

**Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**



mgr farm. Michał Teżyk

***Optymalizacja procesu wytwarzania tabletek powlekanych
o natychmiastowym uwalnianiu
z zastosowaniem wybranych narzędzi statystycznych***

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. n. farm. Janina Lulek

Promotor pomocniczy

Dr n. farm. Bartłomiej Milanowski

Poznań 2017

Słowa kluczowe: brykietowanie, sucha granulacja, tabletkowanie, powlekanie tabletek, optymalizacja, planowanie eksperymentów, przestrzeń projektowa, Quality by Design, plany Placketta-Burmana, plan czynnikowy kompletny 3^2 ,

Pani Prof. dr hab. Janinie Lulek

oraz

Panu dr. Bartłomiejowi Milanowskiemu

*serdecznie dziękuję za życzliwość, opiekę naukową, poświęcony czas
i wszelkie wskazówki udzielone w trakcie realizacji tej pracy*

Panu Prezesowi firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Tomaszowi Nemethowi

oraz

Pani Dyrektor Pionu Rozwoju Produktów

dr Renacie Pawlak-Morce

oraz

Panu Kierownikowi Oddziału Póltechniki

Tomaszowi Szmytowi

a także

*Koleżankom, Kolegom i Pracownikom firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
serdecznie dziękuję za wszechstronną pomoc w realizacji pracy*

Panu dr. Andrzejowi Ernstowi

oraz

Pani Klaudii Orłowskiej

serdecznie dziękuję za wszechstronną pomoc w realizacji pracy

Pani Emilii Jakubowskiej

serdecznie dziękuję za pomoc w prowadzeniu badań

Panu Grzegorzowi Harańczykowi

serdecznie dziękuję

za konsultacje dotyczące wyników analizy statystycznej

Koleżankom i Kolegom z Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku UMP

serdecznie dziękuję

za miłą atmosferę podczas seminariów naukowych

*Dziękuję **Rodzinie** i wszystkim innym życzliwym,*

wspierającym mnie osobom

Spis treści

I. STRESZCZENIE	3
II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA	5
1. Quality by Design – jakość wbudowana w produkt.....	5
1.1. Elementy QbD.....	7
1.2. Przestrzeń projektowa	12
1.3. Narzędzia do statystycznego planowania eksperymentów	14
2. Wybrane technologiczne aspekty wytwarzania tabletek.....	18
2.1. Otrzymywanie granulatu.....	19
2.1.1. Granulacja na sucho.....	20
2.1.1.1. Mechanizm suchej granulacji.....	21
2.2. Tabletkowanie	23
2.2.1. Utrata tabletkowości	24
2.3. Powlekanie	27
III. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	31
IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	33
1. Materiały, urządzenia oraz aparatura	33
1.1. Substancja czynna	33
1.2. Substancje pomocnicze	33
1.3. Urządzenia technologiczne	33
1.4. Aparatura.....	34
1.5. Programy komputerowe	34
2. Metodyka badań	34
2.1. Badanie właściwości fizycznych mieszanin proszków oraz granulatów	34
2.1.1. Pomiar wielkości cząstek.....	34
2.1.1.1. Analiza sitowa	35
2.1.1.2. Metoda dyfrakcji światła laserowego	35
2.1.2. Gęstość nasypowa oraz gęstość po ubiciu	35
2.1.3. Płynięcie granulatów	36
2.2. Metodyka badania tabletek	38
2.2.1. Badanie masy, grubości oraz odporności tabletek na zgniatanie.....	38
2.2.2. Badanie czasu rozpadu tabletek.....	38
2.3. Otrzymywanie produktu leczniczego.....	38
2.3.1. Skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego	38
2.3.2. Schemat procesu wytwarzania.....	39
2.3.3. Proces technologiczny otrzymywania tabletek powlekanych	40

2.3.3.1. Przygotowanie mieszaniny proszkowej.....	40
2.3.3.2. Granulacja na sucho – brykietowanie.....	40
2.3.3.3. Kalibracja brykietów	42
2.3.3.4. Mieszanie granulatu z substancjami pomocniczymi	43
2.3.3.5. Tabletkowanie	43
2.3.3.6. Powlekanie tabletek.....	43
2.4. Metodyka oceny wpływu parametrów procesu technologicznego na CQAs rdzeni.....	44
2.4.1. Wybór krytycznych parametrów procesowych	45
2.4.2. Zakresy badanych parametrów procesowych.....	47
2.4.3. Plany czynnikowe.....	48
2.4.4. Analiza regresji	51
2.4.5. Wymagania jakościowe stawiane tabletkom niepowlekanym.....	52
2.4.6. Wyznaczenie przestrzeni projektowej.....	53
2.4.7. Ocena zdolności predykcyjnej modeli	54
2.5. Metodyka oceny wpływu CPPs procesu powlekania na CQAs tabletek powlekanych	54
2.5.1. Identyfikacja CPPs procesu powlekania istotnie oddziałujących na CQAs z wykorzystaniem planów przesiewowych	54
2.5.2. Ocena wpływu CPPs procesu powlekania na CQAs serii półtechnicznych.....	56
V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	59
1. Wyniki badań właściwości fizycznych mieszanin proszkowych oraz granulatów.....	59
1.1. Wyniki badania rozkładu wielkości cząstek granulatów	59
1.1.1. Metoda analizy sitowej	59
1.1.2. Metoda dyfrakcji światła laserowego	61
1.2. Wpływ brykietowania na parametry granulatu	62
2. Wpływ parametrów procesowych na krytyczne atrybuty jakości tabletek niepowlekanych.....	64
2.1. Narzędzia statystycznego planowania doświadczeń.....	64
2.2. Estymacja regresji liniowej oraz nieliniowej	65
2.3. Modele parametrów CQAs	67
2.3.1. Odporność na zgniatanie	67
2.3.1.1. DoE.....	67
2.3.1.2. Regresja wieloczynnikowa.....	69
2.3.2. Czas rozpadu.....	70
2.3.2.1. DoE.....	70
2.3.2.2. Regresja wieloczynnikowa.....	73
2.3.3. Grubość rdzeni tabletek	74
2.3.3.1. DoE.....	74
2.3.3.2. Estymacja nieliniowa	76
2.4. Przestrzeń projektowa	78
2.5. Weryfikacja zdolności predykcyjnych modeli.....	81

3. Ocena wpływu parametrów procesowych powlekania na krytyczne atrybuty jakości tabletek powlekanych.....	85
3.1. Odporność na zgniatanie	86
3.2. Czas rozpadu	88
3.3. Ocena wpływu parametrów CPPs procesu powlekania na atrybuty CQAs tabletek powlekanych serii półtechnicznych.....	89
3.4. Strategia kontroli procesu	92
3.4.1. Otrzymywanie tabletek.....	93
3.4.2. Powlekanie	96
VI. WNIOSKI.....	98
VII. PIŚMIENNICTWO	100
VIII. WYKAZ TABEL	109
IX. WYKAZ RYCIN	112
X. WYKAZ RÓWNAŃ.....	115
XI. WYKAZ PRAC NAUKOWYCH DOKTORANTA.....	116
XII. ABSTRACT	118
XIII. ZAŁĄCZNIKI	120
Załącznik 1.....	120
Załącznik 2.....	121
Załącznik 3.....	122
Załącznik 4.....	123

WYKAZ SKRÓTÓW I TERMINÓW STOSOWANYCH W PRACY:

- α** – poziom istotności statystycznej,
- A** – siła nacisku zastosowana do tabletkowania [kN],
- ANOVA** – analiza wariancji (ang. *Analysis of Variance*),
- API** – substancja czynna (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*),
- b** – współczynniki równania,
- b*** – standaryzowany współczynnik regresji,
- B** – siła nacisku zastosowana do brykietowania [kN],
- BCS** – System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System*),
- bl. std. b** – błąd standardowy obliczonych współczynników,
- bl. std. b*** – błąd standardowy standaryzowanych współczynników regresji,
- BW** – błąd względny predykcji [%],
- CCD** – centralny plan kompozycyjny (ang. *Central Composite Design*),
- cGMP** – bieżąca Dobra Praktyka Wytwarzania (ang. *Current Good Manufacturing Practices*),
- CMAs** – krytyczne atrybuty jakości materiałów (ang. *Critical Material Attributes*),
- CPPs** – krytyczne parametry procesu (ang. *Critical Process Parameters*),
- CQAs** – krytyczne atrybuty jakości (ang. *Critical Quality Attributes*),
- df** – liczba stopni swobody,
- DoE** – narzędzia statystycznego planowania eksperymentów (ang. *Design of Experiments*),
- exp(x)** – funkcja eksponencjalna,
- F** – wartość testu Fishera,
- FDA** – Agencja Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*),
- HEC** – hydroksyetyloceluloza (ang. *hydroxyethylcellulose*),
- HPMC** – hydroksypropylometyloceluloza (ang. *hydroxypropyl methylcellulose*),
- ICH** – Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*),
- ICH Q-IWG** – grupa robocza odpowiadająca za spójne wdrożenie wytycznych zawartych w przewodnikach Q8, Q9 i Q10 (ang. *Quality Implementation Working Group*),
- IPC** – kontrola wewnątrzprocesowa (ang. *in-process control*),
- k** – liczba zmiennych niezależnych w planie czynnikowym,

n – liczba poziomów zmiennych niezależnych w planie czynnikowym,
MCC – celuloza mikrokrystaliczna (ang. *microcrystalline cellulose*)
MM – średni kwadrat (ang. *Mean Square*),
p – wartość prawdopodobieństwa testowego,
PAT – Technologia Analizy Procesu (ang. *Process Analytical Technology*),
PDG – sucha granulacja pneumatyczna (ang. *pneumatic dry granulation*),
PSD – rozkład wielkości cząstek (ang. *particle size distribution*),
R – współczynnik korelacji wielorakiej, współczynnik korelacji Pearsona,
R² – współczynnik determinacji,
R²_{popr.} – poprawiony współczynnik determinacji,
QbD – jakość zapewniona przez projekt (ang. *Quality by Design*),
OFAT – metodologia zmiany jednego czynnika na raz (ang. *One Factor At a Time*),
QTTP – profil cech jakościowych produktu (ang. *Quality Target Product Profile*),
SS – suma kwadratów (ang. *Sum of Squares*),
SW-W – test W Shapiro-Wilka,
t – wartość testu t do weryfikacji istotności parametrów,
UCC – ujednoliconą krzywa tabletkowania (ang. *unified compaction curve*),

WYKAZ SYNONIMÓW STOSOWANYCH W PRACY:

tabletki niepowlekane – syn. rdzenie,
wykres Ishikawy – ang. *Ishikawa diagram* syn. *fishbone diagram*,
zmienna niezależna – syn. zmienna objaśniająca,
zmienna zależna – syn. zmienna objaśniana,

I. STRESZCZENIE

„Optymalizacja procesu wytwarzania tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu z zastosowaniem wybranych narzędzi statystycznych”

Przedmiotem niniejszej rozprawy było praktyczne zaimplementowanie wytycznych PAT (ang. *Process Analytical Technology*) w obszarze budowania zrozumienia procesu wytwarzania tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu z wykorzystaniem zaawansowanych narzędzi statystycznych. Materiał do badań stanowił zarejestrowany produkt leczniczy zawierający modelową substancję czynną, należącą do III klasy BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*). Optymalizacja procesu wytwarzania tabletek z etapem granulacji na sucho (brykietowania), a także identyfikacja krytycznych parametrów procesu (CPPs, ang. *Critical Process Parameters*) etapu powlekania tabletek zostały przeprowadzone zgodnie z koncepcją „*Quality by Design*” – czyli jakości przez projekt. Technika planowania eksperymentów (DoE, ang. *Design of Experiments*) oraz metody regresyjne zostały wykorzystane do oceny oddziaływania wybranych zmiennych procesowych, tzn. dwóch sił kompresji – pierwszej, użytej do wytwarzania brykietów, drugiej do produkcji tabletek niepowlekanych (rdzeni), na krytyczne atrybuty jakości (CQAs, ang. *Critical Quality Attributes*). Były nimi odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość rdzeni. Plan Placketta-Burmana posłużył do identyfikacji tych spośród badanych parametrów procesu powlekania (czas suszenia, czas podgrzewania wstępnego, ciśnienie atomizujące, szybkość podawania zawiesiny do powlekania, objętość powietrza wlotowego, temperatura powietrza wlotowego oraz ciśnienie panujące w bębnie powlekarki), które wykazywały istotne oddziaływanie na parametry CQAs tabletek powlekanych, tj. odporność na zgniatanie oraz czas rozpadu.

W wyniku przeprowadzonych badań opracowano modele matematyczne przedstawiające wpływ parametrów procesu na wartości parametrów CQAs tabletek niepowlekanych. Na ich podstawie została wyznaczona przestrzeń projektowa procesu otrzymywania tabletek niepowlekanych z etapem suchej granulacji dla trzech zmiennych zależnych, tj. odporności na zgniatanie, czasu rozpadu oraz grubości rdzeni. Poprawność predykcji poszczególnych modeli została zweryfikowana na podstawie danych uzyskanych podczas produkcji 23 serii komercyjnych, wytworzonych w 7 kampaniach produkcyjnych.

W przypadku dwóch parametrów, tj. odporności na zgniatanie oraz czasu rozpadu tabletek niepowlekanych, stwierdzono większą zmienność odpowiedzi niż wynikałoby to z opracowanych modeli. Z kolei modele parametru grubości charakteryzowały się dobrymi właściwościami predykcyjnymi.

W kolejnym etapie badań ocenie poddano wpływ doboru parametrów procesu powlekania na atrybuty jakości finalnej postaci leku. Optymalizacja parametrów procesu powlekania za pomocą planu eliminacyjnego ujawniła, że czynnikami o największej sile wpływu na odporność na zgniatanie są: szybkość natryskiwania zawiesiny do powlekania, temperatura powietrza wlotowego oraz ciśnienie atomizujące. Jednocześnie stwierdzono, że żaden z testowanych parametrów nie oddziaływał w sposób istotny na czas rozpadu tabletek powlekanych.

Dane uzyskane podczas powlekania serii w skali półtechnicznej potwierdziły, że niższa szybkość natrysku oraz wyższa temperatura powietrza wlotowego wpływają na wzrost odporności na zgniatanie tabletek powlekanych w porównaniu do wyjściowych rdzeni. Jednocześnie przedłużenie czasu kontaktu zawiesiny powlekającej z powierzchnią rdzeni powoduje spadek odporności na zgniatanie.

Wiedza zgromadzona na podstawie wyników uzyskanych w ramach realizacji cyklu zaplanowanych doświadczeń umożliwiła optymalizację procesu wytwarzania produktu leczniczego dostępnego na rynku i została z sukcesem zaimplementowana do rutynowej produkcji.

II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Bezpieczeństwo farmakoterapii na przestrzeni ostatnich stu lat nieustannie zyskiwało na znaczeniu. Jest ono nierozdzielnie związane z jakością stosowanych produktów leczniczych. Historia zna wiele przypadków, kiedy leki zaaplikowane wbrew swojemu przeznaczeniu zamiast leczyć szkodziły, przyczyniając się w skrajnych przypadkach do śmierci pacjentów. Tego rodzaju zdarzenia stawały się bodźcem inicjującym zmiany, które miały za zadanie chronić przed zaistnieniem podobnej sytuacji w przyszłości. Przykładem takiego zdarzenia była śmierć kilkunaściorga dzieci na skutek zaaplikowania szczepionki przeciw błonicy zanieczyszczonej bakteriami tężca [1]. I tak cztery lata po feralnym wypadku, w USA w 1906 roku została powołana do życia jedna z pierwszych agencji zajmująca się nadzorem i regulacją rynku farmaceutycznego, znana dzisiaj pod nazwą *Food and Drug Administration* (FDA). Działania agencji miały przyczynić się do podniesienia jakości wytwarzanych produktów leczniczych, zwiększając dzięki temu bezpieczeństwo farmakoterapii. Założenie to jest realizowane po dzień dzisiejszy poprzez sprawowanie nadzoru nad rynkiem farmaceutycznym w USA oraz ustanawianie standardów jakościowych poprzez wprowadzanie odpowiednich regulacji oraz wytycznych.

1. Quality by Design – jakość wbudowana w produkt

Współcześnie jakość produktów leczniczych jest potwierdzana poprzez testowanie losowo wybranych próbek produktu końcowego. Zgodność produktu z wymaganiami zawartymi w specyfikacji świadczy o tym, że produkt leczniczy charakteryzuje się odpowiednią jakością. Zapewnienie jakości poprzez badanie produktów finalnych określane jest mianem „jakości przez testowanie” (ang. *Quality by Testing* – QbT). Jest to obecnie najbardziej popularne podejście, aczkolwiek nie jedyne. W 2002 roku amerykańska agencja FDA ogłosiła przełomową inicjatywę zwaną *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach* („Bieżące Zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania na XXI wiek: Podejście w Oparciu o Analizę Ryzyka”). Nowa doktryna zakładała zmiany dotychczasowych regulacji odnoszących się do wytwarzania oraz jakości produktów leczniczych. Nadrzędnym celem nowej inicjatywy stało się zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów stosujących produkty lecznicze poprzez zminimalizowanie zagrożeń (ryzyka), jakie niesie ze sobą proces ich wytwarzania. Wypracowane rozwiązania zawarto w raporcie podsumowującym *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century. Final Report* („Bieżące Zasady Dobrej Praktyki

Wytwarzania na XXI wiek. Raport finalny”) [2]. W myśl propagowanego podejścia jakość produktów leczniczych ma zostać zapewniona poprzez wdrożenie zintegrowanego systemu jakości opartego na wnioskowaniu i przesłankach naukowych, wspartych szeroko rozumianą analizą ryzyka. Ramy reorganizacji przedstawiające nową wizję rozwoju, wytwarzania oraz zapewnienia jakości produktów leczniczych zawarto w wytycznych zatytułowanych *Guidance for Industry; PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* („Przewodnik dla przemysłu; PAT – ramy nowatorskiego rozwoju farmaceutycznego, wytwarzania oraz zapewnienia jakości”) [3]. W przeciwieństwie do dotychczasowego podejścia, opierającego się na zapewnieniu jakości poprzez badanie produktu gotowego (QbT), zwrócono uwagę, że tak ważna właściwość produktów leczniczych, jaką jest ich jakość, powinna być wbudowana w produkt, aby stanowiła jego integralną część lub powinna powstać na drodze zaprojektowania procesu produkcyjnego (ang. *quality cannot be tested into product; it should be built-in or should be by design*). Innymi słowy, jakość nie może być kwestią przypadku, ale musi wynikać z pełnego zrozumienia procesu oraz zagrożeń (ryzyka), jakie są z nim związane. Zaprojektowany proces wytwarzania powinien posiadać zaimplementowany system sprawowania kontroli, zdolny do niwelowania odchyleń tak, aby punkt końcowy procesu był nakierowany na uzyskanie półproduktów/produktu o zamierzonych właściwościach. Poziom kontroli powinien być proporcjonalny do ryzyka wynikającego z prowadzonych operacji [3].

W ciągu ostatnich lat ukazały się liczne dokumenty stanowiące wytyczne przybliżające zasady implementacji poszczególnych składowych QbD w przemyśle farmaceutycznym. Rozwój produktu leczniczego oraz procesu produkcyjnego zgodnie z dogmatem QbD został opisany przez Międzynarodową Radę Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi – ICH (ang. *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) w przewodniku Q8 (R2) – *Pharmaceutical Development* („Rozwój farmaceutyczny”) [4]. Zagadnienia analizy ryzyka, zarządzania systemem jakości oraz rozwoju i wytwarzania substancji czynnych zostały opublikowane w trzech przewodnikach ICH, tj. w Q9 – *Quality Risk Management* („Zarządzanie ryzykiem jakości”) [5], Q10 – *Pharmaceutical Quality System* („System jakości farmaceutycznej”) [6] oraz Q11 – *Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical entities and Biotechnological/Biological entities)* („Rozwój i wytwarzanie substancji czynnych (cząstki chemiczne oraz biotechnologiczne/biologiczne cząstki)”) [7]. Doświadczenia grupy wdrożeniowej ICH Q-IWG (ang. *Quality Implementation Working Group*), stanowiące cenne

źródło informacji na temat różnorodnych aspektów QbD, mające na celu przybliżenie, polepszenie zrozumienia oraz wyjaśnienie wybranych kwestii przedstawiono w dokumentach: *ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation* („Zatwierdzone wytyczne ICH do implementacji wytycznych Q8/Q9/Q10”) [8], *Q8/9/10 Questions & Answers (R4)* („Q8/9/10 pytanie oraz odpowiedzi”) [9] oraz licznych materiałach szkoleniowych.

1.1. Elementy QbD

Rozwój produktu leczniczego zgodnie z koncepcją QbD jest działaniem kompleksowym, opartym o metodykę naukową oraz zasady zarządzania ryzykiem. Rezultatem poprawnie przeprowadzonej fazy rozwoju jest otrzymanie produktu o wcześniej zaprojektowanych cechach, którego produkcja odbywa się w sposób powtarzalny poprzez wyeliminowanie bądź zminimalizowanie wpływu źródeł niekontrolowanej zmienności. W myśl koncepcji QbD na proces wbudowywania jakości w rozwijany produkt leczniczy składają się następujące elementy [4]:

- ✓ Zdefiniowanie profilu jakościowego produktu (ang. *Quality Target Product Profile* – QTPP),
- ✓ Określenie krytycznych atrybutów jakości produktu (ang. *Critical Quality Attributes* – CQAs),
- ✓ Opracowanie składu postaci leku uwzględniające krytyczny wpływ atrybutów jakości materiałów wyjściowych (ang. *Critical Material Attributes* – CMAs),
- ✓ Zaprojektowanie procesu wytwarzania w oparciu o zrozumienie wpływu krytycznych atrybutów jakości surowców oraz krytycznych parametrów procesowych (ang. *Critical Proces Parameters* – CPPs) na parametry CQAs. CMAs należy rozumieć jako atrybuty jakości substancji czynnej (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient* – API), substancji pomocniczych oraz półproduktów, które są materiałami wyjściowymi (ang. *input materials*) w danym procesie. Natomiast atrybuty CQAs to pożądane cechy półproduktu lub produktu otrzymanego w wyniku przeprowadzonego procesu (ang. *output materials*),
- ✓ Opracowanie strategii kontroli mającej zapewnić jakość poprzez ścisły nadzór nad krytycznymi czynnikami oddziałującymi na jakość produktu.

Profil jakościowy produktu określa wymagania, jakie są stawiane projektowanemu produktowi leczniczemu, gwarantujące bezpieczeństwo oraz skuteczność jego stosowania przez pacjenta. Poczynione założenia stanowią podstawę do prowadzenia prac projektowych. W dokumencie QTPP definiowana jest postać leku, jego dawka, droga podania, system dostarczania leku, rodzaj opakowania, system zamknięcia, parametry o potencjalnym wpływie na farmakokinetykę postaci leku (np. rozpuszczalność API), oczekiwane kryteria jakościowe rozwijanego produktu leczniczego wynikające z jego przeznaczenia rynkowego (np. stabilność, sterylność, czystość, uwalnianie) [4]. Profil cech jakościowych leków generycznych powinien być taki sam jak w przypadku produktu referencyjnego [10].

Krytyczne atrybuty jakości (CQAs) – wg wytycznych ICH Q8 (R2) są definiowane jako parametry fizyczne, chemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne, które powinny mieścić się w limicie/przedziale bądź posiadać odpowiedni rozkład w celu zapewnienia jakości produktu [4]. Odnoszą się one do właściwości, jakimi powinien charakteryzować się produkt gotowy. Ich krytyczność jest określana na podstawie ciężkości szkody, jaką mogą potencjalnie wyrządzić dla zdrowia pacjenta w sytuacji, gdy ich wartość będzie niezgodna z predefiniowanym limitem [11]. Wartości parametrów CQAs świadczą o jakości leku i dlatego podlegają kontroli. Ich wartości docelowe wraz z limitami akceptacji zawarte są w specyfikacji produktu.

W myśl założeń QbD projekt ma gwarantować stabilny proces produkcyjny, wynikiem którego jest uzyskanie produktu zachowującego swoje cechy jakościowe w całym okresie ważności. Fundamentem warunkującym uzyskanie tego stanu jest projekt opierający się na zrozumieniu zależności kształtujących parametry CQAs oraz opracowanie mechanizmów kontrolnych, które zapewniają osiągnięcie zamierzonych rezultatów. Dogłębne zrozumienie procesu opiera się na [3]:

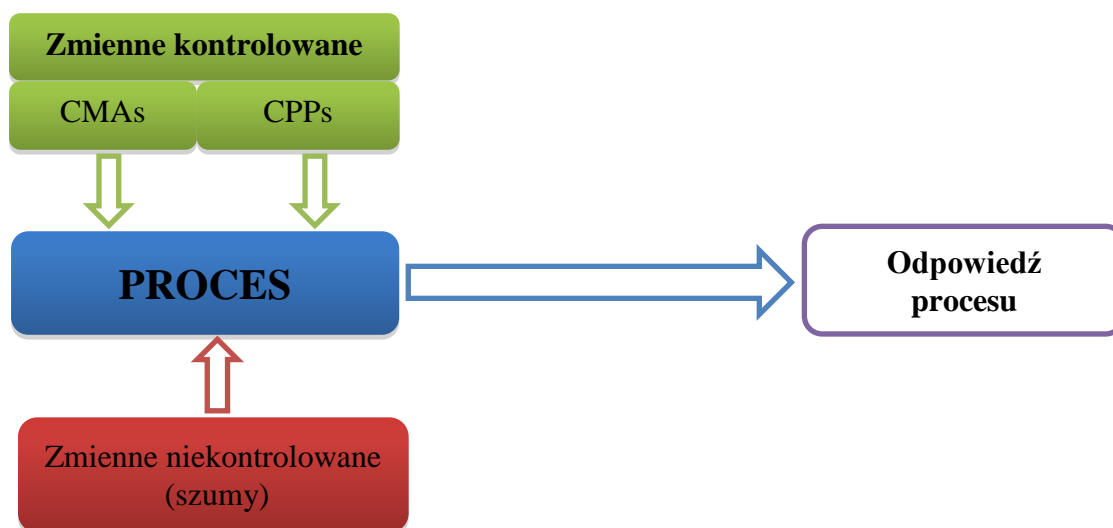
- ✓ identyfikacji czynników charakteryzujących się krytycznym wpływem na parametry CQAs,
- ✓ ustabilizowaniu zmienności procesowej poprzez ścisłą kontrolę krytycznych parametrów odpowiadających za jej powstanie,
- ✓ możliwości predykcji wartości parametrów CQAs w obrębie wyznaczonej przestrzeni projektowej (ang. *Design Space*) na podstawie wartości CMAs, CPPs oraz wpływu szeroko rozumianego środowiska produkcyjnego.

Wytyczne PAT (Technologii Analizy Procesu - ang. *Process Analytical Technology*) wyróżniają cztery kategorie narzędzi, których zastosowanie w ramach systemu może

przyczynić się do zrozumienia procesu, ciągłej jego poprawy oraz rozwoju strategii minimalizowania ryzyka [3], tj.:

- ✓ Narzędzia do statystycznej analizy danych umożliwiające ocenę oddziaływań wielu zmiennych procesowych na parametry CQAs oraz opracowanie tzw. przestrzeni projektowej.
- ✓ Analizatory procesu, za pomocą których można gromadzić dane, zarówno dotyczące parametrów procesowych, jak i informacje o zmianach biologicznych, fizycznych oraz chemicznych atrybutów przetwarzanych materiałów bądź półproduktów w funkcji czasu. Dane pozyskane za pomocą różnego typu analizatorów mogą posłużyć do opracowania m.in. tzw. „śladu procesowego” (ang. *process signature*) służącego do kontroli oraz monitoringu procesu, jak również do wyznaczenia punktu końcowego procesu. Pomiary parametrów zostały skategoryzowane w trzy grupy w zależności od miejsca wykonywania pomiaru. Pierwsza grupa metod, określana mianem „*at-line*”, polega na pobraniu próbki z linii produkcyjnej oraz dokonaniu jej analizy w bliskiej odległości od procesu. Druga kategoria pomiarów polega na przekierowaniu próbki do analizy, a następnie jej zawróceniu do strumienia produkcyjnego. Oznacza to, że analiza odbywa się w obrębie linii produkcyjnej, co jest określane jako „*on-line*”. Ostatnia metoda, nazwana „*in-line*”, polega na analizowaniu produktu bezpośrednio w miejscu, w którym zachodzi proces, bez usuwania próbki ze strumienia produkcyjnego. Na szczególną uwagę zasługują nowoczesne, niedestrukcyjne techniki analityczne tj.: spektrofotometria w bliskiej podczerwieni (NIR) [12–15], spektrofotometria ramanowska [16,17], fluorescencja rentgenowska (XRF) [16], spektroskopia terahercowa (THz) [18] i inne.
- ✓ Narzędzia kontroli procesu umożliwiające monitorowanie i aktywne uczestniczenie w osiągnięciu pożądanych atrybutów produktu na danym etapie procesu produkcyjnego w ramach opracowanej strategii kontroli. W myśl wytycznych PAT punkt końcowy procesu nie musi być determinowany wyłącznie czasem jego trwania. Nadrzędne znaczenie posiada moment, w którym półprodukt lub produkt osiągają założone wcześniej właściwości.
- ✓ Ciągła poprawa i system zarządzania wiedzą opierający się na analizie zgromadzonych danych podczas całego tzw. cyklu życia produktu (tj. począwszy od fazy rozwoju do bieżąco wytwarzanych serii produktu).

Budowanie zrozumienia produktu oraz procesu jego wytwarzania opiera się na identyfikacji czynników o krytycznym oddziaływaniu oraz określeniu siły wpływu krytycznych atrybutów jakości materiałów wyjściowych oraz CPPs na parametry CQAs (rycina 1).



Rycina 1. Schemat zależności między zmiennymi kontrolowanymi, reprezentowanymi przez krytyczne atrybuty jakości materiałów (CMAs), krytyczne parametry procesu (CPPs) oraz zmienne niekontrolowane, a wartością odpowiedzi procesu (zaadaptowano [29]).

Zgromadzona wiedza ma za zadanie zagwarantować zdolność osiągnięcia przez produkt (wcześniej zdefiniowanych w QTPP) oczekiwanych właściwości w całym okresie jego ważności. Swoim zasięgiem obejmuje wszystkie kluczowe aspekty (poznanie charakterystyki wszystkich materiałów wyjściowych, opracowanie postaci leku oraz procesu jej wytwarzania), do których należą [19]:

- ✓ wybór oraz charakterystyka substancji czynnych oraz pomocniczych pod kątem ich właściwości,
- ✓ identyfikacja atrybutów o potencjalnym krytycznym oddziaływaniu na parametry CQAs,
- ✓ optymalizacja formulacji,
- ✓ identyfikacja parametrów procesowych o potencjalnym krytycznym oddziaływaniu na parametry CQAs,
- ✓ wyznaczenie zakresów CMA's oraz CPPs,
- ✓ wybór metodologii prowadzenia badań,

- ✓ przeprowadzenie doświadczeń, a następnie analiza uzyskanych danych w celu przedstawienia zależności w sposób matematyczny,
- ✓ rozwój strategii kontroli.

Charakterystyka substancji czynnej pod kątem jej właściwości fizycznych (tj. wielkości oraz cech morfologicznych cząstek, występowania form polimorficznych oraz ich tendencji do przemian, rozpuszczalności w płynach akceptorowych o różnym pH), chemicznych (np. stabilności w postaci stałej i/lub w roztworach, fotostabilności, podatności na utlenianie) i biologicznych (np. zdolności przenikania przez błony) stanowi pierwszy krok do opracowania formulacji. W przeciwieństwie do substancji czynnych, substancje pomocnicze nie powinny wykazywać aktywności farmakologicznej w stosowanych ilościach. Służą do uzyskania pożądanej postaci leku, o wcześniej zdefiniowanych cechach. Ich odpowiedni dobór ma wpływ na stabilność produktu. Oddziaływanie substancji pomocniczych na API jest sprawdzane w badaniach kompatybilności. Dzięki pozyskaniu informacji na temat substancji, w obecności których API może wykazywać tendencję do braku stabilności, można poprzez ich eliminację lub rozdzielanie zapobiegać problemom ze stabilnością w dłuższej perspektywie czasu [20].

Z wykorzystaniem instrumentów analizy ryzyka oraz w oparciu o posiadaną wiedzę naukową typowane są atrybuty materiałów o krytycznym oddziaływaniu na parametry CQAs. Krytyczność oznacza, że zmiana wartości czy to atrybutów jakości materiałów, czy to parametrów procesowych, w rzeczywisty sposób może wpłynąć na wartości parametrów CQAs, potencjalnie pozbawiając produkt założonej jakości. Poprzez wyodrębnienie czynników o krytycznym znaczeniu i sile oddziaływania następuje zawężenie ilości badanych zmiennych do tych najistotniejszych, których wzajemne relacje mogą zostać ustalone w badaniach optymalizacyjnych. Celem optymalizacji formulacji jest uzyskanie składu jakościowo – ilościowego gwarantującego dostarczenie produktu o pożądanych cechach, odpornego na drobne zmiany składu oraz naturalne fluktuacje wartości atrybutów jakości materiałów ją tworzących. Statystyczne planowanie eksperymentów (ang. *Design of Experiments* – DoE) jest użytecznym instrumentem do powiązania wpływu dużej liczby CMAs, CPPs z parametrami CQAs. Uzyskany rezultat, w postaci funkcji matematycznej ukazującej wpływ oddziaływania zmiennych niezależnych na zmienne zależne (CQAs), często wsparty jest graficzną wizualizacją w postaci wykresów 2D lub 3D. Tak uzyskane informacje stanowią podstawę do wyznaczenia tzw. przestrzeni projektowej. Jest to graficznie lub funkcyjnie wyrażona kombinacja zmiennych niezależnych umożliwiającą predykcję

wartości atrybutów CQAs. Przestrzeń jest ograniczona granicznymi wartościami CMAs lub CPPs, które zostały zastosowane do jej obliczenia. Poznanie występujących relacji stanowi ważny krok do wyznaczenia strategii kontroli [21].

Przewodniki ICH Q10 definiują strategię kontroli jako zbiór zaplanowanych działań kontrolnych, opartych o zrozumienie produktu oraz procesu, które mają zapewnić działanie procesu oraz jakość produktu. Kontrola może obejmować: parametry procesu, atrybuty jakości substancji czynnych oraz pomocniczych, wyposażenie oraz ustawienia procesowe urządzeń, kontrolę wewnątrzprocesową, specyfikacje produktów gotowych oraz związane z nimi metody i częstotliwość monitorowania oraz sprawowania kontroli [4,6].

W konsekwencji wdrożenia koncepcji QbD do strategii rozwoju produktów farmaceutycznych następuje [11,22,21,23–27]:

- ✓ zwiększenie ich bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania,
- ✓ polepszenie końcowej jakości produktu leczniczego poprzez zidentyfikowanie i lepsze zrozumienie czynników ją kształtujących,
- ✓ wspomaganie uzyskania optymalnego składu formulacji, ustawienia parametrów operacyjnych oraz identyfikacji najbardziej optymalnych cech, jakimi powinny charakteryzować się materiały stosowane w procesie wytwarzania,
- ✓ zwiększenie powtarzalności procesu wytwarzania produktów leczniczych przyczyniające się do zmniejszenia zmienności ich parametrów CQAs,
- ✓ zmniejszenie ilości wytworzonych serii produktu leczniczego niespełniających założeń specyfikacji produktu końcowego (ilości reklamacji ze względu na nieodpowiednią jakość),
- ✓ ułatwienie wytwórcy identyfikacji przyczyn powstania defektów jakościowych,
- ✓ wspomaganie zarządzania wprowadzaniem zmian porejestacyjnych,
- ✓ zwiększenie elastyczności procesu produkcyjnego poprzez dostosowywanie ustawień parametrów procesowych w ramach opracowanej przestrzeni projektowej,
- ✓ wprowadzenie analizy ryzyka jako instrumentu oceniającego zagrożenia dla zdrowia pacjenta,
- ✓ poprawa efektywności ekonomicznej wdrażania nowych produktów.

1.2. Przestrzeń projektowa

Przestrzeń projektowa to obszar ograniczony przez zbiór kombinacji zmiennych niezależnych, których sumaryczny efekt oddziaływań gwarantuje otrzymanie produktu o

pożądanych wartościach CQAs. Wyznaczenie przestrzeni projektowej jest jednym z narzędzi do lepszego zrozumienia produktu oraz procesu. Koncepcja QbD zakłada odejście od intuicyjnego zrozumienia zjawisk na rzecz systemowego prowadzenia badań w celu ustalania zależności oraz interakcji rządzących produktem oraz procesem. Manipulowanie zmiennymi CPPs i/lub CMAs w celu uzyskania pożądanych cech jakości w granicach wyznaczonej przestrzeni projektowej nie jest uważane za odchylenie [4].

W konwencjonalnym podejściu mapowanie procesu polega na przeprowadzeniu eksperymentów z uwzględnieniem wszystkich możliwych kombinacji zmiennych. Im więcej występuje zmiennych w badanym układzie, tym mniejsza praktyczna wykonalność przedsięwzięcia ze względu na fakt, że liczba eksperymentów równa się n^k , gdzie k oznacza liczbę zmiennych objętych badaniem, a n liczbę poziomów, na których występują zmienne. Narzędzia statystycznego planowania doświadczeń (DoE) umożliwiają badanie wpływu wielu zmiennych wykorzystując dane pozyskane w oparciu o zredukowaną liczbę przeprowadzonych doświadczeń. Realizowane jest to poprzez jednoczesne różnicowanie ustawień zmiennych według przyjętych schematów eksperymentalnych. Prowadzi to do uzyskania wiedzy o sile oddziaływań oraz o występujących interakcjach pomiędzy poszczególnymi zmiennymi. Wyznaczenie przestrzeni projektowej zgodnie z metodologią DoE składa się z następujących kroków [21,28,29]:

- ✓ określenia przedmiotu badań poprzez zdefiniowanie zmiennych zależnych,
- ✓ zidentyfikowania zmiennych niezależnych wraz z ich zakresami, w ramach których będzie badany wpływ na zmienne objaśniane (wartości testowanych ustawień muszą zapewnić wykonalność doświadczeń),
- ✓ wyboru odpowiedniego planu eksperymentalnego, o którym przesądza między innymi: cel pracy badawczej, liczba analizowanych zmiennych, zakres poznania oddziaływań, przewidziany budżet, wykonalność doświadczeń etc.,
- ✓ wykonania doświadczeń zgodnie z matrycą eksperymentów, w których zmienne nieuwzględnione w badaniu, ale o potencjalnym wpływie, należy zidentyfikować i utrzymać na stałym poziomie, aby nie wprowadzać do układu dodatkowej zmienności mogącej zakłócić wyniki badań,
- ✓ analizy danych i diagnostyki uzyskanych modeli,
- ✓ przedstawienia przestrzeni projektowej, którą można wyznaczyć na kilka sposobów, np. poprzez zdefiniowanie zakresów zmiennych niezależnych, które umożliwiają otrzymanie produktu leczniczego o pożądanych atrybutach jakości. Innym podejściem

jest graficzne zilustrowanie występujących zależności za pomocą wykresów konturowych (2D), wykresów trójwymiarowych (3D). Dzięki nałożeniu wszystkich wykresów konturowych reprezentujących analizowane parametry CQAs otrzymuje się przestrzeń projektową w formie graficznej. Niejednokrotnie postać graficzna jest wsparta przedstawieniem występujących relacji w postaci funkcji matematycznej.

Przestrzeń projektowa może zależeć od użytych urządzeń oraz skali wytwarzania. Z tego powodu powinna podlegać ponownej ocenie w przypadku przenoszenia produkcji na inne urządzenia produkcyjne bądź podczas powiększania skali wytwarzania [9,30]. Wytyczne zakładają, że przestrzeń projektowa może zostać wyznaczona zarówno dla pojedynczej operacji jednostkowej, jak również może pokrywać swoim zasięgiem większą ich liczbę [9].

1.3. Narzędzia do statystycznego planowania eksperymentów

Statystyczne planowanie eksperymentu to zestaw instrumentów matematycznych przeznaczonych do uzyskania informacji na temat występujących zależności między zmiennymi niezależnymi a zależnymi. Dane uzyskane w wyniku realizacji serii doświadczeń według specjalnej matrycy, zwanej planem eksperymentalnym, są poddawane analizie. W zależności od rodzaju zastosowanego planu można uzyskać informacje na temat siły oddziaływań poszczególnych efektów czy też o występujących interakcjach. Ten ostatni termin oznacza, że zależność występująca pomiędzy (przynajmniej) dwiema zmiennymi jest modyfikowana przez (przynajmniej jedną) inną zmienną [31]. Przedstawienie w sposób ilościowy zależności między zmiennymi niezależnymi a zmienną zależną uzyskuje się poprzez opracowanie funkcji matematycznej (modelu) [32]. Może ona być również przedstawiona graficznie. Oba rozwiązania stanowią fundament opracowania tzw. przestrzeni projektowej, a tym samym realizacji poznania procesu i/lub produktu w myśl koncepcji QbD. W badaniach rozwojowych, których celem jest opracowanie i optymalizacja postaci leku wraz z jej procesem wytwarzania, rolę zmiennych niezależnych mogą pełnić między innymi ustawienia parametrów procesu oraz wielkości charakteryzujące atrybuty jakości materiałów. Zmienne zależne reprezentują odpowiedź układu i najczęściej są to parametry CQAs. Rodzaj wybranego planu zależy od specyfiki badań. Narzędzia do statystycznego planowania eksperymentów można pogrupować w trzy kategorie [28]:

- ✓ plany dla mieszanin,
- ✓ doświadczenia czynnikowe,

✓ plany mieszane.

Plany dla mieszanin służą do badania właściwości mieszaniny na skutek zmian stosunków ilościowych jej składników [33,34]. Ich najprostszą postacią są plany sympleksowe, w których zawartości poszczególnych składników są różnicowane w przedziale od zera do stu procent [28]. Specyfika tego instrumentu narzuca wymóg, aby sumaryczna zawartość procentowa analizowanych składników zawsze wynosiła 100%. W konsekwencji zwiększenia zawartości jednej substancji następuje automatyczne obniżenie sumy pozostałych. Dodatkowo zakłada się, że zawartość zawsze jest wartością większą lub równą zero. Opracowanie optymalnej formulacji oznacza ustalenie stosunków ilościowych, w jakich należy połączyć składniki, aby uzyskać z góry określone, stabilne właściwości mieszaniny. Stabilność w tym przypadku rozumiana jest jako brak podatności mieszaniny na zmianę właściwości na skutek małych zmian tj. korekty ze względu na zawartość i/lub obecność wody w API oraz wprowadzenia do mieszaniny nadmiaru surowca korygującego.

W planach czynnikowych zmienne niezależne są reprezentowane przez czynniki, których nastawy są równocześnie różnicowane zgodnie z matrycą doświadczenia. Gdy czynniki wpływające na proces występują na dwóch poziomach wartości (symbolicznie poziom dolny oraz górny są przedstawione jako: -1 i +1), to mamy do czynienia z planem dwuwartościowym, który umożliwia identyfikację zależności typu liniowego. Do wykrycia bardziej skomplikowanych zależności (np. typu kwadratowego) konieczna jest obecność punktu umożliwiającego aproksymację krzywoliniową. Przykładem jest plan trójwartościowy, w którym czynniki występują na trzech poziomach (-1, 0, +1) lub plany z punktem centralnym.

W ramach realizacji planu czynnikowego kompletnego badane są wszystkie kombinacje zmiennych niezależnych. Liczba układów doświadczalnych do zrealizowania zależy od liczby analizowanych czynników (k) oraz liczby poziomów (n), na których występują czynniki. Zależność ta jest wyrażona za pomocą następującego równania:

$$\text{Liczba doświadczeń} = n^k$$

Równanie 1. Liczba układów doświadczalnych do przeprowadzenia w wyniku realizacji planu czynnikowego kompletnego.

Liczba doświadczeń rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem liczby testowanych czynników. Przykładowo analizowany układ, składający się z pięciu czynników występujących na trzech poziomach wartości każdy, będzie wymagał przeprowadzenia aż 125

doświadczeń. Przetestowanie tak olbrzymiej liczby kombinacji w warunkach przemysłowych może być niewykonalne ze względu na ograniczone zasoby ludzkie oraz czasowe, a przede wszystkim ze względu na koszty. Wylimitowanie części układów z matrycy kompletnej z zachowaniem głównych cech planów (ortogonalności, zrównoważenia oraz braku współliniowości) prowadzi do uzyskania frakcyjnych planów czynnikowych. W ten sposób zostaje obniżona liczba układów koniecznych do zrealizowania w ramach prowadzonych badań. Wadą jest spadek rozdzielczości planu i wiążąca się z tym utrata zdolności do uchwycenia wszystkich efektów lub interakcji. W skrajnych przypadkach plany mogą służyć do badań przesiewowych. Mówimy w takim przypadku o planach przesiewowych, zwanych również eliminacyjnymi. Umożliwiają one w ramach relatywnie małej liczby zrealizowanych układów wytypowanie tych, które posiadają statystycznie istotny wpływ na odpowiedź układu. Przykładem są plany Placketta-Burmana, ze zmiennymi niezależnymi ustawionymi na dwóch poziomach wartości. W ramach ośmiu doświadczeń umożliwiają one ocenę krytyczności oddziaływania siedmiu zmiennych [35,36].

Plany mieszane są wykorzystywane do analizy oddziaływania formulacji oraz parametrów procesowych. Są rzadko stosowane, ponieważ wymagają przeprowadzenia znacznej ilości doświadczeń [28].

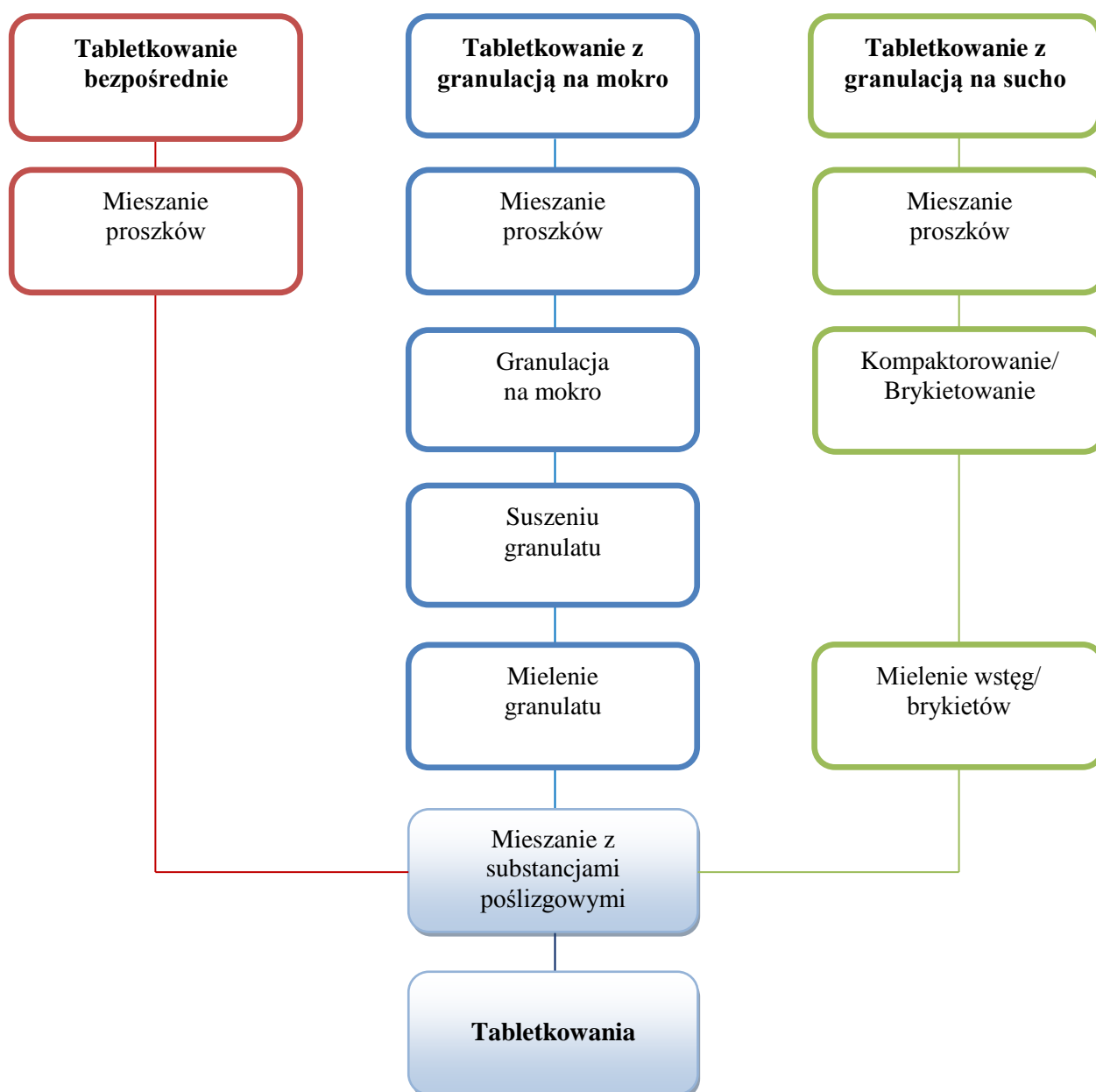
Narzędzia do statystycznego planowania eksperymentów umożliwiają identyfikację atrybutów materiałów wyjściowych (CMAs) oraz zmiennych procesowych (CPPs) o krytycznym oddziaływaniu. Powiązanie tych zależności w sposób matematyczny w celu określenia ich wpływu na krytyczne atrybuty jakości (CQAs) produktu leczniczego stanowi dogmat mówiący o wbudowaniu jakości w produkt. Z tego powodu metodologia DoE jest często wykorzystywana w fazie rozwoju produktów leczniczych. Przykłady prac badawczych z ich wykorzystaniem zostały przedstawione w [tabeli 1](#).

Tabela 1. Przykładowe wykorzystanie metodologii DoE w badaniach farmaceutycznych.

Plan DoE	Zastosowanie
Plan Placketta-Burmana	Identyfikacja czynników wpływających na charakterystykę granulatu wytworzonego metodą granulacji fluidyzacyjnej. [37]
	Identyfikacja czynników wpływających na charakterystykę granulatu wytworzonego metodą granulacji szybkoobrotowej. [38]
Frakcyjny plan czynnikowy typu $2^{(4-1)}$ z dwoma powtórzeniami w punkcie centralnym	Wpływ parametrów procesu granulacji fluidyzacyjnej (ilości środka rozsadzającego, tempa natrysku, temperatury powietrza wlotowego, ciśnienia atomizacyjnego) na wartość PSD granulatu oraz porowatość, czas rozpadu i kompresowalność tabletek. [39]
Frakcyjny plan czynnikowy typu $2^{(6-3)}$	Identyfikacja czynników (tj. typu i zawartości polimeru topliwego, zawartości karbamazepiny, zawartości środka rozsadzającego, rodzaju nośnika, siły kompresji użytej do tabletkowania) o krytycznym wpływie na uwalnianie karbamazepiny z samoemulgujących tabletek o natychmiastowym uwalnianiu [40]
Plan Boxa–Behnkena	Analiza oddziaływania krytycznych czynników (siły kompresji, stężenia czynnika sublimującego oraz substancji rozsadzającej) na właściwości szybko rozpadających się tabletek doustnych (tj. twardość, porowatość, czas rozpadu, czas absorpcji wody, ścieralność, uwalnianie). [41]
Centralny plan kompozycyjny (CCD)	Optymalizacja uwalniania indapamidu z tabletek matrycowych o przedłużonym uwalnianiu. Przedmiotem badań były zmienne materiałowe: stężenie lepiszcza (HEC o niskiej lepkości), stężenie HEC o wysokiej lepkości w matrycy oraz stopień mikronizacji indapamidu. [42]
Centralny plan kompozycyjny (CCD) z czterema powtórzeniami punktu centralnego	Optymalizacja składu samoemulgujących tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających karbamazepinę. [43]
Plan czynnikowy kompletny typu 3^3 z trzema punktami centralnymi	Wpływ parametrów procesu kompaktorowania (nacisku wywieranego przez rolki, szerokości szczeliny oraz szybkości obrotowej rolek) na właściwości granulatu (tj. stosunek ilości granulatu do pyłów, wskaźnik zagęszczalności) oraz tabletek (tj. grubość, ścieralność, czas rozpadu i odporność na zgniatanie). [44]
Plan czynnikowy kompletny typu 2^3	Określenie proporcji składników: poliwinylpirolidonu, krzemionki koloidalnej i celulozy mikrokrystalicznej umożliwiających uzyskanie tabletek (metodą mokrej granulacji) o zdefiniowanej odporności na zgniatanie. [43]
Plan czynnikowy kompletny typu 3^2	Badanie wpływu substancji maskującej smak (Eudragitu) oraz zawartości substancji rozsadzającej (kroskarmelozy sodu) na czas rozpadu oraz uwalnianie furosemidu z tabletek. [45]
	Opracowanie przestrzeni projektowej dla parametru uwalniania tabletek otrzymywanych w procesie granulacji fluidyzacyjnej oraz tabletkowania. [37]
Plany dla mieszanin	Optymalizacja składu formułacji w celu uzyskania tabletek o podobnym profilu uwalniania do leku referencyjnego. [46]

2. Wybrane technologiczne aspekty wytwarzania tabletek

Tabletki to stała postać leku przeznaczona do podawania doustnego. Do lecznictwa zostały wprowadzone w 1874 roku przez Rosenthala. Stosunkowo nieskomplikowana produkcja oraz łatwość aplikacji określonej ilości substancji czynnej spowodowały, że obecnie jest to najpowszechniej stosowana postać leku [47]. Tabletki są wytwarzane w procesie tabletkowania masy tabletkowej. Na [rycynie 2](#) przedstawiono etapy produkcji tabletek.



Rycina 2. Schemat produkcji tabletek: metodą tabletkowania bezpośredniego, tabletkowania z granulacją na mokro oraz tabletkowania z granulacją na sucho (zaadaptowano z [47]).

2.1. Otrzymywanie granulatu

Metoda produkcji tabletek oparta na bezpośredniej kompresji, mimo że jest preferowana ze względu na swoją prostotę, małe wymagania odnośnie do parku maszynowego oraz niskie koszty, nie zawsze może być wykorzystana w cyklu produkcyjnym produktu leczniczego. Dzieje się tak za sprawą niepożądanych właściwości, jakimi mogą być obarczone mieszanki proszkowe. Słabe właściwości płynięcia proszków, brak podatności na kompresję czy zjawisko segregacji stanowią częste problemy, a zarazem wyzwanie dla osób zajmujących się technologią postaci leku [48,49]. Wyżej wymienione czynniki mogą stać się przeszkodą uniemożliwiającą uzyskanie postaci leku o pożądanym atrybutach jakości. W takich przypadkach granulacja jest częstym remedium z wyboru.

Granulat to zespół aglomeratów o strukturze ziarnistej, powstałych z proszku w procesie granulacji, posiadających odmienne właściwości niż materiały wyjściowe, z których powstały [50]. Granulaty są finalną postacią leku lub półproduktem wykorzystywanym do produkcji innych postaci leku tj. tabletek czy kapsułek. Ich wytwarzanie może odbywać się na drodze typowej produkcji seryjno-kampanijnej lub w systemie ciągłym. Ten ostatni opiera się na nieprzerwanym dostarczaniu materiałów wyjściowych do procesu i równoczesnym odprowadzaniu wytworzonego w systemie produktu [51]. W przemyśle farmaceutycznym proces granulacji przyczynia się do [52]:

- ✓ zwiększenia równomiernej dystrybucji API w postaci leku poprzez wyeliminowanie tendencji do segregacji,
- ✓ zagęszczenia materiału, dzięki czemu zajmuje on mniejszą objętość, co oznacza w technologii napełniania kapsułek twardych możliwość zmieszczenia w kapsułce większej ilości granulatu,
- ✓ poprawy właściwości płynięcia, dzięki czemu zasypywanie matryc w procesie tabletkowania przebiega bardziej równomiernie i umożliwia uzyskanie tabletek o mniejszych rozrzutach mas. Oznacza to większą jednolitość dawkowania (przy założeniu, że API jest rozmieszczona równomiernie w całej objętości granulatu). Masa tabletkowa charakteryzująca się lepszymi właściwościami płynięcia może być tabletkowana przy zastosowaniu większych wydajności tabletkarki, co przyczynia się do poprawy ekonomiki procesu produkcyjnego,
- ✓ redukcji pylenia oraz poprawy wyglądu produktu,

- ✓ uzyskania pożądanych wartości parametrów CQAs, tj.: odporności na zgniatanie, ścieralności, czasu rozpadu, uwalniania etc.,
- ✓ zmniejszenia tendencji do wieczkowania tabletek [53,54].

Klasyczne metody granulowania dzielą się na dwa główne typy: metody mokre, które wykorzystują formę cieczy w celu związania ziaren proszku w aglomeraty i metody suche, które nie wymagają jej udziału [52]. W obrębie przedstawionej klasyfikacji znajduje się wiele różnorodnych technik granulacji, począwszy od tych najpopularniejszych i najszerzej rozpowszechnionych w przemyśle tj.: granulacji szybkoobrotowej, fluidyzacyjnej, kompaktorowania, a skończywszy na bardziej wyrafinowanych, które poprzez liczne modyfikacje w znacznym stopniu odbiegają od klasycznych metod granulacji, np. granulacja topnieniowa (ang. *melt granulation*) [55], granulacja pianowa (ang. *foam granulation*) [56], granulacja na sucho aktywowana wilgocią (ang. *moisture-activated dry granulation*) [57], granulacja parowa (ang. *steam granulation*) [58], granulacja na mokro w odwróconej fazie (ang. *reverse-phase wet granulation*) [59], granulacja pneumatyczna sucha (ang. *pneumatic dry granulation - PDG*) [60] itp.

2.1.1. Granulacja na sucho

Negatywny wpływ na stabilność API takich czynników jak wilgoć czy temperatura jest przesłanką do zastosowania granulacji na sucho. Polega ona na sprasowaniu masy tabletkowej pod dużym ciśnieniem [1,47]. W zależności od sposobu przeprowadzania kompresji wyróżnia się dwa typy suchej granulacji: kompaktorowanie oraz brykietowanie.

Rozwój technologii granulacji na sucho w przemyśle farmaceutycznym przypadł na lata czterdzieste XIX wieku. Początkowo tzw. brykiet w postaci dużych tabletek był produkowany za pomocą tabletekarek w procesie brykietowania. Obecnie do granulacji na sucho używane są głównie kompaktory. Urządzenia te zawierają dwie obracające się rolki, pomiędzy którymi znajduje się szczelina. Siła wywierana przez rolki kompaktora na przemieszczający się przez szczelinę proszek odpowiada za jego zagęszczenie. W zależności od kształtu ryflowania rolek następuje formowanie kompaktu w postaci brykietu lub wstęgi. Granulat o pożądanym rozdrobnieniu jest uzyskiwany w drodze mielenia brykietów/wstęg.

Modyfikacja klasycznej metody kompaktorowania poprzez zastosowanie sprężonego powietrza do rozdzielania granulek ze względu na ich wielkość zaowocowała powstaniem metody granulacji na sucho określanej skrótem PDG. Pyły oraz granulaty o małych rozmiarach

są wychwytywane w komorze frakcjonującej, a następnie zawracane do ponownego kompaktorowania. System recyrkulacji zapewnia otrzymanie jednolitego granulatu ze zmniejszoną ilością frakcji pylistych [61].

Obecnie brykietowanie jest uważane za przestarzałą metodę suchej granulacji. Mimo to do dnia dzisiejszego etap otrzymywania granulatów na sucho jest wykorzystywany na skalę przemysłową do komercyjnej produkcji [52,62]. Przejście z brykietowania za pomocą tabletkarki na kompaktorowanie wymaga przeprowadzenia oceny kosztów związanych z potencjalnymi zmianami w dokumentacji rejestracyjnej, kosztami prac optymalizacyjnych, badaniami stabilności oraz zakupem niezbędnych urządzeń. Powoduje to, że z dużym sceptycyzmem podchodzi się do wprowadzania zmian do technologii wytwarzania produktów leczniczych obecnie zarejestrowanych, których produkcja oparta jest na brykietowaniu. Dotyczy to w głównej mierze produktów leczniczych odznaczających się niskim wolumenem obrotu lub brakiem perspektyw jego wzrostu.

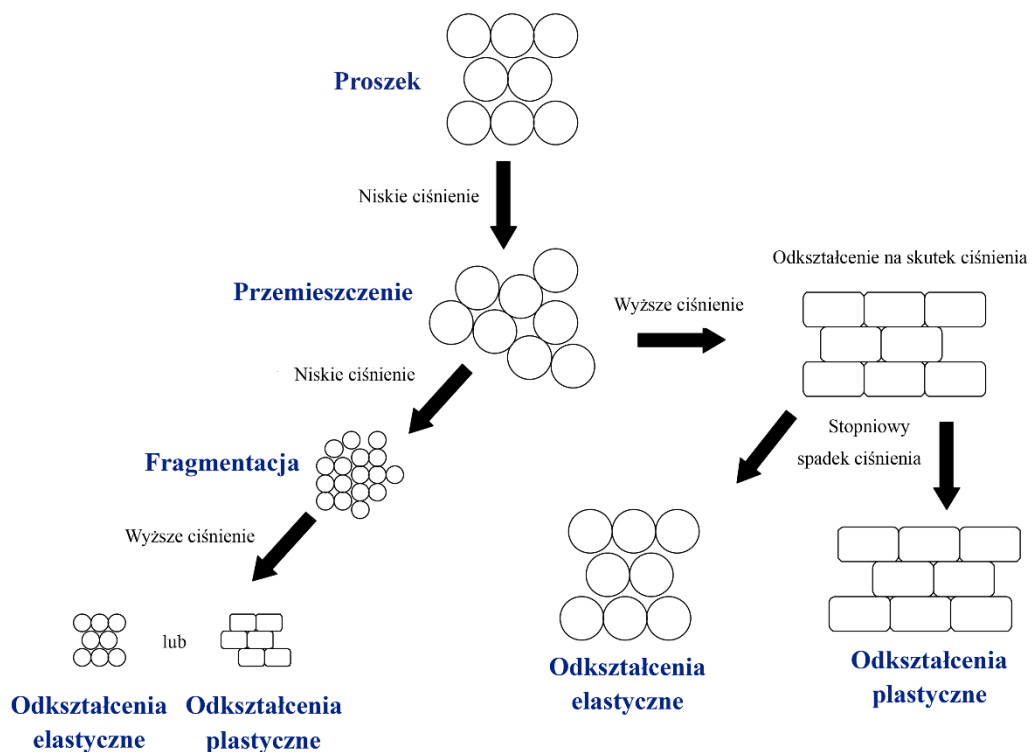
2.1.1.1. Mechanizm suchej granulacji

Mechanizm granulacji na sucho polega na wytworzeniu połączeń między cząstkami proszku na poziomie molekularnym. Jest to proces wieloetapowy, podczas którego zachodzą odkształcenia na skutek oddziaływania ciśnienia na proszek znajdujący się w ograniczonej przestrzeni. Wyróżnia się odkształcenia elastyczne oraz plastyczne. Te pierwsze mają charakter niestały. Tym samym układ po ustaniu działania siły powraca do stanu pierwotnego. O deformacjach plastycznych mówimy w przypadku, kiedy skutek działania siły pozostaje nawet po ustaniu oddziaływania. Oba rodzaje odkształceń mogą występować równocześnie. *Miller* wyróżnił cztery fazy procesu, prowadzące do wytworzenia połączeń cząstek, skutkiem których jest konsolidacja proszku na drodze [52]:

- ✓ przegrupowania ziaren proszku,
- ✓ występowania odkształceń,
- ✓ fragmentacji,
- ✓ wytwarzania połączeń na poziomie molekularnym.

Początkowo, działająca siła wywołuje przemieszczanie się cząstek proszku względem siebie na skutek zajmowania wolnych przestrzeni występujących w mieszance proszku (*rycina 3*). Ruch jest w dużej mierze uwarunkowany kształtem oraz wielkością cząstek. Powietrze znajdujące się w wolnych przestrzeniach jest usuwane, a odległość między

cząstkami ulega zmniejszeniu. Wraz ze wzrastającym ciśnieniem i postępującym zagęszczeniem proszku, cząstki zaczynają się wzajemnie klinować i dalsze ruchy stają się coraz trudniejsze. Materiał w zależności od swoich właściwości może podlegać deformacjom lub ulegać skruszeniu. Odkształcenia plastyczne odpowiadają za wzrost powierzchni styku między cząstkami. W mechanizmie fragmentacji dochodzi do powstawania nowych powierzchni na skutek pęknięcia (fragmentacji) i powstawania cząstek o mniejszych rozmiarach. Jednocześnie ich powierzchnia ulega zwiększeniu. Bliskość cząstek w punktach oraz powierzchniach styku skutkuje wytworzeniem połączeń na poziomie molekularnym.



Rycina 3. Schemat działania ciśnienia na proszek w ograniczonej przestrzeni (zaadaptowano z [63]).

Rumpf i wsp. wyróżnili pięć typów oddziaływań zachodzących pomiędzy cząstkami przyczyniających się do ich konsolidacji [64]:

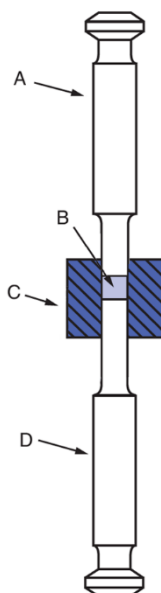
- ✓ stałe mostki,
- ✓ siły międzyfazowe i ciśnienie kapilarne,
- ✓ siły adhezji oraz kohezji,
- ✓ siły van der Waalsa,
- ✓ mechaniczne blokowanie.

Przyjmuje się, że siły van der Waalsa odgrywają najważniejszą rolę spośród wyżej wymienionych. Siła ich wzrasta wraz ze zmniejszającą się odległością między cząstkami.

Należy również podkreślić, że zjawiska związane z procesem granulacji metodą na sucho mają charakter złożony, a ich efekt może być trudny do przewidzenia. *Bozic i wsp.* wykazali, że ciśnienie może powodować amorfizację API. W konsekwencji może dojść do wytworzenia silnych wiązań między cząstkami, które mogą wytrzymać występujące w tabletkach odprężenia w fazie relaksacji i dzięki temu zapobiec wieczkowaniu tabletek [54].

2.2. Tabletkowanie

Tabletkowanie to proces, w którym masa tabletkowa umieszczona w przestrzeni ograniczonej przez ściany matrycy oraz powierzchnię stempla dolnego i górnego zostaje sprasowana do postaci tabletki (rycina 4). Z pojęciem tabletkowości (ang. *tabletability*) proszków związane są ich dwie właściwości: ściśliwość (ang. *compressibility*) i kompresowalność (ang. *compactibility*). Termin „ściśliwość” oznacza zdolność proszku do zmniejszenia objętości pod wpływem wywieranego ciśnienia. Termin „kompresowalność” oznacza możliwość przekształcenia proszku w tabletkę o określonej twardości. Oba atrybuty są specyficzne dla każdego materiału [64].



Rycina 4. Schemat kompresji masy tabletkowej (B) umieszczonej w przestrzeni matrycy (C) pod wpływem siły wywieranej przez stempeł dolny (D) oraz górny (A) (zaadaptowano z [50]).

W przemyśle farmaceutycznym najczęściej używane są tabletkarki rotacyjne mogące pracować z dużą wydajnością, sięgającą 500 000 tabletek na godzinę [65]. Głównym komponentem każdej tabletkarki rotacyjnej jest stół obrotowy z gniazdami do montażu

matryc. Masa tabletkowa dostarczana jest do matryc za pomocą części dozującej zwanej lejem nasypowym („butem” nasypowym) i/lub lejem dozującym [47]. Wewnątrz części dozującej znajduje się co najmniej jedno tzw. mieszadło, którego rola polega na transporcie masy tabletkowej do matryc. Dozowanie odbywa się na zasadzie objętościowej. Oznacza to, że przestrzeń w matrycy, ograniczona od spodu powierzchnią stempla dolnego, jest objętościowo zasypywana kompresowanym materiałem. Przy opuszczaniu leja nasypowego poziom proszku jest wyrównywany za pomocą listwy zgarniającej. Głębokość zanurzenia stempla dolnego w matrycy decyduje, jaka ilość materiału trafi do prasowania. Jest ona regulowana położeniem krzywki napełniającej. Współczesne tabletkarki umożliwiają dwustopniową kompresję. Pierwszy etap to prekompresja, zwana kompresją wstępną. Na tym etapie masa tabletkowa, wraz z zanurzeniem się stempla górnego w matrycy, jest odpowietrzana. Towarzyszy temu wstępne zagęszczenie masy tabletkowej, postępujące wraz ze zmniejszającą się objętością masy tabletkowej. W kolejnym etapie zawartość matrycy jest poddawana kompresji głównej. Dzieje się to w momencie, gdy stemple znajdują się w obszarze działania rolki nacisku głównego. Wartość tej siły jest przeważnie znacznie większa aniżeli kompresji wstępnej. Podczas redukcji objętości, materiał podlega odkształceniom analogicznym do tych opisanych w rozdziale 2.1.1.1. Wraz z podnoszeniem się stempla górnego następuje zmniejszenie oddziałującej siły, a materiał podlega relaksacji. W końcu stempel dolny wypycha tabletkę z matrycy. Jest ona wychwytywana przez element zgarniający i kierowana do jednostki odpylającej.

Ilość masy tabletkowej trafiająca do matrycy zależy od jej właściwości (zdolności płynięcia), prędkości mieszadeł, szybkości tabletkowania oraz długości drogi, na której następuje zasypywanie do matryc [66]. Zdolność płynięcia jest to parametr charakteryzujący masę tabletkową i zależy od wielkości oraz kształtu cząstek, a także od zawartości wody w kompresowanym materiale [67–70]. Brak równomiernego zasypywania matryc przez masę tabletkową skutkuje uzyskiwaniem tabletek o znacznych rozrzutach mas. W skrajnych przypadkach tabletkowanie może okazać się z tego powodu niewykonalne.

2.2.1. Utrata tabletkowości

W procesie produkcji tabletek z wykorzystaniem suchej granulacji materiały wyjściowe są wystawione na dwukrotne działanie siły kompresji. Pierwszy raz ma to miejsce w procesie suchej granulacji (zarówno podczas brykietowania, jak i kompaktorowania), a następnie podczas tabletkowania. Wpływ re-kompresji na parametry mechaniczne tabletek

jest określany mianem utraty tabletkowości (ang. *loss of reworkability* lub *loss of tabletability*) [71]. Każdy cykl kompresja-mielenie-kompresja (przy stałej wartości siły nacisku) skutkuje spadkiem wartości odporności na zgniatanie wytworzonych brykietów lub tabletek. Dzieje się tak aż do momentu osiągnięcia plateau [72,73]. Zjawisko utraty tabletkowości zostało opisane w wielu pracach [74–78]. W praktyce jest ono obserwowane podczas procedury ponownego przetwarzania tabletek, która polega na ich zmieleniu. Uzyskany w ten sposób granulak jest ponownie używany do produkcji tabletek, z tym że kompresja musi odbyć się z zastosowaniem wyższych sił nacisku, aby skompensować utratę tabletkowości masy tabletkowej w celu uzyskania zakładanej twardości tabletek.

Hipoteza wzmocnienia przez odkształcenie określana angielskim terminem „*work hardening*” została zaproponowana jako wyjaśnienie istoty zjawiska utraty tabletkowości. Termin ten oznacza wytwarzanie mocnego granulatu, który wykazuje zwiększoną odporność na dalsze odkształcenia pod wpływem przyłożonej siły. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być dyslokacja poszczególnych granulek i zagęszczenie struktury. Analogiczne zjawisko występuje podczas obróbki metali. Granulak uzyskany na drodze suchej granulacji jest mniej podatny na kompresję, ponieważ jego potencjał do odkształceń plastycznych został w dużym stopniu skonsumowany podczas pierwszej kompresji. *Malkowska i Khan* stwierdzili, że każda substancja charakteryzuje się odmienną podatnością na odkształcenia. W związku z tym, że kompresowalność po przerobie ulega zmniejszeniu wraz ze wzrostem wartości pierwotnie zastosowanej siły nacisku, należy unikać brykietowania z dużą siłą kompresji [79]. Spadek podatności granulatu do odkształceń plastycznych powoduje w konsekwencji uzyskanie tabletek o niższej twardości [71,74,77,78]. *Sun i Kleinebudde* zaproponowali, aby termin „*work hardening*” zastąpić sformułowaniem „*granule hardening*”. W zamyśle miało to doprecyzować i wskazać istotę oraz poziom występowania zjawiska spadku wytrzymałości mechanicznej tabletek otrzymywanych z materiału poddanego uprzednio kompresji. Wzmocnienie przez odkształcenie sugeruje, że proszek w procesie suchej granulacji ulegając deformacji staje się twardszy za sprawą zjawiska dyslokacji cząstek. Tymczasem ten mechanizm występuje na poziomie granulatu [80].

Sun i Himmelspach wykazali, że mechanizm utraty tabletkowości jest powiązany z wielkością aglomeratów (ang. *size enlargement*). W badaniach zostały wykorzystane różne typy oraz frakcje celulozy mikrokrystalicznej (MCC). Wspomniana substancja posiada dużą zdolność do odkształceń plastycznych. Tabletkowość proszków MCC zmniejsza się wraz ze wzrostem rozkładu wielkości cząstek, PSD (spadkiem ich powierzchni właściwej). Im mniejsza jest powierzchnia, która może tworzyć wiązania na skutek odkształceń, tym

substancja wykazuje mniejszą tabletkowalność. Analogiczna zależność została wykazana dla granulatów [73,81].

Wpływ porowatości granulatu na tabletkowalność był badany przez *Nordström i Alderborn*. Stwierdzili oni, że granulki o wysokiej porowatości podczas kompresji prawie całkowicie rozpadają się na cząstki o pierwotnych rozmiarach. Wytworzone z takiego granulatu tabletki w porównaniu do tabletek uzyskanych z niezgranulowanego proszku miały podobną mikrostrukturę oraz charakteryzowały się zbliżoną twardością. Po przekroczeniu punktu krytycznego spadek porowatości granulek skutkowało równoczesnym zmniejszeniem kompresowalności [82]. Jednakże, *Šantl i wsp.* wykazali, że dla mieszanin proszków nie można zaobserwować prostych zależności typu: im większa porowatość granulatu, tym większa ściśliwość materiału lub im większa ściśliwość materiału, tym wyższa jego kompresowalność [83].

Wpływ procesu brykietowania na parametry charakteryzujące właściwości granulatów (zdolność płynięcia, PSD, kompresowalność) oraz atrybuty jakości otrzymanych na ich bazie tabletek (czas rozpadu, ścieralność, odporność na zginięcie, współczynnik twardości) w odniesieniu do alternatywnych metod produkcyjnych (kompresji bezpośredniej [54,74–76,83], kompaktorowania [54,74,77,84] oraz granulacji na mokro [83,85]) zostały opisane przez wielu autorów. W wyżej wspomnianych badaniach szczególny nacisk położono na badanie wpływu procesu brykietowania oraz zastosowanej siły kompresji na parametry mechaniczne otrzymanych tabletek. Te właściwości zostały szczegółowo opisane w odniesieniu do: skrobi oraz dwuwodorofosforanu wapnia [78,79], celulozy mikrokrystalicznej [71,78,79,86], laktozy oraz hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) [75], suchych ekstraktów roślinnych [74], formułacji zawierających antybiotyki makrolidowe [54], famotydyny [76], acetaminofenu [77], fenoksymetylopenicyliny potasu [87] norfloksacyny [88], jak również dla bardziej złożonych mieszanin proszkowych [83].

Farber i wsp. zaproponowali ujednoczoną krzywą tabletkowania (ang. *unified compaction curve* - UCC) opisującą zależność między warunkami formowania brykietów w procesie kompaktorowania a twardością uzyskanych tabletek. Zakłada on, że proces zagęszczania jest procesem skumulowanym i nieodwracalnym, w którym tabletkowanie jest kontynuacją suchej granulacji. Wytrzymałość materiału (brykietów, tabletek) jest kształtowana przez pierwotną podatność do odkształceń plastycznych cząstek wchodzących w skład mieszanki poddanej działaniu siły. Potencjał tabletkowalności jest każdorazowo bezpowrotnie wytracany w procesie mielenia brykietów. Tabletki wytworzone z granulatu uzyskanego metodą suchej granulacji są słabsze aniżeli te uzyskane metodą kompresji

bezpośredniej przy zastosowaniu tej samej wartości kompresji. Jednakże model ma zastosowanie tylko do produktów zawierających znaczące ilości substancji podatnych na odkształcenia plastyczne [89].

Rozwój technologii wytwarzania postaci leku o przedłużonym uwalnianiu bazujących na metodzie suchej granulacji z wykorzystaniem brykietowania został przedstawiony w cyklu publikacji przez *Badshah i wsp.*. Jako modelowe substancje czynne posłużyły: olanzapina [90], prochlormetazyna [91] oraz risperidon [92]. *Mitchell i wsp.* wykorzystali brykietowanie do poprawy uwalniania z postaci leku substancji czynnych słabo rozpuszczalnych w wodzie, tworząc stałą dyspersję na bazie HPMC [84].

Gohel i wsp. badali wpływ dodania do masy tabletkowej środków rozsadzających (kroskarmelozy sodu oraz krospowidonu) w postaci proszków oraz granulatów uzyskanych metodą suchej granulacji opartej na brykietowaniu na jej zdolność do płynięcia. Stwierdzili, że domieszka do masy tabletkowej granulatu składająca się z równych części wagowych obu substancji rozsadzających skutkowała poprawą zdolności płynięcia, a uzyskane tabletki charakteryzowały się większą twardością, krótszym czasem rozpadu oraz szybszym uwalnianiem substancji czynnej (ibuprofenu) [93].

Belić i wsp. zastosowali sieci neuronowe oraz logikę rozmytą (ang. *fuzzy logic*) w procesie optymalizacji, której celem było ograniczenie wieczkowania. Jednakże parametry brykietowania nie zostały uwzględnione w modelu [94].

2.3. Powlekanie

Powlekanie tabletek jest powszechnie stosowanym procesem w przemyśle farmaceutycznym. Polega on na nałożeniu otoczki na powierzchnię tabletki (rdzeń) w procesie natryskiwania mieszaniny powlekającej. Powlekanie jest przeprowadzane w urządzeniu zwanym powlekarką lub w tzw. złożu fluidalnym. Są to dwa rozwiązania najpowszechniej stosowane w przemyśle. Proces powlekania składa się z czterech faz: wstępnego podgrzania rdzeni, natryskiwania mieszaniny do powlekania, suszenia tabletek oraz ich chłodzenia. Umieszczone w bębnie powlekarki tabletki są owiewane podgrzanym powietrzem w celu uzyskania odpowiedniej temperatury rdzeni do rozpoczęcia natryskiwania mieszaniny do powlekania. W zależności od konstrukcji powlekarki bęben może być perforowany, częściowo perforowany lub całkowicie lity. Ogrzane powietrze wlotowe dostarczane jest do wnętrza bębna poprzez perforacje albo za pomocą odrębnego systemu doprowadzającego powietrze. Rozpylanie zawiesiny do powlekania jest wykonywane z

użyciem dysz natryskowych. Poziom atomizacji jest kontrolowany ciśnieniem powietrza atomizującego. Niektóre rodzaje dysz posiadają dodatkowo kontrolę wzoru natryskiwania (ang. *pattern atomization pressure*). Parametrem tym kontroluje się kształt powierzchni, na którą pada rozpylona mieszanina do powlekania w czasie natryskiwania. Rdzenie są natryskiwane do momentu uzyskania zakładanego przyrostu masy. Następnie tabletki są suszone, chłodzone i są pakowane do pojemników międzyoperacyjnych [47,95].

Powlekanie w warstwie fluidalnej polega na nanoszeniu otoczki na unoszące się tabletki w ciągu powietrza. Mieszanina do powlekania jest rozpylana za pomocą dysz, które mogą być zainstalowane w dnie kosza (metoda Wurster), w ścianie bocznej kosza granulatora (tzw. natrysk tangencjalny) lub w górnej części komory (tzw. natrysk górny) [96,97].

Otoczka może pełnić rolę estetyczną lub funkcyjną. Wpływa na poprawę wyglądu stałych postaci leków, maskuje nieprzyjemny smak API, nadaje cechy charakterystyczne dla postaci leku (ang. *branding*), ułatwia połykanie, modyfikuje profil uwalniania, chroni przed środowiskiem panującym w żołądku, zwiększa stabilność ograniczając oddziaływanie takich czynników jak światło, tlen, wilgoć, a także może być nośnikiem substancji czynnej [98–100]. Tabletki mogą być powlekane otoczkami cukrowymi lub substancjami wielkocząsteczkowymi (polimerami). W rezultacie uzyskujemy odpowiednio drażetki lub tabletki powlekane [47]. W praktyce ze względu na dużą pracochłonność produkcji drażetek proces drażowania jest coraz rzadziej stosowany. W skład mieszaniny powlekającej poza polimerem wchodzi szereg substancji pomocniczych, takich jak: plastyfikatory, tenzydy, talk, ditlenek tytanu czy barwniki – laki [101]. Najczęściej stosowanym płynem do przygotowania roztworu lub zawiesiny (dyspersji) do powlekania jest woda. Znacznie rzadziej wykorzystywane są rozpuszczalniki organiczne, takie jak: alkohol etylowy, izopropylowy, chlorek metylenu, aceton etc. Woda jest rozpuszczalnikiem niestwarzającym zagrożenia dla zdrowia ludzkiego oraz środowiska, ponieważ nie wykazuje toksyczności, w przeciwieństwie do rozpuszczalników organicznych. W dodatku jest niepalna, dzięki czemu posługiwanie się nią podczas procesów technologicznych nie jest obarczone ryzykiem pożaru lub eksplozji. Dzięki temu instalacje produkcyjne nie muszą być wykonane w standardzie przeciwwybuchowym. Każdorazowe zastosowanie w produkcji alkoholu etylowego wymaga zgłoszenia tego faktu do Urzędu Celnego z kilkudniowym wyprzedzeniem, co jest niedogodnością zmniejszającą elastyczność prowadzonych procesów. Niestety procesy powlekania oparte na wodzie wymagają zastosowania wyższej temperatury powietrza

wlotowego, charakteryzują się dłuższym czasem trwania oraz możliwością indukowania rozkładu API w przypadku substancji podatnych na hydrolizę [16,101].

Zarówno właściwości mechaniczne rdzeni, jak i tabletek powlekanych, odgrywają ważną rolę w zapewnieniu jakości produktu leczniczego. W ostatnich latach wpływ parametrów procesowych powlekania na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych nie był przedmiotem intensywnych badań. W latach siedemdziesiątych *Stern* stwierdził, że twardnienie tabletek jest spowodowane mechanicznymi właściwościami naniesionej na rdzeń otoczki. Równocześnie właściwości rdzenia nie podlegały zmianom [102].

Fell i wsp. zasugerowali, że zjawisko wzrostu twardości posiada bardziej złożoną naturę aniżeli przedstawił to *Stern*. Stwierdzili, że otoczka może działać jak materiał podtrzymujący wypełnienie tabletki oraz może uzupełniać nierówności na powierzchni rdzenia, zwiększając tym samym jej twardość [103].

Krogars i wsp. badali wpływ trzech zmiennych procesowych, tj. stężenia plastyfikatora, temperatury bębna oraz szybkości podawania mieszaniny do powlekania, na uzyskaną chropowatość powierzchni, odporność na zgniatanie tabletek powlekanych oraz dostępność farmaceutyczną teofiliny w piątej minucie testu uwalniania. Do powlekania posłużył roztwór/dyspersja wodna skrobi kukurydzianej bogatej w amylozę. Zaobserwowano, że odporność na zgniatanie tabletek powlekanych wzrasta wraz ze wzrostem temperatury powietrza wlotowego, a spada wraz ze wzrostem szybkości podawania mieszaniny do powlekania. Autorzy zasugerowali, że odpowiednia twardość może być uzyskana, gdy uniknie się przemaczania tabletek [104]. Wcześniejsze obserwacje zostały potwierdzone przez *Parikh i wsp.*, którzy stwierdzili, że mechanicznie odporna powłoka etylocelulozy została utworzona podczas prowadzenia procesu z wykorzystaniem wyższej temperatury powietrza wlotowego oraz mniejszej szybkości podawania mieszaniny do powlekania (wykorzystując technikę powlekania w warstwie fluidalnej) [105]. *Pourkavoos i Peck* stwierdzili, że wzrost tempa podawania mieszaniny do powlekania i równoczesny spadek temperatury powietrza wlotowego zwiększa dostępność wody w bębnie powlekarki, co w konsekwencji powoduje zwiększenie sorpcji wilgoci przez powlekane rdzenie. Dodatkowo zaobserwowali występowanie korelacji między twardością tabletek i efektywnością usuwania wody podczas procesu natryskiwania [106]. Wyniki prac *Krogars i wsp.* [104] wykazały rozbieżność w stosunku do ustaleń poczynionych w badaniach prowadzonych przez *Heinämäki i wsp.* [107], w których ustalono, że tylko szybkość obracania się bębna wpływa na wartość parametru odporności na zgniatanie tabletek powleczonych otoczką zawierającą

HPMC. Wpływ takich parametrów jak temperatura powietrza wlotowego nie został potwierdzony.

III. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Założeniem pracy było wdrożenie wytycznych zawartych w *Guidance for Industry; PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* [3] w zakresie określenia wpływu parametrów procesu wytwarzania na atrybuty jakości tabletek niepowlekanych oraz tabletek powlekanych, z wykorzystaniem narzędzi do zaawansowanej statystycznej analizy danych. Wytyczne Technologii Analizy Procesu (PAT) zakładają wbudowanie jakości w produkt, tak aby stanowiła ona jego integralną część. Alternatywnie jakość może powstać na drodze zaprojektowania procesu produkcyjnego [3]. Zdolność predykcji krytycznych atrybutów jakości (CQAs) w oparciu o wartości ustawień krytycznych parametrów procesu wytwarzania (CPPs) świadczy o dogłębnym jego poznaniu i zrozumieniu. Identyfikacja źródeł zmienności procesu wytwarzania w połączeniu z poznaniem charakteru oddziaływań zmiennych na parametry jakości powinny prowadzić do wytwarzania produktu o pożądanym atrybutach w powtarzalny sposób.

W związku z powyższym celem niniejszej rozprawy było budowanie zrozumienia wyżej wymienionego procesu wytwarzania poprzez:

- ✓ opracowanie modeli matematycznych przedstawiających wpływ CPPs na wartości CQAs i wyznaczenie przestrzeni projektowej procesu wytwarzania tabletek niepowlekanych oraz opracowanie strategii jego kontroli,
- ✓ identyfikację czynników procesu powlekania charakteryzujących się krytycznym wpływem na parametry CQAs tabletek powlekanych.

Przedmiotem prac badawczych był produkt leczniczy zawierający substancję czynną zaliczaną do III klasy wg Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej - BCS.

Założenia niniejszej rozprawy zostały zrealizowane w następujących etapach:

Etap I – produkcja tabletek niepowlekanych (rdzeni):

- ✓ określenie kryteriów akceptacji dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych,
- ✓ wybór zmiennych operacyjnych o potencjalnie krytycznym oddziaływaniu na parametry CQAs tabletek niepowlekanych,
- ✓ zdefiniowanie badanych zakresów poszczególnych CPPs,
- ✓ dobór planu czynnikowego oraz narzędzi do analizy statystycznej,
- ✓ przeprowadzenie doświadczeń zgodnie z wcześniej przygotowanymi planami,
- ✓ ocena wpływu oddziaływania parametrów operacyjnych na parametry jakościowe,

- ✓ opracowanie modeli matematycznych,
- ✓ wyznaczenie przestrzeni projektowej wybranych parametrów procesu wytwarzania tabletek,
- ✓ weryfikacja zdolności predykcyjnych modeli na podstawie zgromadzonych danych uzyskanych podczas produkcji serii komercyjnych w skali półtechnicznej,
- ✓ opracowanie strategii kontroli procesu wytwarzania.

Etap II – proces powlekania rdzeni:

- ✓ wybór zmiennych operacyjnych o potencjalnie krytycznym oddziaływaniu na parametry CQAs tabletek powlekanych,
- ✓ zdefiniowanie zakresów wybranych parametrów operacyjnych procesu powlekania,
- ✓ wybór planu przesiewowego do identyfikacji czynników procesu powlekania charakteryzujących się krytycznym wpływem na CQAs tabletek powlekanych,
- ✓ przeprowadzenie eksperymentów zgodnie z opracowaną matrycą,
- ✓ ocena istotności oddziaływania parametrów operacyjnych na parametry jakości tabletek powlekanych,
- ✓ weryfikacja istotności oddziaływania zidentyfikowanych czynników w skali półtechnicznej.

IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Materiały, urządzenia oraz aparatura

1.1. Substancja czynna

Modelowa substancja czynna (API) występuje w formie białego lub prawie białego krystalicznego proszku, który jest rozpuszczalny w wodzie. W rozpuszczalnikach organicznych, takich jak metanol czy chlorek metylenu, substancja jest nierozpuszczalna [108]. Wielkość cząstek, wyznaczona metodą dyfrakcji laserowej, została przedstawiona za pomocą parametrów $d_{(0.1)}$, $d_{(0.5)}$ oraz $d_{(0.9)}$, których wartości wynoszą odpowiednio nie więcej aniżeli 5 μm , 40 μm , 120 μm . Pod względem właściwości biofarmaceutycznych modelowa substancja czynna zaliczana jest do III klasy BCS [109].

1.2. Substancje pomocnicze

Do badań użyto substancji pomocniczych zestawionych w [tabeli 2](#).

Tabela 2. Nazwa handlowa, producent, postać oraz funkcja technologiczna substancji pomocniczych.

Substancja pomocnicza	Nazwa handlowa, producent	Wygląd	Funkcja technologiczna
Celuloza mikrokryształiczna	Avicel PH 200, FMC Biopolymer, Irlandia	Biały lub prawie biały, drobnoziarnisty proszek	Substancja wiążąca
Kroskarmeloza sodu	Ac-Di-Sol, FMC Biopolymer, Irlandia	Biały lub szaro-biały higroskopijny proszek	Substancja rozsadzająca
Krzemionka koloidalna, bezwodna	Aerosil 200, Evonik, Niemcy	Biały lub prawie biały, lekki, drobny amorficzny proszek, niezwilżalny w wodzie	Substancja rozsadzająca
Stearynian magnezu	Faci, Włochy	Biały lub prawie biały, bardzo drobny proszek, tłusty w dotyku	Substancja poślizgowa

1.3. Urządzenia technologiczne

Do badań użyto następujących urządzeń:

- ✓ sito wirnikowe *GS 100*, Glatt GmbH Systemtechnik, Niemcy;
- ✓ sito wirnikowe *Quadro Comill*, Quadro Engineering Inc., Kanada;
- ✓ mieszalnik kontenerów *Canguro Tumbler*, Zanchetta, Włochy;
- ✓ kontener 100 L, Zanchetta, Włochy;

- ✓ tabletkarka rotacyjna *Fette 1200*, Niemcy;
- ✓ powlekarka *Glatt GMPC II*, Glatt GmbH, Niemcy;
- ✓ mieszadło *Heidolph RZR 2051*, Heidolph, Niemcy.

1.4. Aparatura

Do badań wykorzystano następującą aparaturę:

- ✓ aparat do pomiaru wielkości cząstek – *Malvern Mastersizer 2000* system wyposażony w przystawkę *Scirocco 2000*, Malvern Instruments Ltd., Malvern, Wielka Brytania;
- ✓ zestaw do analizy sitowej – *Analysette 3 PRO*, Fritsch, Niemcy;
- ✓ aparat do badania zsypywalności – *Erweka GT tester*, Erweka GmbH, Niemcy;
- ✓ aparat do badania gęstości nasypowej – *Erweka SVM 202*, Erweka GmbH, Niemcy;
- ✓ waga elektroniczna – *Sartorius CP224-ACE*, Sartorius, Niemcy;
- ✓ waga elektroniczna – *FG6002-S*, Mettler Toledo, Szwajcaria;
- ✓ aparat do pomiaru czasu rozpadu tabletek – *PTZ Auto 1*, Niemcy;
- ✓ aparat do pomiaru parametrów fizycznych tabletek – *Multichex TU III tester*, Erweka GmbH, Niemcy.

1.5. Programy komputerowe

Do obliczeń wykorzystano następujące programy komputerowe:

- ✓ *Statistica 10PL* – Statsoft, USA;
- ✓ *Microsoft Excel 2013* – Microsoft, USA.

2. Metodyka badań

2.1. Badanie właściwości fizycznych mieszanin proszków oraz granulatów

2.1.1. Pomiar wielkości cząstek

Rozkład wielkości cząstek granulatów do tabletkowania badano stosując dwie metody farmakopealne, tj. analizę sitową i metodę dyfrakcji światła laserowego.

2.1.1.1. Analiza sitowa

Analizę sitową przeprowadzono stosując przesiewacz wibracyjny *Analysette 3 PRO* wyposażony w zestaw sześciu sit o średnicy oczek: 100, 180, 250, 355, 500 i 800 μm . Przed rozpoczęciem pomiarów wszystkie sita zważono z dokładnością do 0,1 g (masa netto sit). Próbkę granulatu o masie 50,0 g wytrząsano stosując amplitudę drgań równą 1,5 mm przez 15 min. Po wytrząsaniu sita wraz z pozostałą frakcją granulatu zważono (masa brutto sit). Rozkład wielkości cząstek przedstawiono jako procent całkowitej masy tabletkowej dla każdej frakcji, wyliczony wg wzoru:

$$\text{Fracja i [\%]} = \frac{\text{masa sita brutto} - \text{masa sita netto}}{\text{masa próbki}} * 100\%$$

Równanie 2. Wzór na zawartość poszczególnych frakcji granulatu.

2.1.1.2. Metoda dyfrakcji światła laserowego

Pomiar wielkości cząstek wykonano przy użyciu urządzenia *Malvern Mastersizer System 2000* wyposażonego w przystawkę *Scirocco 2000*. Pomiar wykonano metodą suchą. Rozkład wielkości cząstek przedstawiono jako wartości $d_{(0,1)}$, $d_{(0,5)}$, $d_{(0,9)}$ oraz span (względna szerokość rozkładu) wyliczony wg wzoru:

$$\text{Span} = \frac{d_{(0,9)} - d_{(0,1)}}{d_{(0,5)}}$$

Równanie 3. Wzór na obliczenie wartości spanu.

Wyniki przedstawiono jako średnią z dwóch oznaczeń.

2.1.2. Gęstość nasypowa oraz gęstość po ubiciu

Badanie gęstości nasypowej (gęstość pozorna przed ubiciem) oraz gęstości po ubiciu (gęstość pozorna po ubiciu) zostało wykonane urządzeniem *Erweka SVM-101*. Próbkę granulatu o masie około 100 g umieszczono w uprzednio wytarowanym cylindrze miarowym o objętości 250 ml. Na podstawie dokonanego pomiaru masy granulatu (m) oraz wykonanego

odczytu objętości pozornej próbki (V_0) wyliczono wartość gęstości nasypowej (bez ubijania) wg wzoru [108]:

$$\text{gęstość nasypowa} = \frac{m}{V_0}$$

Równanie 4. Wzór na obliczenie wartości gęstości nasypowej (bez ubijania).

Następnie cylinder wraz z badanym materiałem umieszczono w uchwycie urządzenia i poddano uderzeniom (odpowiednio 10, 500, 1250 i 2500) każdorazowo odczytując objętość badanej próbki (odpowiednio V_{10} , V_{500} , V_{1250} , V_{2500}). Proces ubijania przerywano w przypadku uzyskania dwóch po sobie występujących odczytów objętości pozornych, między którymi różnica nie była większa aniżeli 2 mL, przyjmując do obliczeń wartość objętości pozornej uzyskanej przy mniejszej ilości uderzeń. Wartość gęstości po ubiciu obliczono wg następującego wzoru [108]:

$$\text{gęstość po ubiciu} = \frac{m}{V_{1250}} \quad \text{lub} \quad \frac{m}{V_{2500}}$$

Równanie 5. Wzór na obliczenie wartości gęstości po ubiciu.

2.1.3. Płynięcie granulatów

Klasyfikację zsypywalności granulatów przeprowadzono w oparciu o wartość:

- ✓ współczynnika Hausnera oraz wskaźnika zagęszczalności,
- ✓ kąta usypu,
- ✓ szybkości płynięcia materiału przez otwór.

Zmierzona wartość swobodnej objętości pozornej (V_0) oraz objętości po ubiciu (V_f) posłużyły do wyznaczenia wartości współczynnika Hausnera oraz wskaźnika zagęszczalności wg następujących równań [108]:

$$\text{współczynnik Hausnera} = \frac{V_0}{V_f}$$

Równanie 6. Wzór na obliczenie wartości współczynnika Hausnera.

$$\text{wskaźnik zagęszczenia} = \frac{(V_0 - V_f) * 100}{V_0}$$

Równanie 7. Wzór na obliczenie wartości wskaźnika zagęszczenia.

Szybkość płynięcia granulatów przez otwór lejka oraz wartość kąta usypu zbadano przy użyciu urządzenia *Erweka GT tester* wyposażonego w lejek z nóżką o średnicy wewnętrznej 10 mm i mieszadło. Próbkę granulatu o masie 100 g umieszczono w lejku, a następnie zsypano granulat przez otwór na stolik pomiarowy dokonując rejestracji przepływu granulatu. Pomiar laserem wysokości utworzonego przez badaną próbkę stożka na tacy pomiarowej umożliwił obliczenie kąta usypu wg wzoru [108]:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{wysokość stożka}}{0,5 * \text{średnica stolika pomiarowego}} [^\circ]$$

Równanie 8. Wzór na obliczenie tangensa kąta usypu.

Wartości wszystkich wyników zostały podane jako średnia arytmetyczna z trzech pomiarów.

Wyznaczone wartości współczynnika Hausnera, wskaźnika zagęszczenia oraz kąta usypu posłużyły do oceny zdolności płynięcia badanych granulatów. W tabeli 3 podano kryteria klasyfikacji płynięcia proszków wg zakresu wielkości ww. parametrów.

Tabela 3. Klasyfikacja płynięcia materiałów ziarnistych w zależności od wskaźnika zagęszczenia, współczynnika Hausnera oraz kąta usypu [108].

Płynięcie	Wskaźnik zagęszczenia [%]	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu [°]
Bardzo dobre	1-10	1,00-1,11	25-30
Dobre	11-15	1,12-1,18	31-35
Dość dobre	16-20	1,19-1,25	36-40
Dostateczne	21-25	1,26-1,34	41-45
Słabe	26-31	1,35-1,45	46-55
Bardzo słabe	32-37	1,46-1,59	56-65
Złe	>38	>1,60	>66

2.2. Metodyka badania tabletek

2.2.1. Badanie masy, grubości oraz odporności tabletek na zgniatanie

Pomiar masy, grubości oraz odporności na zgniatanie badanych tabletek wykonano urządzeniem *Multichack TU III tester*. Wyniki zostały przedstawione jako średnia z pomiaru 20 tabletek, wykonanych z dokładnością:

- ✓ masa tabletek $\pm 0,1$ mg,
- ✓ grubość tabletek $\pm 0,01$ mm,
- ✓ odporność na zgniatanie ± 1 N.

2.2.2. Badanie czasu rozpadu tabletek

Pomiar czasu rozpadu tabletek wykonano urządzeniem *PTZ Auto 1*. Pomiar wykonano w wodzie oczyszczonej o temperaturze $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, bez dysków, przy częstotliwości zanurzeń koszyeczka 30 ± 1 razy na minutę. Rozpad tabletek był oceniany wizualnie. Za czas rozpadu przyjęto moment rozpadu ostatniej z sześciu badanych tabletek.

2.3. Otrzymywanie produktu leczniczego

2.3.1. Skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego

Skład jakościowo-ilościowy serii półtechnicznej o wielkości 38,535 kg, co odpowiada 105 000 tabletkom, został przedstawiony w tabeli 4.

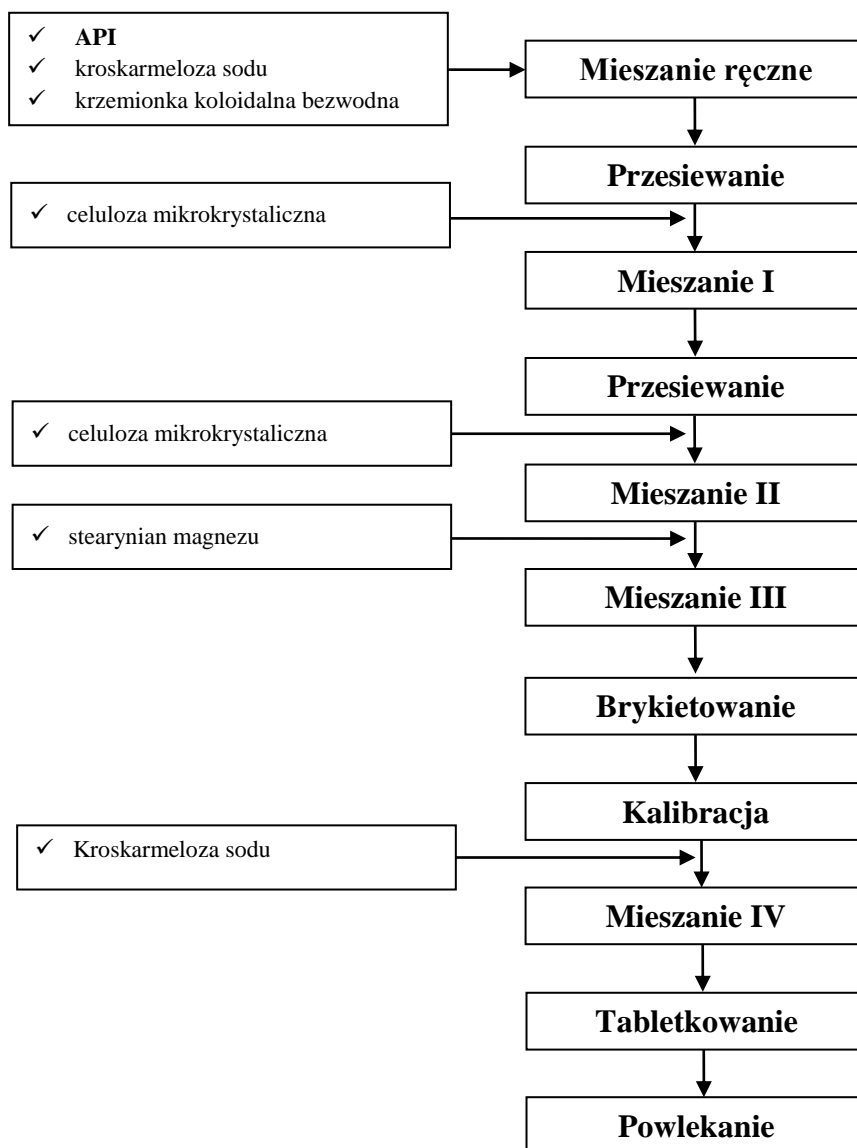
Tabela 4. Skład jakościowo-ilościowy tabletek powlekanych z modelową substancją czynną.

Material wyjściowy	Ilość na jedną tabletkę [mg]	Zawartość procentowa [%]	Ilość na serię [kg]
API	91,35	24,89	9,592
Celuloza mikrokrystaliczna	261,25	71,19	27,431
Krzemionka koloidalna, bezwodna	3,50	0,95	0,368
Kroskarmeloza sodu	1,28	0,35	0,134
Stearynian magnezu	2,62	0,71	0,275
Powłoczka – Lustre Clear LC103*	7,00	1,91	0,735
Suma składników:	367,00	100,00%	38,535

*Skład Lustre Clear LC103: celuloza mikrokrystaliczna (~ 44%), karagen (~18%), makrogol 8000 (~38%).

2.3.2. Schemat procesu wytwarzania

Poszczególne etapy procesu wytwarzania tabletek powlekanych, zawierających modelową substancję czynną, zostały przedstawione na [rycynie 5](#).



Rycina 5. Schemat procesu produkcyjnego tabletek powlekanych o niemodyfikowanym uwalnianiu zawierających modelową substancję czynną.

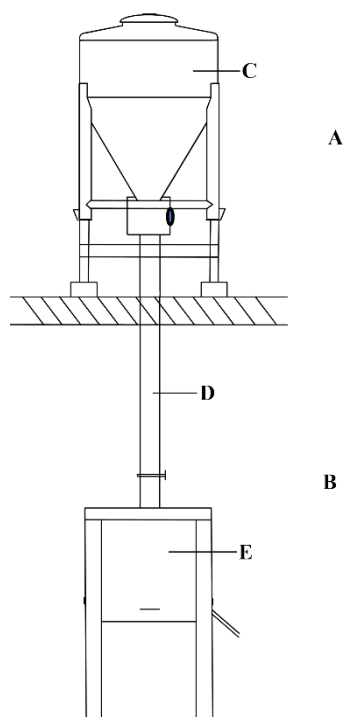
2.3.3. Proces technologiczny otrzymywania tabletek powlekanych

2.3.3.1. Przygotowanie mieszaniny proszkowej

API (100% w/w), kroskarmelozę sodu oraz krzemionkę koloidalną bezwodną (100% w/w) umieszczono w worku polietylenowym o wymiarach 800 x 1200 cm, a następnie ręcznie wymieszano. Wstępnie przemieszane substancje zostały przesiane do kontenera o pojemności 100 L za pomocą sita wirnikowego GS 100, wyposażonego w siatkę o oczkach okrągłych o średnicy 0,8 mm. Następnie do kontenera dodano część celulozy mikrokrystalicznej (3,00 kg). Całość mieszano 5 min z prędkością 11 obr./min używając mieszalnika Canguro Tumbler. Zawartość kontenera zsypano do pojemnika międzyoperacyjnego wyłożonego workiem polietylenowym, a następnie ponownie przesiano do uprzednio używanego kontenera 100 L za pomocą sita wirnikowego GS 100, wyposażonego w siatkę o oczkach okrągłych o średnicy 0,8 mm. Do kontenera dodano pozostałą ilość celulozy mikrokrystalicznej (24,431 kg). Całość mieszano 10 min z prędkością 11 obr./min. Stearynian magnezu dodano bezpośrednio do kontenera. Kontener mieszano 4 min z prędkością 11 obr./min.

2.3.3.2. Granulacja na sucho – brykietowanie

Kontener z mieszaniną proszkową umieszczono na stanowisku rozładunkowym znajdującym się na piętrze, centralnie nad tabletkarką. Mieszanka została wprowadzona do tabletkarki w sposób grawitacyjny przez trzymetrową rurę stalową wyłożoną polietylenowym rękawem przymocowanym na jednym końcu do kontenera, a na drugim do tabletkarki za pomocą elastycznych przegubów ([rycina 6](#)).



Rycina 6. Schemat dozowania mieszanki do tabletkarki. A – górne piętro, B – dolne piętro, C – kontener, D – rura zasypowa wyłożona polietylenowym rękawem, E – tabletkarka rotacyjna.

Do procesu brykietowania została wykorzystana tabletkarka rotacyjna *Fette 1200* wyposażona w zestaw 30 stempli do produkcji tabletek okrągłych płaskich o średnicy 13 mm. Prędkość obrotowa mieszadeł znajdujących się w leju nasypowym oraz ich kształt ([rycina 6](#)) zostały tak dobrane, aby zapewnić równomierny zsyp masy tabletkowej do matryc.



Rycina 7. Mieszadła w leju nasypowym.

Przed rozpoczęciem produkcji ustawiono zagłębienie stempli dolnych (parametr odpowiadający za masę otrzymywanych brykietów) oraz wartość siły kompresji głównej,

decydującej o ich twardości. Parametry te były kontrolowane podczas całego procesu, aby zapewnić otrzymywanie brykietów charakteryzujących się stałą, zdefiniowaną masą oraz jednolitą odpornością na zgniatanie. Z mieszanki proszkowej wytworzono trzy typy brykietów różniące się wartością odporności na zgniatanie w następstwie zastosowania różnych wartości sił kompresji podczas brykietowania. Każdy z trzech typów wytworzonych brykietów był zbierany do oddzielnych pojemników międzyoperacyjnych, a na kolejnych etapach był przetwarzany niezależnie. Parametry operacyjne wytwarzania brykietów zostały podane w tabeli 5.

Tabela 5. Zestawienie parametrów operacyjnych procesu brykietowania.

Parametr	Wartość
Siła prekompresji [kN]	1,5
Siła kompresji głównej [kN] *	4,5 / 9,0 / 11,5
Prędkość tabletkowania [tabl./godz.]	100 000

*każdy typ brykietów wytworzony przy zastosowaniu podanych w tabeli wartości nacisków zbierany był do oddzielnych pojemników wyłożonych workiem z folii polietylenowej.

Parametry fizyczne otrzymanych brykietów zostały podane w tabeli 6.

Tabela 6. Zestawienie parametrów fizycznych brykietów.

Parametr	Kryterium akceptacji
Wygląd	białe, okrągłe, bez plam i uszkodzeń
Jednolitość masy [mg]	600 ± 5 % (570 – 630 mg)
Średnia masa [mg]	600 ± 5 % (570 – 630mg)

2.3.3.3. Kalibracja brykietów

Brykiety zostały skalibrowane przy użyciu sita wirnikowego *Quadro Comill*. Pod wpływem poruszającego się rotora brykiety zostały rozdrobnione i przetarte przez sito. Otrzymany granulak gromadzono w pojemnikach międzyoperacyjnych wyłożonych workami polietylenowymi. Wartości parametrów operacyjnych procesu podano w tabeli 7.

Tabela 7. Zestawienie wartości parametrów operacyjnych procesu kalibracji brykietów.

Parametr	Wartość
Średnica otworów sita kalibracyjnego [mm]	1,0
Obroty rotora [rpm]	2000

2.3.3.4. Mieszanie granulatu z substancjami pomocniczymi

Do skalibrowanego granulatu dodano kroskarmelozę sodu (32,8% w/w) w ilości proporcjonalnej do masy granulatu otrzymanej z każdego z brykietów. Całość przesypano do kontenera 100 L i mieszano 3 min z prędkością 11 obr./min.

2.3.3.5. Tabletkowanie

Tabletkowanie przeprowadzono przy użyciu tabletkarki rotacyjnej *Fette 1200* wyposażonej w zestaw 30 stempli do produkcji tabletek wypukłych o średnicy 10 mm. Masę tabletkową umieszczono ręcznie w leju zasypowym tabletkarki. Konfiguracja mieszadeł w leju nasypowym została zachowana taka sama jak podczas procesu brykietowania ([rycina 7](#)). Prędkość obrotowa mieszadeł w leju nasypowym została tak dobrana, aby zapewnić równomierne zasypywanie masy tabletkowej do matryc. Tabletkowanie prowadzono z prędkością 100 000 tabl./godz., kontrolując siłę nacisku głównego oraz masę otrzymanych tabletek.

2.3.3.6. Powlekanie tabletek

Zawiesinę do powlekania przygotowano na bazie gotowej mieszanki - Lustre Clear LC 103. Proszek rozpuszczono/zawieszono w wodzie oczyszczonej o temperaturze pokojowej, mieszając przez 60 min przy użyciu mieszalnika *Heidolph RZR 2051* pracującego z szybkością 200-400 obr./min. Do powlekania zastosowano zawiesinę 10%, którą przygotowano z odpowiednim nadmiarem technologicznym. Powlekanie tabletek wykonano używając powlekarki *Glatt GMPC II* wyposażonej w dwa wymienne, perforowane bębny. W małym bębnie powlekano jedenaście serii laboratoryjnych (wsad ok. 1,5 kg), wykorzystując jedną dyszę o średnicy 1,5 mm. Duży bęben posłużył do powlekania serii półtechnicznych (wsad ok. 37,5 kg). Proces przeprowadzono stosując dwie dysze wyposażone w iglice o tej samej średnicy, co w przypadku serii laboratoryjnych. Tabletki były powlekane do uzyskania przyrostu masy o około 7 mg.

2.4. Metodyka oceny wpływu parametrów procesu technologicznego na CQAs rdzeni

Celem optymalizacji procesu wytwarzania tabletek niepowlekanych z etapem suchej granulacji było poznanie charakteru występujących zależności między zmiennymi procesowymi a parametrami CQAs rdzeni. Zgodnie z założeniami QbD zrozumienie procesu wytwarzania ma prowadzić do zwiększenia prawdopodobieństwa otrzymania produktu o pożądanych cechach jakościowych [4]. W konsekwencji rutynowa produkcja będzie charakteryzowała się większą powtarzalnością. Sterowanie procesem będzie odbywało się w oparciu o posiadaną wiedzę o produkcie i procesie. Finalnie liczba strat wynikająca z faktu niedopuszczenia serii do obrotu ulegnie zmniejszeniu.

Optymalizowany produkt leczniczy jest zarejestrowany na kilku krajach. Z tego powodu zmiana formulacji (materiałów wyjściowych lub/i ilości poszczególnych składników) nie była brana pod uwagę ze względu na potencjalne koszty, które mogły zostać wygenerowane podczas dokonania zmian rejestracyjnych, przeprowadzenia badań biorównoważności, rozwoju nowej formulacji itp.

Na potrzeby tej pracy przyjęto założenie, że atrybuty jakości materiałów wyjściowych są stałe. Wynikało to z faktu, że do produkcji są wykorzystywane surowce tego samego rodzaju/typu, pochodzące od skwalifikowanych, certyfikowanych dostawców. Według zgromadzonej wcześniej wiedzy najbardziej prawdopodobnym źródłem zmienności CQAs są parametry procesowe. Założeniem optymalizacji procesu było wyznaczenie przestrzeni projektowej (ang. *Design Space*). Przedstawia ona zakresy parametrów procesowych, których zastosowanie umożliwi uzyskanie produktu zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi parametrami jakościowymi. Znajomość istniejących relacji oraz zakresów dopuszczalnych parametrów procesowych stanowi podstawę do weryfikacji przyjętej strategii kontroli procesu, co ma w zamyśle zapewnić jego większą powtarzalność. Proces wyznaczenia przestrzeni projektowej składał się z następujących etapów:

- ✓ identyfikacji zmiennych procesowych istotnie oddziałujących na CQAs,
- ✓ zdefiniowania badanych zakresów zmiennych procesowych,
- ✓ wyboru narzędzi statystycznych do określenia relacji między CPPs a CQAs,
- ✓ przeprowadzenia doświadczeń zgodnie z wcześniej opracowaną matrycą eksperymentów,
- ✓ estymacji parametrów modelu,

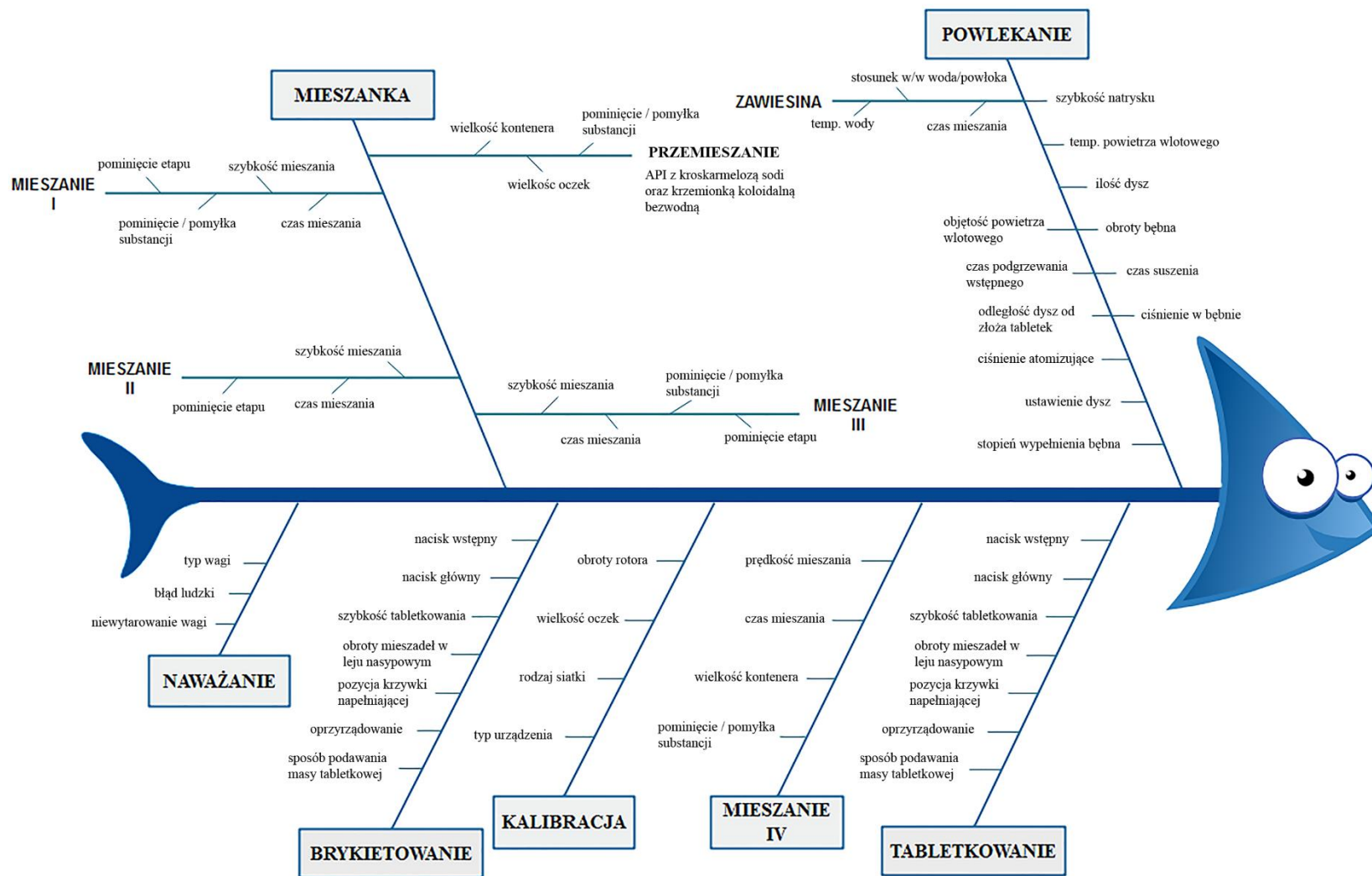
- ✓ wyznaczenia przestrzeni projektowej uwzględniając ograniczenia określone przez graniczne wartości CQAs.

2.4.1. Wybór krytycznych parametrów procesowych

Na podstawie doświadczenia zgromadzonego podczas rutynowej produkcji optymalizowanego produktu leczniczego wytypowano dwie zmienne procesowe, których wpływ na CQAs został uznany za najbardziej istotny, tj.:

- ✓ siłę nacisku głównego podczas brykietowania (A),
- ✓ siłę nacisku głównego podczas tabletkowania (B).

Wyżej przedstawione parametry to tzw. zmienne niezależne. W ramach zaplanowanych układów doświadczeń badano wpływ różnych ustawień zmiennych objaśniających na wartość odpowiedzi parametrów CQAs. Pozostałe zmienne procesowe o potencjalnym wpływie na CQAs zostały przedstawione za pomocą wykresu Ishikawy ([rycina 8](#)). W czasie realizacji zaplanowanych doświadczeń ich wartości były utrzymywane na stałym poziomie. Celem było wyeliminowanie oddziaływania zidentyfikowanych czynników na wartości CQAs.

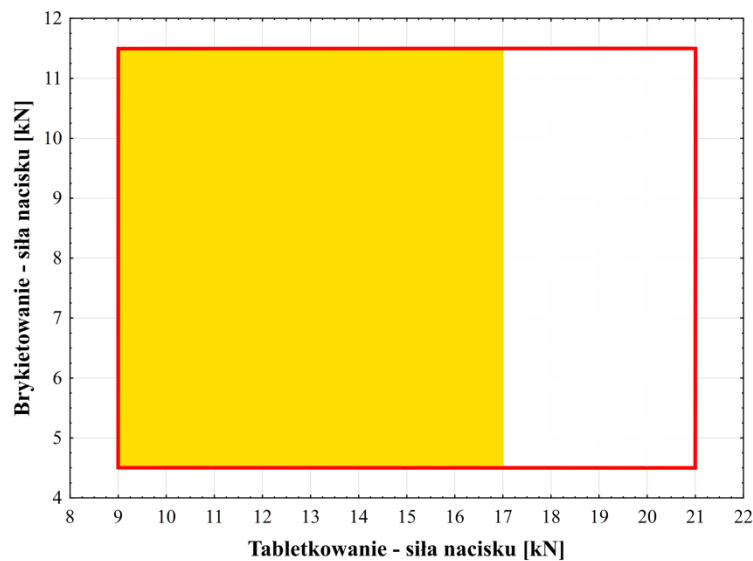


Rycina 8. Diagram Ishikawy przedstawiający czynniki technologiczne o potencjalnym wpływie na atrybuty jakości produktu gotowego.

2.4.2. Zakresy badanych parametrów procesowych

Zakresy badanych parametrów procesowych zostały tak dobrane, aby zbadać wpływ na parametry CQAs rdzeni w jak najszerszym zakresie wartości CPPs. Dolna wartość siły nacisku zastosowana podczas brykietowania miała zagwarantować uzyskanie brykietów o możliwie jak najmniejszej twardości. Stawianym równolegle wymogiem był brak uszkodzeń na rantach, które mogłyby powstać przy zahaczeniu o łyżwę zgarniającą w przypadku niedostatecznej wytrzymałości mechanicznej brykietów. Górna wartość siły kompresji brykieta miała służyć otrzymaniu półproduktu o stosunkowo wysokiej odporności na zgniatanie. Reasumując, zakres badanych wartości sił kompresji brykietów w założeniu miał wykraczać poza dotychczasowe wartości limitów, które podano w raporcie serii. Jego wartości zostały ustalone w trakcie badań wstępnych. W założeniu badany zakres nacisków podczas tabletkowania miał umożliwić kompresję granulatów uzyskanych z brykietów o różnej twardości. Do określenia funkcjonalnej zależności między parametrami CPPs i CQAs zastosowano narzędzia statystycznego planowania eksperymentów (ang. *Design of Experiments*) szczegółowo opisane w [pkt. 2.4.3](#). Zakres parametrów CPPs przedstawiono na [rycynie 9](#).

Decyzja o dodatkowym rozszerzeniu zakresu badanych nacisków stosowanych podczas tabletkowania zapadła po przeprowadzeniu doświadczeń wg matrycy DoE. Było to możliwe, ponieważ pozostały wystarczające ilości trzech granulatów uzyskanych z brykietów o różnej twardości (tabletkowanych odpowiednio przy następujących naciskach: 4,5 kN, 8,0 kN i 11,5 kN). Z każdego z granulatów wytworzono tabletki stosując siłę nacisku głównego o wartości 21,0 kN. W ten sposób badany zakres zmiennych został rozszerzony o 4,0 kN w kierunku wyższych wartości sił kompresji. Na potrzeby tej pracy został on określony mianem rozszerzonego obszaru badań. Matrycę eksperymentów wzbogacono o dodatkowe punkty, które uzyskano tabletkując każdy z granulatów z losowo wybraną wartością nacisku głównego. Dane zgromadzone w trakcie realizacji badań w oparciu o rozszerzoną matrycę analizowano stosując metody regresyjne (opisane w [pkt. 2.4.4](#)).



Rycina 9. Zakres zmiennych niezależnych użyty do zdefiniowania przestrzeni projektowej z wykorzystaniem statystycznych metod planowania eksperymentu – DoE (żółte tło) oraz metod regresyjnych (obszar otoczony czerwoną ramką).

2.4.3. Plany czynnikowe

Plan eksperymentu czynnikowego dla dwóch zmiennych niezależnych, którym przypisano trzy poziomy wartości (ang. *3² full factorial design*) został wybrany do zdefiniowania zależności między zmiennymi niezależnymi a atrybutami jakościowymi tabletek niepowlekanych. W przeciwieństwie to metodologii OFAT (ang. *one factor at a time* – zmiany ustawienia jednego czynnika), bazującej na ocenie wpływu zmiany jednego ustawienia czynnika, plany czynnikowe umożliwiają przeprowadzenie zintegrowanych doświadczeń poprzez różnicowanie wielu zmiennych równocześnie, dostarczając możliwości wykrycia występujących interakcji.

Plan trzypoziomowy oznacza, że każda zmienna niezależna przyjmuje trzy wartości, tj. niską, średnią oraz wysoką. W postaci kodowanej symbolizuje to zapis: -1, 0, +1. Zastosowanie planu kompletnego dla dwóch zmiennych niezależnych występujących na trzech poziomach wartości (3^2) daje możliwość wykrycia zależności typu kwadratowego. Podobny rezultat można uzyskać między innymi stosując plan na dwóch poziomach wartości (2^2) z powtórzonymi punktami centralnymi. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru typu matrycy eksperymentalnej brano pod uwagę ilość doświadczeń oraz wymagane ustawienia parametrów procesowych, jakie należy zrealizować w ramach konkretnego planu. Preferując plany generujące większą ilość danych, których realizacja mieści się w ramach założonego budżetu, podjęto decyzję o wykorzystaniu tabletkowania w oparciu o matrycę doświadczenia czynnikowego typu 3^2 .

Do realizacji wybranego planu dla dwóch zmiennych niezależnych na trzech poziomach wartości wymagane jest przeprowadzenie 9 doświadczeń. Dodatkowo maczyca doświadczeń została wzbogacona o 2 powtórzenia punktu centralnego, tj. 10C i 11C, w celu wyznaczenia błędu wynikającego z niepewności pomiaru wielkości wyjściowych, tzn. czystego błędu (ang. *pure error*) (tabela 8). Czysty błąd posłużył do oceny istotności braku dopasowania funkcji do danych (ang. *lack of fit test*).

Tabela 8. Plan eksperymentu czynnikowego kompletnego dla dwóch zmiennych niezależnych występujących na trzech poziomach wartości (ang. *3² full factorial experimental design scheme*) zastosowany do zbadania wpływu siły kompresji użytej podczas procesu brykietowania [kN] (A) i tabletkowania [kN] (B) na atrybuty jakości tabletek niepowlekanych.

Numer doświadczenia	Zmienne niezależne			
	A*	B*	A** [kN]	B**[kN]
1	-1	-1	4,5	9,0
2	-1	0	4,5	13,0
3	-1	+1	4,5	17,0
4	0	-1	8,0	9,0
5C***	0	0	8,0	13,0
6	0	+1	8,0	17,0
7	+1	-1	11,5	9,0
8	+1	0	11,5	13,0
9	+1	+1	11,5	17,0
10C***	0	0	8,0	13,0
11C***	0	0	8,0	13,0

* zmienne niezależne przedstawione w formie kodowej.

** zmienne niezależne przedstawione w formie liczbowej.

*** punkty centralne (5C, 10C, 11C).

Wpływ zmiennych niezależnych na całkowitą zmienność odpowiedzi preprezentowaną przez parametry CQAs badanego produktu leczniczego został określony za pomocą analizy wariancji (ANOVA).

Diagram Pareto posłużył do przedstawienia siły oddziaływania efektów uwzględnionych w modelach matematycznych. Każdy efekt został przedstawiony graficznie jako słupek, którego wielkość zależała od bezwzględnej wartości standaryzowanej (wielkość słupka ilustrująca siłę efektu jest niezależna od znaku). Znak ujemny lub dodatni przy wartości efektu przedstawia kierunek jego oddziaływania. Czerwoną linią została zaznaczona

wartość progowa, jaką powinien osiągnąć dany efekt, aby został uznany za statystycznie istotny (ryciny 11, 13, 15).

W ramach weryfikacji modeli sprawdzono spełnienie przyjętych do celów statystycznych założeń, tzn.: normalności rozkładu składnika resztowego (reszt) oraz jednorodności jego wariancji (homoscedastyczność). Histogram rozkładu reszt wraz z wyliczoną statystyką Shapiro-Wilka (SW-W) i poziomem jej istotności był podstawą do odrzucenia lub przyjęcia hipotezy o normalności rozkładu reszt. Wykresy rozrzutu wartości przewidywanych względem reszt oraz wartości obserwowanych względem wartości przewidywanych posłużyły do weryfikacji założenia dotyczącego homoscedastyczności reszt. Równomierne ułożenie punktów na pierwszym z wymienionych wykresów, bez wytworzenia struktur układających się w charakterystyczne wzory, sugerujące występowanie trendów lub zależności świadczy, że wariancja reszt jest taka sama dla wszystkich obserwacji. Jednocześnie brak widocznie odstających punktów od czerwonej linii o nachyleniu równym 1 na drugim wykresie dodatkowo potwierdza założenie mówiące o homogeniczności wariancji reszt.

W przypadkach problemów ze spełnieniem wymogu normalności rozkładu reszt lub heteroscedastycznością (wariancja składnika losowego nie jest taka sama dla wszystkich obserwacji) zostały zastosowane następujące zabiegi (pojedynczo lub łącznie):

- ✓ transformacja matematyczna,
- ✓ włączenie do postaci równania dodatkowego członu ze zmienną nieistotną statystycznie.

W obliczeniach przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$.

W niniejszej pracy współczynnik determinacji (R^2) został zastosowany jako miara w jakim model wyjaśnia zmienność parametrów CQAs. Jego wartość mieści się w przedziale od 0 do 1. Przyjmuje się, że im wartość współczynnika jest bliższa jedności, tym większa część całkowitej zmienności zmiennej objaśnianej jest wyjaśniona równaniem modelu matematycznego [110,111].

Analiza statystyczna planów czynnikowych, analiza regresji liniowej i nieliniowej zostały przeprowadzone przy użyciu programu *STATISTICA 10PL*.

2.4.4. Analiza regresji

Analiza regresji została zastosowana do badania występujących zależności między CPPs i CQAs w tzw. rozszerzonym obszarze badań, powstałym w wyniku wzbogacenia matrycy DoE o dane uzyskane z dodatkowych prób (rycina 9, tabela 9).

Tabela 9. Matryca wartości zmiennych niezależnych: siły kompresji zastosowanej podczas procesu brykietowania [kN] (A) i tabletkowania [kN] (B), wykorzystana do zdefiniowania występujących zależności między CPPs i CQAs w tzw. rozszerzonym obszarze badań. Wartości parametrów procesowych występujące w matrycy DoE zaznaczono czerwonym obramowaniem.

Numer doświadczenia	Zmienna niezależna	
	A [kB]	B [kN]
1	4,5	9,0
2	4,5	13,0
3	4,5	17,0
4	8,0	9,0
5C*	8,0	13,0
6	8,0	17,0
7	11,5	9,0
8	11,5	13,0
9	11,5	17,0
10C*	8,0	13,0
11C*	8,0	13,0
12	4,5	13,5
13	4,5	21,0
14	8,0	16,5
15	8,0	21,0
16	11,5	19,0
17	11,5	21,0

* punkty centralne (5C, 10C, 11C) w matrycy DoE.

Analiza regresji wieloczynnikowej posłużyła do stworzenia modeli przedstawiających zależności liniowe. Zmienne dobierano metodą krokową postępującą. W przypadku, gdy założenie o istotności regresji liniowej nie było spełnione, a zależności nieliniowych nie dało się przedstawić za pomocą zlinearyzowanej postaci równania modelu, wykorzystano estymację nieliniową w celu dopasowania funkcji do danych. Otrzymano w ten sposób model

nieliniowy umożliwiającą interpolację w zakresie badanych zmiennych procesowych. W obliczeniach przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$.

Liniowy model regresji wieloczynnikowej przedstawia wzajemne oddziaływanie wielu zmiennych: x_1, x_2, \dots, x_k na zmienną objaśnianą y . Wzajemne relacje przedstawia ogólna postać równania:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

x_1, x_2, \dots, x_k – zmienne niezależne oddziałujące na zmienną objaśnianą y ,

$\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ – współczynniki równania regresji,

ε – składnik losowy przedstawiający wpływ zmiennych niekontrolowanych,

$k = 1, 2, 3, \dots$

Równanie 9. Wzór ogólny modelu regresji wieloczynnikowej.

Weryfikacja statystyczna modelu dotyczyła oceny istotności regresji liniowej, istotności cząstkowych współczynników regresji, normalności rozkładu reszt oraz stałości wariancji reszt.

W grupie modeli nieliniowych metoda najmniejszych kwadratów została zastosowana do oszacowania wielkości odchylenia wartości przewidywanych od wartości obserwowanych w procesie estymacji współczynników dopasowywania funkcji. Do estymacji posłużyła funkcja wielomianu drugiego stopnia.

2.4.5. Wymagania jakościowe stawiane tabletkom niepowlekanym

Na każdym etapie produkcji półprodukt powinien posiadać zdefiniowane parametry jakościowe, które umożliwiają w jednoznaczny sposób odpowiedź na pytanie, czy dany półprodukt posiada pożądane cechy i w związku z tym charakteryzuje się odpowiednią jakością. Założone kryteria akceptacji przedstawiają graniczne wartości parametrów, jakimi powinien charakteryzować się wytwarzany półprodukt. W celu wyznaczenia przestrzeni projektowej w niniejszej pracy przyjęto założenie, że półprodukt (jakim są tabletki niepowlekanie) musi posiadać następujące cechy:

- ✓ Odporność na zginiatanie pojedynczych tabletek powinna mieścić się w przedziale od 150 N do 200 N. Jako że przedmiotem rozważań jest wartość średnia odporności na zginiatanie, a nie wartości poszczególnych tabletek, na potrzeby doświadczeń przyjęto,

że średnia wartość tego parametru tabletek niepowlekanych powinna być większa niż 162 N. Jednocześnie nie dopuszcza się, aby wartość ta była większa niż 188 N. Celem poczynionego założenia jest zapewnienie, że tabletki, których średnia wartość parametru mieści się w ustalonym limicie, będą charakteryzowały się wartościami indywidualnymi zawartymi w szerszym przedziale.

- ✓ Czas rozpadu powinien mieścić się w przedziale od 40 s do 90 s. Tak wąski limit wynika z właściwości API, która została zaliczona do grona substancji mogących powodować podrażnienie górnych dróg pokarmowych [112–114].
- ✓ Grubość powinna zawierać się w przedziale od 4,40 mm do 4,90 mm. Grubość tabletek powlekanych zależy od grubości rdzeni oraz ilości naniesionej powłoczki na ich powierzchnię. Zakładając, że ostatni parametr ma wielkość stałą (tabletki są powlekane aż do osiągnięcia zdefiniowanego poziomu masy), w łatwy sposób można określić wymagania dla rdzeni. Grubość produktu *in bulk* jest parametrem krytycznym podczas procesu pakowania w blistry. Dopuszczalne różnice w rozmiarach tabletek muszą mieścić się w limitach tolerancji części formatowych.

Wyżej wymienione wartości przedziałów parametrów CQAs posłużyły do zdefiniowania przestrzeni projektowej. Jednocześnie przyjęto, że takie atrybuty jakości tabletek jak: wygląd, średnia masa oraz jednolitość masy będą utrzymywane na maksymalnie stałym poziomie podczas przeprowadzania prób i w związku z tym ich potencjalny wpływ będzie pomijalny (traktowany jako szum).

2.4.6. Wyznaczenie przestrzeni projektowej

Przestrzeń projektowa została wyznaczona na podstawie opracowanych modeli matematycznych definiujących w sposób ilościowy zależności występujące między CPPs i CQAs. Graficznie zależności te zostały przedstawione za pomocą wykresów konturowych 2D oraz wykresów 3D. Po nałożeniu wykresów konturowych na siebie i uwzględnieniu ograniczeń w postaci zdefiniowanych limitów dla parametrów CQAs otrzymano obszar zwany przestrzenią projektową. Zgodnie z wytycznymi ICH Q8 (R2) jest to zakres parametrów procesowych, których zastosowanie w procesie wytwórczym gwarantuje uzyskanie półproduktu o pożądanej jakości [4].

2.4.7. Ocena zdolności predykcyjnej modeli

Właściwości predykcyjne modeli oceniono podczas rutynowej produkcji badanego produktu. Na podstawie wartości parametrów procesowych, zastosowanych do produkcji serii rynkowych, obliczono przewidywane (teoretyczne) wartości parametrów CQAs. Błąd względny predykcji (BW) obliczono wg następującego wzoru:

$$BW = \frac{\text{wartość rzeczywista} - \text{wartość przewidywana}}{\text{wartość rzeczywista}} \times 100\%$$

Równanie 10. Wzór na obliczenie względnej wartości błędu predykcji (BW).

2.5. Metodyka oceny wpływu CPPs procesu powlekania na CQAs tabletek powlekanych

2.5.1. Identyfikacja CPPs procesu powlekania istotnie oddziałujących na CQAs z wykorzystaniem planów przesiewowych

Do weryfikacji wpływu dużej liczby czynników oraz określenia ich siły oddziaływania zostały zastosowane plany Placketta-Burmana, które są zaliczane do grupy planów przesiewowych (eliminacyjnych). Stanowią one przykład maksymalnie ograniczonej matrycy doświadczeń, w której zmienne testowane występują na dwóch poziomach wartości. Tak skonstruowana matryca umożliwia w ramach stosunkowo niewielkiej ilości doświadczeń identyfikację czynników, których siła oddziaływania jest istotna statystycznie [1].

W niniejszej pracy plany Placketta-Burmana zastosowano w celu zidentyfikowania zmiennych niezależnych charakteryzujących się istotnym statystycznie wpływem na parametr odporności na zgniatanie oraz czas rozpadu tabletek powlekanych. Zmienne procesowe były reprezentowane przez następujące parametry:

- ✓ czas wstępnego podgrzewania rdzeni,
- ✓ szybkość natrysku,
- ✓ objętość powietrza wlotowego,
- ✓ temperaturę powietrza wlotowego,
- ✓ ciśnienie powietrza atomizującego,
- ✓ ciśnienie panujące w bębnie podczas procesu,
- ✓ czas suszenia tabletek.

Testowane zmienne procesowe występowały na dwóch poziomach wartości, tzw. poziomie dolnym i górnym. Ich wartości zostały wyznaczone w trakcie badań wstępnych (tabela 10).

Tabela 10. Zmienne procesowe procesu powlekania i ich zakresy stosowane w planie Placketta-Burmana.

Zmienna niezależna	Kod zmiennej	Poziom dolny (-1)	Poziom górny (+1)
Szybkość natrysku [ml/min]	TN	5	15
Objętość powietrza wlotowego [m ³ /h]	PW	450	700
Temperatura powietrza wlotowego [°C]	TP	45	60
Ciśnienie powietrza atomizującego [bar]	CA	2	4
Czas suszenia rdzeni [min]	CS	15	30
Czas podgrzewania wstępnego [min]	CPW	5	15
Ciśnienie w bębnie [Pa]	CB	-50	-250

Matryca planu Placketta-Burmana w postaci uporządkowanej (bez randomizacji) została przedstawiona w tabeli 11.

Tabela 11. Matryca wg schematu Placketta-Burmana optymalizacji procesu powlekania tabletek.

Nr próby	Zmienna niezależna*						
	TN	PW	TP	CA	CS	CPW	CB
1	-1	-1	-1	1	1	1	-1
2	1	-1	-1	-1	-1	1	1
3	-1	1	-1	-1	1	-1	1
4	1	1	-1	1	-1	-1	-1
5	-1	-1	1	1	-1	-1	1
6	1	-1	1	-1	1	-1	-1
7	-1	1	1	-1	-1	1	-1
8	1	1	1	1	1	1	1
9C	0	0	0	0	0	0	0
10C	0	0	0	0	0	0	0
11C	0	0	0	0	0	0	0

* - wartości kodowane są podane w standardowym porządku (bez randomizacji): TN – szybkość natrysku, PW – objętość powietrza wlotowego, TP – temperatura powietrza wlotowego, CA – ciśnienie powietrza atomizującego, CS – czas suszenia tabletek, CPW – czas podgrzewania wstępnego, CB – ciśnienie w bębnie; 9C, 10C, 11C – punkty centralne.

Dodatkowo trzy doświadczenia wykonano wykorzystując średnie ustawienia parametrów (tzw. punkty centralne, oznaczone jako punkt: 9C, 10C i 11C) w celu oszacowania tzw. czystego błędu modelu. Kolejność przeprowadzenia doświadczeń została zrandomizowana.

2.5.2. Ocena wpływu CPPs procesu powlekania na CQAs serii półtechnicznych

Parametry CPPs zidentyfikowane uprzednio w badaniu przesiewowym przeprowadzonym wg matrycy Placketta-Burmana na seriach laboratoryjnych stały się przedmiotem dalszych badań. W ramach oceny ich oddziaływania na parametry CQAs tabletek powlekanych zostały przeprowadzone trzy doświadczenia na seriach o wielkości półtechnicznej. Intencją było zbadanie, czy parametry te również odgrywają kluczową rolę podczas powlekania serii półtechnicznych, których wielkość jest około 25 razy większa. Innymi słowy, była to próba potwierdzenia lub odrzucenia tezy mówiącej, że identyfikacja parametrów istotnie oddziałujących na wartości parametrów CQAs serii laboratoryjnych (na etapie rozwoju technologii w laboratorium) jest zasadna, a uzyskane wyniki mogą zostać wykorzystane do optymalizacji oraz kontroli procesu powlekania w większej skali wytwarzania. W tym celu do dalszych prac badawczych zostały wybrane parametry procesowe charakteryzujące się największą siłą oddziaływania, zidentyfikowane na etapie badania przesiewowego.

Żaden z parametrów procesowych uwzględnionych w badaniu, w testowanym zakresie ustawień, nie wykazał istotnego statystycznie wpływu na parametr czasu rozpadu tabletek powlekanych. Z tego powodu ten atrybut jakości nie był rozpatrywany w dalszych badaniach przeprowadzonych na seriach półtechnicznych.

Spośród parametrów procesowych o krytycznym oddziaływaniu na parametr odporności na zgniatanie tabletek powlekanych zostały wybrane dwa o największej sile oddziaływania. Należały do nich: szybkość natrysku zawiesiny do powlekania oraz temperatura powietrza wlotowego stosowana w fazie powlekania. Oba parametry kształtują środowisko procesu powlekania oraz intensywność zwilżania i odparowywania cieczy z powierzchni tabletek.

W doświadczeniu zostały użyte dwa tryby prowadzenia natrysku zawiesiny do powlekania: przerywany oraz ciągły. Pierwszy polegał na cyklicznym prowadzeniu natrysku

przez 2 min i 30 s, po którym następowało dwudziestosekundowe suszenie rdzeni. Pomimo że jest to tryb przerywany, dzięki relatywnie wysokiej wartości natrysku, sięgającej 80-90 mL/min, ta procedura gwarantowała szybsze osiągnięcie zakładanej masy tabletek i większą intensywność zwilżania tabletek w porównaniu do natrysku ciągłego. Technika natrysku przerywanego była początkowo wykorzystywana do powlekania serii zwalnianych na rynek. Natrysk prowadzony w sposób ciągły stanowił alternatywne podejście.

Każda z trzech serii została powleczona za pomocą innych ustawień parametrów krytycznych. Ich wartości zostały przedstawione w tabeli 12. Tryb przerywany zastosowano podczas powlekania serii I. W porównaniu do serii II oraz III zastosowanie tego sposobu powlekania gwarantuje najszybsze nanoszenie zawiesiny do powlekania na powierzchnię tabletki. Sprawia to, że tabletki są wystawione na względnie największe zwilżanie podczas procesu i oddziaływanie wilgoci na rdzenie. Podczas powlekania serii II oraz III utrzymywano stałą temperaturę powietrza wlotowego na poziomie 60⁰C. Proces wytwarzania tych serii różnił się jedynie wartością szybkości natrysku. Różnica wynosiła 10 mL/min i miała za zadanie pokazać, czy występuje nasilenie spadku/wzrostu wartości odporności na zgniatanie tabletek powlekanych pomiędzy serią II oraz III przy założeniu, że ilość powłoki naniesionej na rdzenie była jednakowa.

Tabela 12. Wartości krytycznych parametrów procesowych oraz tryb prowadzenia natrysku zawiesiny do powlekania podczas powlekania serii półtechnicznych.

Kod serii	Tryb prowadzenia natrysku	Szybkość natrysku [mL/min]*	Temperatura powietrza wlotowego [°C]
I	przerywany	80→90	55→58
II	ciągły	60	60
III	ciągły	50	60

*strzałka oznacza, że parametr zmienia swoją wartość podczas procesu.

Wartości pozostałych parametrów procesowych stosowanych podczas powlekania serii półtechnicznych były utrzymywane na stałym poziomie. Ich wartości odpowiadały tym stosowanym podczas rutynowej produkcji (tabela 13).

Tabela 13. Wartości parametrów procesowych utrzymywane na stałym poziomie podczas powlekania serii półtechnicznych.

Parametry procesu	Podgrzewanie wstępne	Natrysk	Suszenie
Temperatura powietrza wlotowego [°C]	55	x	30*
Objętość powietrza wlotowego [m ³ /h]	850	850	850
Ciśnienie w bębnie [Pa]	-175	-175	-175
Ciśnienie powietrza atomizującego [bar]	-	3,0	-
Czas etapu [min]	10	do osiągnięcia założonej masy	30

*wartość ustawień. Urządzenie nie posiadało podłączonej jednostki chłodzącej powietrze wlotowe, dlatego proces schłodzenia powietrza do zadanej wartości 30 °C trwał około 30 min.

W ramach oceny wpływu zastosowanych ustawień parametrów operacyjnych procesu powlekania na parametr odporności na zginiatanie zostały obliczone parametry statystyczne charakteryzujące cechy rozkładu odporności na zginiatanie tabletek przed i po skończonym procesie powlekania. Dodatkowo, oddziaływanie różnych schematów ustawień parametrów procesowych ([tabela 12](#)) zostało przedstawione za pomocą wykresów typu ramka-wąsy:

- ✓ mediana/25%-75%/min-max,
- ✓ średnia /średnia±błąd standardowy/średnia ± 1,96*błąd standardowy.

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

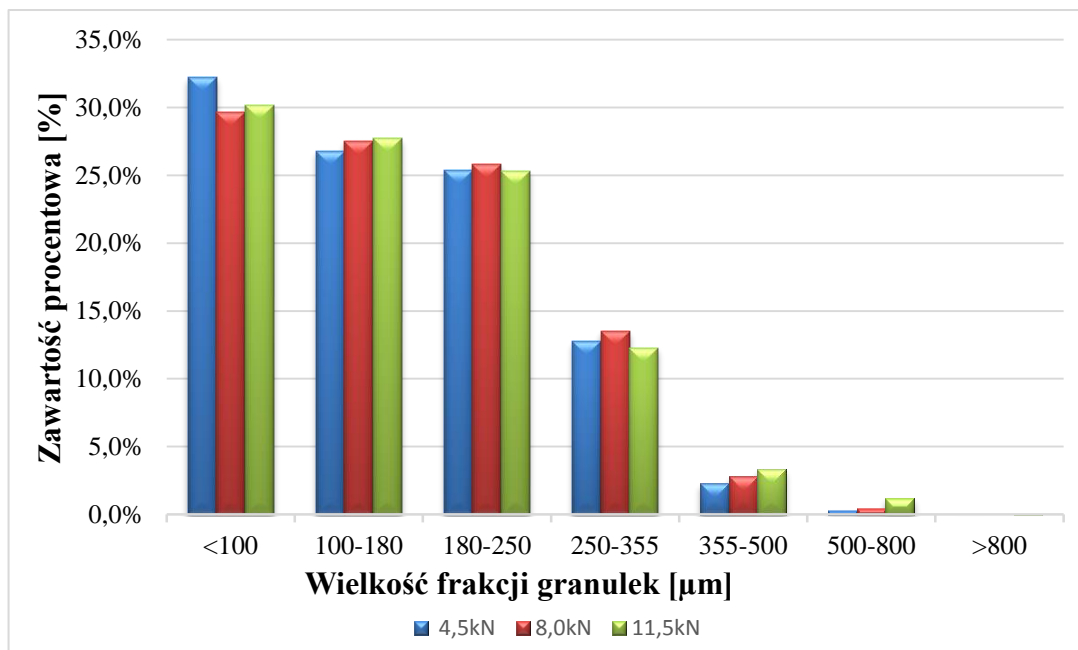
1. Wyniki badań właściwości fizycznych mieszanin proszkowych oraz granulatów

1.1. Wyniki badania rozkładu wielkości cząstek granulatów

Do produkcji granulatów została wykorzystana metoda granulacji na sucho z zastosowaniem brykietowania. Do procesu brykietowania zastosowano trzy wartości nacisku głównego (4,5 kN, 8,0 kN oraz 11,5 kN), uzyskując w rezultacie trzy brykiety (każdy gromadzony oddzielnie) różniące się wartością odporności na zgniatanie. Wytworzone brykiety zostały zmielone z zastosowaniem sita wirnikowego (dokładna metodologia została przedstawiona w rozdziale 3.3.). Rozkład wielkości cząstek granulatów wyznaczono stosując analizę sitową oraz metodę dyfrakcji światła laserowego.

1.1.1. Metoda analizy sitowej

Analiza sitowa posłużyła do określenia rozkładu wielkości cząstek poszczególnych granulatów. Do badania wykorzystano sita o następujących wielkościach przeswitu oczek: 100, 180, 250, 355, 500 oraz 800 μm . Zawartość procentową poszczególnych frakcji granulatów przedstawiono na [rycinie 10](#). Te same wyniki w postaci wartości skumulowanych umieszczono w [tabeli 14](#).



Rycina 10. Zawartość procentowa poszczególnych frakcji po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku głównego.

Tabela 14. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskany metodą analizy sitowej po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku głównego. Wyniki zaprezentowane jako zawartości skumulowane poszczególnych frakcji.

Wielkość oczek w sicie [μm]	Siła nacisku brykietowania [kN]		
	4,5	8,0	11,5
<100	32,2	29,7	30,2
100-180	59,0	57,2	57,9
180-250	84,3	83,0	83,2
250-355	97,0	96,4	95,5
355-500	99,3	99,2	98,8
500-800	99,6	99,7	100,0
>800	99,6	99,6	100,0

Granulaty otrzymane w procesie mielenia brykietów wytworzonych z użyciem różnych sił nacisku charakteryzowały się zbliżonym rozkładem wielkości granulek.

1.1.2. Metoda dyfrakcji światła laserowego

Do scharakteryzowania rozkładu wielkości cząstek metodą dyfrakcji promieni laserowych zastosowano parametry: $d_{(0.1)}$, $d_{(0.5)}$, $d_{(0.9)}$ oraz tzn. span, który wyraża rozpiętość wielkości cząstek. Wartości liczbowe dla granulatów uzyskanych w procesie mielenia brykietów o różnej twardości przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Wartości $d_{(0.1)}$, $d_{(0.5)}$, $d_{(0.9)}$ oraz spanu granulatów po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku.

Siła nacisku podczas brykietowania [kN]	Rozkład wielkości cząstek [μm]			span
	$d_{(0.1)}$	$d_{(0.5)}$	$d_{(0.9)}$	
	4,5	33,0	174,6	
8,0	30,9	169,8	354,1	1,9
11,5	28,9	168,5	354,8	1,9

Dodatkowo analiza rozkładu cząstek została przedstawiona w postaci wartości skumulowanych w tabeli 16.

Tabela 16. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskanych po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych wartości siły nacisku.

Wielkość cząstek [μm]	Siła nacisku - brykietowanie [kN]		
	4,5	8,0	11,5
	Wartość skumulowana [%]		
1	0,00	0,00	0,00
5	1,10	1,45	1,62
10	3,31	3,67	3,90
15	4,95	5,35	5,64
20	6,43	6,87	7,26
25	7,83	8,33	8,81
30	9,20	9,75	10,31
50	14,34	15,02	15,74
75	20,38	21,20	21,89
100	26,91	27,94	28,55
150	42,14	43,60	44,06
200	57,79	59,35	59,64
250	71,23	72,57	72,70
300	81,54	82,54	82,54
315	84,03	84,93	84,89
350	88,89	89,55	89,46
400	93,87	94,21	94,14
500	98,87	98,96	98,87
600	100,00	100,00	100,00

Przedstawione w tabelach 14 i 16 dane charakteryzujące wielkości aglomeratów trzech granulatów wskazują na zgodność wyników uzyskanych metodą analizy sitowej i dyfrakcji promieni laserowych.

1.2. Wpływ brykietowania na parametry granulatu

Wartości charakteryzujące właściwości płynięcia oraz gęstości nasypowych wytworzonych granulatów zostały przedstawione w [tabeli 17](#).

Tabela 17. Właściwości płynięcia oraz wartości gęstości nasypowych granulatów po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych wartości sił nacisku.

Parametry	Siła nacisku - brykietowanie [kN]		
	4,5	8,0	11,5
Gęstość pozorna przed ubiciem [g/cm ³]	0,52	0,56	0,59
Gęstość pozorna po ubiciu [g/cm ³]	0,67	0,75	0,77
Wskaźnik zagęszczalności [%]	23	26	24
Współczynnik Hausnera	1,29	1,34	1,31
Kąt usypu [°]	41	41	41
Szybkość przepływu objętości [s/100 ml]	15,3	14,3	15,5
Szybkość przepływu masy [s/100 g]	41,7	32,8	28,9

Zgodnie z przewidywaniami lekki wzrost gęstości pozornej przed ubiciem oraz gęstości pozornej po ubiciu został zaobserwowany wraz ze wzrostem siły nacisku zastosowanej do produkcji brykietów. Jest to związane z zmianą struktury granulatu na skutek oddziaływania większych sił kompresji, co prowadzi do zagęszczenia granulatu.

Szybkość przepływu objętości nie różniła się znacznie dla poszczególnych granulatów. Wzrost szybkości przepływu masy nastąpił równolegle ze spadkiem ciśnienia stosowanego do produkcji brykietów. Fakt ten można powiązać ze spadkiem gęstości nasypowej poszczególnych granulatów.

Wartości współczynnika Hausnera granulatów uzyskanych na drodze mielenia brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu nacisku głównego na poziomie 4,5 kN, 8,0 kN oraz 11,5 kN mieszczą się w zakresie od 1,26 do 1,34. Wartości kąta usypu dla trzech granulatów mieszczą się w przedziale od 41⁰ do 45⁰ (wg norm farmakopealnych), co oznacza, że ich właściwości płynięcia są określane jako dostateczne [108]. Wartości wskaźnika zagęszczalności granulatów uzyskanych z brykietów mających najniższą oraz najwyższą twardość wskazują również na dostateczne właściwości płynięcia. Granulat pochodzący z brykietu o średniej twardości charakteryzował się wskaźnikiem zagęszczalności o wartości 26. Oznacza to, że granulat odznacza się słabymi właściwościami płynięcia. Jednakże, biorąc pod uwagę wszystkie parametry można stwierdzić, że jest to wskazanie graniczne, a granulat podczas tabletkowania będzie prezentował dostateczne właściwości płynięcia.

2. Wpływ parametrów procesowych na krytyczne atrybuty jakości tabletek niepowlekanych

Wpływ oddziaływania parametrów procesowych (CPPs) na krytyczne atrybuty jakości tabletek niepowlekanych (CQAs) został przeanalizowany przy użyciu narzędzi statystycznego planowania doświadczeń, określanych mianem *Design of Experiments* (DoE) oraz metod estymacji regresji. Obie techniki umożliwiają przedstawienie w sposób ilościowy zależności między CPPs oraz CQAs w postaci funkcji matematycznej [11,21,28].

2.1. Narzędzia statystycznego planowania doświadczeń

Plan czynnikowy kompletny, dla dwóch zmiennych niezależnych występujących na trzech poziomach wartości, został wybrany do zbadania oddziaływania parametrów procesowych (CPPs) na krytyczne atrybuty jakości (CQAs) tabletek niepowlekanych. Parametry CPPs były reprezentowane przez: siłę nacisku stosowaną podczas otrzymywania brykietu (A) oraz siłę nacisku podczas tabletkowania (B). Obie zmienne niezależne oddziaływały na zmienne zależne (CQAs), tj. odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych. Zgodnie z założeniami w ramach planu kompletnego czynnikowego z powtórzeniami zrealizowano 11 eksperymentów, podczas których wyprodukowano tabletki stosując różne ustawienia parametrów procesowych. Wartości zmiennych niezależnych zastosowanych podczas realizacji matrycy doświadczeń oraz uzyskane wartości odpowiedzi reprezentowanych przez poszczególne zmienne objaśniane zostały przedstawione w [tabeli 18](#).

Brak spełnienia kryteriów akceptacji został stwierdzony w następujących przypadkach (posegregowanych wg zmiennej objaśnianej, której dotyczyły):

- ✓ Odporność na zgniatanie (limit: 162-188N) – doświadczenie nr: 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10C, 11C,
- ✓ Czas rozpadu (limit: 40-90s) – doświadczenie nr: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10C, 11C,
- ✓ Grubość tabletek niepowlekanych (limit: 4,40-4,90mm) – doświadczenie nr: 1, 4, 7.

Tabela 18. Wartości zmiennych niezależnych (CPPs) oraz zmiennych zależnych reprezentowanych przez wartości odpowiedzi procesu (CQAs tabletek niepowlekanych), uzyskane w wyniku realizacji kompletnej plany czynnika dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

Numer eksperymentu	Zmienne niezależne		Zmienne zależne		
	Brykietowanie siła nacisku [kN]	Tabletkowanie siła nacisku [kN]	Odporność na zgniatanie [N]	Czas rozpadu [s]	Grubość [mm]
1	4,5	9,0	112,25	16	4,93
2	4,5	13,0	163,50	28	4,71
3	4,5	17,0	211,68	75	4,60
4	8,0	9,0	83,02	12	4,93
5C*	8,0	13,0	132,98	27	4,72
6	8,0	17,0	175,60	57	4,60
7	11,5	9,0	69,80	12	4,94
8	11,5	13,0	113,95	28	4,73
9	11,5	17,0	155,95	52	4,61
10C*	8,0	13,0	131,65	30	4,72
11C*	8,0	13,0	134,82	34	4,72

*'C' symbolizuje powtórzenia punktów o średnich wartościach ustawień.

W przypadku parametru odporności na zgniatanie oraz czasu rozpadu mała liczba eksperymentów z pozytywnym wynikiem świadczy, że tylko wąskie przedziały ustawień parametrów operacyjnych mogą zagwarantować osiągnięcie wartości przewidzianych w specyfikacji produktu gotowego.

Uzyskane dane posłużyły do opracowania modeli metodą eliminacji wstecznej członów równań o nieistotnej sile oddziaływania. Oznacza to, że z modeli o maksymalnie rozbudowanej strukturze, czyli liniowo – kwadratowych z interakcjami dwuczynnikowymi, stopniowo były usuwane człony nieistotne statystycznie. Celem było uzyskanie możliwie uproszczonej funkcji matematycznej przedstawiającej występujące zależności oraz odzwierciedlającej siłę wpływu poszczególnych czynników przy jednoczesnym zachowaniu dobrych właściwości predykcyjnych. Wyniki tych prac zostały szczegółowo przedstawione w poniższych punktach.

2.2. Estymacja regresji liniowej oraz nieliniowej

Narzędzia modelowania statystycznego, tj. wieloczynnikowa regresja liniowa oraz estymacja regresji nieliniowej, zostały zastosowane do analizy danych uzyskanych w wyniku

realizacji doświadczeń zgodnie z planem rozszerzonym. Na ich podstawie zostały określone zależności występujące między zmiennymi procesowymi a wartościami odpowiedzi, reprezentowanych przez parametry CQAs (odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych). Matryca eksperymentów wraz z wartościami parametrów CQAs została przedstawiona w tabeli 19.

Tabela 19. Wartości zmiennych niezależnych (CPPs) oraz zmiennych zależnych reprezentowanych przez wartości odpowiedzi procesu (CQAs tabletek niepowlekanych) analizowane w ramach planu rozszerzonego.

Numer eksperymentu	Zmienne niezależne		Zmienne zależne		
	Brykietowanie siła nacisku [kN]	Tabletkowanie siła nacisku [kN]	Odporność na zgniatanie [N]	Czas rozpadu [s]	Grubość tabletek [mm]
1	4,5	9,0	112,25	16	4,93
2	4,5	13,0	163,50	28	4,71
3	4,5	13,5	170,30	39	4,70
4	4,5	17,0	211,68	75	4,60
5	4,5	21,0	255,52	123	4,52
6	8,0	9,0	83,02	12	4,93
7	8,0	13,0	132,98	27	4,72
8	8,0	16,5	174,45	61	4,60
9	8,0	17,0	175,60	57	4,60
10	8,0	21,0	213,45	112	4,51
11	11,5	9,0	69,80	12	4,94
12	11,5	13,0	113,95	28	4,73
13	11,5	17,0	155,95	52	4,61
14	11,5	19,0	179,12	98	4,56
15	11,5	21,0	195,82	112	4,52
16	8,0	13,0	131,65	30	4,72
17	8,0	13,0	134,82	34	4,72

2.3. Modele parametrów CQAs

2.3.1. Odporność na zgniatanie

2.3.1.1. DoE

Na podstawie analizy statystycznej danych uzyskanych w wyniku realizacji doświadczeń według matrycy planu czynnikowego został opracowany model przedstawiający wpływ zmiennych niezależnych na odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych. Zależność została wyrażona następującym równaniem:

$$\text{Odporność na zgniatanie} = 0,509 * A^2 - 15,186 * A + 11,590 * B + 69,828 \quad R^2=1,00$$

Równanie 11. Model opisujący odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.

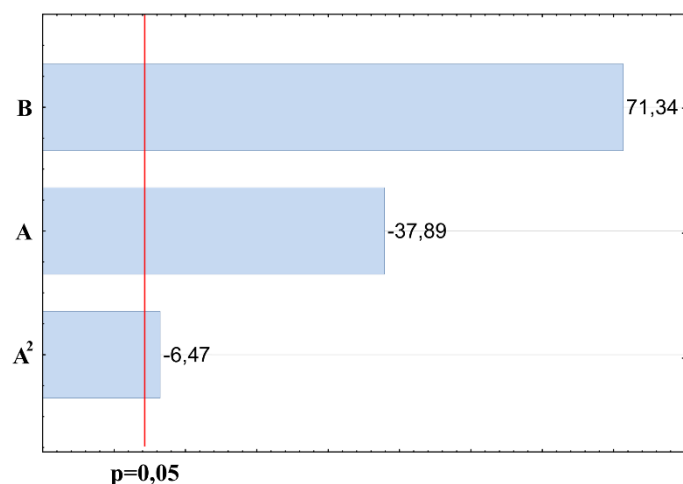
Wyniki badania czynnikowego wskazują na krytyczny wpływ siły nacisku zastosowanego na etapie brykietowania oraz tabletkowania ($p < 0,05$) na wartość parametru odporności na zgniatanie (tabela 20).

Tabela 20. Ocena istotności współczynników modelu opisującego odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

wyraz	współczynnik	bl. std.	wartość t(2)	p	przedział ufności*	
					dolny	górnny
A	-15,1863	1,272585	-11,9334	0,006949	-20,6618	-9,71078
A ²	0,5095	0,078685	6,4748	0,023033	0,1709	0,84803
B	11,5900	0,162465	71,3386	0,000196	10,8910	12,28903
wolny	69,8281	5,219054	13,3795	0,005540	47,3724	92,28391

*poziom ufności 95%

Siła kompresji tabletek jest czynnikiem o największej sile oddziaływania (efekt 71,34; $p < 0,05$) (rycina 11). Efekt ma wartość dodatnią, co oznacza, że wraz ze wzrostem jej wartości następuje wzrost odporności na zgniatanie otrzymywanych tabletek. Jednocześnie siła oddziaływania jest modyfikowana przez wartości siły kompresji zastosowanej na etapie brykietowania. Jest to efekt o wartości ujemnej, co symbolizuje znak wartości wielkości efektu A oraz A² (odpowiednio, efekt -37,89; $p < 0,05$ oraz efekt -6,47; $p < 0,05$).



Rycina 11. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych.

B – efekt liniowy siły nacisku podczas tabletkowania, **A** – efekt liniowy siły nacisku podczas brykietowania, **A²** – efekt kwadratowy siły nacisku podczas brykietowania.

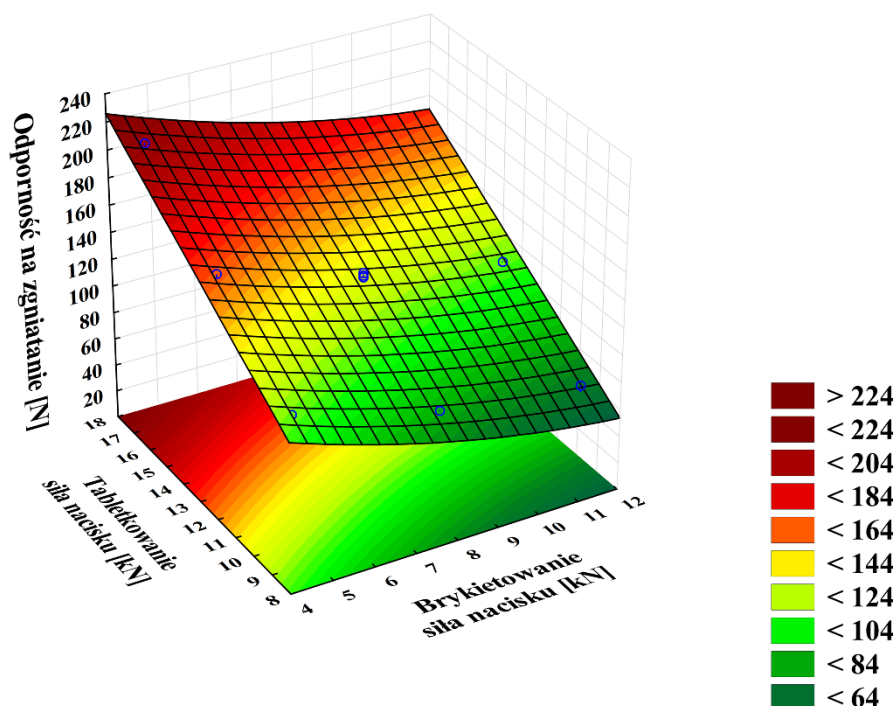
Brak istotności statystycznej testu braku dopasowania ($F=5,063$; $p>0,05$) świadczy o dobrym dopasowaniu równania funkcji modelu do danych rzeczywistych (tabela 21). Model charakteryzuje się wysoką wartością współczynnika R^2 , wynoszącą 0,99. Sugeruje to, że funkcja wyjaśnia 99 % zmienności parametru odporności na zgniatanie.

Tabela 21. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu parametru odporności na zgniatanie tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

	SS	df	MS	F	p
A	3637,36	1	3637,36	1435,478	0,000696
A²	106,23	1	106,23	41,923	0,023033
B	12895,50	1	12895,50	5089,190	0,000196
brak dopasowania	64,14	5	12,83	5,063	0,173134
czysty błąd	5,07	2	2,53		
całkowity SS	16708,29	10			

Spośród dwóch rozpatrywanych procesów jednostkowych, brykietowanie jest realizowane na wcześniejszym etapie wytwarzania. Tym samym odporność na zgniatanie brykietów wpływa na siłę nacisku stosowaną do produkcji tabletek o pożądanych właściwościach. Granulat uzyskany z miękkich brykietów będzie wymagał zastosowania niższego nacisku podczas tabletkowania, aby otrzymać tabletki o tej samej odporności na zgniatanie niż granulatu z twardszych brykietów. Wpływ zmiennych niezależnych A oraz B na

wartość parametru odporności na zgniatanie ma charakter nieliniowy. Graficznie został on przedstawiony za pomocą wykresu 3D na [rycynie 12](#).



Rycina 12. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru odporności na zgniatanie tabletek niepowlekanych, opracowany na podstawie planów czynnikiowych.

2.3.1.2. Regresja wieloczynnikowa

Do analizy statystycznej danych uzyskanych w wyniku realizacji doświadczeń według matrycy planu rozszerzonego zastosowana została metoda regresji wieloczynnikowej. W rezultacie został opracowany model przedstawiający wpływ zmiennych niezależnych na parametr odporności na zgniatanie. Zależność została wyrażona równaniem w następującej postaci:

$$\text{Odporność na zgniatanie} = -7,428 * A + 11,161 * B + 49,301$$

Równanie 12. Model opisujący odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych uzyskany metodą analizy regresji wieloczynnikowej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono krytyczne oddziaływanie siły nacisku zastosowanej podczas brykietowania oraz tabletkowania ([tabela 22](#)). Rodzaj

zidentyfikowanych parametrów CPPs oraz charakter ich oddziaływania jest analogiczny do rezultatów uzyskanych na podstawie analizy planów czynnikowych.

Istotność modelu została zweryfikowana za pomocą statystyki F ($F_{(2,14)}=683,00$; $p<0,01$). Wysoka wartość współczynnika R^2 wskazuje, że model wyjaśnia 99% zmienności zmiennej objaśnianej (tabela 23).

Tabela 22. Zestawienie wyników estymacji parametrów modelu opisującego odporność na zginięcie, otrzymanego metodą regresji wieloczynnikowej.

Wyraz	b*	bł. Std. Z b*	b	bł. Std. Z b	t(14)	p
A	-0,425179	0,027072	-7,42842	0,472981	-15,7055	$<10^{-6}$
B	0,945749	0,027072	11,16083	0,319477	34,9346	$<10^{-6}$
wolny			49,30081	5,918350	8,3302	$<10^{-6}$

Tabela 23. Zestawienie parametrów i istotności statystycznej modelu opisującego odporność na zginięcie tabletek niepowlekanych.

Parametr	Wartość
R	0,99
R^2	0,99
$R^2_{\text{popr.}}$	0,99
$F_{(2,14)}$	683,00
p	$<10^{-6}$
bł. Std. Estymacji	5,2054

2.3.2. Czas rozpadu

2.3.2.1. DoE

Dane uzyskane w wyniku realizacji doświadczeń według matrycy planu czynnikowego posłużyły do opracowania modelu przedstawiającego wpływ zmiennych niezależnych na czas rozpadu tabletek niepowlekanych. Zależność została przedstawiona za pomocą równania w następującej postaci:

$$\text{Czas rozpadu} = \exp(-0,031 * A + 0,190 * B + 1,132) \quad R^2=0,97$$

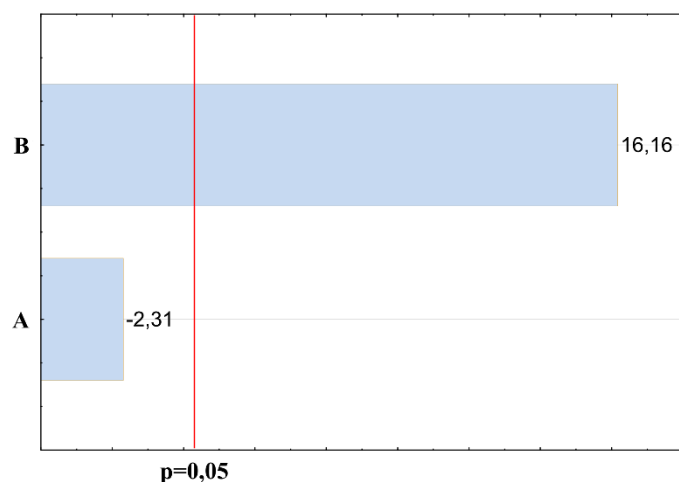
Równanie 13. Model opisujący czas rozpadu tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.

Stwierdzono, że czynnikiem determinującym czas rozpadu tabletek niepowlekanych jest siła kompresji zastosowana na etapie tabletkowania (efekt 16,16; $p < 0,05$) (tabela 24, rycina 13). Wpływ zmiennej niezależnej B jest dodatni, co oznacza, że wraz ze wzrostem stosowanej siły nacisku obserwowany jest wzrost czasu rozpadu tabletek. Siła nacisku stosowana do produkcji brykietów, mimo że została uwzględniona w równaniu modelu, nie odgrywa istotnej statystycznie roli (efekt -2,31, $p > 0,05$). W trakcie opracowywania postaci modelu zastosowano transformację logarytmiczną oraz włączono nieistotny statystycznie człon zawierający zmienną niezależną A ($p > 0,05$). Uzasadnieniem podjętych kroków było spełnienie założenia mówiącego o normalności rozkładu reszt (załącznik 1) oraz stabilizacja wariancji składnika resztowego (załącznik 2).

Tabela 24. Ocena istotności współczynników modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

wyraz	współczynnik	bl. std.	wartość t(2)	p	przedział ufności*	
					dolny	górnny
A	-0,031139	0,013461	-2,31331	0,146804	-0,089057	0,026778
B	0,190391	0,011778	16,16452	0,003805	0,139713	0,241069
wolny	1,132396	0,190401	5,94743	0,027126	0,313167	1,951625

*poziom ufności 95%



Rycina 13. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na czas rozpadu tabletek niepowlekanych.

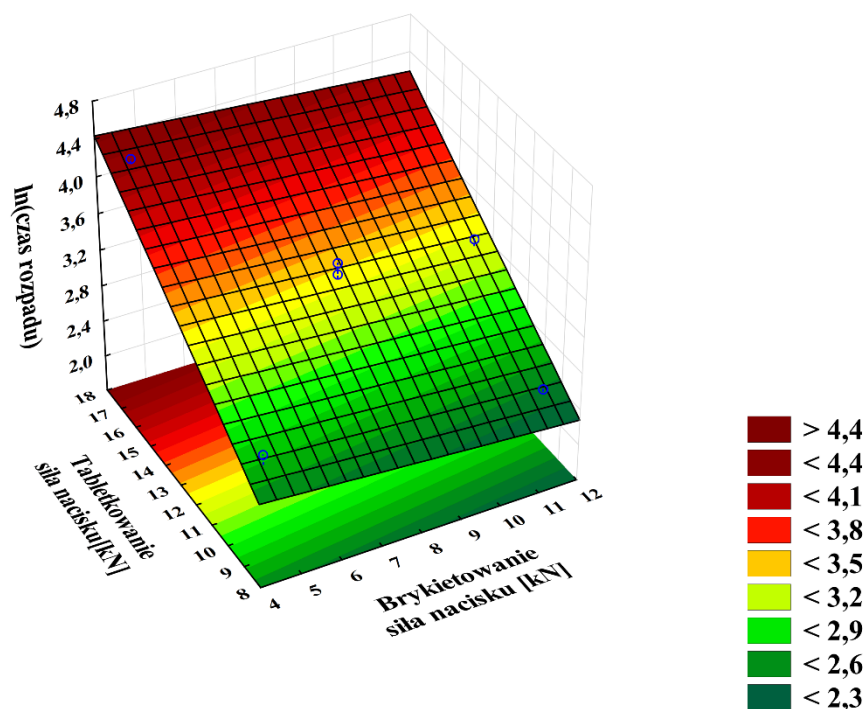
B – efekt liniowy siły nacisku podczas tabletkowania, **A** – efekt liniowy siły nacisku podczas brykietowania,

O dobrym dopasowaniu modelu do danych świadczy brak istotności statystycznej testu braku dopasowania ($F=0,8355$; $p>0,05$) (tabela 25). Wartość współczynnika R^2 wynosząca 0,97 sugeruje, że funkcja wyjaśnia 97 % zmienności parametru czasu rozpadu.

Tabela 25. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

	SS	df	MS	F	p
A	0,071270	1	0,071270	5,3514	0,146804
B	3,479874	1	3,479874	261,2917	0,003805
brak dopasowania	0,066766	6	0,011128	0,8355	0,634742
czysty błąd	0,026636	2	0,013318		
całkowity SS	3,644546	10			

Zależność ta ma charakter liniowy i została przedstawiona za pomocą wykresu 3D jako wpływ zmiennych niezależnych A oraz B na wartość logarytmu naturalnego czasu rozpadu (rycina 14).



Rycina 14. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru czasu rozpadu tabletek niepowlekanych (w postaci logarytmu naturalnego).

2.3.2.2. Regresja wieloczynnikowa

Do analizy statystycznej danych uzyskanych w wyniku realizacji doświadczeń wg matrycy planu rozszerzonego zastosowana została metoda regresji wieloczynnikowej. W rezultacie został opracowany model przedstawiający wpływ zmiennych niezależnych na czas rozpadu tabletek niepowlekanych. Zależność została wyrażona równaniem w następującej postaci:

$$\text{Czas rozpadu} = 8,719 * B - 76,900$$

Równanie 14. Model opisujący czas rozpadu tabletek niepowlekanych uzyskany metodą regresji wieloczynnikowej.

Analogicznie do wyników uzyskanych za pomocą planów czynnikowych stwierdzono, że efektem o krytycznym wpływie na parametr czasu rozpadu tabletek niepowlekanych jest siła kompresji tabletek (tabela 26). Wartość efektu jest dodatnia. Oznacza to, że wraz ze wzrostem jej wartości następuje wzrost czasu rozpadu tabletek niepowlekanych.

Istotność modelu została zweryfikowana za pomocą statystyki F ($F_{(1,15)}$, $p < 0,01$) (tabela 27). Wartość współczynnika R^2 wynosząca 0,92 świadczy, że model objaśnia zmienność zmiennej zależnej (czasu rozpadu) w 92%.

Tabela 26. Zestawienie wyników estymacji modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych otrzymanego metodą regresji wieloczynnikowej.

wyraz	b*	bł. std. z b*	b	bł. std. z b	t(15)	p
A	0,959249	0,072957	8,7188	0,66313	13,14805	$<10^{-6}$
wolny			-76,8998	10,29008	-7,47320	0,000002

Tabela 27. Zestawienie parametrów i istotności statystycznej modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych.

Parametr	Wartość
R	0,96
R^2	0,92
$R^2_{\text{popr.}}$	0,91
$F_{(1,15)}$	172,87
p	$<10^{-6}$
bł. std. estymacji	10,8660

2.3.3. Grubość rdzeni tabletek

2.3.3.1. DoE

Na podstawie analizy statystycznej danych uzyskanych w wyniku realizacji doświadczeń zgodnie z założeniami matrycy planu czynnikowego został opracowany model przedstawiający wpływ zmiennych niezależnych na parametr grubości tabletek niepowlekanych. Zależność została wyrażona równaniem w następującej postaci:

$$\text{Grubość} = 0,003 * B^2 - 0,117 * B + 0,002 * A + 5,732 \quad R^2=1,00$$

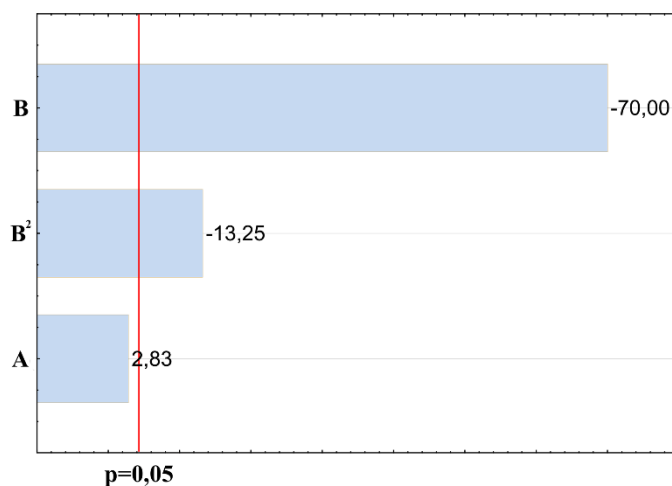
Równanie 15. Model opisujący grubość tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.

Stwierdzono istotne statystycznie oddziaływanie siły nacisku użytej do produkcji tabletek (efekt B: -70,00; $p < 0,05$ oraz efekt B^2 : -13,25; $p < 0,05$) (tabela 28, rycina 15). Ujemne znaki wartości efektów wskazują, że skutkiem wzrastającej siły nacisku podczas tabletkowania będzie coraz mniejsza grubość tabletek. Nie stwierdzono krytycznego wpływu siły nacisku użytej do produkcji brykietów. Mimo to do postaci równania został wprowadzony człon ze zmienną A (charakteryzującą się brakiem istotności statystycznej) w celu stabilizacji wariancji reszt oraz zapewnienia normalności ich rozkładu (analogicznie jak w przypadku modelu parametru czasu rozpadu tabletek niepowlekanych).

Tabela 28. Ocena istotności współczynników modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

wyraz	współczynnik	bl. std.	wartość t(2)	p	przedział ufności*	
					dolny	górnny
A	0,001905	0,000673	2,8284	0,105573	-0,000993	0,004802
B	-0,116542	0,005712	-20,4046	0,002393	-0,141116	-0,091967
B^2	0,002896	0,000219	13,2531	0,005645	0,001956	0,003836
wolny	5,732408	0,036292	157,9512	0,000040	5,576255	5,888561

*poziom ufności 95%



Rycina 15. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na grubość tabletek niepowlekanych.

B – efekt liniowy siły nacisku podczas tabletkowania, **B²** – efekt kwadratowy siły nacisku podczas tabletkowania **A** – efekt liniowy siły nacisku podczas brykietowania,

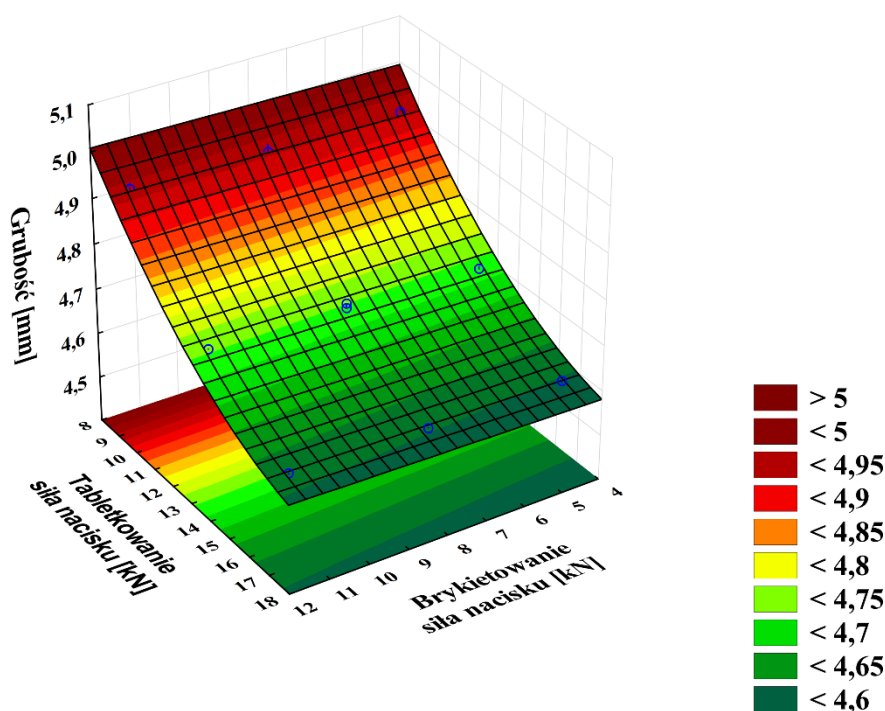
O dobrym dopasowaniu modelu do danych świadczy brak istotności statystycznej testu braku dopasowania ($F=0,480$; $p > 0,05$) (tabela 29). Bardzo wysoka wartość

współczynnika R^2 wynosząca 1,00 sugeruje, że funkcja wyjaśnia niemal 100% zmienności parametru grubości.

Tabela 29. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu opisującego grubości tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.

	SS	df	MS	F	p
A	0,000267	1	0,000267	8,000	0,105573
B	0,163350	1	0,163350	4900,500	0,000204
B ²	0,005855	1	0,005855	175,645	0,005645
brak dopasowania	0,000080	5	0,000016	0,480	0,780266
czysty błąd	0,000067	2	0,000033		
całkowity SS	0,169618	10			

Wpływ zmiennych niezależnych A oraz B na wartość parametru grubości tabletek niepowlekanych został przedstawiony za pomocą wykresu 3D (rycyna 16).



Rycina 16. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru grubość tabletek niepowlekanych.

2.3.3.2. Estymacja nieliniowa

Do analizy statystycznej danych uzyskanych w wyniku realizacji doświadczeń według maczy planu rozszerzonego została zastosowana metoda estymacji regresji nieliniowej.

W rezultacie został opracowany model przedstawiający wpływ zmiennych niezależnych na parametr grubości. Zależność została wyrażona równaniem w następującej postaci:

$$\text{Grubość} = 0,002 * B^2 - 0,097 * B + 5,629$$

Równanie 16. Model opisujący grubość tabletek niepowlekanych uzyskamy metodą estymacji regresji nieliniowej.

Oszacowanie wskazało, że parametrem krytycznie oddziałującym na grubość tabletek jest siła nacisku, z jaką są kompresowane tabletki (tabela 30). Wraz ze wzrostem jej wartości następuje zmniejszenie grubości otrzymywanych tabletek, co wiąże się z ujemną sumaryczną siłą efektu reprezentowanego przez ten czynnik.

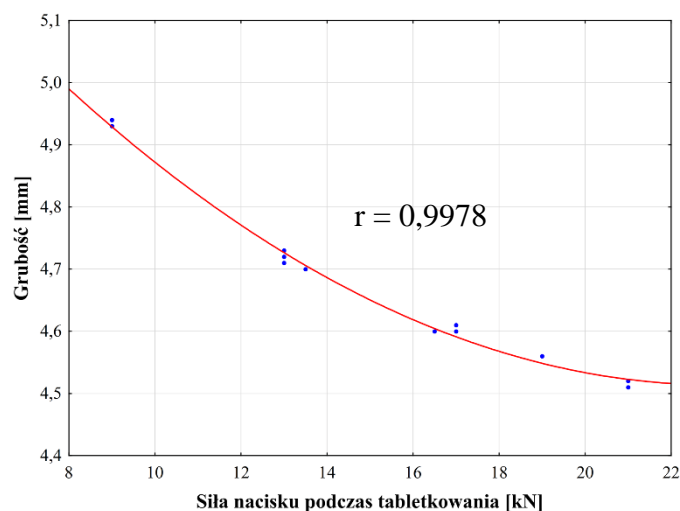
Tabela 30. Zestawienie wyników analizy regresji modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych, otrzymanego metodą estymacji nieliniowej.

wyraz	współczynnik	bl. std.	wartość t df = 14	p	przedział ufności*	
					dolny	górnny
B²	0,002093	0,000160	13,0379	<10 ⁻⁶	0,001748	0,002437
B	-0,096633	0,004882	-19,7925	<10 ⁻⁶	-0,107104	-0,086161
wolny	5,629148	0,035314	159,4027	<10 ⁻⁶	5,553407	5,704889

*poziom ufności 95%

Uzyskane wyniki analizy sugerują, że zmienność grubości tabletek jest uwarunkowana oddziaływaniem siły nacisku stosowanej podczas tabletkowania. Nie stwierdzono krytycznego wpływu siły nacisku stosowanej podczas brykietowania. Zidentyfikowane zmienne oraz kierunek ich oddziaływania jest zgodny z wnioskami wyciągniętymi na podstawie analizy planów czynnikowych.

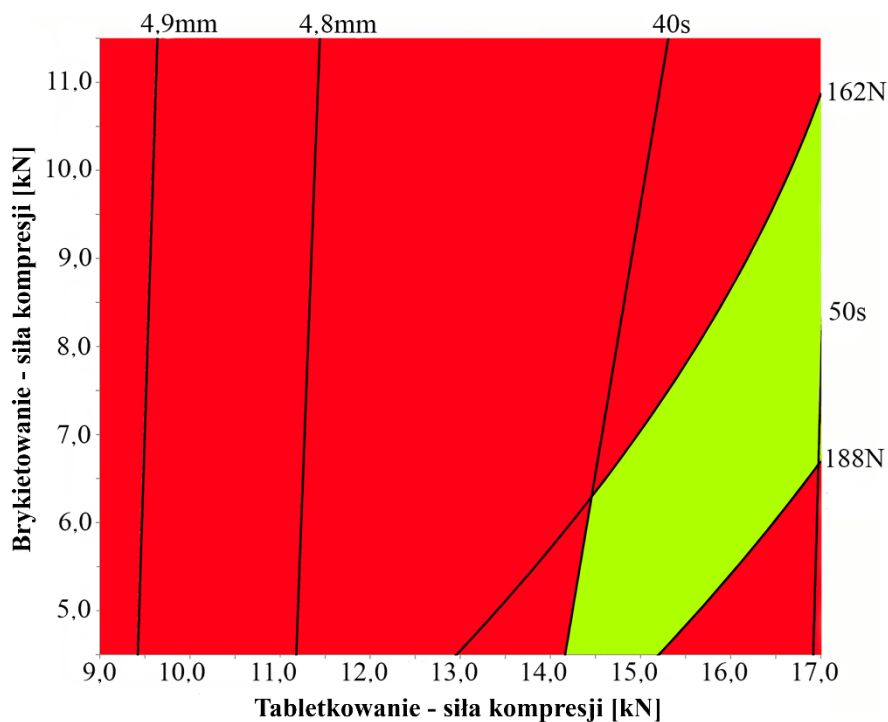
Wartości współczynnika R² modelu jest bliska jedności, co świadczy o dobrym dopasowaniu funkcji do danych. Wartości grubości tabletek niepowlekanych w funkcji zastosowanego nacisku na etapie tabletkowania wraz z dopasowaną funkcją zostały przedstawione na rycinie 17.



Rycina 17. Wykres funkcji dopasowania modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych otrzymanych metodą estymacji nieliniowej.

2.4. Przestrzeń projektowa

Przestrzeń projektową tworzy zbiór kombinacji zmiennych niezależnych gwarantujących otrzymanie produktu o zdefiniowanych cechach. Wpływ siły kompresji użytej do brykietowania oraz siły nacisku zastosowanej podczas produkcji tabletek na wartości parametrów CQAs został przedstawiony na [rycinie 18](#). W oparciu o wcześniej stworzone modele matematyczne oraz przyjęte ograniczenia wyznaczono przestrzeń projektową reprezentowaną jako obszar o kolorze zielonym ([rycina 18](#)). Zastosowanie ustawień parametrów, których punkty przecięcia znajdują się w tym obszarze, gwarantuje uzyskanie produktu spełniającego wymogi jakościowe dla parametru odporności na zgniatanie, czasu rozpadu oraz grubości tabletek niepowlekanych. Czerwony obszar symbolizuje ustawienia parametrów operacyjnych, w wyniku których co najmniej jeden z parametrów CQAs nie będzie mieścił się w przyjętych limitach.

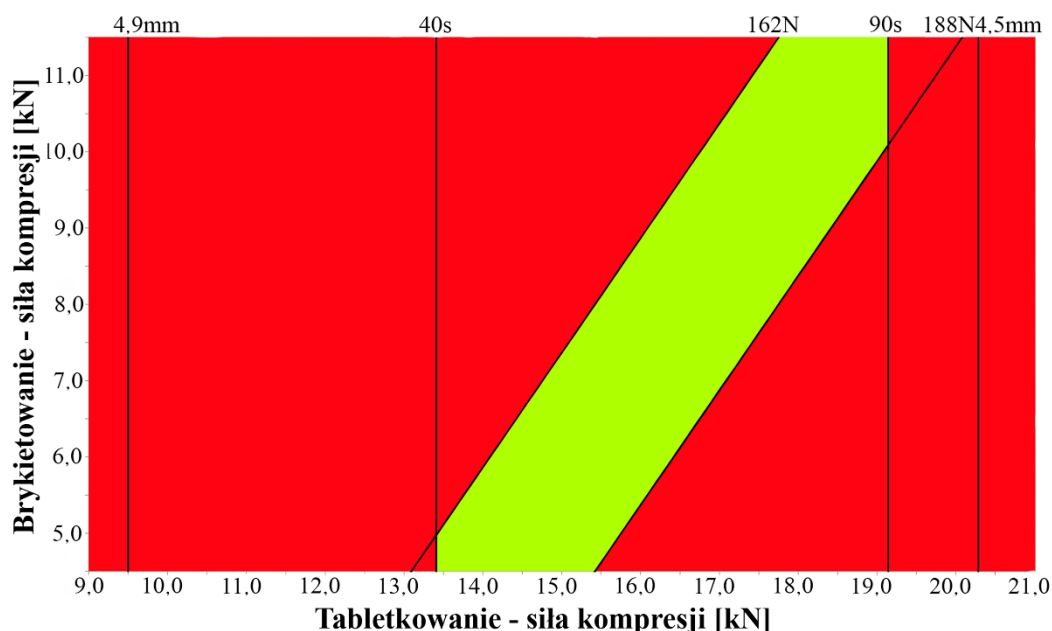


Rycina 18. Wykres konturowy uzyskany w wyniku realizacji planu czynnika, przedstawiający wpływ zastosowanych sił nacisku na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartości parametrów CQAs (odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych). Obszar w kolorze zielonym symbolizuje tzw. przestrzeń projektową. Kombinacje ustawień parametrów procesowych prowadzące do uzyskania produktu, którego co najmniej jeden z atrybutów jakości nie spełnia założonych kryteriów, został zaznaczony kolorem czerwonym.

W obrębie testowanych zakresów parametrów CPPs, grubość tabletek niepowlekanych przekraczała górną granicę limitu tylko wtedy, gdy siła nacisku stosowanego do uzyskania tabletek była niższa niż 9,4-9,6 kN. Dolna granica limitu czasu rozpadu (wynosząca 40 s) zostaje przekroczona wraz z zastosowaniem nacisku mniejszego niż 14,2-15,3 kN. Wskazuje to, że wymóg grubości zawsze będzie spełniony ilekroć czas rozpadu będzie mieścił się w ustalonym limicie. Parametr odporności na zgniatanie ma stosunkowo wąskie limity akceptacji. Jest to atrybut zależny od dwóch zmiennych procesowych, dlatego obszar gwarantujący uzyskanie produktu zgodnego z wymaganiami specyfikacji przyjmuje postać wąskiego pasa na wykresie (rycina 18). Linia przedstawiająca dolny limit czasu rozpadu tabletek niepowlekanych (40 s) odcina możliwość zastosowania niskich ustawień sił nacisku podczas tabletkowania, zależnych od sił nacisku zastosowanych przy wytwarzaniu brykietów. Przestrzeń projektowa w zakresie sił nacisku od 9,0 kN do 17,0 kN jest obszarem wspólnym dwóch parametrów CQAs: czasu rozpadu oraz odporności na zgniatanie tabletek niepowlekanych. Oznacza to, że grubość tabletek niepowlekanych zawsze będzie mieściła się

w limicie ilekroć pożądana wartość czasu rozpadu oraz odporności na zgniatanie zostanie osiągnięta.

Obszar przestrzeni projektowej, ustalony za pomocą pełnego planu czynnikowego 3^2 jest w dużym stopniu ograniczony przez zakresy testowanych zmiennych niezależnych, które przyjęto jako założenia we wczesnej fazie planowania. Kształt przestrzeni projektowej pozwala przypuszczać, że tabletki o pożądanym atrybutach jakości można także uzyskać stosując wartości nacisku podczas tabletkowania wyższe niż 17,0 kN. Przypuszczenie to zweryfikowano przeprowadzając badania wg rozszerzonej matrycy eksperymentów. Na podstawie uzyskanych modeli oraz ograniczeń dla parametrów CQAs (takich samych jak w przypadku planów czynnikowych) został skonstruowany wykres konturowy wyznaczający przestrzeń projektową (rycina 19).



Rycina 19. Wykres konturowy uzyskany w wyniku realizacji rozszerzonej matrycy, przedstawiający wpływ zastosowanych sił nacisku na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartości parametrów CQAs (odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekaných). Obszar w kolorze zielonym symbolizuje tzw. przestrzeń projektową. Kombinacje ustawień parametrów procesowych prowadzące do uzyskania produktu, którego co najmniej jeden z atrybutów jakości nie spełnia założonych kryteriów, został zaznaczony kolorem czerwonym.

Zgodnie z przewidywaniami obszar przestrzeni projektowej jest ograniczony krzywą symbolizującą przebieg górnego zakresu czasu rozpadu tabletek niepowlekaných (90 s).

Przebieg granic (krzywizna) przestrzeni projektowej we wspólnej części, tj. w zakresie siły tabletkowania do 17,0 kN, jest nieco odmienny. Wynika to z zastosowania różnych narzędzi statystycznych, które zostały wykorzystane do analizy odmiennych danych.

2.5. Weryfikacja zdolności predykcyjnych modeli

Weryfikacja zdolności predykcyjnych opracowanych modeli została przeprowadzona na podstawie oceny danych zgromadzonych podczas rutynowej produkcji serii półtechnicznych. W trakcie siedmiu kampanii produkcyjnych wytworzono łącznie dwadzieścia trzy serie badanego produktu leczniczego. Dla każdej serii teoretyczne wartości parametrów CQAs zostały wyliczone w oparciu o wartości ustawień parametrów operacyjnych (tabela 31). Zakres sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania wynosił odpowiednio: 5,0-8,0 kN oraz 14,0-16,7 kN. Różnicowanie parametrów procesowych było ograniczone wymogiem otrzymania tabletek niepowlekanych spełniających wymogi dla półproduktu. Dodatkowo nadrzędnym celem było utrzymanie parametru odporności na zgniatanie na poziomie około 170 N tak, aby tabletki, które są w kolejnym kroku technologicznym powlekane, charakteryzowały się zbliżoną wartością odporności na zgniatanie.

Tabela 31. Wartości zmiennych zależnych obserwowane oraz estymowane na podstawie modeli.

K	S	A	B	Wartości obs.			DoE									Matryca rozszerzona								
				O	C	G	O			C			G			O			C			G		
							PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW
I	1	6,7	14,8	164,33	43	4,64	162,87	1,46	0,9	42	1	1,3	4,65	-0,01	-0,3	165,08	-0,75	-0,5	52	-9	-21,9	4,66	-0,02	-0,3
	2	6,7	16,7	186,00	67	4,63	184,12	1,88	1,0	60	7	9,8	4,61	0,02	0,4	185,54	0,46	0,2	68	-2	-2,6	4,60	0,03	0,6
	3	7,6	16,5	180,47	62	4,63	175,08	5,39	3,0	57	5	8,1	4,61	0,02	0,4	177,00	3,47	1,9	67	-5	-8,6	4,60	0,03	0,6
II	4	8,0	16,5	172,75	62	4,63	172,18	0,57	0,3	56	6	9,2	4,61	0,01	0,3	174,03	-1,28	-0,7	67	-5	-8,6	4,60	0,02	0,5
	5	6,5	16,0	176,82	65	4,62	178,08	-1,27	-0,7	53	12	18,4	4,62	0,00	-0,1	179,59	-2,77	-1,6	63	3	4,2	4,62	0,00	0,0
	6	6,5	16,0	180,50	65	4,61	178,08	2,42	1,3	53	12	18,0	4,62	-0,01	-0,2	179,59	0,91	0,5	63	2	3,7	4,62	-0,01	-0,2
	7	5,0	14,6	177,02	54	4,64	175,46	1,55	0,9	43	11	21,3	4,66	-0,02	-0,5	174,73	2,28	1,3	50	4	7,2	4,67	-0,03	-0,6
III	8	6,5	15,0	170,28	59	4,63	166,49	3,79	2,2	44	15	25,3	4,65	-0,02	-0,5	168,43	1,85	1,1	54	5	8,7	4,65	-0,02	-0,5
	9	6,5	15,0	172,33	59	4,60	166,49	5,84	3,4	44	15	25,7	4,65	-0,05	-1,1	168,43	3,90	2,3	54	5	9,2	4,65	-0,05	-1,2
IV	10	6,5	15,0	178,42	54	4,65	166,49	11,92	6,7	44	10	18,9	4,65	0,00	0,0	168,43	9,99	5,6	54	0	0,8	4,65	0,00	0,0
	11	6,5	15,0	182,92	56	4,62	166,49	16,42	9,0	44	12	21,8	4,65	-0,03	-0,6	168,43	14,49	7,9	54	2	4,4	4,65	-0,03	-0,7
	12	6,5	14,0	170,10	57	4,65	154,90	15,20	8,9	36	21	36,5	4,68	-0,03	-0,6	157,27	12,83	7,5	45	12	21,2	4,69	-0,03	-0,7
	13	6,5	14,0	172,43	53	4,67	154,90	17,53	10,2	36	17	31,3	4,68	-0,01	-0,3	157,27	15,17	8,8	45	8	14,8	4,69	-0,02	-0,4
V	14	6,5	15,0	179,63	57	4,65	166,49	13,14	7,3	44	13	23,1	4,65	0,00	0,0	168,43	11,20	6,2	54	3	6,0	4,65	0,00	0,0
	15	6,5	14,2	173,97	54	4,67	157,22	16,75	9,6	38	16	29,9	4,67	0,00	0,0	159,50	14,47	8,3	47	7	13,1	4,68	-0,01	-0,1
	16	6,5	14,2	170,18	48	4,69	157,22	12,96	7,6	38	10	20,6	4,67	0,02	0,3	159,50	10,68	6,3	47	1	1,6	4,68	0,01	0,2
	17	6,5	14,2	173,37	52	4,70	157,22	16,15	9,3	38	14	27,7	4,67	0,03	0,6	159,50	13,87	8,0	47	5	10,4	4,68	0,02	0,5

K	S	A	B	Wartości obs.			DoE									Matryca rozszerzona								
				O	C	G	O			C			G			O			C			G		
							PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW	PV	PD	BW
VI	18	6,5	15,0	179,92	55	4,63	166,49	13,42	7,5	44	11	19,4	4,65	-0,01	-0,3	168,43	11,49	6,4	54	1	1,4	4,65	-0,02	-0,4
	19	6,5	14,8	181,83	56	4,61	164,18	17,66	9,7	42	14	24,7	4,65	-0,04	-0,9	166,20	15,64	8,6	52	4	7,4	4,66	-0,04	-1,0
	20	6,5	14,6	176,45	58	4,62	161,86	14,59	8,3	41	17	30,0	4,66	-0,04	-0,9	163,96	12,49	7,1	50	8	13,6	4,66	-0,04	-1,0
VII	21	6,5	14,8	166,28	54	4,62	164,18	2,11	1,3	42	11	20,9	4,65	-0,03	-0,7	166,20	0,09	0,1	52	2	2,8	4,66	-0,04	-0,8
	22	6,5	15,1	170,80	55	4,58	167,27	3,53	2,1	45	11	19,3	4,65	-0,07	-1,4	169,17	1,63	1,0	54	1	1,6	4,65	-0,07	-1,5
	23	6,5	15,2	176,72	56	4,59	168,81	7,91	4,5	46	11	18,7	4,64	-0,05	-1,1	170,66	6,06	3,4	56	1	1,3	4,64	-0,05	-1,2

K-numer kampanii, S-numer serii, A-siła nacisku zastosowana podczas brykietowania [kN], B-siła nacisku zastosowana podczas tabletkowania [kN], O-odporność na zgniatanie [N], C-czas rozpadu [s], G-grubość [mm], PV-wartość przewidywana, PD-różnica między wartością obserwowaną a wartością przewidywaną, BW-błąd względny predycji [%], Wartości obs.- wartości obserwowane,

Błąd względny (BW) predykcji parametru odporności na zgniatanie nieznacznie różnił się w zależności od zastosowanego modelu obliczeń. Model uzyskany w oparciu o narzędzia DoE (dla przedziału sił tabletkowania od 9,0 kN do 17,0 kN), umożliwił predykcję obarczoną błędem w zakresie od -0,7% do 10,2%. Model opracowany dla rozszerzonej matrycy (dla sił tabletkowania w zakresie od 9,0 kN do 21,0 kN) umożliwił predykcję z błędem BW w zakresie od -1,6% do 8,8%. Wysokie wartości współczynników $R^2_{\text{popr.}}$, wynoszące 0,99 w obu modelach parametru odporności na zgniatanie, wskazują, że zmienność odpowiedzi (odporności na zgniatanie) powinna być w 99% tłumaczona zmiennością zmiennych objaśniających uwzględnionych w opracowanych modelach. Jednakże, po ocenie danych zebranych podczas rutynowej produkcji stwierdzono, że błąd względny predykcji jest większy niż należałoby się spodziewać biorąc pod uwagę wartość współczynnika $R^2_{\text{popr.}}$. Najprawdopodobniej nie wszystkie czynniki kształtujące odpowiedź zostały uwzględnione w modelu. Prawdopodobne źródła powyższych odchyleń należy upatrywać w tym, że serie były wytwarzane w produkcji kampanijnej. Serie zostały wyprodukowane w kilkumiesięcznych odstępach między poszczególnymi kampaniami, co pociąga za sobą takie konsekwencje jak: losowy dobór pracowników wykonujących poszczególne etapy, minimalne zmiany w konfiguracji urządzeń na skutek wielu montażu, demontażu oraz innych czynności mających miejsce w okresie między wytwarzanymi seriami badanego produktu. W trakcie realizacji badań została wykonana coroczna kalibracja urządzeń pomiarowych wpływająca na dokładność i precyzję uzyskiwanych wyników. Dodatkowo poczynione obserwacje ujawniły, że czynnikiem niedostatecznie kontrolowanym była ilość brykietów umieszczona w sicie rotacyjnym oraz prędkość rotora. Ta ostatnia związana była ze zbyt szerokim zakresem dozwolonych prędkości pracy rotora. Parametry te potencjalnie mogłyby wpływać na wartość PSD otrzymanego granulatu. Czynnikiem o największej sile oddziaływania odpowiedzialnym za występowanie różnic między wartościami obserwowanymi a przewidywanymi wydaje się być zmienność materiałów wyjściowych [115]. Materiały wyjściowe są przypisywane do poszczególnych serii zgodnie z zasadą „First In, First Out” (pierwsze wchodzi, pierwsze wychodzi). Metoda ta bazuje na założeniu, że partia materiału, która pojawiła się w magazynie najwcześniej (posiada krótszy okres ważności), opuszcza go jako pierwsza. W rezultacie serie wyprodukowane na początku roku mogą posiadać w swoim składzie inne partie surowców aniżeli te z końca roku.

Modele parametru czasu rozpadu charakteryzują się następującymi przedziałami wartości błędu BW: od 1,3% do 36,5% oraz od -21,9% do 21,2% odpowiednio dla węższego oraz szerszego zakresu wartości sił kompresji podczas tabletkowania. Wartość różnicy

między wartością obserwowaną a wartością przewidywaną (PD) jest istotnie statystycznie skorelowana z wartością PD odporności na zgniatanie dla obu modeli. Wartość R^2 wynosi odpowiednio 0,57 oraz 0,56 dla modelu uzyskanego z użyciem narzędzi DoE oraz regresji. Oznacza to, że źródło błędu predykcji może posiadać to samo pochodzenie jak w przypadku parametru odporności na zgniatanie. Jednakże, należy zaznaczyć, że dane czasu rozpadu tabletek są obciążone błędem wynikającym z przyjętej metodologii badania. Polega ona na wizualnej ocenie, czy wszystkie z sześciu tabletek uległy rozpadowi czy też nie. Na wynik tego badania silnie wpływa zdolność wychwycenia tego momentu przez pracownika kontroli jakości wykonującego badanie.

Oba opracowane modele opisujące wpływ parametrów CPPs na grubość tabletek niepowlekanych charakteryzują się małą wartością błędu BW (od -1,4% do 0,6% oraz od -1,5% do 0,6% odpowiednio dla modelu opracowanego na podstawie DoE i tzw. planu rozszerzonego). Dzięki temu umożliwiają precyzyjne prognozowanie grubości tabletek niepowlekanych.

3. Ocena wpływu parametrów procesowych powlekania na krytyczne atrybuty jakości tabletek powlekanych

W celu zidentyfikowania zmiennych procesowych procesu powlekania istotnie statystycznie oddziałujących na takie parametry CQAs tabletek powlekanych, jak ich odporność na zgniatanie oraz czas rozpadu, przeprowadzono serię prób powlekania różnicując wartości ustawień parametrów procesowych w oparciu o plan przesiewowy Placketta-Burmana. Identyfikacja czynników charakteryzujących się istotną siłą wpływu na odpowiedź procesu ma przyczynić się do budowania zrozumienia procesu oraz produktu, określić wpływ zmiennych na kształtowanie wartości atrybutów jakości produktu, a także zdefiniować parametry procesu, które należy ze szczególną uwagą kontrolować podczas powlekania. Wartości ustawień parametrów procesu powlekania oraz atrybutów jakości tabletek powlekanych zostały przedstawione w [tabeli 32](#).

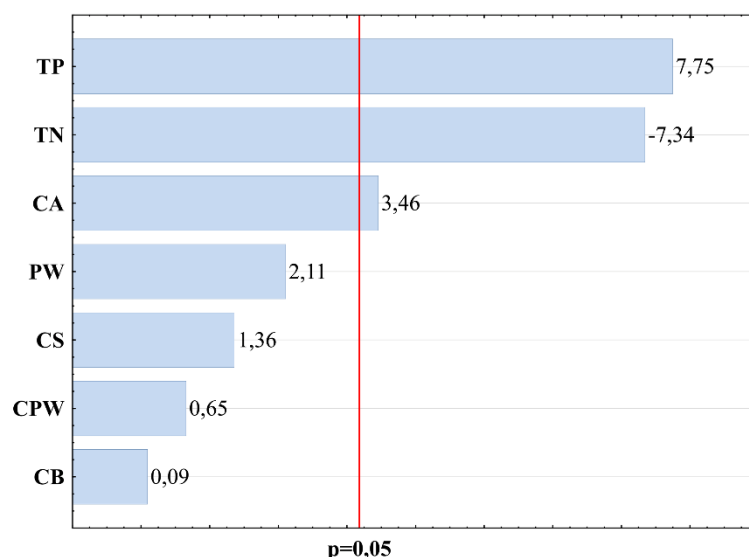
Tabela 32. Parametry procesu powlekania oraz wartości zmiennych zależnych reprezentowane przez parametry CQAs tabletek powlekanych otrzymanych w wyniku realizacji matrycy doświadczeń laboratoryjnych wg planu Placketta-Burmana.

Nr dośw.	Zmienne niezależne							Zmienne zależne	
	TN [ml/min]	PW [m ³ /h]	TP [°C]	CA [bar]	CS [min]	CPW [min]	CB [Pa]	Odporność na zgniatanie [N]	Czas rozpadu [s]
1	5	450	45	4	30,0	15	-50	193,45	66
2	15	450	45	2	15,0	15	-250	178,25	61
3	5	700	45	2	30,0	5	-250	190,85	61
4	15	700	45	4	15,0	5	-50	184,45	65
5	5	450	60	4	15,0	5	-250	200,45	64
6	15	450	60	2	30,0	5	-50	188,85	67
7	5	700	60	2	15,0	15	-50	199,70	71
8	15	700	60	4	30,0	15	-250	196,45	65
9C*	10	575	52	3	22,5	10	-150	190,10	67
10C*	10	575	52	3	22,5	10	-150	190,05	62
11C*	10	575	52	3	22,5	10	-150	188,75	65

TN – szybkość natrysku, PW – objętość powietrza wlotowego, TP – temperatura powietrza wlotowego, CA – ciśnienie powietrza atomizującego, CS – czas suszenia tabletek, CPW – czas podgrzewania wstępnego, CB – ciśnienie w bębnie; 9C, 10C, 11C – punkty centralne.

3.1. Odporność na zgniatanie

Siła oddziaływania poszczególnych efektów na parametr odporności na zgniatanie została przedstawiona za pomocą wykresu Pareto. Efekty zostały posortowane według bezwzględnych wartości standaryzowanych ([rycina 20](#)).



Rycina 20. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych.

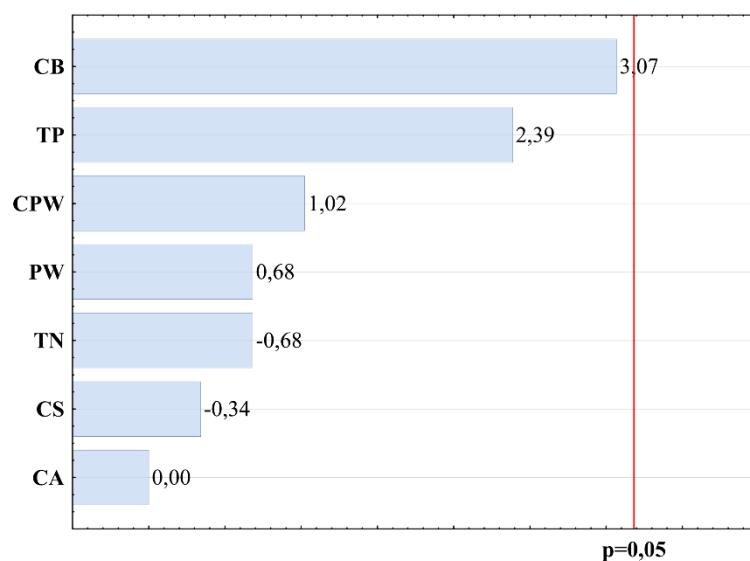
TN – szybkość natrysku, PW – objętość powietrza wlotowego, TP – temperatura powietrza wlotowego, CA – ciśnienie powietrza atomizującego, CS – czas suszenia tabletek, CPW – czas podgrzewania wstępnego, CB – ciśnienie w bębnie.

Analiza parametrów procesu powlekania wykazała, że spośród badanych parametrów procesowych tylko trzy czynniki charakteryzują się istotną statystycznie siłą oddziaływania na parametr odporności na zgniatanie tabletek powlekanych. Należą do nich: temperatura powietrza wlotowego, szybkość natrysku zawiesiny do powlekania oraz ciśnienie powietrza atomizującego. Wartości standaryzowanych efektów wynosiły odpowiednio dla wymienionych efektów: 7,75, -7,34 oraz 3,46 (rycina 20). Wartość bezwzględna standaryzowanej oceny każdego z istotnych efektów przecina czerwoną linię założonego poziomu istotności. Temperatura powietrza wlotowego stosowanego na etapie natryskiwania otoczki w największym stopniu wpływa na parametr odporności na zgniatanie tabletek powlekanych. Jego dodatnia wartość sugeruje, że wraz ze wzrostem temperatury powietrza wlotowego następuje wzrost twardości tabletek. Drugim efektem co do siły oddziaływania jest szybkość natryskiwania zawiesiny do powlekania. Jest to czynnik o ujemnej wartości oddziaływania. Oznacza to, że wraz ze wzrostem ilości natryskiwanej zawiesiny w jednostce czasu można spodziewać się spadku wytrzymałości tabletek. Ciśnienie powietrza atomizującego jest najsłabszym z trzech istotnych czynników. Dodatni wpływ tej zmiennej przyczynia się do wzrostu odporności na zgniatanie tabletek wraz ze wzrostem jej wartości. Zarówno temperatura powietrza wlotowego, jak i szybkość natrysku wpływają na środowisko powlekania, zapewniając bardziej suche lub bardziej wilgotne warunki wewnątrz bębna

powlekarki. Przedstawione dane są zgodne z doniesieniami innych badaczy, którzy stwierdzili, że wysoka temperatura powietrza wlotowego w połączeniu z małą szybkością podawania zawiesiny do powlekania skutkuje otrzymaniem tabletek o większej odporności na zgniatanie. Autorzy połączyli to zjawisko z wysoką skutecznością usuwania wody oraz brakiem przemaczania powierzchni powlekanych tabletek [104–106]. Ciśnienie powietrza atomizującego, które dostaje się do wnętrza bębna poprzez dysze natryskujące zawiesinę do powlekania, także wywiera wpływ na warunki, w jakich znajdują się tabletki podczas procesu. Mogłoby się wydawać, że większym wpływem powinien charakteryzować się parametr ilości powietrza wlotowego, który bez wątpienia współuczestniczy w procesie wymiany ciepła i energii, kształtując warunki, w jakich znajduje się złoże. Zważywszy na stosunkowo małą objętość bębna oraz ilość tabletek przypadającą na jednostkę wtłaczanego powietrza z dyszy można przypuszczać, że w większej skali ciśnienie atomizujące straci na znaczeniu na rzecz objętości powietrza wlotowego.

3.2. Czas rozpadu

Siła oddziaływania poszczególnych efektów na czas rozpadu tabletek powlekanych została przedstawiona za pomocą wykresu Pareto. Efekty zostały posortowane według bezwzględnych wartości standaryzowanych ([rycina 21](#)).



Rycina 21. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na czas rozpadu tabletek powlekanych.

TN – szybkość natrysku, PW – objętość powietrza wlotowego, TP – temperatura powietrza wlotowego, CA – ciśnienie powietrza atomizującego, CS – czas suszenia tabletek, CPW – czas podgrzewania wstępnego, CB – ciśnienie w bębnie.

Żaden z parametrów procesowych w badanym przedziale nie wykazał istotnego statystycznie wpływu na czas rozpadu tabletek powlekanych.

3.3. Ocena wpływu parametrów CPPs procesu powlekania na atrybuty CQAs tabletek powlekanych serii półtechnicznych

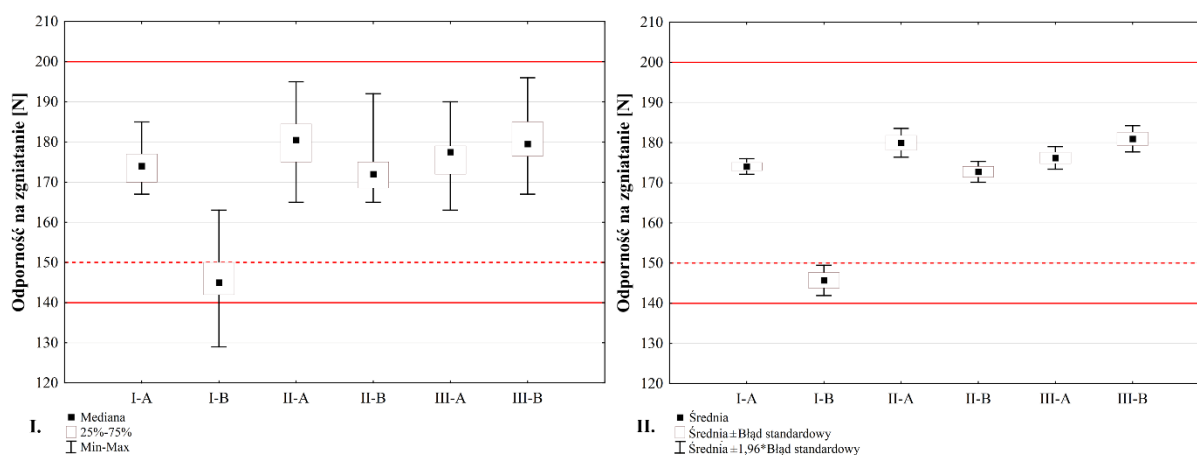
W ramach oceny wpływu CPPs procesu powlekania serii półtechnicznych na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych wykonano doświadczenie, w którym trzy serie uprzednio wytworzonych tabletek zostały powleczone. Każda z serii (oznakowanych jako: I, II, III) została powleczone wg odmiennego schematu ustawień parametrów procesowych (tabela 12). Uzyskane wartości parametru odporności na zgniatanie tabletek przed i po powlekanii wraz z ich statystykami rozkładu zostały przedstawione w tabeli 33.

Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów odporności na zgniatanie tabletek przed (A) i po powlekanii (B), wykonanych z zastosowaniem trzech schematów ustawień parametrów procesowych (I, II, III).

Parametry statystyczne	Odporność na zgniatanie [N]					
	I-A	I-B	II-A	II-B	III-A	III-B
Średnia	174	146	180	173	176	181
Mediana	174	145	181	172	178	180
Minimum	167	129	165	165	163	167
Maksimum	185	163	195	192	190	196
Dolny kwartyl	170	142	175	169	172	177
Górny kwartyl	177	150	185	175	179	185
Odchylenie standardowe	4	9	8	6	6	7
Błąd standardowy	1	2	2	1	1	2

Graficznie te same dane zostały przedstawione za pomocą wykresu ramka-wąsy (rycina 22):

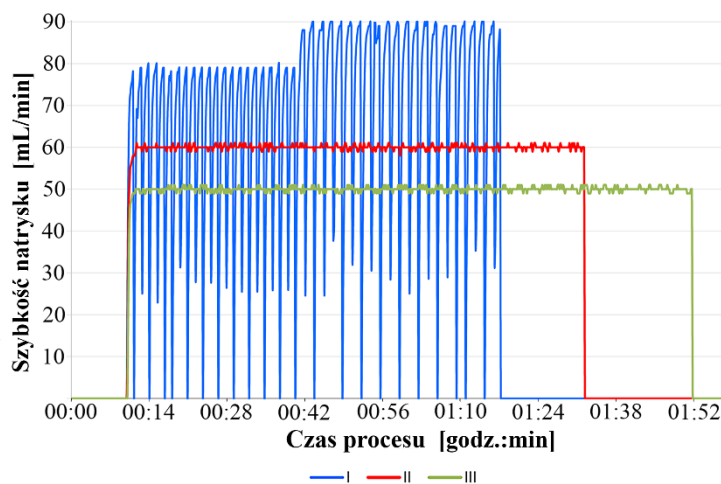
- ✓ mediana/25%-75%/min-max,
- ✓ średnia/średnia±błąd standardowy/średnia±1,96*błąd standardowy



Rycina 22. Wykresy ramka-wąsy: mediana/25%-75%/min-max (I.) oraz średnia/średnia±błąd standardowy/średnia±1,96*błąd standardowy (II.) parametru odporności na zgniatanie tabletek przed i po powlekanii. Seria I była powlekana z wykorzystaniem przerywanego natrysku, seria II (szybkość natrysku: 60 mL/min) oraz seria III (szybkość natrysku: 50 mL/min) zostały powleczone natryskiem ciągłym. A–tabletki niepowlekane (rdzenie), B–tabletki powlekane, po 30 minutach suszenia. Czerwona ciągła linia oznacza odpowiednio dolny (140 N) i górny (200 N) limit odporności na zgniatanie tabletek powlekanych. Czerwona przerywana linia oznacza dolny limit (150 N) odporności na zgniatanie rdzeni.

Wykres I. (rycina 22) składa się z ramki wyznaczającej wartość dolnego oraz górnego kwartyla. Wartość mediany została wyliczona na podstawie pomiaru odporności na zgniatanie 20 tabletek i symbolicznie przedstawiona za pomocą kwadratu wewnątrz ramki. Wąs dolny oraz górny oznaczają odpowiednio wartość minimalną oraz wartość maksymalną. Te same dane posłużyły do opracowania wykresu II. (rycina 22) z tą różnicą, że zostały na nim przedstawione takie parametry statystyczne jak: wartość średnia pomiarów, błąd standardowy oraz wartość będąca iloczynem liczby 1,96 i błęd standardowego.

Największy spadek wartości parametru odporności na zgniatanie zaobserwowano w przypadku serii I. Różnica między średnią wartością odporności na zgniatanie rdzeni a tabletkami powlekanymi wyniosła 28 N. Seria I została powleczona z wykorzystaniem przerywanego sposobu natryskiwania zawiesiny otoczki. Dzięki relatywnie wysokiej szybkości natrysku jest to proces, w którym masa docelowa tabletek została osiągnięta najszybciej (rycina 23). Warunki, na jakie były wystawione tabletki tej serii podczas powlekania można określić jako bardziej wilgotne. W jednostce czasu ilość dozowanej zawiesiny, jaka trafiała na powierzchnię tabletek, była zdecydowanie najwyższa. Dodatkowo, niższa o kilka stopni Celsjusza temperatura powietrza wlotowego sprawiła, że proces odparowywania przebiegał wolniej aniżeli w pozostałych seriach. Można przypuszczać, że w takich warunkach tabletki chłonęły wilgoć, co w konsekwencji spowodowało spadek ich odporności na zgniatanie.



Rycina 23. Szybkość natrysku w funkcji czasu podczas powlekania serii półtechnicznych. Seria I – natrysk przerywany (niebieska linia), seria II (czerwona linia) oraz seria III (zielona linia) – ciągle natryskiwanie zawiesiny do powlekania.

Serie II oraz III zostały powlezione niemal w identycznych warunkach. Jedynym parametrem, który je różnił, była szybkość dozowania zawiesiny do powlekania. Tabletki

serii II, podczas powlekania których zastosowano szybkość podawania zawiesiny na poziomie 60 mL/min, wykazały spadek średniej wartości parametru odporności na zgniatanie o 7 N. Podczas powlekania serii III zastosowano wolniejsze dozowanie zawiesiny do powlekania o 10 mL/min w stosunku do serii II. Wolniejsza szybkość podawania zawiesiny otoczki, przy utrzymaniu tej samej wartości temperatury powietrza wlotowego, skutkowało otrzymaniem tabletek, których średnia wartość parametru odporności na zgniatanie wzrosła o 5 N. Z powodu braku statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami odporności na zgniatanie rdzeni i tabletek powlekanych należy przyjąć, że wartość analizowanego parametru nie uległa zmianie. Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszą hipotezą absorpcji wody podczas procesu. Widoczny jest wpływ obniżenia szybkości natrysku o 10 mL/min w przypadku serii III. Dzięki tak nieznacznej zmianie ustawienia tego parametru w stosunku do serii II nastąpiła zmiana z trendu spadkowego na stabilizację twardości tabletek. Można przypuszczać, że dalsze obniżenie tempa natrysku skutkowałoby wzrostem wartości parametru odporności na zgniatanie tabletek powlekanych na skutek mniejszej penetracji tabletek przez wilgoć.

Przeprowadzone próby wykazały, że właściwy dobór parametrów procesu powlekania jest ważny i decyduje o wartościach parametrów CQAs tabletek powlekanych. Jak pokazano na [rycinie 22](#) pojedyncze wartości tabletek serii I nie zmieściły się w przyjętych limitach parametru odporności na zgniatanie. Nawet wyprodukowanie rdzeni o wartościach odporności na zgniatanie w górnym limicie zakresów specyfikacji dla tabletek niepowlekanych nie skompensowałoby całkowicie ryzyka przekroczenia dolnego limitu dla tabletek powlekanych. Zmiana parametrów procesu powlekania wydaje się być znacznie lepszym rozwiązaniem. Zastosowane wartości nastaw podczas powlekania serii II lub III dały możliwość utrzymania tego parametru we wcześniej zdefiniowanych granicach, zapewniając większą swobodę na etapie produkcji rdzeni. W przypadku występowania limitów dla rdzeni oraz tabletek powlekanych o tym samym zakresie (150-200 N dla pojedynczych tabletek) zjawiskiem niepożądanym jest tendencja do wzrostu lub spadku wartości parametru odporności na zgniatanie na skutek przeprowadzanej operacji jednostkowej. Stanowi to zagrożenie przekroczenia którejs z granic przyjętego limitu w specyfikacji.

3.4. Strategia kontroli procesu

Strategia kontroli zaimplementowana w proces wytwarzania produktów leczniczych ma zagwarantować ich odpowiednią jakość. Jej źródłem jest wiedza pozyskana w fazie

rozwoju produktu oraz procesu. W praktyce kontrola oznacza monitorowanie cech, parametrów o krytycznym oddziaływaniu na proces oraz właściwości produktu tak, aby produkcja przebiegała zgodnie z przyjętym scenariuszem, dając półprodukty i finalnie produkt o oczekiwanych cechach. Strategia kontroli może dotyczyć takich elementów jak: atrybuty jakości, parametry materiałów wyjściowych, ustawienia parametrów urządzeń produkcyjnych, cechy środowiska wytwarzania, kontrola wewnątrzprocesowa, specyfikacje produktów pośrednich i gotowych wraz z ich metodami pomiaru, a także częstotliwość prowadzonego monitoringu czy kontroli [6].

W przypadku prowadzonych badań paleta możliwych zmian/poprawek w systemie kontroli jest znacznie węższa. Sprowadza się do możliwości zdefiniowania nowych zakresów parametrów procesowych dla poszczególnych etapów wytwarzania oraz dostosowania wybranych limitów kontroli wewnątrzprocesowej. Nadrzędnym celem jest zmniejszenie lub wyeliminowanie źródeł niekontrolowanej zmienności procesu wynikającej z braku wiedzy naukowej o procesie i produkcji. Ma to zapobiec uzyskiwaniu produktu o niepożądanych cechach jakościowych, niezgodnych z dokumentacją rejestracyjną lub przyjętymi limitami wewnętrznymi.

3.4.1. Otrzymywanie tabletek

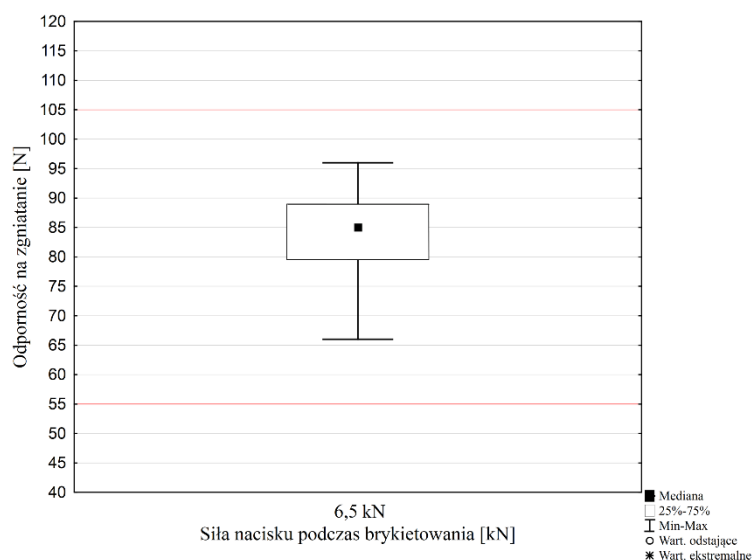
W wyniku przeprowadzonych prac badawczych stwierdzono krytyczny wpływ siły nacisku stosowanego do produkcji brykietów na etap tabletkowania. Wartość parametru odporności na zginięcie brykietów kształtują dwa czynniki. Pierwszym jest siła nacisku zastosowana podczas kompresji. Na drugi czynnik składają się właściwości substancji wyjściowych wchodzących w skład mieszanki przeznaczonej do brykietowania. Każda substancja posiada własną skłonność do odkształceń pod wpływem siły [78]. Dodatkowo właściwości te mogą ulegać fluktuacji wynikającej ze zmienności cech między partiami materiałów. Z tego powodu oba czynniki są krytyczne i powinny zostać objęte szczegółową kontrolą.

W ramach przeprowadzonej optymalizacji limit akceptacji dla parametru odporności na zginięcie brykietów został zmieniony. Zakres nowego limitu został wyznaczony na podstawie danych zgromadzonych po zbrykietowaniu czterech serii badanego produktu leczniczego, w trakcie którego zastosowano nacisk o wartości 6,5 kN. Sama wartość nacisku podczas brykietowania została wybrana arbitralnie. W zamyśle miała umożliwić otrzymywanie mniej twardego brykietu aniżeli dotychczas. Jednocześnie brykiety nie mogły

być zbyt miękkie, aby nie ulegały uszkodzeniom mechanicznym w czasie wytwarzania. Dodatkowo wartość odporności na zgniatanie brykietów miała umożliwić (wg matrycy DoE) produkcję tabletek o pożądanych cechach w stosunkowo najszerszym zakresie stosowanych wartości nacisków podczas tabletkowania. Na podstawie statystyki rozkładu wartości odporności na zgniatanie pojedynczych brykiet wyznaczono nowy limit z uwzględnieniem dodatkowych około 10 N dla dolnej oraz górnej granicy. Tym samym przedział akceptacji został zmieniony z 78-167 N na 55-105 N (rycina 24, tabela 34). W praktyce oznaczało to zawężenie zakresu o 39 N oraz preferowanie brykietów o niższej odporności na zgniatanie aniżeli dotychczas produkowane.

Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów statystycznych odporności na zgniatanie brykietów czterech serii badanego produktu leczniczego wyprodukowanych z naciskiem 6,5 kN.

Parametry statystyczne	Odporność na zgniatanie [N]
Średnia	84
Mediana	85
Minimum	66
Maksimum	96
Dolny kwartył	80
Górny kwartył	89
Odchylenie standardowe	6
Błąd standardowy	0



Rycina 24. Wykres ramka-wąsy wartości parametru odporność na zgniatanie brykietów czterech serii badanego produktu leczniczego wyprodukowanych z naciskiem 6,5 kN. Czerwone linie przedstawiają nowe wartości limitów.

Zakładając, że brykiety będą charakteryzowały się zbliżoną twardością w poszczególnych seriach, można spodziewać się, że granulaty z nich uzyskany do produkcji tabletek zapewni mniejszą zmienność procesu na etapie tabletkowania. Występująca zmienność właściwości materiałów wyjściowych pomiędzy różnymi partiami będzie kompensowana poprzez dostosowanie siły nacisku. Wytworzenie brykietów charakteryzujących się ściśle określoną średnią wartością odporności na zgniatanie jest nadrzędnym celem, ponieważ jest to parametr kontroli wewnątrzprocesowej. Narzędziem umożliwiającym osiągnięcie tego założenia jest regulacja za pomocą siły nacisku. Wartości graniczne nacisków adekwatnych do nowo ustalonych granic zostały obliczone na podstawie zależności między przyłożonym naciskiem a odpornością na zgniatanie uzyskanych brykietów. Dane zostały uzyskane w wyniku realizacji matrycy eksperymentów DoE. Wartości dolnej oraz górnej granicy zostały zaokrąglone do wartości całkowitych. W wyniku tych zabiegów zakres siły nacisków podczas brykietowania został zmieniony z 5-10 kN na 5-8 kN.

Dodatkową korzyścią wynikającą z zastosowania niższych wartości sił kompresji do produkcji brykietów oraz tabletek jest mniejsze zużywanie się elementów roboczych tabletkarki oraz oprzyrządowania. Mniejsze obciążenie może przyczynić się do dłuższej żywotności urządzeń.

Na podstawie analizy niezgodności, jakie zostały wygenerowane podczas rutynowej produkcji badanego produktu leczniczego, etap powlekania tabletek został wytypowany jako

źródło problemów technologicznych. Wstępnie ustalono, że odporność na zgniatanie tabletek w czasie procesu powlekania ulega obniżeniu. Przyjętą dotychczasową strategią produkcyjną było wytwarzanie rdzeni o wartościach odporności na zgniatanie mieszczących się w górnym limicie specyfikacji. W trakcie procesu powlekania następował spadek wartości parametru odporności na zgniatanie, a przyjęta strategia postępowania nie gwarantowała, że za każdym razem wszystkie tabletki powlekane będą posiadały wartość tego parametru mieszczącą się w przyjętych limitach.

3.4.2. Powlekanie

Doświadczenia przeprowadzone na seriach półtechnicznych pokazały, że produkt może charakteryzować się różną wartością odporności na zgniatanie tabletek powlekanych w zależności od zastosowanych schematów nastaw parametrów procesowych. Tym samym hipoteza robocza mówiąca o wpływie wartości ustawień parametrów procesowych została potwierdzona.

W ramach optymalizacji należało wyeliminować trend spadkowy wartości parametru odporności na zgniatanie, który występował podczas powlekania tabletek w sytuacji zastosowania natrysku metodą przerywaną (seria I). Osiągnięcie tego założenia było możliwe poprzez wdrożenie schematu parametrów, którymi posłużono się podczas powlekania serii półtechnicznych II lub III. W obu przypadkach został zastosowany ciągły natrysk zawiesiny do powlekania. W przypadku serii II nastąpił spadek średniej wartości odporności na zgniatanie w stosunku do rdzeni, co można przypisać szybkości podawania zawiesiny do powlekania na poziomie 60 mL/min. Niższa szybkość podawania zawiesiny do powlekania o 10 mL/min (seria III) skutkowałą nieznacznym wzrostem średniej wartości odporności na zgniatanie tabletek powlekanych w odniesieniu do tabletek niepowlekanych. Biorąc pod uwagę wartości granic parametru odporności na zgniatanie dla tabletek niepowlekanych i powlekanych, które wynoszą odpowiednio 150-200 N oraz 140-200 N, najbardziej pożądanym rozwiązaniem jest brak trendu wzrostowego lub niewielki spadek wartości średniej. Uwzględniając te przesłanki ustanowiono limit parametru szybkości natrysku wynoszący 50-60 mL/min, przy czym będzie prowadzony natrysk 55 mL/min (wartość centralna). Mając na uwadze potencjalną możliwość przekroczenia limitów specyfikacji przez tabletki powlekane w przypadku, gdy odporność na zgniatanie rdzeni będzie blisko którejkolwiek z granic limitu, postanowiono, że w procesie tabletkowania otrzymane rdzenie będą miały wartości odporności na zgniatanie zbliżone do około 175 N.

VI. WNIOSKI

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Podczas procesu tabletkowania wartość siły kompresji prowadząca do uzyskania produktu o wymaganej odporności na zgniatanie jest wprost proporcjonalna do siły kompresji stosowanej na etapie wytwarzania brykietów.
2. Czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych zależą od wartości siły kompresji zastosowanej do wytwarzania tabletek niepowlekanych (rdzeni) w badanym zakresie parametrów procesu tabletkowania.
3. Wyznaczona, stosunkowo wąska przestrzeń projektowa wskazuje na ograniczone zakresy nastawień sił nacisku podczas brykietowania i tabletkowania (CPPs), zapewniających uzyskanie tabletek niepowlekanych o wymaganych wartościach krytycznych atrybutów jakości (CQAs), tj. odporności na zgniatanie, czasu rozpadu oraz grubości tabletek niepowlekanych.
4. Zastosowanie eliminacyjnego planu czynnikowego Placketta-Burmana na etapie prac laboratoryjnych pozwoliło na efektywną identyfikację parametrów procesu powlekania krytycznie oddziałujących na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych, tj.: szybkości natryskiwania zawiesiny do powlekania, temperatury powietrza wlotowego oraz ciśnienia powietrza atomizującego. Badania nie wykazały istotnego wpływu żadnego z badanych parametrów procesu powlekania na czas rozpadu tabletek powlekanych.
5. Przeprowadzone doświadczenia w skali półtechnicznej potwierdziły istotność wpływu szybkości natryskiwania zawiesiny do powlekania oraz temperatury powietrza wlotowego na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych.
6. Zastosowana metodyka badania oddziaływania krytycznych parametrów procesu (CPPs) na krytyczne atrybuty jakości (CQAs) z wykorzystaniem metod statystycznego planowania doświadczeń (DoE) oraz innych narzędzi statystycznych (tj. regresji wieloczynnikowej, estymacji nieliniowej) potwierdza przydatność wytycznych Technologii Analitycznej Procesu (PAT) oraz *Quality by Design* (QbD) do dogłębnego

poznania i pełnego zrozumienia procesu wytwarzania badanego produktu leczniczego na różnych etapach jego produkcji.

VII. PIŚMIENICTWO

- [1] R. Jachowicz, ed., *Postać Leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej.*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2013.
- [2] FDA, *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach. Final Report.*, (2004).
- [3] FDA, *Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, (2004).
- [4] ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2)*, (2009).
- [5] ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9*, (2008).
- [6] ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10*, (2008).
- [7] ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11*, (2012).
- [8] ICH, *ICH Quality Implementation Working Group. Points to consider (R2). ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation*, (2011).
- [9] ICH, *Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4)*, (2010).
- [10] FDA, *Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*, (2012).
- [11] L.X. Yu, G. Amidon, M.A. Khan, S.W. Hoag, J. Polli, G.K. Raju, J. Woodcock, *Understanding Pharmaceutical Quality by Design*, *AAPS J.* 16 (2014) 771–783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3.
- [12] P. Pawar, Y. Wang, G. Keyvan, G. Callegari, A. Cuitino, F. Muzzio, *Enabling real time release testing by NIR prediction of dissolution of tablets made by continuous direct compression (CDC)*, *Int. J. Pharm.* 512 (2016) 96–107. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.08.033.
- [13] A. Ariyasu, Y. Hattori, M. Otsuka, *Non-destructive prediction of enteric coating layer thickness and drug dissolution rate by near-infrared spectroscopy and X-ray computed tomography*, *Int. J. Pharm.* 525 (2017) 282–290. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.04.017.
- [14] H.W. Ward, D.O. Blackwood, M. Polizzi, H. Clarke, *Monitoring blend potency in a tablet press feed frame using near infrared spectroscopy*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 80 (2013) 18–23. doi:10.1016/j.jpba.2013.02.008.
- [15] M. Fonteyne, J. Vercruyssen, F. De Leersnyder, B. Van Snick, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, *Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms*, *TrAC Trends Anal. Chem.* 67 (2015) 159–166. doi:10.1016/j.trac.2015.01.011.
- [16] C. Cahyadi, A.D. Karande, L.W. Chan, P.W.S. Heng, *Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings*, *Int. J. Pharm.* 398 (2010) 39–49. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.07.020.

- [17] T.R.M. De Beer, C. Bodson, B. Dejaegher, B. Walczak, P. Vercruyssen, A. Burggraeve, A. Lemos, L. Delattre, Y. Vander Heyden, J.P. Remon, C. Vervaet, W.R.G. Baeyens, Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 48 (2008) 772–779. doi:10.1016/j.jpba.2008.07.023.
- [18] H. Wu, M. Khan, THz spectroscopy: An emerging technology for pharmaceutical development and pharmaceutical Process Analytical Technology (PAT) applications, *J. Mol. Struct.* 1020 (2012) 112–120. doi:10.1016/j.molstruc.2012.04.019.
- [19] L. Zhang, S. Mao, Application of quality by design in the current drug development, *Asian J. Pharm. Sci.* 12 (2017) 1–8. doi:10.1016/j.ajps.2016.07.006.
- [20] W.G.M. Akkermans, H. Coppennolle, P. Goos, Optimal design of experiments for excipient compatibility studies, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* (2017). doi:10.1016/j.chemolab.2017.09.012.
- [21] S. Jain, Quality by Design (QbD): A Comprehensive Understanding of Implementation and Challenges in Pharmaceutical Development, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6 (2014) 29–35.
- [22] N. Izat, F. Yerlikaya, Y. Capan, A glance on the history of pharmaceutical quality by design, *OA Drug Des. Deliv.* 2 (2014) 1–8.
- [23] J.N. Sangshetti, M. Deshpande, Z. Zaheer, D.B. Shinde, R. Arote, Quality by design approach: Regulatory need, *Arab. J. Chem.* 10 (2017) S3412–S3425. doi:10.1016/j.arabjc.2014.01.025.
- [24] C. Hubert, P. Lebrun, S. Houari, E. Ziemons, E. Rozet, P. Hubert, Improvement of a stability-indicating method by Quality-by-Design versus Quality-by-Testing: A case of a learning process, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 88 (2014) 401–409. doi:10.1016/j.jpba.2013.09.026.
- [25] A.S. Rathore, Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products, *Trends Biotechnol.* 27 (2009) 546–553. doi:10.1016/j.tibtech.2009.06.006.
- [26] N.A. Charoo, A.A.A. Shamsheer, A.S. Zidan, Z. Rahman, Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets, *Int. J. Pharm.* 423 (2012) 167–178. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.12.024.
- [27] L.X. Yu, Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control, *Pharm. Res.* 25 (2008) 781–791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1.
- [28] S. N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, D. M. Rekkas, Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2017) 889–901. doi:10.1080/03639045.2017.1291672.
- [29] D.C. Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*, 8th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2012.
- [30] FDA, *Questions and Answers on Design Space Verification*, 2013.
- [31] *Internetowy Podręcznik Statystyki*, (2013).
https://www.statsoft.pl/textbook/stathome_stat.html?https%3A%2F%2Fwww.statsoft.pl%2Ftextbook%2Fstexdes.html.

- [32] J. Djuris, Z. Djuric, Modeling in the quality by design environment: Regulatory requirements and recommendations for design space and control strategy appointment, *Int. J. Pharm.* (2017). doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.070.
- [33] S.K. Das, J. Khanam, A. Nanda, Optimization of preparation method for ketoprofen-loaded microspheres consisting polymeric blends using simplex lattice mixture design, *Mater. Sci. Eng. C*. 69 (2016) 598–608. doi:10.1016/j.msec.2016.07.010.
- [34] F.Q. Pires, T. Angelo, J.K.R. Silva, L.C.L. Sá-Barreto, E.M. Lima, G.M. Gelfuso, T. Gratieri, M.S.S. Cunha-Filho, Use of mixture design in drug-excipient compatibility determinations: Thymol nanoparticles case study, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 137 (2017) 196–203. doi:10.1016/j.jpba.2017.01.037.
- [35] K. Woyna-Orlewicz, R. Jachowicz, Analysis of wet granulation process with Plackett-Burman design-case study, *Acta Pol. Pharm.* 68 (2011) 725–33.
- [36] L.B. Barrentine, *An introduction to design of experiments: A simplified approach*, ASQ Quality Press, 1999.
- [37] J. Djuris, D. Medarevic, M. Krstic, Z. Djuric, S. Ibric, Application of Quality by Design Concepts in the Development of Fluidized Bed Granulation and Tableting Processes, *J. Pharm. Sci.* 102 (2013) 1869–1882. doi:10.1002/jps.23530.
- [38] S.I.F. Badawy, M.M. Menning, M.A. Gorko, D.L. Gilbert, Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, *Int. J. Pharm.* 198 (2000) 51–61. doi:10.1016/S0378-5173(99)00445-7.
- [39] P. Pandey, C. Levins, S. Pafiakis, B. Zacour, D.S. Bindra, J. Trinh, D. Buckley, S. Gour, S. Sharif, H. Stamato, Enhancing tablet disintegration characteristics of a highly water-soluble high-drug-loading formulation by granulation process, *Pharm. Dev. Technol.* (2016) 1–9. doi:10.1080/10837450.2016.1264416.
- [40] M. Krstic, J. Djuris, O. Petrovic, N. Lazarevic, S. Cvijic, S. Ibric, Application of the melt granulation technique in development of lipid matrix tablets with immediate release of carbamazepine, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 39 (2017) 467–474. doi:10.1016/j.jddst.2017.04.024.
- [41] S.M. Mishra, B.D. Rohera, An integrated, quality by design (QbD) approach for design, development and optimization of orally disintegrating tablet formulation of carbamazepine, *Pharm. Dev. Technol.* 22 (2017) 889–903. doi:10.1080/10837450.2016.1199566.
- [42] P. Antovska, S. Ugarkovic, G. Petruševski, B. Stefanova, B. Manchevska, R. Petkovska, P. Makreski, Development and experimental design of a novel controlled-release matrix tablet formulation for indapamide hemihydrate., *Pharm. Dev. Technol.* 22 (2017) 851–859. doi:10.3109/10837450.2015.1089898.
- [43] M.E. García-Pérez, Z. Lemus-Rodríguez, M. Hung-Arbelo, M. Vistel-Vigo, Influence of polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide on technological

- characteristics of a high-dose *Petiveria alliacea* tablet, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2017) 1–5. doi:10.1080/03639045.2017.1359621.
- [44] A. Gupte, M. DeHart, W.C. Stagner, R. V. Haware, Comparative binder efficiency modeling of dry granulation binders using roller compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2017) 574–583. doi:10.1080/03639045.2016.1272118.
- [45] M.A. Ibrahim, A.E.S.F. Abou El Ela, Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets, *Saudi Pharm. J.* (2017). doi:10.1016/j.jsps.2017.04.002.
- [46] J.M. Ha, J.W. Seo, S.H. Kim, J.Y. Kim, C.W. Park, Y.S. Rhee, E.S. Park, Implementation of Quality by Design for Formulation of Rebamipide Gastro-retentive Tablet, *AAPS PharmSciTech.* (2017). doi:10.1208/s12249-017-0797-y.
- [47] M. Szmitowska, ed., *Farmacja stosowana. Technologia postaci leku.*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2017.
- [48] M. Teżyk, E. Jakubowska, K. Milczewska, B. Milanowski, A. Voelkel, J. Lulek, The influence of direct compression powder blend transfer method from the container to the tablet press on product critical quality attributes: a case study, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2017) 911–916. doi:10.1080/03639045.2016.1278016.
- [49] A. Osorio-Fierros, K. Cronin, D. Ring, A. Méndez-Zavala, L. Morales-Oyervides, J.C. Montañez, Influence of granulation process parameters on food tablet properties formulated using natural powders (*Opuntia ficus* and *Chlorella* spp.), *Powder Technol.* 317 (2017) 281–286. doi:10.1016/j.powtec.2017.04.057.
- [50] L. Allen, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th ed., 2014.
- [51] M. Teżyk, B. Milanowski, A. Ernst, J. Lulek, Recent progress in continuous and semi-continuous processing of solid oral dosage forms: a review, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 42 (2016) 1195–1214. doi:10.3109/03639045.2015.1122607.
- [52] K.A. Mehta, G.S. Rekhi, D.M. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, (2005) 333–363.
- [53] S.G. von Eggelkraut-Gottanka, S.A. Abed, W. Müller, P.C. Schmidt, Roller Compaction and Tableting of St. John's Wort Plant Dry Extract Using a Gap Width and Force Controlled Roller Compactor. I. Granulation and Tableting of Eight Different Extract Batches, *Pharm. Dev. Technol.* 7 (2002) 433–445. doi:10.1081/PDT-120015046.
- [54] D.Z. Bozic, R. Dreu, F. Vrečer, Influence of dry granulation on compactibility and capping tendency of macrolide antibiotic formulation, *Int. J. Pharm.* 357 (2008) 44–54. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.01.023.
- [55] T. Monteyne, J. Vancoillie, J.-P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 107 (2016) 249–262. doi:10.1016/j.ejpb.2016.07.021.
- [56] O.M.Y. Koo, J. Ji, J. Li, Effect of Powder Substrate on Foam Drainage and Collapse:

- Implications to Foam Granulation, *J. Pharm. Sci.* 101 (2012) 1385–1390. doi:10.1002/jps.23053.
- [57] H. Takasaki, E. Yonemochi, M. Ito, K. Wada, K. Terada, The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG), *Powder Technol.* 294 (2016) 113–118. doi:10.1016/j.powtec.2016.02.013.
- [58] M. Vialpando, B. Albertini, N. Passerini, Y. Vander Heyden, P. Rombaut, J.A. Martens, G. Van Den Mooter, Agglomeration of Mesoporous Silica by Melt and Steam Granulation. Part II: Screening of Steam Granulation Process Variables Using a Factorial Design, *J. Pharm. Sci.* 102 (2013) 3978–3986. doi:10.1002/jps.23699.
- [59] J.B. Wade, G.P. Martin, D.F. Long, The evolution of granule fracture strength as a function of impeller tip speed and granule size for a novel reverse-phase wet granulation process, *Int. J. Pharm.* 488 (2015) 95–101. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.033.
- [60] N. Sandler, R.F. Lammens, Pneumatic dry granulation: potential to improve roller compaction technology in drug manufacture, *Expert Opin. Drug Deliv.* 8 (2011) 225–236. doi:10.1517/17425247.2011.548382.
- [61] S. Shanmugam, Granulation techniques and technologies: recent progresses., *Bioimpacts.* 5 (2015) 55–63. doi:10.15171/bi.2015.04.
- [62] M. Teżyk, E. Jakubowska, B. Milanowski, J. Lulek, Implementation of quality by design approach in manufacturing process optimization of dry granulated, immediate release, coated tablets – a case study, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2017). doi:10.1080/03639045.2017.1328431.
- [63] L. Salbu, Compressibility and compactibility of pectin powders - A study of their potential as direct compression excipients in tablets, PhD Thesis, University of Tromsø, 2011.
- [64] H. Leuenberger, B.D. Rohera, Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders., *Pharm. Res.* 3 (1986) 12–22. doi:10.1023/A:1016364613722.
- [65] P.R. Brewin, O. Coube, P. Doremus, J.H. Tweed, eds., *Modelling of Powder Die Compaction*, Springer, London, 2007. doi:10.1007/978-1-84628-099-3.
- [66] R. Mendez, F. Muzzio, C. Velazquez, Study of the effects of feed frames on powder blend properties during the filling of tablet press dies, *Powder Technol.* 200 (2010) 105–116. doi:10.1016/j.powtec.2010.02.010.
- [67] W. Yu, K. Muteki, L. Zhang, G. Kim, Prediction of Bulk Powder Flow Performance Using Comprehensive Particle Size and Particle Shape Distributions, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 284–293. doi:10.1002/jps.22254.
- [68] A. Crouter, L. Briens, The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients, *AAPS PharmSciTech.* 15 (2014) 65–74. doi:10.1208/s12249-013-0036-0.
- [69] Z.A. Worku, D. Kumar, J.V. Gomes, Y. He, B. Glennon, K.A. Ramisetty, Å.C. Rasmuson, P. O’Connell, K.H. Gallagher, T. Woods, N.R. Shastri, A.-M. Healy, Modelling and

- understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties, *Int. J. Pharm.* 531 (2017) 191–204. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.08.063.
- [70] E. Emery, J. Oliver, T. Pugsley, J. Sharma, J. Zhou, Flowability of moist pharmaceutical powders, *Powder Technol.* 189 (2009) 409–415. doi:10.1016/j.powtec.2008.06.017.
- [71] S. Patel, S. Dahiya, C. Calvin Sun, A.K. Bansal, Understanding size enlargement and hardening of granules on tableability of unlubricated granules prepared by dry granulation, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 758–766. doi:10.1002/jps.22315.
- [72] J.M. Bultmann, Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54 (2002) 59–64.
- [73] C.C. Sun, M.W. Himmelspach, Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement., *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 200–6. doi:10.1002/jps.20531.
- [74] L.A.L. Soares, G.G. Ortega, P.R. Petrovick, P.C. Schmidt, Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts, *AAPS PharmSciTech.* 6 (2005) E359–E366. doi:10.1208/pt060345.
- [75] M. Roberts, M. Thompson, I. O’Donoghue, J. Ford, Compression and re-compression properties of hypromellose/lactose mixtures, *J. Pharm. Pharmacol.* 57 (2005) S29–S29.
- [76] A. Baseer, F. Hassan, S.M.F. Hassan, S. Jabeen, F. Israr, G. Murtaza, N. Haque, Physico-chemical comparison of famotidine tablets prepared via dry granulation and direct compression techniques, *Pak. J. Pharm. Sci.* 26 (2013) 439–443.
- [77] Y. Kawashima, H. Takeuchi, T. Hino, T. Niwa, T.-L. Lin, F. Sekigawa, Preparation of a Sustained-Release Matrix Tablet of Acetaminophen with Pulverized Low-Substituted Hydroxypropylcellulose via Dry Granulation, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 41 (1993) 1827–1831. doi:10.1248/cpb.41.1827.
- [78] S.K. Kochhar, M.H. Rubinstein, D. Barnes, The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients, *Int. J. Pharm.* 115 (1995) 35–43. doi:10.1016/0378-5173(94)00250-9.
- [79] S. Malkowska, K.A. Khan, Effect of Re-Compression on the Properties of Tablets Prepared by Dry Granulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9 (1983) 331–347. doi:10.3109/03639048309044678.
- [80] C.C. Sun, P. Kleinebudde, Mini review: Mechanisms to the loss of tableability by dry granulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 106 (2016) 9–14. doi:10.1016/j.ejpb.2016.04.003.
- [81] C.C. Sun, On the mechanism of reduced tableability of granules prepared by roller compaction, *Int. J. Pharm.* 347 (2008) 171–172. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.10.002.
- [82] J. Nordström, G. Alderborn, The Granule Porosity Controls the Loss of Compactibility for Both Dry- and Wet-Processed Cellulose Granules but at Different Rate, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015) 2029–2039. doi:10.1002/jps.24439.
- [83] M. Šantl, I. Ilić, F. Vrečer, S. Baumgartner, A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture, *Int.*

- J. Pharm. 414 (2011) 131–139. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.05.025.
- [84] S.A. Mitchell, T.D. Reynolds, T.P. Dasbach, A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose, *Int. J. Pharm.* 250 (2003) 3–11. doi:10.1016/S0378-5173(02)00293-4.
- [85] R.B. Shah, M.A. Tawakkul, M.A. Khan, Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules, *AAPS PharmSciTech.* 9 (2008) 250–258. doi:10.1208/s12249-008-9046-8.
- [86] D.B. Beten, N. Yüksel, T. Baykara, The changes in the Mechanic Properties of a direct tableting agent Microcrystalline Cellulose by Precompression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) 2323–2331. doi:10.3109/03639049409050241.
- [87] K.A. Khan, P. Musikabhumma, Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin, *J. Pharm. Pharmacol.* 33 (1981) 627–631. doi:10.1111/j.2042-7158.1981.tb13888.x.
- [88] K. V Rangaiah, S.C. Chattaraj, S.K. Das, Effects of Process Variables and Excipients on Tableting Parameters of Norfloxacin Tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) 2175–2182. doi:10.3109/03639049409050231.
- [89] L. Farber, K.P. Hapgood, J.N. Michaels, X.Y. Fu, R. Meyer, M.A. Johnson, F. Li, Unified compaction curve model for tensile strength of tablets made by roller compaction and direct compression, *Int. J. Pharm.* 346 (2008) 17–24. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.06.022.
- [90] A. Badshah, F. Subhan, K. Rauf, Controlled Release Matrix Tablets of Olanzapine: Influence of Polymers on the In Vitro Release and Bioavailability, *AAPS PharmSciTech.* 11 (2010) 1397–1404. doi:10.1208/s12249-010-9510-0.
- [91] A. Badshah, F. Subhan, N.H. Shah, N.I. Bukhari, M. Saeed, K.U. Shah, Once daily controlled release matrix tablet of Prochlorperazine maleate: influence of Ethocel® and/or Methocel® on in vitro drug release and bioavailability, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38 (2012) 190–199. doi:10.3109/03639045.2011.595416.
- [92] A. Badshah, F. Subhan, K. Rauf, N.I. Bukhari, K. Shah, S. Khan, Z. Ahmed, I. Khan, Development of Controlled-Release Matrix Tablet of Risperidone: Influence of Methocel®- and Ethocel®-Based Novel Polymeric Blend on In Vitro Drug Release and Bioavailability, *AAPS PharmSciTech.* 12 (2011) 525–533. doi:10.1208/s12249-011-9613-2.
- [93] M.C. Gohel, R.K. Parikh, B.K. Brahmhatt, A.R. Shah, Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: A technical note, *AAPS PharmSciTech.* 8 (2007) E94–E99. doi:10.1208/pt0801013.
- [94] A. Belič, I. Škrjanc, D.Z. Božič, R. Karba, F. Vrečer, Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73 (2009) 172–178. doi:10.1016/j.ejpb.2009.05.005.
- [95] Y. Qiu, Y. Chen, G. Zhang, L. Yu, R. V. Mantri, Developing solid oral dosage forms.

- Pharmaceutical Theory and practice., Elsevier Academic Press, 2016.
- [96] C. Cahyadi, P.W.S. Heng, L.W. Chan, Optimization of Process Parameters for a Quasi-Continuous Tablet Coating System Using Design of Experiments, *AAPS PharmSciTech.* 12 (2011) 119–131. doi:10.1208/s12249-010-9567-9.
- [97] M.J. Lee, C.R. Park, A.Y. Kim, B.S. Kwon, K.H. Bang, Y.S. Cho, M.Y. Jeong, G.J. Choi, Dynamic Calibration for the In-Line NIR Monitoring of Film Thickness of Pharmaceutical Tablets Processed in a Fluid-Bed Coater, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 325–335. doi:10.1002/jps.21795.
- [98] S. Tanabe, H. Nakagawa, T. Watanabe, H. Minami, M. Kano, N.A. Urbanetz, Setting the process parameters for the coating process in order to assure tablet appearance based on multivariate analysis of prior data, *Int. J. Pharm.* 511 (2016) 341–350. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.07.023.
- [99] P. Boehling, G. Toschkoff, S. Just, K. Knop, P. Kleinebudde, A. Funke, H. Rehbaum, P. Rajniak, J.G. Khinast, Simulation of a tablet coating process at different scales using DEM, *Eur. J. Pharm. Sci.* 93 (2016) 74–83. doi:10.1016/j.ejps.2016.08.018.
- [100] A.A. Tracton, *Coatings technology handbook*, Taylor & Francis, 2005.
- [101] W. Sawicki, P. Łeppek, M. Kleina, Otoczki na tabletkach i peletkach – budowa, funkcja, mechanizm i metody powlekania, *Farm. Pol.* 66 (2010) 378–382.
- [102] P.W. Stern, Effects of film coatings on tablet hardness, *J. Pharm. Sci.* 65 (1976) 1291–1295. doi:10.1002/jps.2600650908.
- [103] J.T. Fell, R.C. Rowe, J.M. Newton, The mechanical strength of film-coated tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 31 (1979) 69–72.
- [104] K. Krogars, O. Antikainen, J. Heinämäki, N. Laitinen, J. Yliruusi, Tablet film-coating with amylose-rich maize starch, *Eur. J. Pharm. Sci.* 17 (2002) 23–30. doi:10.1016/S0928-0987(02)00134-3.
- [105] N.H. Parikh, S.C. Porter, B.D. Rohera, Aqueous ethylcellulose dispersion of ethylcellulose. I. Evaluation of coating process variables, *Pharm. Res.* 10 (1993) 525–534.
- [106] N. Pourkavoos, G.E. Peck, Effect of Aqueous Film Coating Conditions on Water Removal Efficiency and Physical Properties of Coated Tablet Cores Containing Superdisintegrants, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) 1535–1554. doi:10.3109/03639049409050196.
- [107] J. Heinämäki, M. Ruotsalainen, V.-M. Lehtola, O. Antikainen, J. Yliruusi, Optimization of Aqueous-Based Film Coating of Tablets Performed by a Side-Vented Pan-Coating System, *Pharm. Dev. Technol.* 2 (1997) 357–364. doi:10.3109/10837459709022634.
- [108] Council of Europe, *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition*, Strasbourg, 2016.
- [109] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharm. Res.* 12 (1995) 413–420. doi:10.1023/A:1016212804288.

- [110] A. Stanisław, *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny*, Statsoft Polska Sp. z o.o., Kraków, 2007.
- [111] M. Rabiej, *Statystyka z programem Statistica*, Helion, Gliwice, 2012.
- [112] G.N. Zografos, D. Georgiadou, D. Thomas, G. Kaltsas, M. Digalakis, Drug-induced esophagitis, *Dis. Esophagus*. 22 (2009) 633–637. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x.
- [113] J.W. Kikendall, Pill-induced esophagitis, *Gastroenterol. Hepatol.* 3 (2007) 275–6.
- [114] N.C. Panarelli, Drug-induced injury in the gastrointestinal tract, *Semin. Diagn. Pathol.* 31 (2014) 165–175. doi:10.1053/j.semdp.2014.02.007.
- [115] M. Fonteyne, A. Correia, S. De Plecker, J. Vercruyssen, I. Ilić, Q. Zhou, C. Vervaet, J.P. Remon, F. Onofre, V. Bulone, T. De Beer, Impact of microcrystalline cellulose material attributes: A case study on continuous twin screw granulation, *Int. J. Pharm.* 478 (2015) 705–717. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.11.070.

VIII. WYKAZ TABEL

<i>Tabela 1. Przykładowe wykorzystanie metodologii DoE w badaniach farmaceutycznych.</i>	17
<i>Tabela 2. Nazwa handlowa, producent, postać oraz funkcja technologiczna substancji pomocniczych.</i>	33
<i>Tabela 3. Klasyfikacja płynięcia materiałów ziarnistych w zależności od wskaźnika zagęszczalności, współczynnika Hausnera oraz kąta usypu [108].</i>	37
<i>Tabela 4. Skład jakościowo-ilościowy tabletek powlekanych z modelową substancją czynną.</i>	38
<i>Tabela 5. Zestawienie parametrów operacyjnych procesu brykietowania.</i>	42
<i>Tabela 6. Zestawienie parametrów fizycznych brykietów.</i>	42
<i>Tabela 7. Zestawienie wartości parametrów operacyjnych procesu kalibracji brykietów.</i>	43
<i>Tabela 8. Plan eksperymentu czynnikowego kompletnego dla dwóch zmiennych niezależnych występujących na trzech poziomach wartości (ang. 3² full factorial experimental design scheme) zastosowany do zbadania wpływu siły kompresji użytej podczas procesu brykietowania [kN] (A) i tabletkowania [kN] (B) na atrybuty jakości tabletek niepowlekanych.</i>	49
<i>Tabela 9. Matryca wartości zmiennych niezależnych: siły kompresji zastosowanej podczas procesu brykietowania [kN] (A) i tabletkowania [kN] (B), wykorzystana do zdefiniowania występujących zależności między CPPs i CQAs w tzw. rozszerzonym obszarze badań.</i>	51
<i>Tabela 10. Zmienne procesowe procesu powlekania i ich zakresy stosowane w planie Placketta-Burmana.</i>	55
<i>Tabela 11. Matryca wg schematu Placketta-Burmana optymalizacji procesu powlekania tabletek.</i>	55
<i>Tabela 12. Wartości krytycznych parametrów procesowych oraz tryb prowadzenia natrysku zawiesziny do powlekania podczas powlekania serii półtechnicznych.</i>	57
<i>Tabela 13. Wartości parametrów procesowych utrzymywane na stałym poziomie podczas powlekania serii półtechnicznych.</i>	58
<i>Tabela 14. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskany metodą analizy sitowej po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku głównego. Wyniki zaprezentowane jako zawartości skumulowane poszczególnych frakcji.</i>	60
<i>Tabela 15. Wartości $d_{(0.1)}$, $d_{(0.5)}$, $d_{(0.9)}$ oraz spanu granulatów po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku.</i>	61

Tabela 16. Rozkład wielkości cząstek granulatów uzyskanych po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych wartości siły nacisku.	62
Tabela 17. Właściwości płynięcia oraz wartości gęstości nasypowych granulatów po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych wartości sił nacisku.	63
Tabela 18. Wartości zmiennych niezależnych (CPPs) oraz zmiennych zależnych reprezentowanych przez wartości odpowiedzi procesu (CQAs tabletek niepowlekanych), uzyskane w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	65
Tabela 19. Wartości zmiennych niezależnych (CPPs) oraz zmiennych zależnych reprezentowanych przez wartości odpowiedzi procesu (CQAs tabletek niepowlekanych) analizowane w ramach planu rozszerzonego.	66
Tabela 20. Ocena istotności współczynników modelu opisującego odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	67
Tabela 21. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu parametru odporności na zgniatanie tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	68
Tabela 22. Zestawienie wyników estymacji parametrów modelu opisującego odporność na zgniatanie, otrzymanego metodą regresji wieloczynnikowej.	70
Tabela 23. Zestawienie parametrów i istotności statystycznej modelu opisującego odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych.	70
Tabela 24. Ocena istotności współczynników modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	71
Tabela 25. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	72
Tabela 26. Zestawienie wyników estymacji modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych otrzymanego metodą regresji wieloczynnikowej.	74
Tabela 27. Zestawienie parametrów i istotności statystycznej modelu opisującego czas rozpadu tabletek niepowlekanych.	74

Tabela 28. Ocena istotności współczynników modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	75
Tabela 29. Zestawienie wyników analizy wariancji oraz dopasowania modelu opisującego grubości tabletek niepowlekanych, otrzymanego w wyniku realizacji kompletnego planu czynnikowego dla dwóch zmiennych występujących na trzech poziomach wartości ustawień.	76
Tabela 30. Zestawienie wyników analizy regresji modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych, otrzymanego metodą estymacji nieliniowej.	77
Tabela 31. Wartości zmiennych zależnych obserwowane oraz estymowane na podstawie modeli.	82
Tabela 32. Parametry procesu powlekania oraz wartości zmiennych zależnych reprezentowane przez parametry CQAs tabletek powlekanych otrzymanych w wyniku realizacji matrycy doświadczeń laboratoryjnych wg planu Placketta-Burmana.	86
Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów odporności na zgniatanie tabletek przed (A) i po powlekanii (B), wykonanych z zastosowaniem trzech schematów ustawień parametrów procesowych (I, II, III).	90
Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów statystycznych odporności na zgniatanie brykietów czterech serii badanego produktu leczniczego wyprodukowanych z naciskiem 6,5 kN.	94

IX. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Schemat zależności między zmiennymi kontrolowanymi, reprezentowanymi przez krytyczne atrybuty jakości materiałów (CMAs), krytyczne parametry procesu (CPPs) oraz zmienne niekontrolowane, a wartością odpowiedzi procesu (zaadaptowano [29]).	10
Rycina 2. Schemat produkcji tabletek: metodą tabletkowania bezpośredniego, tabletkowania z granulacją na mokro oraz tabletkowania z granulacją na sucho (zaadaptowano z [47]).	18
Rycina 3. Schemat działania ciśnienia na proszek w ograniczonej przestrzeni (zaadaptowano z [63]).	22
Rycina 4. Schemat kompresji masy tabletkowej (B) umieszczonej w przestrzeni matrycy (C) pod wpływem siły wywieranej przez stempel dolny (D) oraz górny (A) (zaadaptowano z [50]).	23
Rycina 5. Schemat procesu produkcyjnego tabletek powlekanych o niemodyfikowanym uwalnianiu zawierających modelową substancję czynną.	39
Rycina 6. Schemat dozowania mieszanki do tabletkarki. A – górne piętro, B – dolne piętro, C – kontener, D – rura zasypowa wyłożona polietylenowym rękawem, E – tabletkarka rotacyjna.	41
Rycina 7. Mieszadła w leju nasypowym.	41
Rycina 8. Diagram Ishikawy przedstawiający czynniki technologiczne o potencjalnym wpływie na atrybuty jakości produktu gotowego.	46
Rycina 9. Zakres zmiennych niezależnych użyty do zdefiniowania przestrzeni projektowej z wykorzystaniem statystycznych metod planowania eksperymentu – DoE (żółte tło) oraz metod regresyjnych (obszar otoczony czerwoną ramką).	48
Rycina 10. Zawartość procentowa poszczególnych frakcji po mieleniu brykietów wyprodukowanych przy zastosowaniu różnych sił nacisku głównego.	60
Rycina 11. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych.	68
Rycina 12. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru odporności na zgniatanie tabletek niepowlekanych, opracowany na podstawie planów czynnikowych.	69
Rycina 13. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na czas rozpadu tabletek niepowlekanych.	72

Rycina 14. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru czasu rozpadu tabletek niepowlekanych (w postaci logarytmu naturalnego).	73
Rycina 15. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na grubość tabletek niepowlekanych.	75
Rycina 16. Wykres 3D przedstawiający wpływ sił nacisku zastosowanych na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartość parametru grubość tabletek niepowlekanych.	76
Rycina 17. Wykres funkcji dopasowania modelu opisującego grubość tabletek niepowlekanych otrzymanych metodą estymacji nieliniowej.	78
Rycina 18. Wykres konturowy uzyskany w wyniku realizacji planu czynnikowego, przedstawiający wpływ zastosowanych sił nacisku na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartości parametrów CQAs (odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych). Obszar w kolorze zielonym symbolizuje tzw. przestrzeń projektową. Kombinacje ustawień parametrów procesowych prowadzące do uzyskania produktu, którego co najmniej jeden z atrybutów jakości nie spełnia założonych kryteriów, został zaznaczony kolorem czerwonym.	79
Rycina 19. Wykres konturowy uzyskany w wyniku realizacji rozszerzonej matrycy, przedstawiający wpływ zastosowanych sił nacisku na etapie brykietowania oraz tabletkowania na wartości parametrów CQAs (odporność na zgniatanie, czas rozpadu oraz grubość tabletek niepowlekanych). Obszar w kolorze zielonym symbolizuje tzw. przestrzeń projektową. Kombinacje ustawień parametrów procesowych prowadzące do uzyskania produktu, którego co najmniej jeden z atrybutów jakości nie spełnia założonych kryteriów, został zaznaczony kolorem czerwonym.	80
Rycina 20. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na odporność na zgniatanie tabletek powlekanych.....	87
Rycina 21. Wykres Pareto bezwzględnych wartości standaryzowanych efektów oddziałujących na czas rozpadu tabletek powlekanych.	89
Rycina 22. Wykresy ramka-wąsy: mediana/25%-75%/min-max (I.) oraz średnia/średnia±błąd standardowy/średnia±1,96*błąd standardowy (II.) parametru odporności na zgniatanie tabletek przed i po powlekanii. Seria I była powlekana z wykorzystaniem przerywanego natrysku, seria II (szybkość natrysku: 60 mL/min) oraz seria III (szybkość natrysku: 50 mL/min) zostały powleczone natryskiem ciągłym. A–tabletki niepowlekanie (rdzenie), B–tabletki powlekanie, po 30 minutach suszenia. Czerwona ciągła linia oznacza odpowiednio	

<i>dolny (140 N) i górny (200 N) limit odporności na zgniatanie tabletek powlekanych.</i>	
<i>Czerwona przerywana linia oznacza dolny limit (150 N) odporności na zgniatanie rdzeni. ..</i>	<i>90</i>
Rycina 23. <i>Szybkość natrysku w funkcji czasu podczas powlekania serii półtechnicznych.</i>	
<i>Seria I – natrysk przerywany (niebieska linia), seria II (czerwona linia) oraz seria III (zielona linia) – ciągle natryskiwanie zawiesziny do powlekania.</i>	<i>91</i>
Rycina 24. <i>Wykres ramka-wąsy wartości parametru odporność na zgniatanie brykietów czterech serii badanego produktu leczniczego wyprodukowanych z naciskiem 6,5 kN.</i>	
<i>Czerwone linie przedstawiają nowe wartości limitów.</i>	<i>95</i>
Rycina 25. <i>Histogramy rozkładu reszt wraz z wyliczoną statystyką SW-W oraz poziomem jej istotności modeli opracowanych z wykorzystaniem narzędzi do statystycznego planowania eksperymentów dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych, tj. odporności na zgniatanie (I.), czasu rozpadu (II.) oraz grubości (III.).</i>	<i>120</i>
Rycina 26. <i>Wykres rozrzutu wartości przewidywanych względem reszt (I.) oraz wartości obserwowanych względem wartości przewidywanych (II.) modeli parametrów CQAs tabletek niepowlekanych opracowanych z wykorzystaniem narzędzi do statystycznego planowania eksperymentów.</i>	<i>121</i>
Rycina 27. <i>Histogramy rozkładu reszt wraz z wyliczoną statystyką SW-W oraz poziomem jej istotności. Modele opracowane na podstawie danych planu rozszerzonego dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych tj. odporności na zgniatanie (I.), czasu rozpadu (II.) oraz grubości (III.).</i>	<i>122</i>
Rycina 28. <i>Wykres rozrzutu wartości przewidywanych względem reszt (I.) oraz wartości obserwowanych względem wartości przewidywanych (II.) modeli parametrów CQAs tabletek niepowlekanych opracowanych na podstawie danych planu rozszerzonego dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych.</i>	<i>123</i>

X. WYKAZ RÓWNAŃ

<i>Równanie 1. Liczba układów doświadczalnych do przeprowadzenia w wyniku realizacji planu czynnikowego kompletnego.</i>	<i>15</i>
<i>Równanie 2. Wzór na zawartość poszczególnych frakcji granulatów.</i>	<i>35</i>
<i>Równanie 3. Wzór na obliczenie wartości spanu.</i>	<i>35</i>
<i>Równanie 4. Wzór na obliczenie wartości gęstości nasypowej (bez ubijania).</i>	<i>36</i>
<i>Równanie 5. Wzór na obliczenie wartości gęstości po ubiciu.</i>	<i>36</i>
<i>Równanie 6. Wzór na obliczenie wartości współczynnika Hausnera.</i>	<i>36</i>
<i>Równanie 7. Wzór na obliczenie wartości wskaźnika zagęszczalności.</i>	<i>37</i>
<i>Równanie 8. Wzór na obliczenie tangensa kąta usypu.</i>	<i>37</i>
<i>Równanie 9. Wzór ogólny modelu regresji wieloczynnikowej.</i>	<i>52</i>
<i>Równanie 10. Wzór na obliczenie względnej wartości błędu predykcji (BW).</i>	<i>54</i>
<i>Równanie 11. Model opisujący odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.</i>	<i>67</i>
<i>Równanie 12. Model opisujący odporność na zgniatanie tabletek niepowlekanych uzyskany metodą analizy regresji wieloczynnikowej.</i>	<i>69</i>
<i>Równanie 13. Model opisujący czas rozpadu tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.</i>	<i>71</i>
<i>Równanie 14. Model opisujący czas rozpadu tabletek niepowlekanych uzyskany metodą regresji wieloczynnikowej.</i>	<i>73</i>
<i>Równanie 15. Model opisujący grubość tabletek niepowlekanych uzyskany według metodologii planów eksperymentalnych.</i>	<i>74</i>
<i>Równanie 16. Model opisujący grubość tabletek niepowlekanych uzyskany metodą estymacji regresji nieliniowej.</i>	<i>77</i>

XI. WYKAZ PRAC NAUKOWYCH DOKTORANTA

Publikacje oryginalne

1. **Michał Teżyk**, Emilia Jakubowska, Bartłomiej Milanowski, Janina Lulek.

Implementation of quality by design approach in manufacturing process optimization of dry granulated, immediate release, coated tablets - a case study. Drug Dev. Ind. Pharm. Vol. 23, s.1-11, (2017); doi: 10.1080/03639045.2017.1328431.; IF= 2,429, 20 pkt. MNiSW

2. **Michał Teżyk**, Emilia Jakubowska, Kasylda Milczewska, Bartłomiej Milanowski, Adam Voelkel, Janina Lulek.

The influence of direct compression powder blend transfer method from the container to the tablet-press on product critical quality attributes – a case study. Drug Dev. Ind. Pharm. Vol. 43, nr 6, s. 911-916. (2017); doi: 10.1080/03639045.2016.1278016.; IF= 2,429, 20 pkt. MNiSW

3. Adam Voelkel, Kasylda Milczewska, **Michał Teżyk**, Bartłomiej Milanowski, Janina Lulek.

Evaluation of drug-carrier interactions in quaternary powder mixtures containing perindopril tert-butylamine and indapamide. Int. J. Pharm. 503, nr 1-2, s. 29-35, (2016); doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.02.040.; IF= 3,994, 35 pkt. MNiSW

Publikacje przeglądowe

1. **Michał Teżyk**, Bartłomiej Milanowski, Andrzej Ernst, Janina Lulek.

Recent progress in continuous and semi-continuous processing of solid oral dosage forms: a review. Drug Dev. Ind. Pharm. Vol. 42, nr 8, s. 1195-1214. (2016); doi: 10.3109/03639045.2015.1122607.; IF= 2,429, 20 pkt. MNiSW

2. Emilia Jakubowska, Bartłomiej Milanowski, **Michał Teżyk**, Oktawian Makowski, Janina Lulek.

Korelacja in vitro-in vivo (IVIVC). Cz. 3. Zastosowanie modelowania i symulacji do opracowania korelacji in vitro-in silico-in vivo (IVISIV) dla doustnych postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu. Farm. Pol. T. 72, nr 4, s. 251-259 (2016); 8 pkt. MNiSW

3. Emilia Jakubowska, Bartłomiej Milanowski, **Michał Teżyk**, Oktawian Makowski, Janina Lulek.

Korelacja in vitro-in vivo (IVIVC). Cz. 1: cele i metody opracowywania. Farm. Pol. T. 71, nr 11, s. 702-710, 2015; 8 pkt. MNiSW

4. Emilia Jakubowska, Bartłomiej Milanowski, **Michał Teżyk**, Oktawian Makowski, Janina Lulek.

Korelacja in vitro-in vivo (IVIVC). Cz. 2: główne problemy opracowania IVIVC dla doustnych postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu. Farm. Pol. T. 71, nr 12, s. 767-776, (2015); 8 pkt. MNiSW

Prezentacje zjazdowe

1. Michał Teżyk, Emilia Jakubowska, Bartłomiej Milanowski, Janina Lulek

Compression process optimization using Quality by design approach - A Case Study. Towards novel concepts pharmaceutical sciences., 9th Polish – German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Kraków 26-27.05.2017. Typ prezentacji – poster.

2. Michał Teżyk, Emilia Jakubowska, Kasylda Milczewska, Bartłomiej Milanowski, Adam Voelkel, Janina Lulek

Changes of tablets' assay during direct compression: a case study. Towards novel concepts pharmaceutical sciences., 9th Polish – German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Kraków 26-27.05.2017. Typ prezentacji – poster.

3. Michał Teżyk, Kasylda Milczewska, Adam Voelkel, Bartłomiej Milanowski, Andrzej Ernst, Janina Lulek. *Ocena oddziaływań lek-nośnik w mieszankach proszkowych z peryndoprylem i indapamidem.* IX Polska Konferencja Chemii Analitycznej "Chemia analityczna to ciągle wyzwania". Poznań, 6-10 VII 2015 r. Typ prezentacji – poster.

4. Michał Teżyk, Janina Lulek.

Procesy ciągle w przemyśle farmaceutycznym - wybrane zagadnienia. Optymalizacja postaci leku: Nowe rozwiązania technologiczne w dążeniu do bezpiecznej farmakoterapii. Kraków, 25-26 IV 2014 r. Typ prezentacji – poster/ustna.

XII. ABSTRACT

“Manufacturing Process Optimization of Immediate Release Coated Tablets by Applying Selected Statistical Tools”

The objective of this dissertation was the practical implementation of the PAT guidelines, regarding the establishment of in-depth process understanding using statistical tools. The manufacturing process optimization was conducted on medicinal product containing model active compound classified into III BCS class (Biopharmaceutics Classification System) [109]. Tablets compression with the dry granulation step (slugging) optimization and critical process parameters (CPPs) identification of the tablet film-coating phase was carried out according to the "Quality by Design" concept. Design of Experiments (DoE) and regression methods were employed to investigate the influence of two independent variables of process, namely: slugging compression force and tableting compression force, on critical quality attributes (CQAs), i.e. resistance to crushing, disintegration time and thickness of uncoated tablets (cores). Plackett-Burman experimental design was applied to identify among the investigated parameters (drying and preheating time, atomization air pressure, spray rate, inlet air volume, inlet air temperature and drum pressure) those of critical impact on coated tablets CQAs (i.e. resistance to crushing and disintegration time).

As a result of the research, mathematical models to facilitate an in-depth understanding of existing relationship between CPPs and CQAs of uncoated tablets were developed. Based on them, the design space for the uncoated tablets manufacturing process with the step of dry granulation was determined for three dependent variables, i.e. resistance to crushing, disintegration time and cores thickness. The prediction accuracy of all models was verified on the basis of the data obtained during the routine production of twenty-three commercial batches manufactured in seven campaigns. In the case of resistance to crushing and disintegration time models, the response variability was higher than the characteristics of the developed models had indicated. Thickness models were characterized by good predictive properties.

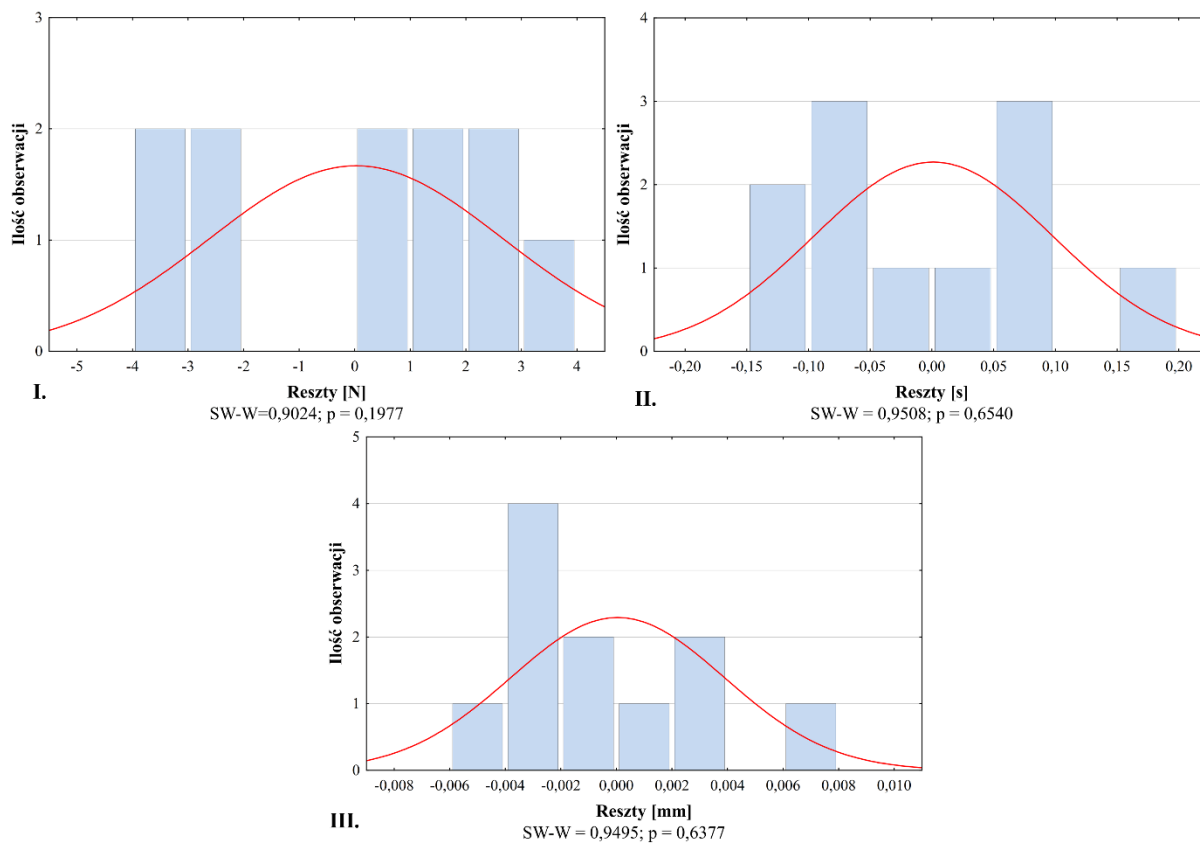
Coating process parameters verification by the application of the screening design revealed that factors with the most significant impact on the resistance to crushing parameter are: spray rate, inlet air temperature and atomization pressure. Simultaneously, none of the tested coating factors have influence on disintegration time.

The data obtained during the coating of the pilot size batches confirmed that the so-called "dry conditions" (lower spray rate and higher inlet air temperature, which means longer coating process) cause that tablets will present tendency to increase their resistance to crushing compared to uncoated tablets. Simultaneously, "wet conditions" cause the decrease in tablets resistance to crushing probably as a result of water uptake. It was demonstrated how proper adjustment of coating conditions bears on the quality attributes of final dosage form.

The knowledge gained during this research was used to optimize the manufacturing process and has been successfully implemented for routine production.

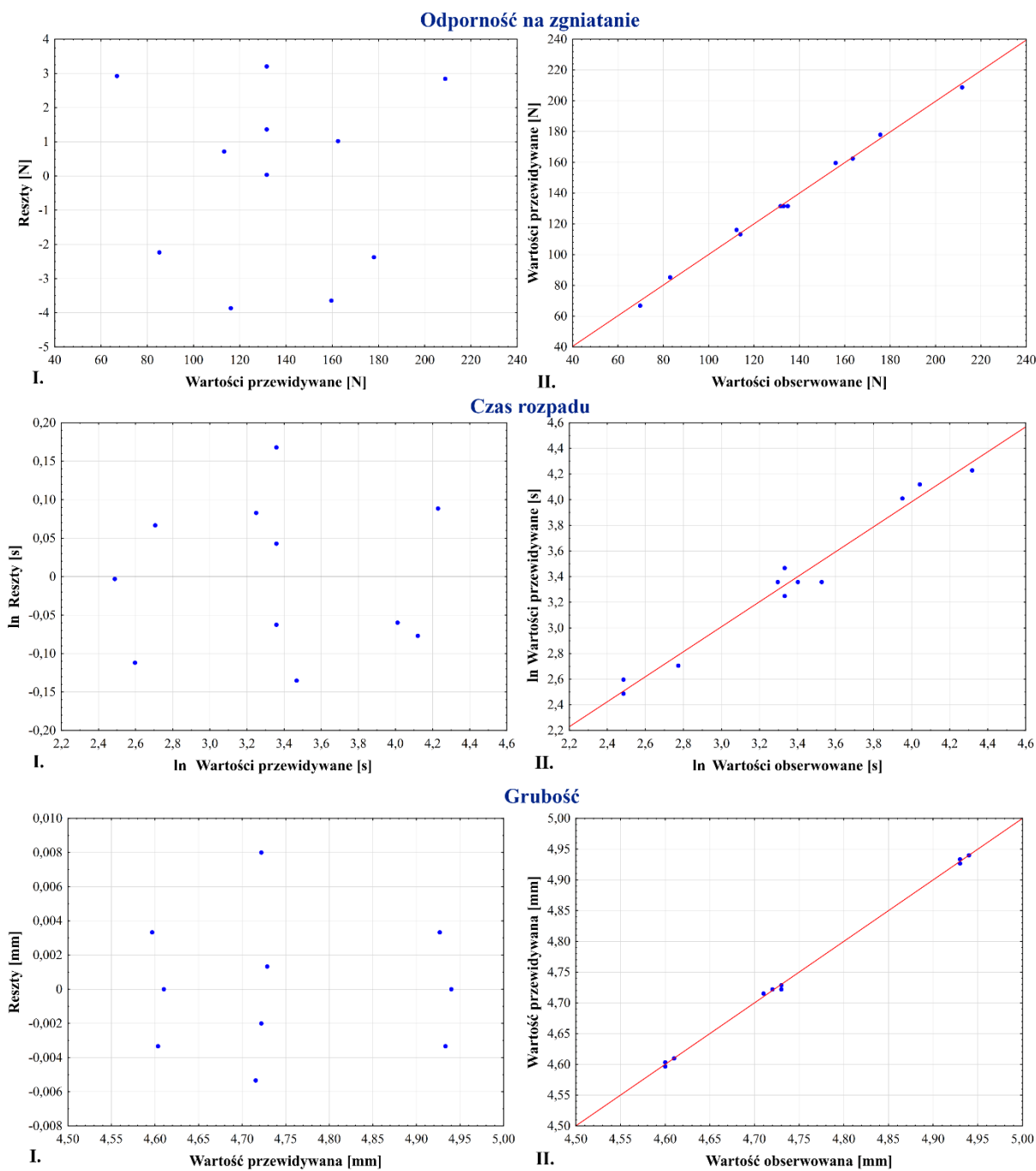
XIII. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1.



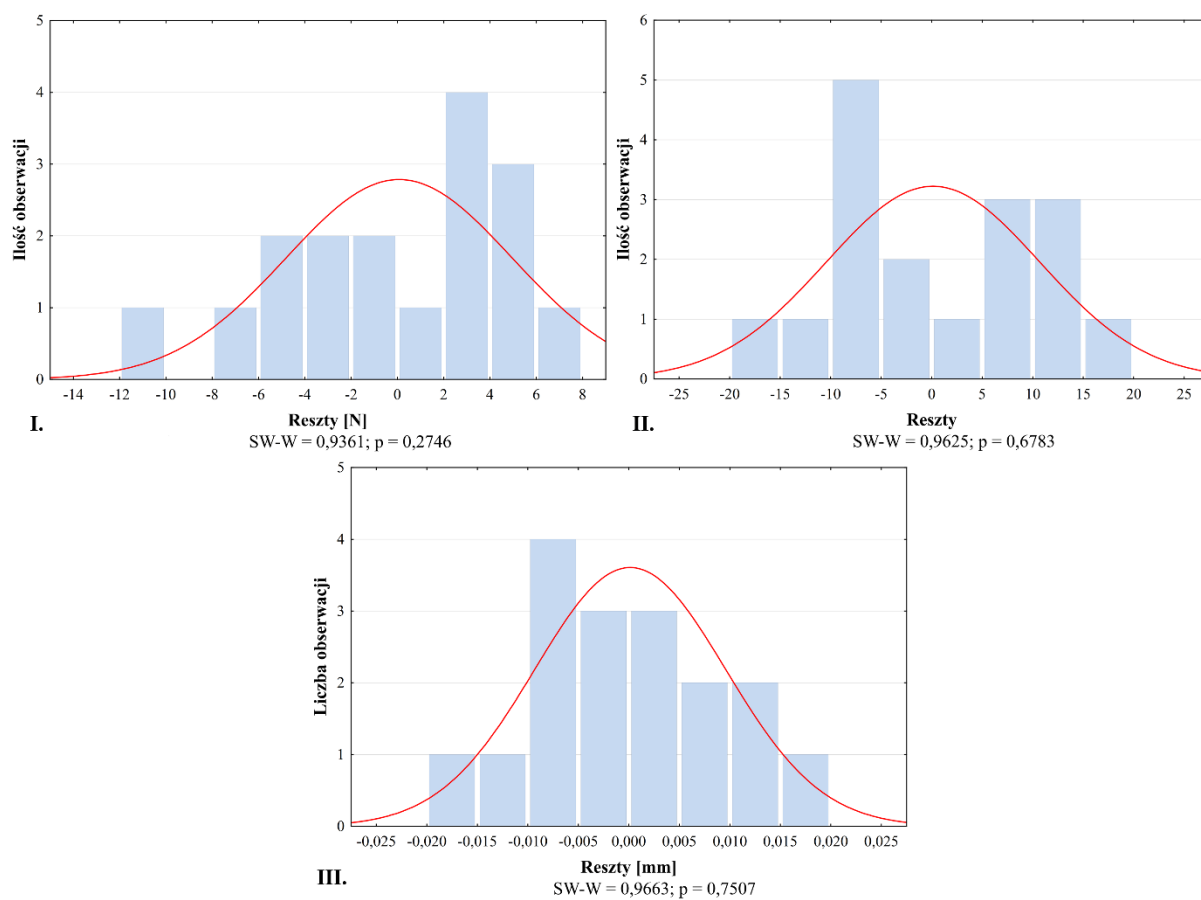
Rycina 25. Histogramy rozkładu reszt wraz z wyliczoną statystyką SW-W oraz poziomem jej istotności modeli opracowanych z wykorzystaniem narzędzi do statystycznego planowania eksperymentów dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych, tj. odporności na zgniatanie (I.), czasu rozpadu (II.) oraz grubości (III.).

Załącznik 2.



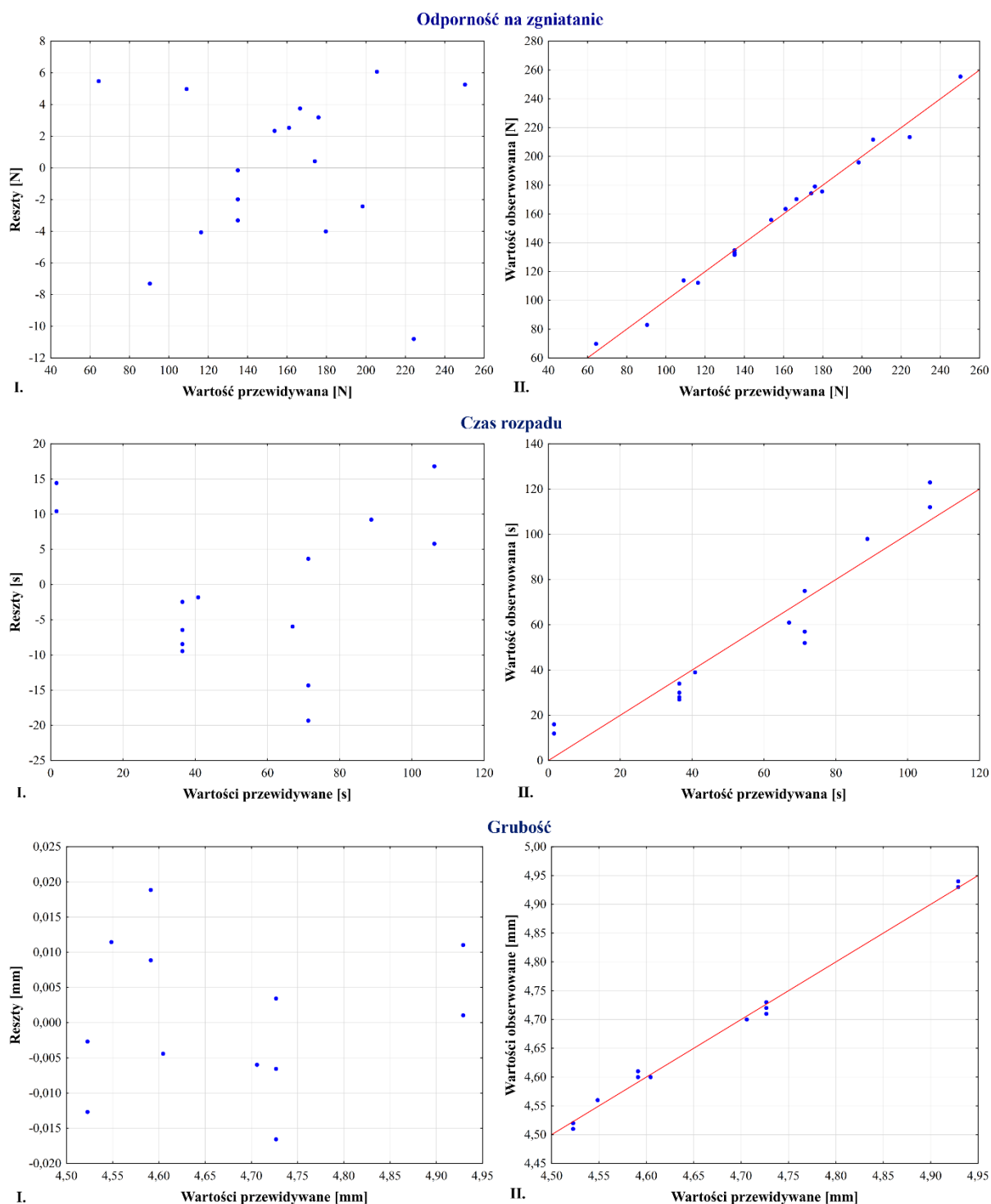
Rycina 26. Wykres rozrzutu wartości przewidywanych względem reszt (I.) oraz wartości obserwowanych względem wartości przewidywanych (II.) modeli parametrów CQAs tabletek niepowlekanych opracowanych z wykorzystaniem narzędzi do statystycznego planowania eksperymentów.

Załącznik 3.



Rycina 27. Histogramy rozkładu reszt wraz z wyliczoną statystyką SW-W oraz poziomem jej istotności. Modele opracowane na podstawie danych planu rozszerzonego dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych tj. odporności na zgniatanie (I.), czasu rozpadu (II.) oraz grubości (III.).

Załącznik 4.



Rycina 28. Wykres rozrzutu wartości przewidywanych względem reszt (I.) oraz wartości obserwowanych względem wartości przewidywanych (II.) modeli parametrów CQAs tabletek niepowlekanych opracowanych na podstawie danych planu rozszerzonego dla parametrów CQAs tabletek niepowlekanych.