównego i temperatury suszenia, co doprowadziło do wytworzenia tabletek o zbliżonym czasie rozpadu, tj. 4½ min dla s. PQ1, 5 min dla s. PQ2 (tab. 56).

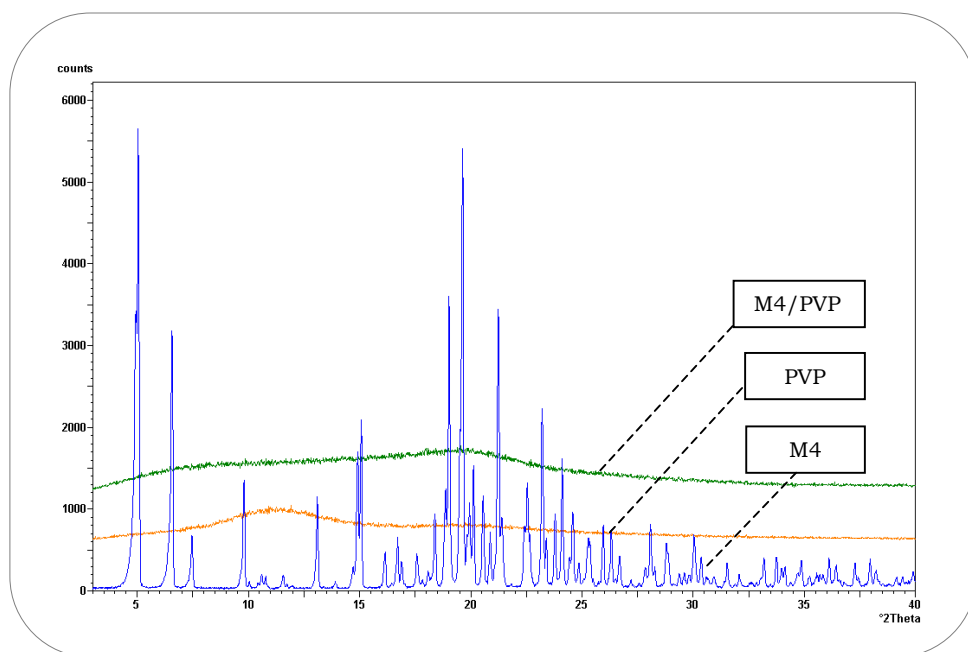
Tabletki zawierające łatwo rozpuszczalną substancję M3 (tab. 4) w procesie uwalniania ulegały rozpadowi na drobne cząstki. Pod wpływem takich czynników procesu jak duża ilość lepiszcza, duża prędkość obrotowa mieszadła głównego i długi czas granulacji, uzyskano silnie związane aglomeraty, co miało istotny statystycznie wpływ na zmniejszenie szybkości uwalniania substancji z tabletek (tab. 44, 45, ryc. 35). Te same czynniki powodowały wydłużenie czasu rozpadu tabletek (tab. 46, 47), jednak istotny statystycznie wpływ stwierdzono tylko w przypadku czasu granulowania ($p < 0,05$), podczas gdy wpływ ilości roztworu substancji wiążącej i prędkości mieszadła głównego był statystycznie znamieny ($0,1 > p > 0,05$). Dodatkowo, stwierdzono istotny wpływ średnicy oczek siatki na czas

rozpadu tabletek. Kalibrowanie granulatu z zastosowaniem siatki o małych oczkach sprzyjało wytworzeniu drobnego granulatu, co znalazło przełożenie w wynikach dotyczących czasu rozpadu. Nawet w wyniku użycia w procesie tabletkowania dużej siły zgniotu, tabletki charakteryzowały się krótszym czasem rozpadu niż tabletki sporządzone z granulatu o większych ziarnach. Może to wynikać z obecności sodowego glikolanu skrobi w masie tabletkowej (tab. 4). Substancja ta ma właściwości rozsadzające: po zwilżeniu wodą szybko pęcznieje i w ten sposób przyspiesza rozpad tabletki. Obecność drobnych granulek mogła ułatwiać penetrację wody do wnętrza tabletki i przyspieszać pęcznienie sodowego glikolanu skrobi. Niemniej, w przypadku procesu 4, w którym stosowano górne poziomy czynniki o znaczeniu krytycznym, tj. ilości lepiszcza, prędkości mieszadła głównego i czasu granulowania, nastąpiło tak silne aglomerowanie proszków, że rozdrobnienie granulatu praktycznie nie wpłynęło na parametry uwalniania i czasu rozpadu tabletek.

Również analiza wytwarzania tabletek z trudno rozpuszczalną substancją M2 wykazała krytyczny wpływ czynników operacyjnych procesu na parametry uwalniania oraz czasu rozpadu (tab. 37). Najsilniejsze oddziaływanie przypisano ilości lepiszcza (tab. 41, ryc. 25). W efekcie stosowania dużej ilości roztworu substancji wiążącej (tab. 15) uzyskano granulaty o dużych cząstkach (ryc. 30), z którego wytworzono tabletki charakteryzujące się zbyt długim czasem rozpadu oraz nieodpowiednim uwalnianiem substancji (tab. 37). Współoddziaływanie dużej ilości roztworu substancji wiążącej, dużej prędkości mieszadła głównego i długotrwałego granulowania było przyczyną wystąpienia krytycznych cech produktu (ryc. 26, 29). Przy zastosowaniu górnych poziomów czynników dochodziło do tworzenia silnie związanych aglomeratów, które tworzyły gruboziarnisty granulat o dużej gęstości i małej powierzchni właściwej.

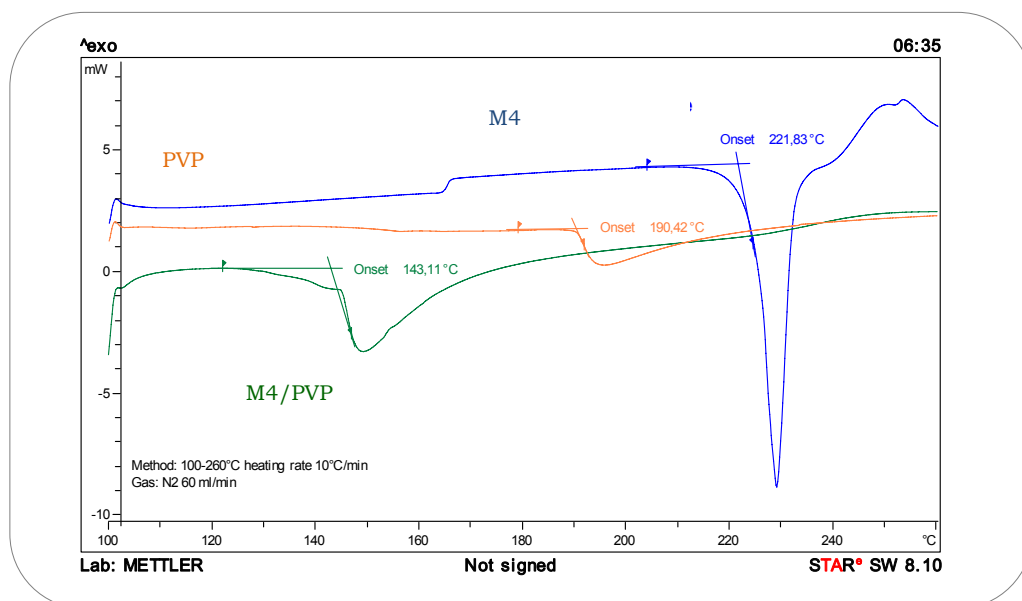
Wpływ czynników granulacji szybkoobrotowej na właściwości granulatu i pośrednio tabletek jest złożony, powiązany m.in. z budową stosowanego urządzenia i rodzajem substancji poddanych procesowi technologicznemu. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że ilość stosowanego lepiszcza, prędkość obrotowa mieszadła głównego oraz czas trwania granulacji mają zasadniczy wpływ na przebieg zjawisk konsolidacji, koalescencji i kruszenia, zachodzących podczas granulowania. Tym samym parametry te mają istotne znaczenie na właściwości tabletek. Na podobne zależności wskazują cytowane powyżej publikacje [7, 56, 57, 65, 69, 78, 102].

W przypadku wytwarzania granulatu zawierającego substancję M4, analizie poddano odmienny proces technologiczny, tj. granulację fluidalną, zastosowaną z uwagi na właściwości substancji modelowej. Substancja M4 ma budowę krystaliczną i jest praktycznie nierozpuszczalna w wodzie. W procesie tym, sporządzano etanolowy roztwór substancji M4 oraz PVP, który następnie natryskiwano na mieszaninę laktozy i skrobi. W następstwie odparowania rozpuszczalnika uzyskiwano łatwo rozpuszczalną odmianę amorficzną substancji modelowej, co znalazło potwierdzenie w badaniach rentgenograficznych (ryc. 48) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) - rycina 49.



Ryc. 48. Dyfraktogram XRPD próbki kontrolnej substancji leczniczej M4, próbki kontrolnej PVP oraz próbki badanej zawierającej obie substancje (M4/PVP)

Analiza rentgenogramów wykazała obecność charakterystycznych pików substancji w formie krystalicznej tylko w przypadku próbki M4. Natomiast rentgenogramy substancji pomocniczej PVP oraz próbki zawierającej układ substancji M4/ PVP charakteryzowało *halo* w zakresie kątów 2Θ od 0 do 40.



Ryc. 49. Analiza termiczna DSC próbek kontrolnych substancji modelowej M4, PVP oraz próbki badanej zawierającej obie substancje (M4/PVP)

Analiza powyższych próbek wykonana metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej wykazała w próbce kontrolnej M4 obecność pików endotermicznych w temperaturze 221,83°C charakterystycznego dla tej substancji. Pik ten nie występował na termogramie próbki M4/PVP. Obecny jest natomiast pik w temperaturze 143,11°C, który może świadczyć o obecności kompleksu PVP-M4 [129].

Na podstawie badania procesu granulacji fluidalnej nie stwierdzono krytycznego oddziaływania czynników na jakość postaci leku. Tabletki charakteryzowały się odpowiednimi parametrami jednolitości masy, odporności mechanicznej na ścieranie, twardości, czasu rozpadu, uwalniania. W wyniku natryskiwania roztworu M4 na mieszaninę substancji wypełniających uzyskano odpowiednio jednolitą zawartość substancji modelowej, zarówno w granulacie jak i w tabletkach [tab. 59].

W trakcie granulacji fluidalnej cząstki są poddawane działaniu znacznie mniejszych sił niż podczas granulacji szybkoobrotowej [65, 102]. Dostarczenie wystarczającej ilości lepiszcza w postaci aerozolu o drobnych kroplach, umożliwiło równomierne zwilżenie cząstek i utworzenie zarodków granulatu. Wobec oddziaływania stosunkowo słabych sił ścinających, zjawiska konsolidacji miały łagodny przebieg i nie wywarły znaczącego wpływu na właściwości granulatu. Zrównoważone procesy suszenia i natryskiwania roztworu substancji wiążącej umożliwiły stopniową koalescencję cząstek, której zakres ograniczały procesy kruszenia wywołane przez ciągły ruch złoża fluidalnego. Z tego powodu wzrost wielkości cząstek był umiarkowany. Wysuszony granulak o jednorodnych, drobnych

cząstkach charakteryzujących się dobrą sypkością, nie ulegał zasadniczym zmianom podczas kalibrowania, bez względu na wielkość oczek siatki, czy prędkość obrotową rotora. Właściwie dobrane składniki masy tabletkowej umożliwiły uzyskanie tabletek o odpowiednich parametrach fizykochemicznych w szerokim zakresie stosowanych sił zgniotu.

Idea PAT podkreśla wagę rzetelnego zrozumienia zjawisk zachodzących w trakcie procesu technologicznego, co stanowi podstawę do efektywnego sterowania procesem. Wytyczne FDA [40, 43] wskazują na wartość informacji uzyskanych z zastosowaniem metodyki statystycznego planowania doświadczeń, jednak nie uszczegóławiają zaleceń. Przewodnik ICH [61] podaje przykład optymalizacji czynników o krytycznym znaczeniu, bez wskazania sposobu, w jaki zostały one wybrane. Każda formuacja produktu leczniczego postrzegana jest jako swoista wypadkowa właściwości substancji leczniczej, substancji pomocniczych, urządzeń produkcyjnych i parametrów operacyjnych ich pracy [40]. Wobec różnych właściwości produktów leczniczych, bez uprzedniego zbadania nie należy przesądzać o istotności znaczenia poszczególnych zmiennych niezależnych. Świadczą o tym m. in. wyniki przeprowadzonych badań dotyczących substancji łatwo rozpuszczalnych w wodzie. Parametry o krytycznym znaczeniu dla formuacji tabletek z substancjami M1 i HPMC (część IV, pkt. 1.1) oraz tabletek zawierających substancję M3 (część IV, pkt. 3.1.) okazały się bez istotnego znaczenia dla tabletek z substancją M1 i kopowidonem (część IV, pkt. 1.2). Dlatego typowanie parametrów krytycznych na podstawie wiedzy i doświadczenia badacza nie gwarantuje dobrych rezultatów. Jak wykazano w przeprowadzonych eksperymentach dotyczących badania wpływu dużej ilości zmiennych, zastosowanie planów eliminacyjnych, np. Placketta-Burmana, pozwala na ograniczenie ilości doświadczeń do minimum [7]. Ocena krytyczności wpływu parametrów operacyjnych może być dokonana także przy użyciu innych planów czynnikowych. Warunkiem badania jest przypisanie parametrom procesu poziomów odpowiadających granicom zakresów operacyjnych. W ten sposób można sprawdzić, czy zmiana poziomu czynnika wpłynie na wartość parametru CQA. Wynik analizy odbiegający od kryterium akceptacji będzie wskazywał na krytyczne oddziaływanie parametru operacyjnego na jakość leku. Jeżeli zastosowanie szerokich zakresów operacyjnych zmiennej niezależnej nie spowoduje wystąpienia niezgodnej ze specyfikacją wartości parametru CQA, wtedy nie ma podstaw do przypisania zmiennej statusu parametru krytycznego.

Do wyjaśnienia wpływu zmiennych o krytycznym oddziaływaniu na produkt i do optymalizacji ich zakresów operacyjnych, zalecane jest stosowanie planów

czynnikowych zaprojektowanych do badania mniejszej ilości zmiennych, lecz o większej liczbie przyporządkowanych im poziomów. Przykładem takich planów są plany centralne kompozycyjne [76, 94]. Ze względu na niewielką ilość czynników w stosunku do liczby przeprowadzanych doświadczeń, wpływ danej zmiennej na parametry produktu jest bardziej wyrazisty, tzn. w mniejszym stopniu zakłócany przez pozostałe czynniki. Stosowanie takiej metodyki umożliwia ocenę interakcji między czynnikami, a także dokonanie predykcji wpływu zmiennych na odpowiedź procesu w oparciu o modele liniowe lub nieliniowe. Specyfika planów centralnych kompozycyjnych zakłada badanie zmiennych niezależnych ustawionych na poziomach znacznie odbiegających od poziomów zwykle stosowanych. Tym samym uwzględniane są potencjalnie krytyczne oddziaływania czynników, co dostarcza informacji ułatwiających wyjaśnienie mechanizmu ich wpływu na produkt.

Przeprowadzone badania stanowią przykład metodycznej oceny wpływu parametrów operacyjnych na jakość produktu. Zastosowane plany doświadczalne charakteryzują się ortogonalnością, zatem są zgodne z wymaganiami PAT. Założenie o przypisaniu dolnemu i górnemu poziomowi zmiennych wartości odpowiadających granicom ich zakresów operacyjnych jest nowatorskie. Analiza procesów wytwarzania tabletek z substancjami M1 oraz M3 potwierdziła przydatność planów Placketta-Burmana do wyboru czynników o krytycznym działaniu. Ww. plany eliminacyjne umożliwiają ograniczenie do minimum ilości doświadczeń. W celu wyjaśnienia mechanizmu wpływu zmiennych krytycznych na produkt, jak i do zaproponowania dla nich bezpiecznych zakresów operacyjnych, zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych doświadczeń. Szczególnie przydatne do tego celu mogą być plany centralne-kompozycyjne. Wyniki produkcji pilotażowych wykazały słuszność założeń dokonanych na podstawie doświadczeń zrealizowanych w laboratorium. Odpowiedni wybór zmiennych o krytycznym znaczeniu ma zasadnicze znaczenie dla właściwego sterowania procesem w oparciu o metodykę PAT.

VII Wnioski

1. Założenie metodyczne dotyczące przypisania badanym zmiennym wartości reprezentujących granice zakresów operacyjnych umożliwia sprawdzenie krytyczności wpływu tych zmiennych na jakość produktu, przy zastosowaniu ortogonalnych planów czynnikowych.
2. W przypadku badania dużej liczby zmiennych, eliminacyjny plan czynnikowy Placketta-Burmana stanowi odpowiednie narzędzie do obiektywnego zbadania krytyczności wpływu zmiennych na produkt.
3. Parametry operacyjne procesu wpływają na produkt w sposób swoisty, zależny od składu ilościowego i jakościowego formulacji, co wymaga przeprowadzenia oceny krytyczności oddziaływania parametrów procesu technologicznego w zależności od jego składu.
4. Krytyczność wpływu zmiennych operacyjnych procesu na jakość produktu zależy od zastosowanej procedury technologicznej. W przypadku granulacji szybkoobrotowej stwierdzono krytyczność wpływu następujących parametrów operacyjnych: ilości roztworu lepiszcza, prędkości obrotowej mieszadła głównego, czasu granulowania. W zakresie przeprowadzonych badań, nie stwierdzono krytyczności wpływu zmiennych granulacji fluidalnej na jakość produktu.
5. Zastosowana metodyka badania krytyczności wpływu parametrów procesu na produkt stanowi przykład analizy ryzyka będącej realizacją wstępnego etapu Technologii Analitycznej Procesu (PAT) i *Quality by Design* (QbD).

VIII Piśmiennictwo

1. Alcalà M. i wsp., Monitoring of wet granulation process by NIR spectroscopy: determination of moisture, particle size and density, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
2. Alderborn G., Nyström C., Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, 1996
3. Ameye D. i wsp., Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers, Eur.J.Pharm.Sci. 17 (2002) 247-251
4. Antonyuk S. i wsp., Breakage behaviour of spherical granulates by compression, Chem.Eng.Sci. 60 (2005) 4031-4044
5. Aulton M.E., Banks M., Fluidised bed granulation-factors influencing the quality of the product, Int.J.Pharm.Technol.Prod.Manuf. 2 (1981) 24-29
6. Ax K. i wsp., Influence of liquid binder dispersion on agglomeration in an intensive mixer, Powder Technol. 179 (2008) 190-194
7. Badawy S.I.F. i wsp., Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, Int.J.Pharm. 198 (2000) 51-61
8. Baltisberger A.G.C., Daniels R., Preparation of sugar spheres in a novel lab high shear mixer: influence of different process parameters on particle size and shape, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
9. Barmpalexis P.C. i wsp., Statistical experimental design for the optimization of nimodipine solid dispersion into drug controlled release formulation, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
10. Betz G., Burgin P.J., Leuenberger H., Power consumption measurement and temperature recording during granulation, Int. J. Pharm. 272 (2004) 137-149
11. Betz G., Burgin P.J., Leuenberger H., Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration, Int. J. Pharm. 252 (2003) 11-25
12. Bika D.G., Gentzler M., Michaels J.N., Mechanical properties of agglomerates, Powder Technol. 117 (2001) 98-112
13. Björn I.N. i wsp., Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation, Chem.Eng.Sci. 60 (2005) 3795-3803
14. Bland M., An introduction to medical statistics, Oxford University Press, 1995
15. Boerefijna R., Hounslowb M.J., Studies of fluid bed granulation in an industrial R&D context, Chem.Eng.Sci. 60 (2005) 3879 - 3890
16. Bucke S., On-line monitoring of blending processes, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
17. Buschmuller C. i wsp., In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology, Eur.J.Pharm.Biopharm. 69 (2008) 380-387

18. Buschmuller C. i wsp., In-line monitoring of the complete fluidized-bed granulation process by a novel sensor system, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
19. Busignies V. i wsp., Analysis of porous structure and density distribution of pharmaceutical tablets by x-ray microtomography and PGSE-NMR techniques, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
20. Cameron I.T. i wsp., Process systems modelling and applications in granulation: a review, *Chem.Eng.Sci.* 60 (2005) 3723-3750
21. Cogdill R.P., Risk-based Quality by Design (QbD): a Taguchi perspective on the assessment of product quality, and the quantitative linkage of drug product parameters and clinical performance, *J.Pharm.Innov.* 3 (2008) 23-29
22. Darelius A. i wsp., Measurement of the velocity field and frictional properties of wet masses in a high shear mixer, *Chem.Eng.Sci.* 62 (2007) 2366-2374
23. Dàvid A.Z. i wsp., Scale-down, the first step in succesful scale-up, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
24. De Beer T. i wsp., The implementation of a PAT system in a pharmaceutical freeze drying process based on simultanuou in-line and real-time raman and near infrared spectroscopic monitoring, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
25. Deen N.G. i wsp., Review of discrete particle modeling of fluidized beds, *Chem.Eng.Sci.* 62 (2007) 28-44
26. Djuric D. i wsp., Comparison of twin-screw extruders for continous wet granulation, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
27. Eliassen H., Kristensen H., Schaefer T., Growth mechanisms in melt agglomeration with a low viscosity binder, *Int.J.Pharm.* 186 (1999) 149-159
28. EMEA, CPMP/EWP/QWP/1401/98, Note for quidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, 2001
29. Ennis B.J. i wsp., A microlevel-based characterization of granulation phenomena, *Powder Technol.* 65 (1991) 257-272
30. Ennis B.J. i wsp., The influence of viscosity on the strength of an axially strained pendular liquid bridge, *Chem.Eng.Sci.* 45 (1990) 3071-3088
31. Ennis B.J., Agglomeration and size enlargement. Session summary paper, *Powder Technol.* 88 (1996) 203-225
32. Ensslin S., Moll K.P., Mäder K., Release profile by design using polyvinyl based polymer blends- a powerful approach, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
33. Faraday J.J., Practical Regression and Anova using R, Julian J. Faraday, 2002
34. Farmakopea Polska VII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne (2006)
35. Faure A. i wsp., Applicability of a scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators, *Eur.J.Pharm.Sci.* 8 (1999) 85-93

36. Faure A., York P., Rowe R.C., Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review, *Eur.J.Pharm.Biopharm.* 52 (2001) 269-277
37. Favier J., Pharmaceutical application of DEM opportunities and challenges, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
38. FDA *Dissolution Page*,
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>
39. FDA; Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, 2002
40. FDA, Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, 2004
41. FDA, Guidance on General Principles of Process Validation, 1987
42. FDA, OGD White Paper: Question Based Review (QbR) for Generic Drugs: An Enhanced Pharmaceutical Quality Assessment System, 2005
43. FDA, Pharmaceutical CGMPs For the 21st Century – A Risk-Based Approach, Final Report, 2004
44. FDA, Guidance for Industry: SUPAC-IR, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In-Vitro Dissolution Testing, and In-Vivo Bioequivalence Documentation, 1995
45. FDA, Guidance for Industry: SUPAC-MR, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In-Vitro Dissolution Testing, and In-Vivo Bioequivalence Documentation, 1997
46. FDA, Guidance for Industry: SUPAC-IR/MR Manufacturing Equipment Addendum, 1999
47. Frenning G., Preliminary results from three-dimensional combined finite/discrete element simulations of powder compression, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
48. Fu J. i wsp., An experimental study of the variability in the properties and quality of wet granules, *Powder Technol.* 140 (2004) 209-216.
49. Goldszal A., Bousquet J., Wet agglomeration of powders: from physics toward process optimization, *Powder Technol.* 117 (2001) 221-231
50. Haapalainen J. i wsp., Physics based quality control of pharmaceutical products, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
51. Hagsten A. i wsp., Identifying sources of batch to batch variation in processability, *Powder Technol.* 183 (2008) 213-219
52. Handbook of Pharmaceutical Generic Development Part I and II, Vol.1 Tablets, Oral, Locum Publishing House, 1998
53. Hiestand E.N. i wsp., Physical Processes of Tableting, *J.Pharm.Sci.* 66 (1977) 510 – 519
54. Hiestand E.N., Bane J.M. Jr., Strzelinski E.P., Impact test for hardness of compressed powder compacts, *J.Pharm.Sci.* 60 (1971) 758-763

55. Ho L. i wsp., Terahertz pulsed imaging as a process analytical technique for tablet film coating scale-up: process monitoring and correlation with dissolution testing, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
56. Holm P. i wsp., Granulation in high speed mixers. Part 1: Effects of process variables during kneading, *Pharm.Ind.* 45 (1983) 764
57. Holm P. i wsp., Granulation in high speed mixers. Part 2: Effects of process variables during kneading, *Pharm.Ind.* 46 (1984) 97
58. Holm P., Schaefer T., Larsen C., End-point detection in a wet granulation process, *Pharm.Dev.Technol.* 6 (2001) 181-192
59. Huiquan Wu i wsp., Process Analytical Technology (PAT): Effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets, *Int.J.Pharm.* 343 (2007) 148-158
60. Hussain A.S., Process Analytical Technology: a first step in a journey towards the desired state, *Am.Pharm.Rev.* 2 (2005) 8-13
61. ICH, Q8 Pharmaceutical development, 2008
62. ICH, Q9 Quality risk management, 2005
63. ICH, Q10 Pharmaceutical quality system, 2008
64. Iveson S., Litster J., Ennis B., Fundamental studies of granule consolidation. Part 1. Effects of binder content and binder viscosity. *Powder Technol.* 88 (1996) 15-20
65. Iveson S.I. i wsp., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, *Powder Technol.* 117 (2001) 3 – 39
66. Iveson S.M. i wsp., Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation, *Powder Technol.* 117 (2001) 83-97
67. Iveson S.M., Litster J.D., Growth regime map for liquid bound granules, *AIChE J.* 44 (1998) 1510 – 1518
68. J.B.Dressman, H.Lennernäs, Oral Drug Absorption, Marcel Dekker, 2000
69. Jaegerskou A. i wsp., Granulation in high speed mixers. Part 3: Effects of process variables on the intragranular porosity, *Pharm.Ind.* 46 (1984) 310
70. Keningley S.T., Knight P.C., Marson A.D., An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behavior, *Powder Technol.* 91 (1997) 95 – 103
71. Knight P. i wsp., An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer, *Powder Technol.* 110 (2000) 204-209
72. Knight P., An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer, *Powder Technol.* 77 (1993) 159-169
73. Knight P., Structuring agglomerated products for improved performance, *Powder Technol.* 119 (2001) 14-25
74. Knoell M. i wsp., In line near infrared moisture measurement of different products by applying only one calibration curve in a HKC 200 production scale fluid bed, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008

75. Kogermann K. i wsp., Towards quantitative in-line analysis of multiple solid-state forms during fluid-bed drying, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
76. Koronacki J., Metody statystycznego sterowania jakością, <http://www.statsoft.pl/czytelnia/jakość/wstęp/html>
77. Koronacki J., Mielniczuk J., Statystyka dla studentów kierunków technicznych i przyrodniczych, Wyd. Nauk.-Techn., 2001
78. Kristensen H.G., Granulation in high speed mixers. Part 4: Effects of liquid saturation on the agglomeration, *Pharm.Ind.* 46 (1984) 763
79. Laksmana F.L. i wsp., Imaging and quantifying the effects of different process parameters on the quality of particle coating in fluidized bed coater, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
80. Lauenberger H., New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up, *Eur.J.Pharm.Biopharm.*, 52 (2001) 279-288
81. Levin M., *Pharmaceutical Process Scale-Up*, Marcel Deker, 2002
82. Lieberman H.A., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Deker, 1990
83. Lipsanen T. i wsp., Novel description of a design space for fluidised bed granulation, *Int.J.Pharm.* 345 (2007) 101-107
84. Litster J.D. i wsp., Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux, *Powder Technol.* 114 (2001) 29-32
85. Litster J.D. i wsp., Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution, *Powder Technol.* 124 (2002) 272-280
86. Louise Ho i wsp., Terahertz pulsed imaging as a process analytical technique for tablet film coating scale-up: process monitoring and correlation with dissolution testing, 5th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Geneva, 2006
87. Mackaplow M.B., Rosen L.A., Michaels J.N., Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation, *Powder Technol.* 108 (2000) 32-45
88. Maropoulos P.G., Review of research in tooling technology, process modelling and process planning Part II: Process planning, *Comput.Integrated Manuf.Sys.* Vol.8, No.1 (1995) 13-20
89. Marosi Gy. i wsp., Micro-Raman analyses for controlled polymorphism and PAT, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
90. McLaughlin L.J., Rhodes M.J., Prediction of fluidized bed behaviour in the presence of liquid bridges, *Powder Technol.* 114 (2001) 213-223
91. Maes I, Van Liedekerke B, Speeding up the move to PAT, *Pharm.Tech.Eur.*, July (2006) 34-38
92. Medendorp J, Lodder R, Acoustic Resonance Spectrometry as a Process analytical Technology for Rapid and Accurate Tablet Identification, *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, Vol.7, No.1 (2006) E1-E8

93. Moes J.J. i wsp., Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurement, *Int.J.Pharm.* 357 (2008) 108-118
94. Montgomery D.C., *Design and Analysis of Experiments*, 6th Ed., Wiley, 2005
95. Morris K.R. i wsp., *Advances in pharmaceutical materials and processing*, *Pharm. Sci. and Technol. Today*, Vol.1, No.6 (1998) 235-245
96. Mort P.R., Scale-up of agglomeration processes using transformations, *Kona* 17 (1999) 64-75
97. Mort P.R., Scale-up of binder agglomeration processes, *Powder Technol.* 150 (2005) 86-103
98. Motulsky H.J., Christopoulos A., *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting*, GraphPad Software Inc. 2003
99. Muzzio F.J., Shinbrot T., Glasser B.J., *Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast*, *Powder Technol.* 124 (2002) 1-7
100. Naelapää K. i wsp., *Analysing critical process parameters in a coating process*, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
101. Närvänen i wsp., *A New Rapid On-Line Imaging Method to Determine Particle Size Distribution of Granules*, *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, Vol.9, No 1 (2008) 282-287
102. Parikh D.M., *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Marcel Dekker, 1997
103. Parris J. i in., *Monitoring API Drying Operations with NIR, Spectroscopy*, Vol.20, No.2 (2005) 34-41
104. Plank R. i wsp., *Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators*, *Powder Technol.* 134 (2003) 223-234
105. Popovich L.L., Feke D.L., Manas-Zloczower I., *Influence of physical and interfacial characteristics on the wetting and spreading of fluids on powders*, *Powder Technol.* 104 (1999) 68-74
106. PQRI, *Process robustness – a PQRI white paper*, *Pharm.Eng.* 26 (2006) 1-11
107. Puschendorf-Gracia L., Kumpugdee-Vollrath M., *Effect of rotation speeds of the rotary tableting machine to the qualities of the tablets*, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
108. Rahmanian N., Ghadiri M., Ding Y., *Effect of scale of operation on granule strength in high shear granulators*, *Chem.Eng.Sci.* 63 (2008) 915-923
109. Rambali B., Baert L., Massart D.L., *Scaling up of the fluidized bed granulation process*, *Int.J.Pharm.* 252 (2003) 197-206
110. Rekhi G.S. i wsp., *Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets*, *J.Control.Rel.* 59 (1999) 327-342
111. Reynolds G.K. i wsp., *Breakage in granulation: a review*, *Chem.Eng.Sci.*, 60 (2005) 86-103

112. Roggo Y. i wsp., A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies, *J.Pharm.Biomed.Anal.* 44 (2007) 683-700
113. Rowe R.C., Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity, *Int.J.Pharm.* 52 (1989) 149-154
114. Schæfer T., Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers, *Powder Technol.* 117 (2001), 68-82
115. Schæfer T., Holm P., Kristensen H., Melt pelletization in a high-shear mixer. Part I. Effects of process variables and binder, *Acta Pharm.Nord.* 4 (1992) 133 – 140
116. Schæfer T., Mathiasen C., Melt pelletization in a high-shear mixer: IX. Effects of binder particle size, *Int.J.Pharm.* 139 (1996) 139 – 148
117. Scheneid S., Gieseler H., Evaluation of a New Wireless Temperature Remote Interrogation System (TEMPRIS) to Measure Product Temperature during Laboratory and Production Scale Freeze Drying, *AAPS Pharm.Sci.Tech*, Vol.9, No.3 (2008) 729-739.
118. Smirani N. i wsp., Binder liquid distribution in high-shear granulators: a key factor to control granules quality, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
119. Stanisław A., Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom 2. Modele liniowe i nieliniowe, StatSoft 2007
120. Tardos G.I. i wsp., Stress measurements in high-shear granulators using calibrated "test" particles: application to scale-up, *Powder Technol.* 140 (2004) 217-227
121. Tardos G.I., Khan M.I., Mort P.R., Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders, *Powder Technol.* 94 (1997) 245-258
122. Tiffani D. Davis i wsp., In Situ Monitoring of Wet Granulation using Online X-Ray Powder Diffraction, *Pharm.Res.* Vol.20, No.11 (2003) 1851-1857
123. Tomuta I., Huian R., Leucuta S.E., Optimization of the powders blend process preparation and its industrial scale-up and multivariate method for characterization of the significant parameters which can influence quality of drug product, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
124. Truchon S i wsp., Characterisation of flat tableting punches and compacts surfaces as a tool for pharmaceutical compression assessment, 5th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Geneva 2006
125. van den Dries i wsp., Granule breakage phenomena in a high shear mixer: influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity, *Powder Technol.* 124, 195-200
126. Vercruyse P. i wsp., Raman spectroscopy as a PAT-tool for solid state characterization during granule drying, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
127. Vervaet C., Remon J.P., Continuous granulation in the pharmaceutical industry, *Chem.Eng.Sci.* 60 (2005) 3949-3957

128. Vogel C. i wsp., NIR determination of relative density in ribbons: importance of measurement mode and chemometric data processing, 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol., Barcelona 2008
129. Volker Bühler, Kollidon, BASF, 1996
130. Watano S. i wsp., Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measurement, *Chem.Pharm.Bull.* 53 (2005) 351-354
131. Werani J. i wsp., Semicontinuous granulation-the process of choice for the production of pharmaceutical granules?, *Powder Technol.* 140 (2004) 163-168
132. Woodcock J., The concept of pharmaceutical quality, *Am.Pharm.Rev.* 7 (2004) 10-15
133. Wu H. i wsp., Process analytical technology (PAT): Effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets, *Int.J.Pharm.* 343 (2007) 148-158
134. Yu L.X., *Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control*, *Pharm. Res.*, Vol.25, No.4 (2008) 781 – 79

Tab. 1. Matryca planu czynnikowego Placketta-Burmana dla zbadania jedenastu zmiennych ($k = 11$), którym przypisano dwa poziomy wartości w ramach dwunastu doświadczeń ($N = 12$).....	15
Tab. 2. Skład formulacji zawierających substancję modelową M1.....	49
Tab. 3. Receptura tabletek zawierających substancję modelową M2.	50
Tab. 4. Receptura tabletek zawierających dwie substancje modelowe: M3 oraz M4.	51
Tab. 5. Parametry operacyjne granulacji szybkoobrotowej	54
Tab. 6. Parametry operacyjne kalibrowania.	56
Tab. 7. Parametry operacyjne mieszania granulatów z substancjami pomocniczymi.	57
Tab. 8. Parametry operacyjne tabletkowania	58
Tab. 9. Parametry CQA, ich równoważniki oraz przypisane im kryteria akceptacji.	61
Tab. 10. Zmienne niezależne w doświadczeniu czynnikowym dot. procesu wytwarzania tabletek z substancją M1.....	62
Tab. 11. Zmienne niezależne wytypowane do badania procesów wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz przyporządkowane im poziomy.....	65
Tab. 12. Plan matrycowy badania formulacji zawierającej HPMC. Literą C oznaczono procesy zrealizowane przy centralnych poziomach czynników.....	67
Tab. 13. Plan matrycowy badania formulacji z kopowidonem	68
Tab. 14. Poziomy czynników w doświadczeniu dot. procesu wytwarzania tabletek z substancją M2	69
Tab. 15. Matryca badania granulacji w procesie wytwarzania tabletek z substancją M2. Literą C oznaczono procesy ze zmiennymi o centralnych poziomach wartości.....	71
Tab. 16. Zmienne niezależne wytypowane do badania procesu wytwarzania granulatu z substancją M3.	73
Tab. 17. Plan matrycowy badania formulacji z substancją modelową M3. Literą C oznaczono procesy zrealizowane przy centralnych poziomach czynników.	75
Tab. 18. Zmienne niezależne poddane badaniu formulacji z substancją M4.....	76
Tab. 19. Plan matrycowy badania formulacji z substancją modelową M4. Procesy A 1–4 dotyczą badania granulatu wytworzonego w temperaturze 40 °C, natomiast procesy B 1–4 odnoszą się do granulatu suszonego powietrzem o temperaturze 50 °C.....	77
Tab. 20. Klasyfikacja sypkości proszków na podstawie współczynników Hausnera, Carra oraz kąta usypu [34].	81
Tab. 21. Wybrane parametry analizy zawartości substancji M1, M3 i M4 metodą HPLC.....	85

Tab. 22. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz HPMC. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników.....	87
Tab. 23. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją M1 oraz HPMC. Procesy z czynnikami ustawionymi na poziomach centralnych (symbol C).....	88
Tab. 24. Wynik badania ścieralności tabletek wytworzonych w realizacji doświadczenia czynnikowego w badaniu formułacji HPMC.....	89
Tab. 25. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych działaniem siły zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,89$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14].	90
Tab. 26. Badanie formułacji z substancjami M1 i HPMC: rozkład wielkości cząstek granulatów	93
Tab. 27. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją leczniczą M1 oraz kopowidonom w funkcji substancji wiążącej.....	100
Tab. 28. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania tabletek z substancją leczniczą M1 oraz kopowidonom w funkcji substancji wiążącej. Procesy będące powtórzeniem (symbol P) planu matrycowego	101
Tab. 29. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod działaniem siły zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,76$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	103
Tab. 30. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod działaniem siły zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,70$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).	104
Tab. 31. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,89$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	106
Tab. 32. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,96$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	107
Tab. 33. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN; $R^2 = 0,83$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	108
Tab. 34. Wpływ oddziaływania czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN; $R^2 = 0,83$. Czarną, pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	110
Tab. 35. Wyniki analizy sitowej granulatów zawierających substancję M1 oraz kopowidon.....	111
Tab. 36. Współczynniki podobieństwa (f_2) krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów wytworzonych pod wpływem dolnych i górnych poziomów czynników, w badaniu formułacji z substancją M1 i kopowidonom	113
Tab. 37. Wyniki badania krytyczności czynników granulacji szybkoobrotowej w procesie wytwarzania preparatu zawierającego substancję M2. Procesy	

z czynnikami na poziomach centralnych oznaczono C1, C2 i C3. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników.....	116
Tab. 38. Wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek otrzymanych przy sile zgniotu 5kN; oszacowane na podstawie modelu o $R^2 = 0,82$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($p = 0,05$).....	117
Tab. 39. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 5kN; oszacowanie w oparciu o model o $R^2 = 0,95$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	118
Tab. 40. Wpływ czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12kN; oszacowanie w oparciu o model o $R^2 = 0,80$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).....	118
Tab. 41. Wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M2 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN; $R^2 = 0,77$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$).	119
Tab. 42. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN; $R^2 = 0,96$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha=0,05$).	121
Tab. 43. Wyniki analizy sitowej granulatów z substancją M2, wytworzonych podczas doświadczenia czynnikowego	125
Tab. 44. Wyniki badania krytyczności czynników procesu wytwarzania granulatu zawierającego substancję M3. Procesy z czynnikami ustawionymi na poziomach centralnych oznaczono C1, C2 i C3. Podkreślono odpowiedzi procesu świadczące o krytycznym oddziaływaniu czynników.....	131
Tab. 45. Wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M3 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 15 kN; $R^2 = 0,92$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha = 0,05$)	132
Tab. 46. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 15 kN; $R^2 = 0,85$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha=0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14]	134
Tab. 47. Wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 5 kN; $R^2 = 0,94$. Pogrubioną czcionką zaznaczono efekty istotne statystycznie ($\alpha= 0,05$). Podkreślono efekty znamienne statystycznie ($0,05 \leq p \leq 0,1$) [14]	135
Tab. 48. Wyniki analizy sitowej granulatów wytworzonych podczas badania procesu produkcji tabletek zawierających substancję M3.....	136
Tab. 49. Współczynniki podobieństwa f_2 krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów wytworzonych pod wpływem dolnych i górnych poziomów czynników, w badaniu formułacji z substancją M3	137
Tab. 50. Parametry operacyjne badane w doświadczeniu czynnikowym oraz odpowiedź procesu: ilość uwolnionej substancji modelowej z tabletek.....	140
Tab. 51. Wyniki analiz granulatów s. PQ1, PQ2 oraz PQ3 zawierających substancję leczniczą M3.....	143
Tab. 52. Wyniki analiz tabletek	143

Tab. 53. Wyniki doświadczenia czynnikowego granulacji fluidalnej i kalibracji w procesie sporządzania granulatu z substancją M4. Literą A oznaczono granulaty wytworzone przy temperaturze powietrza wlotowego 40°C, literą B granulaty uzyskane przy temperaturze 50°C.....	148
Tab. 54. Wyniki analizy sitowej granulatów wytworzonych podczas badania procesu sporządzania granulatu z substancją M4.....	149
Tab. 55. Parametry operacyjne analizowane podczas kwalifikacji procesu produkcyjnego tabletek (formulacja z kopowidonem).....	152
Tab. 56. Wyniki analiz mieszanin oraz tabletek wytworzonych podczas produkcji serii PQ1 i PQ2.....	153
Tab. 57. Wyniki analiz mieszanin oraz tabletek z substancją M2, wytworzonych podczas produkcji pilotażowych.....	157
Tab. 58. Wyniki analiz mieszanin zawierających substancje modelowe M4 i M3, wytworzonych podczas produkcji serii pilotażowej	160
Tab. 59. Wyniki analiz tabletek zawierających substancje modelowe M3 i M4, wytworzonych podczas produkcji serii pilotażowej	161

Ryc. 1. Proces wytwarzania tabletek oraz kontrola międzyoperacyjna	9
Ryc. 2. Schemat procesu zarządzania ryzykiem [62]	11
Ryc. 3. Budowa granulatora szybkoobrotowego	22
Ryc. 4. Budowa granulatoro-suszarki fluidalnej	25
Ryc. 5. Zmiany temperatury produktu podczas suszenia fluidalnego.....	26
Ryc. 6. Granulacja ciągła	34
Ryc. 7. Schemat granulacji szybkoobrotowej i suszenia fluidalnego	52
Ryc. 8. Schemat granulacji fluidalnej	55
Ryc. 9. Schemat blokowy sporządzania tabletek z substancją M1 i hypromelozą	63
Ryc. 10. Schemat blokowy sporządzania tabletek z substancją M1 i kopowidonem.....	64
Ryc. 11. Schemat blokowy sporządzania tabletek zawierających substancję M3	74
Ryc. 12. Budowa aparatu do oznaczania kąta usypu granulatów lub mieszanin (Krzysztof Niwiński, rozprawa doktorska, Kraków 2009)	80
Ryc. 13. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na wynik badania ścieralności tabletek wytworzonych pod wpływem siły zgniotu 35 kN. Oznaczenia skrótów: M - mieszanie, Z - zwilżanie, G - granulacja, S - suszenie	91
Ryc. 14. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 1, 2, 3 i 4.	94
Ryc. 15. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 5, 6, 7 i 8.....	95
Ryc. 16. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach 9, 10, 11 i 12.....	96
Ryc. 17. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach C 1 – C 4	97
Ryc. 18. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych w procesach C5 i C6	98
Ryc. 19. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na ścieralność tabletek wytworzonych pod wpływem siły zgniotu 35 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G - granulacja, S - suszenie, K - kalibracja.	102
Ryc. 20. Diagram Pareto - wpływ poszczególnych czynników procesu na twardość tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 35 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G -granulacja, S - suszenie, K - kalibracja.....	105
Ryc. 21. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 45 kN. Oznaczenie skrótów: Z - zwilżanie, G -granulacja, S - suszenie, K - kalibracja	108
Ryc. 22. Efekty oddziaływania czynników procesu (średnie krańcowe i przedziały ufności 95%) na czas rozpadu tabletek wytworzonych siłą zgniotu 45 kN: a) prędkości obrotowej mieszkadła głównego podczas zwilżania mieszaniny, b) ilości wody użytej do zwilżenia oraz c) temperatury powietrza zastosowanego do suszenia granulatu.	109

Ryc. 23. Rozkład wielkości cząstek granulatów wytworzonych przez zwilżenie mieszaniny proszków małą (50g) oraz dużą (90 g) ilością wody.....	112
Ryc. 24. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednoczonych z zastosowaniem siatki o drobnych oczkach (0,8 mm) oraz siatki o dużej średnicy oczek (2,5 mm)	112
Ryc. 25. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na uwalnianie substancji M2 z tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN. Efekty działania czynników oszacowane w oparciu o model uwzględniający zależności liniowe (L) i nieliniowe (Q), opisane wielomianem drugiego stopnia.	119
Ryc. 26. Wpływ interakcji między ilością roztworu lepiszcza, prędkością obrotową mieszadła głównego i czasem granulowania, na ilość uwolnionej substancji M2 z tabletek. Wykresy średnich krańcowych wraz z przedziałami ufności (95%).....	120
Ryc. 27. Diagram Pareto - wpływ czynników procesu na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN. Efekty działania czynników oszacowane w oparciu o model uwzględniający zależności liniowe (L) i nieliniowe (Q), opisane wielomianem drugiego stopnia	121
Ryc. 28. Efekt oddziaływania ilości roztworu lepiszcza na czas rozpadu tabletek wytworzonych przy sile zgniotu 12 kN.....	122
Ryc. 29. Wpływ interakcji między ilością roztworu lepiszcza, prędkością obrotową mieszadła głównego i czasem granulowania, na czas rozpadu tabletek. Wykresy średnich krańcowych wraz z przedziałami ufności (95%).....	123
Ryc. 30. Rozkład wielkości cząstek granulatów sporządzonych z zastosowaniem małej (230g), pośredniej (270 g) i dużej (310 g) ilości roztworu substancji wiążącej. Linia przerywaną zaznaczono ilość cząstek przesianych przez sito 0,4 mm.	126
Ryc. 31. Rozkład wielkości cząstek granulatów sporządzonych z zastosowaniem małej (300 obr./min), pośredniej (350 obr./min) i dużej (400 obr./min) prędkości mieszadła głównego	127
Ryc. 32. Rozkład wielkości cząstek uzyskanych w granulacji trwającej 3 min, 5 min i 7 min.....	127
Ryc. 33. Dopasowanie parametrów granulowania w odniesieniu do uwalniania substancji M2 z tabletek. Dopasowano ilości roztworu substancji wiążącej względem czasu granulowania przy założeniu stałej prędkości mieszadła głównego 350 obr./min. Ilość uwolnionej substancji leczniczej (100%, 90%, 80%) zaznaczono kolorami.....	128
Ryc. 34. Dopasowanie parametrów granulowania względem czasu rozpadu tabletek. Dopasowano ilości roztworu substancji wiążącej względem czasu granulowania przy założeniu stałej prędkości mieszadła głównego - 350 obr/min. Czas rozpadu tabletek zaznaczono kolorami.	129
Ryc. 35. Bezwzględne wartości efektów oddziaływania zmiennych o krytycznym znaczeniu dla uwalniania substancji M3 z tabletek: a) ilości roztworu substancji wiążącej, b) prędkości obrotowej mieszadła głównego, c) czasu granulowania.....	133
Ryc. 36. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednoczonych przez siatkę o średnicy oczek 1 mm i 2,5 mm. Przerywaną linią zaznaczono całkowite masy granulatów przesianych przez sito 0,315 mm.....	138

Ryc. 37. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskanych w procesach nr 4 i 8, które doprowadziły do wytworzenia tabletek charakteryzujących się nieodpowiednim uwalnianiem substancji M3.....	139
Ryc. 38. Rozkład wielkości cząstek granulatów s. PQ 1-3, zawierających substancję M3.....	144
Ryc. 39. Profile uwalniania substancji M3 z preparatu referencyjnego oraz z tabletek zawierających granulaty s. PQ1 (otrzymany w warunkach intensywnej aglomeracji), wytworzonych działaniem niskiej (5 kN) i wysokiej (15 kN) siły zgniotu	145
Ryc. 40. Profile uwalniania substancji M3 z preparatu referencyjnego oraz z tabletek zawierających granulaty s. PQ3 (otrzymany w warunkach łagodnej aglomeracji), wytworzonych działaniem niskiej (5 kN) i wysokiej (15 kN) siły zgniotu	145
Ryc. 41. Rozkład wielkości cząstek granulatów ujednocianych przez sита o średnicy oczek 1 mm i 2 mm	150
Ryc. 42. Rozkład wielkości cząstek granulatów kalibrowanych przy prędkościach rotora 200 obr./min i 400 obr./min.....	150
Ryc. 43. Porównanie krzywych rozkładu wielkości cząstek granulatów serii PQ1 i PQ2 ($f_2=88$).....	154
Ryc. 44. Profile uwalniania substancji M1 z tabletek wytworzonych podczas kwalifikacji procesu (s. PQ1 i PQ2) oraz z preparatu referencyjnego	155
Ryc. 45. Profile uwalniania substancji M2 z tabletek wytworzonych podczas produkcji pilotażowych i z tabletek preparatu referencyjnego	158
Ryc. 46. Profile uwalniania substancji M3 z tabletek wytworzonych podczas produkcji doświadczalnej (preparat badany) i z tabletek preparatu referencyjnego.....	162
Ryc. 47. Profile uwalniania substancji M4 z tabletek wytworzonych podczas produkcji doświadczalnej (preparat badany) i z tabletek preparatu referencyjnego.....	162
Ryc. 48. Dyfraktogram XRPD próbki kontrolnej substancji leczniczej M4, próbki kontrolnej PVP oraz próbki badanej zawierającej obie substancje (M4/PVP).....	170
Ryc. 49. Analiza termiczna DSC próbek kontrolnych substancji modelowej M4, PVP oraz próbki badanej zawierającej obie substancje (M4/PVP).....	171

IX Streszczenie

Zgodnie z założeniami idei Technologii Analizy Procesu (PAT), system zapewnienia jakości produktów leczniczych tworzony jest na podstawie analizy ryzyka, której poddawane są czynniki procesu technologicznego. W tym celu dokonuje się wyboru parametrów krytycznych, których zmienność w ograniczonym zakresie operacyjnym w sposób bezpośredni i znaczący wpływa na krytyczne atrybuty jakości postaci leku, tzw. CQA.

Celem pracy była ocena krytyczności parametrów fazy granulacji w procesach wytwarzania tabletek z substancjami o różnej rozpuszczalności w wodzie (substancje modelowe M1-M4). Analizowano procesy granulacji na mokro, w granulatorach szybkoobrotowych (formulacje z substancjami M1, M2 i M3) lub w granulatoro-suszarce fluidalnej (formulacja z substancją M4).

Na podstawie wytycznych FDA i ICH, do analizy procesów zastosowano metodykę ortogonalnych planów czynnikowych. W celu wyłonienia zmiennych o krytycznym wpływie na odpowiedź procesu, poszczególnym czynnikom przypisano dwa poziomy reprezentujące granice zakresów operacyjnych. Badano wpływ procesów technologicznych prowadzonych zgodnie z matrycą doświadczenia, tj. w warunkach oddziaływania różnych kombinacji granicznych poziomów czynników na jakość postaci leku. Założono, że o krytycznym oddziaływaniu procesu technologicznego świadczyć będzie parametr CQA o wartości odbiegającej od kryterium akceptacji. Dokonano wyboru krytycznych zmiennych na podstawie porównania efektów działania czynników, wyrażonych wartościami bezwzględными oraz w mierze standardowej.

W badaniach procesów sporządzania tabletek z substancjami M1 oraz M3, wpływ 7 lub 11 czynników analizowano z zastosowaniem eliminacyjnego planu Placketta-Burmana. W celu oszacowania wpływu zmiennych niekontrolowanych, do planu dodano procesy z centralnymi poziomami czynników lub powtórzono doświadczenie. Pomimo, że właściwości tabletek były wypadkową wpływu licznych zmiennych, metodyka planu Placketta-Burmana umożliwiła wybranie parametrów operacyjnych o krytycznym oddziaływaniu na jakość leku. W przypadku badania formulacji z substancją M2 zastosowano frakcyjny plan czynnikowy dla 3 zmiennych o 3 poziomach wartości wzbogacony o trzy układy ze zmiennymi na poziomie środkowym. Metodyka ta umożliwiła dokonanie wyboru zmiennych o charakterze krytycznym, jak i dobór optymalnych zakresów operacyjnych tych

zmiennych. Do badania procesu wytwarzania tabletek z substancją M4 zastosowano pełny plan czynnikowy dla dwóch zmiennych na dwóch poziomach wartości, wprowadzając dodatkowo zmienną blokową.

W przypadku procesu granulacji szybkoobrotowej, stwierdzono krytyczne oddziaływanie trzech czynników na parametry CQA tabletek, tj.: ilość wody do zwilżenia mieszaniny proszków, prędkość mieszadła głównego oraz czas granulowania. Efekt działania czynników różnił się w zależności od składu badanych formułacji. W przypadku wytwarzania tabletek poprzez granulację fluidalną, w zakresie przeprowadzonych badań nie stwierdzono krytycznego wpływu zmiennych operacyjnych procesu na jakość postaci leku. Efektywność procesów technologicznych opracowanych w skali laboratoryjnej została potwierdzona w warunkach skali produkcyjnej.

Badania wykazały odpowiedniość założeń metodycznych oceny krytyczności wpływu parametrów operacyjnych procesu na jakość produktu leczniczego. Zastosowanie ortogonalnych planów czynnikowych, wobec przypisania zmiennym niezależnym poziomów odpowiadających limitom szerokich zakresów operacyjnych, umożliwia dokonanie oceny oddziaływania tych zmiennych na produkt. Oddziaływanie badanych czynników było uzależnione od składu recepturowego preparatu i drogi jego wytwarzania.

X Abstract

In accordance with *Process Analytical Technology* (PAT) guides, quality of drug products is being assured based on risk analysis of processing factors. The risk analysis can be performed by identification of *Critical Process Parameters* (CPP), i.e. those parameters variability of which, within limited operational ranges, impacts *Critical Quality Attributes* (CQA) of the drug product.

The objective of the study was criticality assessment of wet granulation operational parameters used for manufacturing of tablets containing active ingredients of various solubility (model substances M1- M4). Granulation performed in high-shear granulator-mixer (formulae containing substances M1, M2 and M3) or fluid-bed processor (formula containing M4) was examined.

According to FDA and ICH guides, the processes were investigated by using statistical design of experiments based on principle of orthogonality. In order to investigate criticality of considered factors, low and high levels of each factor were established. The levels represented maximum and minimum settings of wide operational ranges. The processes were run in accordance with experimental matrix. Drug product quality attributes were influenced by various combinations of extreme levels of factors tested. Out of specification result of CQA parameter was treated as critical failure. The criticality assessment was supported by statistical evaluation of process outcomes, i.e. by absolute and standardized effects estimation.

Impact of 7 or 11 factors of manufacturing process on tablets containing M1 and M3 substances was examined in line with *Plackett-Burman* design. Influence of uncontrolled factors was evaluated by running processes with factors at central levels. The other approach used was to repeat the runs. However the tablet quality attributes were influenced by a number of factors, the *Plackett-Burman* design was suitable to select the CPPs. In case of M2 tablet manufacturing process testing, a design of 3 factors at 3 levels, supplemented with 3 runs with factors at central level was applied. The experimental design was appropriate for selection of CPPs as well as for finding out optimal ranges of the parameters. The manufacturing process of tablets containing M4 substance was investigated in line with 2 factors at 2 levels 2 blocks design.

The high-shear granulation factors, i.e. quantity of binding solution, rotational speed of impeller and wet massing time were of critical importance. Effects of process factors influence were formula composition dependent. Fluid-bed

granulation parameters were not critical within tested ranges. Performance of the processes developed in laboratory scale was confirmed in manufacturing of pilot batches.

The experimental assumptions were adequate for process operational parameters criticality assessment. Design of experiments approach, especially while setting out factors at minimal and maximal limits of wide operational ranges enables identification of critical process parameters. The effect of process factors is formula composition dependent.