

POLITECHNIKA POZNAŃSKA
Wydział Technologii Chemicznej
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej



Rozprawa doktorska

**Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji
do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku
przeciwbólowego w matrycy polimerowej**

mgr inż. Kinga Biedrzycka

Promotor: dr hab. inż. Agnieszka Marcinkowska

Poznań 2023

Składam wyrazy wdzięczności

Pani dr. hab. inż. Agnieszce Marcinkowskiej

*za poświęcony czas, cenne uwagi, a nade wszystko za wielką życzliwość okazaną
podczas realizacji badań oraz powstawania tej pracy.*

Dziękuję za pokłady energii oraz wielkie serce.

*Dziękuję serdecznie wszystkim życzliwym osobom, z którymi miałam przyjemność
współpracować podczas doktoratu.*

W szczególności chcę podziękować za pomoc i wsparcie:

dr hab. inż. Mateuszowi Barczewskiemu

dr hab. inż. Arkadiuszowi Klozińskiemu,

dr inż. Paulinie Jakubowskiej oraz

mgr inż. Urszuli Kokorzyckiej

Chciałabym również wspomnieć zmarłą

Panią Promotor prof. dr hab. inż. Ewę Andrzejewską,

dzięki, której rozpoczęłam moją naukową przygodę z doktoratem

i za to jestem bardzo wdzięczna.

„Łatwiej uwierzyć w siebie, gdy wierzy w nas ktoś drugi.”

Stefan Pacek

dla S & F & A

dla Rodziców

Spis treści

1.	Powstawanie bólu.....	10
2.	Farmakologiczne zwalczanie bólu	12
2.1.	Ocena bólu i leczenie.....	12
2.2.	Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne.....	13
2.3.	Opioidowe leki przeciwbólowe	14
2.4.	Nieopiodowe leki przeciwbólowe (NLPB)	15
2.4.1.	Paracetamol	16
2.4.2.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	16
3.	Polimery w farmacji	18
3.1.	Polimery o działaniu farmakologicznym i środki krwiozastępcze	19
3.3.	Polimery w technologii postaci leku o przedłużonym uwalnianiu	21
3.4.	Polimery do produkcji kapsułek oraz mikrokapsułek	23
3.5.	Polimery w technologii systemów terapeutycznych.....	24
3.6.	Wielkocząsteczkowe środki pomocnicze stosowane w produkcji leków.....	25
4.	Poli(met)akrylany	26
5.	Reologia.....	29
5.1.	Płyny newtonowskie i nienewtonowskie.....	31
5.2.	Lepkość.....	34
5.3.	Lepkosprężystość.....	36
5.4.	Opis pomiarów reometrycznych.....	39
6.	Stale dyspersje w farmacji.....	41
7.	Ekstruzja na gorąco	46
7.1.	Charakterystyka procesu.....	46
7.2.	Rozwiązania konstrukcyjne	49
7.2.1.	Konfiguracja ślimaków	51
7.2.2.	Czas przebywania i zużycie energii	55
7.2.3.	Dalsze przetwarzanie.....	57
7.3.	Mieszanie w procesie ekstruzji	57
7.4.	Zastosowanie technologii HME	59
7.5.	Nośniki polimerowe i substancje pomocnicze	61
7.6.	Nośniki polimerowe oraz parametry procesu HME dla układów nośnik polimerowy/API (IBU, NAP, Dic-Na).....	63
1.	Schematy blokowe pracy.....	69

2.	Stosowane odczynniki	70
2.1.	Odczynniki stosowane do przygotowania stałych dyspersji	70
	Substancje aktywne farmaceutycznie (API).....	70
	Nośniki polimerowe.....	71
	Plastyfikator.....	72
	Rozpuszczalnik.....	72
	Barwnik.....	73
2.2.	Odczynniki stosowane do przygotowania tabletek.....	73
2.3.	Odczynniki stosowane do badania tabletek.....	74
3.	Stosowana aparatura i sprzęt laboratoryjny.....	74
4.	Metodyka wykonywania badań.....	75
4.1	Dobór składników kompozycji do badań przesiewowych	75
4.1.1.	Otrzymanie układów polimer /API metodą rozpuszczalnikową	76
4.1.2.	Otrzymanie układów polimer/ API metodą prasowania płytowego.....	78
4.2.	Otrzymanie materiałów metodą HME.....	80
4.3.	Przygotowanie końcowej postaci leku (tabletki/ tabletki powlekanej)	82
4.4.	Spektroskopia w podczerwieni (FTIR-ATR)	83
4.5.	Analiza termogravimetryczna (TGA).....	84
4.6.	Różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC)	84
4.7.	Reologia.....	85
4.7.1.	Reometr rotacyjny	85
4.7.2.	Reometr kapilarny	86
4.8.	Charakterystyka mieszanin do wytłaczania:.....	87
4.8.1.	Oznaczanie gęstości nasypowej oraz gęstości po ubiciu.....	87
4.8.3.	Wyznaczanie kąta usypu.....	88
4.9.	Szerokokątowa dyfraktometria rentgenowska (XRPD)	89
4.10.	Czas rozpadu tabletek	89
4.11.	Twardość tabletek.....	90
4.12.	Jednolitość masy tabletek	90
4.13.	Ścieralność tabletek	91
4.14.	Metoda oznaczania parametru ERH	91
4.15.	Proces uwalniania API.....	92
1.	Charakterystyka związków stosowanych do badań.....	96
1.1.	Spektroskopia w podczerwieni	96

1.2. Właściwości termiczne	100
2. Badania przesiewowe	108
2.1. Metoda odparowania rozpuszczalnika.....	108
2.1.1. Oddziaływania międzycząsteczkowe	110
2.1.2. Analiza odporności termicznej	126
2.1.3. Analiza temperatur przejść fazowych	135
2.1.4. Wyznaczenie zakresu temperatury przetwórstwa	148
2.2. Metoda prasowania płytowego	150
2.3. Pomiar reologiczny	152
2.3.1. Reometr kapilarny	153
2.3.2. Reometria rotacyjna.....	157
2.3.3. Analiza lepkości zerowej.....	172
2.3.4. Reometr oscylacyjny	173
2.3.5. Analiza przejść fazowych.....	188
3. Badania właściwe – ekstruzja na gorąco	192
3.1. Jakość w procesie	193
3.2. Zaprojektowanie eksperymentów	196
3.3. Charakterystyka badanych mieszanin do HME.....	197
3.4. Określenie czasu przebywania.....	199
3.5. Charakterystyka otrzymanych ekstrudatów	214
3.5.1. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-EPO.....	214
3.5.2. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-RLPO	224
3.5.3. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-L100-55	230
3.5.4. Ekstrudaty na nośniku polimerowym Kollidon VA64	238
3.6. Skalowanie procesu	241
4. Otrzymanie końcowej postaci leku - tabletki	246
4.1. Oznaczenia przygotowanych tabletek	246
4.2. Badanie uwalniania substancji aktywnej	249
5. Badania stabilności	252
Wnioski i podsumowanie.....	257
Bibliografia	261
Streszczenie	273
Summary.....	277
Aktywność naukowa autorki	281

Spis skrótów i oznaczeń

HME	technika wytłaczania gorącego stopu, ekstruzja na gorąco	t_p	czas charakterystyczny procesu- czas obserwacji
API	substancja aktywna farmaceutycznie	G^*	moduł sprężystości zespolonej
IASP	Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Bólem	G'	moduł zachowawczy
		G''	moduł stratności
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	τ_0	amplituda oscylującego naprężenia
NRS	skala numeryczna	γ_0	amplituda oscylującego odkształcenia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	δ	kąt przesunięcia fazowego
NLPZ	niesteroidowy lek przeciwzapalny	$\text{tg } \delta$	tangens kąta przesunięcia fazowego δ
NLPB	nieopiodowy lek przeciwbólowy	η^*	lepkość zespolona
OTC	lek dostępny bez recepty	τ_{\max}	maksymalne naprężenie ścinające
IUPAC	Międzyn. Unia Chemii Czystej Stosowanej	γ'_{\max}	maksymalna szybkość ścinania
MC	metyloceluloza	η'	składowa rzeczywista lepkości zespolonej
PVP	poli(N-winylopirolidon)	η''	składowa urojona lepkości zespolonej
PAA	poli(kwas akrylowy)	ω	prędkość kątowna
PEG	polioksyetylenoglikol	η_0	lepkość zerowa
PE	polietylen	a	bezwymiarowy parametr określający przejście z zakresu nienewtonowskiego do zakresu lepkości wg modelu potęgowego
PVC	poli(chlorek winylu)	SD	stała dyspersja
PVA	poli(alkohol winylowy)	BCS	System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej
PVAc	poli(octan winylu)	CSD	suspensja krystaliczna
CA	acetyloceluloza	ASD	suspensja amorficzna
EC	etyloceluloza	ASS	stały roztwór amorficzny
NC	nitroceluloza	T_g	temperatura zeszklenia
AA	kwas akrylowy	T_m	temperatura topnienia
HPMC	hydroksypropylometyloceluloza	T_d	temperatura degradacji substancji czynnych
PA	poliamid	$T_{2\%}$	temperatura ubytku 2% mas. produktu
HEC	hydroksyceluloza	$T_{5\%}$	temperatura ubytku 5% mas. produktu
SPS	środek powierzchniowo - czynny	$T_{10\%}$	temperatura ubytku 10% mas. produktu
τ	naprężenie styczne	TGA	analiza termogravimetryczna
$\dot{\gamma}$	szybkość ścinania	K_p	funkcja wykładnicza temperatury zależna od właściwości polimeru
μ	współczynnik proporcjonalności - lepkość dynamiczna	n_p	stała przyjmująca wartości (0,25- 0,9)
du	gradient prędkości	T_f	temperatura płynięcia
dx	wysokość szczeliny	DSC	różnicowa kalorymetria skaningowa
m	współczynnik konsystencji	L	długość ślimaka ekstrudera
n_r	wykładnik płynięcia	L/D_0	stosunek długości do średnicy ślimaka ekstrudera
τ_0	granica płynięcia	D_0	wewnętrzna średnica ślimaka ekstrudera
μ_0	współczynnik proporcjonalności – lepkość plastyczna	D_1	zewnętrzna średnica ślimaka
η	lepkość	D	średnica cylindra ekstrudera
v	lepkość kinematyczna	SSE	wytłaczarka jednoślindakowa
ρ	gęstość cieczy	TSE	wytłaczarka dwuślindakowa
A	stała	RT	czas przebywania
E	energia aktywacji płynięcia	c	stężenie znacznika (intensywność barwy) w czasie
R	uniwersalna stała gazowa $R=8,3144$	Δt	różnica czasu między końcem a początkiem procesu śledzenia zmian stężenia znacznika podczas procesu HME
MW	masa cząsteczkowa	SMEC	specyficzne zużycie energii
PDI	polidispersja		
De	liczba Debory		
λ	czas charakterystyczny materiału – czas relaksacji		

O	obciążenie silnika	R ²	współczynnik korelacji danych pomiarowych z dopasowanym modelem
P	moc silnika	BRT	temperatura zeszklenia przed badaniem reologicznym
m	wydajność	ART	temperatura zeszklenia po badaniu reologicznym
n _{max}	maksymalna szybkość obrotów ślimaka	QbD	jakość przez projektowanie
HPH	homogenizacja wysokociśnieniowa	QTTP	profil jakościowy produktu
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków	CQAs	krytyczne atrybuty jakości produktu
FTIR	spektroskopia w podczerwieni transformacją Fouriera	CMAAs	krytyczne atrybuty jakości materiałów wyjściowych
ATR	spektroskopia osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni	CPPs	krytyczne parametry procesowe
XRPD	dyfraktometria proszkowa	FR	szybkość podawania materiału
OR	metoda odparowania rozpuszczalnika	<i>n</i>	szybkość obrotowa ślimaków
PP	metoda prasowania płytowego	M _t	moment obrotowy ślimaków
PTFE	politetrafluoroetylen	\bar{t}	czas przebywania
IBU	substancja czynna- ibuprofen	T _s	temperatura stopu
NAP	substancja czynna -naproksen	Tr	ekstrudat transparenty
Dic-Na	substancja czynna - diklofenak sodu	T _{HME}	temperatura procesu wytłaczania/ekstruzji
E-EPO	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Eudragit EPO	NJ	ekstrudat niejednorodny z separacją faz
E-RLPO	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Eudragit RLPO	K	krystaliczna postać
E-RSPO	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Eudragit RSPO	A	amorficzna postać
E-L100	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Eudragit L100	A z K-COM	postać amorficzna z częścią krystaliczną pochodzącą od Compritol 888ATO
E-100-55	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Eudragit L100-55	I kś	konfiguracja ślimaków bez stref mieszania
K-VA64	nośnik polimerowy o nazwie handlowej Kollidon VA64	II kś	konfiguracja ślimaków z 1 strefą mieszania
COM	behenian glicerolu o nazwie handlowej Compritol 888ATO	III kś	konfiguracja ślimaków z 2 strefami mieszania
EtOH	alkohol etylowy	n ₁₁	szybkość obrotowa ślimaków ekstrudera Pharma 11
RM	stała pozostałość po procesie rozkładu	n ₁₆	szybkość obrotowa ślimaków ekstrudera Pharma 16
A _w	aktywność wody	D ₁₁	średnica cylindra ekstrudera Pharma 11
ERH	równowagowa wilgotność względna	D ₁₆	średnica cylindra ekstrudera Pharma 16
V ₀	objętość początkowa	FR ₁₁	szybkość podawania ekstrudera Pharma 11
V _i	objętość po uderzeniach	FR ₁₆	szybkość podawania ekstrudera Pharma 16
ρ _L	gęstość nasypowa	\bar{t}_{11}	czas przebywania w ekstruderze Pharma 11
ρ _U	gęstość po ubiciu	\bar{t}_{16}	czas przebywania w ekstruderze Pharma 16
I _H	współczynnik Hausnera	SMEC ₁₁	specyficzne zużycie energii dla ekstrudera Pharma 11
I _C	indeks Carra	SMEC ₁₆	specyficzne zużycie energii dla ekstrudera Pharma 16
α _z	kąt usypu	M0	stabilność w punkcie początkowym
δ	współczynnik tłumienia	D28	stabilność po 28 dniach (1 miesiącu) przechowywania
FP XI	Farmakopea Polska wydanie XI	M3	stabilność po 3 miesiącach przechowywania
DTG	pochodna krzywej termograwimetrycznej	RH	wilgotność względna
TG	krzywa termograwimetryczna	FR ₁₆	szybkość podawania ekstrudera Pharma 16
RM	stała pozostałość	\bar{t}_{11}	czas przebywania w ekstruderze Pharma 11
FM	mieszanina fizyczna	\bar{t}_{16}	czas przebywania w ekstruderze Pharma 16
v _{c=0}	pasma absorpcji grupy karbonylowej	RH	wilgotność względna
v _{OH}	pasma absorpcji grupy hydroksylowej		
ΔT _P	okno przetwórcze		
T _D	dolna granica okna przetwórczego		
T _G	górna granica okna przetwórczego		

I. WPROWADZENIE

Tematyka rozprawy jest ściśle związana z niezwykle ciekawym i bardzo aktualnym kierunkiem badań dotyczącym szeroko pojętej, interdyscyplinarnej dziedziny wiedzy, do której zalicza się inżynierię farmaceutyczną. Dynamicznie rozwijające się nowe technologie w przemyśle farmaceutycznym dzięki zastosowaniu nośników polimerowych, kładą nacisk na otrzymywanie produktów o konkretnych właściwościach. Szczególne znaczenia nabiera wytwarzanie leków na bazie polimerów metodą wytłaczania (ekstruzji na gorąco, z ang. *hot melt extrusion*, HME). Metoda ta, szeroko rozpowszechniona zarówno w przemyśle spożywczym, jak i przemyśle tworzyw sztucznych, została na nowo odkryta w latach 70 XX w. w przemyśle farmaceutycznym. Przejawia się to m.in. w coraz liczniej pojawiających się doniesieniach literaturowych na temat wykorzystania metody HME jako alternatywnej metody otrzymywania stałych postaci leku, jak również wdrażaniem tej metody jako metody produkcyjnej w koncernach farmaceutycznych.

Badania układów substancja aktywna farmaceutycznie (z ang. *active pharmaceutical ingredient*, API) / nośnik polimerowy są podstawowym etapem w opracowywaniu formułacji dostarczania leków. Dlatego w pracy podjęto badania wytworzenia amorficznych stałych dyspersji polimer/lek przeciwbólowy metodą HME, jak również badania uwalniania API z przygotowanych tabletek. Wybór niesteroidowych leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych był podyktowany z jednej strony dużym zapotrzebowaniem rynku na tego typu preparaty. Na rynku farmaceutyków obserwuje się bowiem rosnące zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, przy równoczesnym rozwoju nietolerancji i/lub pojawianiu się efektów ubocznych u stosujących je pacjentów. Stąd poszukiwanie nowych rozwiązań, które pozwolą zapobiec negatywnym skutkom stosowania takich leków. Z drugiej strony bezpieczeństwem pracy z substancją aktywną.

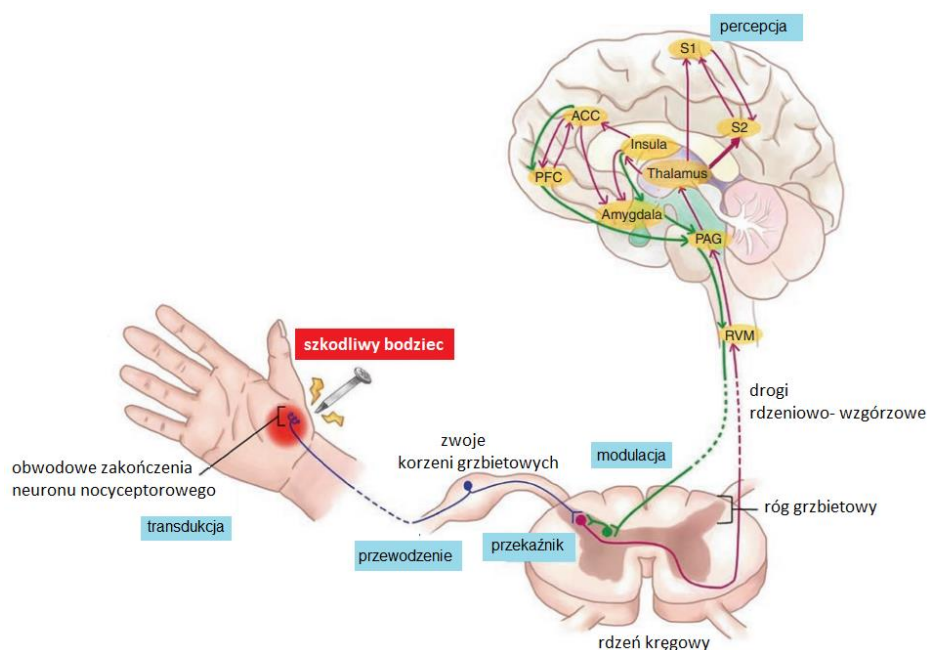
Prowadzone badania zmierzały do modyfikacji postaci dawkowania aktywnych substancji farmaceutycznych stosowanych przeciwbólowo oraz przeciwzapalnie w celu zapewnienia skutecznej terapii. W tym zakresie istotny staje się zarówno wybór tych substancji oraz nośników polimerowych jak i dostosowanie parametrów technologicznych procesu HME. Założenia te mają służyć przede wszystkim poprawie dostępności API oraz przybliżeniu charakteru samego procesu HME w przemyśle farmaceutycznym.

II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

1. Powstawanie bólu

Terapia bólu jest jedną z najczęściej stosowanych terapii we współczesnej medycynie. Ze względu na subiektywne odczucia pacjentów dotyczące jego intensywności oraz ze względu na zmienność wrażliwości pacjenta na ból, zagadnienia związane z ukojeniem tego odczucia są trudne do oceny.

Ból, zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Bólem (z ang. *International Association for the Study of Pain, IASP*), jest doznaniem czuciowym i emocjonalnym towarzyszącym potencjalnemu lub rzeczywistemu uszkodzeniu tkanek lub opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. Powstaje na skutek podrażnienia receptorów czuciowych, które przekazują przez impulsy bólowe sygnał do mózgu [1]. Mechanizm powstawania odczucia bólowego (nocycepcji) składa się z czterech kluczowych etapów: transdukcji (przetworzenie bodźca bólowego na impuls elektryczny), transmisji (przewodzenie impulsów), modulacji (dodawanie bodźców) oraz percepcji (świadomość bólu) (rys. 2.1.1) [2,3].



Rys. 2.1.1. Drogi przewodzenia bólu [3].

Początkowym elementem budującym układ nocycyptywny jest nocycceptor, czyli bodziec bólowy [3]. Pierwotny czynnik szkodliwy pobudza bezpośrednio receptor lub reakcję komórkowo-tkankową, w wyniku której uwalniają się właściwe czynniki szkodliwe, takie jak: aminokwasy pobudzające, substancja P, kinina, prostaglandyna lub serotonina. Substancje te

razem z innymi przekaźnikami pełnią rolę pobudzającą nocycceptory, a następnie przekształcony sygnał elektryczny trafia do rdzenia kręgowego i pnia mózgu bezmielinowymi oraz mielinowymi włóknami nerwowymi. Końcowym etapem nocyccepcji jest uwalnianie się w zakończeniach presynaptycznych w mózgowiu substancji przekaźnikowych, które pozwalają na wytworzenie postsynaptycznego potencjału hamującego lub pobudzającego. Taki potencjał pobudzający generuje impulsy, a hamujący zmniejsza pobudliwość w neuronach. Impuls bólu w taki sposób dociera do kory mózgowej i powstaje samo odczucie bólu [3,4]. Jeżeli dojdzie do uszkodzenia komórek ciała, to komórki te uwalniają kwas arachidonowy na skutek działania enzymu fosfolipazy. Następnie łączy się z centrum aktywnym enzymu cyklooksygenazy (COX-1 oraz COX-2; to enzymy odpowiedzialne za produkcję kluczowych elementów w kaskadzie zapalnej) tworząc cykliczne nadtlutki ulegające dalszym przemianom, które prowadzą do powstania prostaglandyn. Prostaglandyny powstałe na skutek przemian z udziałem cyklooksygenaz są konwertowane w wiele innych związków chemicznych, potęgujących stan zapalny, gorączkę lub powodujących obniżenie poziomu bólu progowego [1]. W organizmie człowieka zidentyfikowano trzy izoformy cyklooksygenazy: COX-1 jest formą konstytutywną, obecną w większości komórek, COX-2 jest indukowaną formą enzymu, której zwiększoną ekspresję powodują czynniki zapalne oraz stres (powstawanie gorączki, bólu, a także chorób nowotworowych), COX-3 jest obecna w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w ścianie aorty, ale jest najmniej poznana izoformą tego enzymu [1,4].

Rozróżnia się różne rodzaje bólu, gdzie samo podrażnienie nocycceptora skutkuje wystąpieniem tzw. bólu receptorowego. Ze względu na mechanizm powstawania bólu wyróżnia się również ból neuropatyczny, który jest wynikiem uszkodzenia struktur układu nerwowego oraz ból, który może pojawić się przy braku uszkodzenia tkanek, tj. ból psychogeny [4]. Ze względu na różne patomechanizmy bólu obarczone kryterium czasowym wyróżnia się ból ostry oraz przewlekły [5]. W większości przypadków prawidłowe leczenie przeciwbólowe oraz naturalne zdrowienie tkanek sprawiają, że ostry ból ustępuje po kilku dniach. Natomiast w przypadku braku podjęcia leczenia lub braku jego skuteczności utrzymujący się ból powoduje zwiększające się zmiany patofizjologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przez co długotrwale utrzymująca się ostra forma bólu może doprowadzić do przewlekłego zespołu bólowego [4]. Ból przewlekły utrzymuje się pomimo wygojenia tkanek lub jest bólem trwającym przez ponad 3 miesiące [6].

Najczęściej występującym bólem jest ból receptorowy, który jest przyczyną powszechnego sięgania po leki przeciwbólowe dostępne bez recepty. Pierwotnych czynników

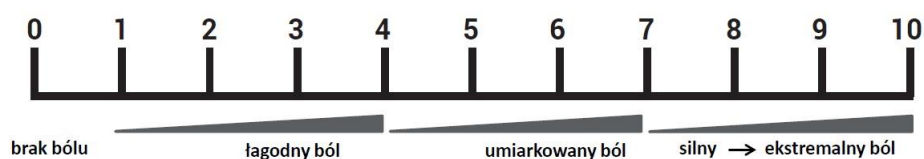
szkodliwych powodujących powstanie tego rodzaju bólu jest bardzo wiele. Wśród nich można wyróżnić czynniki zewnętrzne, takie jak bodźce mechaniczne, chemiczne lub termiczne oraz czynniki wewnętrzne, które wynikają z procesu zapalnego lub nowotworowego [3,7].

2. Farmakologiczne zwalczanie bólu

2.1. Ocena bólu i leczenie

Skuteczną terapię dolegliwości bólowych można zapewnić jedynie dzięki zastosowaniu kluczowego elementu, jakim jest ocena kliniczna bólu. W jej ramach określa się promieniowanie i lokalizację bólu, jakość oraz intensywność bólu, a także skuteczność i tolerancję dotychczas stosowanego leczenia. Dodatkowo istotnym elementem oceny bólu jest aspekt psychiczny, a podstawowe badanie wykonane przez neurologa pozwala określić, czy bólowi towarzyszą zaburzenia czucia [8].

Obecnie najczęściej stosowaną metodą zalecaną jako narzędzie do oceny natężenia bólu jest skala numeryczna NRS (z ang. *numerical rating scale*) pokazana na rysunku 2.2.1. W przedstawionej skali 0 oznacza, że nie wykryto bólu, natomiast 10 najsilniejszą jego formę.

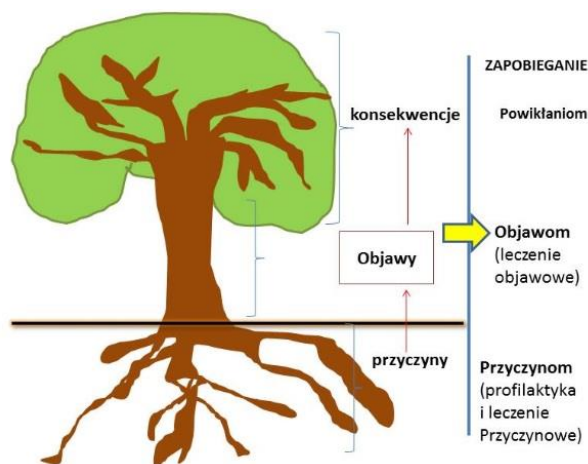


Rys. 2.2.1. Skala numeryczna NRS służąca do oceny intensywności bólu [8].

Badanie natężenia bólu jest przeprowadzane w celu dobrania właściwego postępowania terapeutycznego, które pomoże pacjentowi radzić sobie z bólem oraz określić skuteczność prowadzonego już leczenia przeciwbólowego [9]. Do oceny uciążliwości bólowych o charakterze przewlekłym służą również narzędzia, w których prowadzona jest ocena jakościowa doznań [10].

Leczenie bólu może odbywać się przyczynowo lub objawowo (rys. 2.2.2). Leczenie przyczynowe z założenia jest leczeniem idealnym, ponieważ w teorii polega na usunięciu lub unieczynnieniu pierwotnego czynnika szkodliwego. Jednakże w praktyce nie zawsze jest to możliwe. Zapobieganie wytworzeniu lub unieszkodliwienie już powstałego noksy (właściwego czynnika szkodliwego) jest równie trudnym zadaniem. Z tych powodów leczenie objawowe nocyceptywnego bólu ma bardzo ważne znaczenie [3]. W sytuacjach, gdy dotychczasowe rozpoznanie nie umożliwiło skutecznego leczenia pacjenta należy rozważyć,

czy została postawiona zła diagnoza, czy pacjent cierpi na chorobę, na którą brak jest lekarstwa, lub czy zastosowano niewłaściwe leczenie [11].



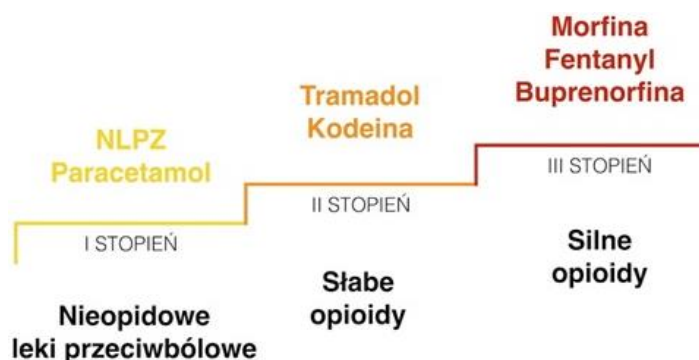
Rys. 2.2.2. Zdefiniowanie problemu medycznego a możliwości leczenia [11].

2.2. Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne

Leki przeciwbólowe są substancjami chemicznymi powodującymi analgezję, czyli zahamowanie wrażliwości komórek czuciowych kory mózgu - zniesienie uczucia bólu. Dlatego w zależności od miejsca wystąpienia bólu stosuje się leki przeciwbólowe działające ośrodkowo lub obwodowo, tzw. znieczulające miejscowo [4,5]. Spośród leków przeciwbólowych działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, ale różniących się mechanizmem działania oraz właściwościami farmakologicznymi, wyróżnia się [1]:

- a) **opiodowe** leki przeciwbólowe (tzw. opioidy),
- b) **nieopiodowe** leki przeciwbólowe.

Podział leków przeciwbólowych oraz innych farmaceutyków uśmierzających ból zgodnie z ich siłą przeciwbólową w oparciu o poziom bólu odczuwanego przez pacjenta przedstawia drabina analgetyczna zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (z ang. *World Health Organization*, WHO) pokazana na rysunku 2.2.3.



Rys. 2.2.3. Drabina analgetyczna WHO wskazująca kolejność podawania leków w przypadku wystąpienia bólu [1].

Wyróżnia ona trzy stopnie leczenia, związane z podawaniem coraz silniejszych leków przeciwbólowych, w zależności od siły odczuwania bólu. Pierwszy stopień obejmuje leczenie bólu o stopniu nasilenia w skali numerycznej (NRS) 1 – 4. Dla takiego bólu zaleca się stosowanie analgetyków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz paracetamolu i metamizolu. Drugi stopień drabiny analgetycznej przewiduje leczenie bólu o intensywności w skali NRS > 4 – 6, zatem jest przejściem na wyższy stopień drabiny ze względu na nieskuteczne leczenie lekami z pierwszego stopnia lub narastającą intensywność odczuwania bólu. Stosuje się wówczas słabe leki opioidowe, jak kodeina, dihydrokodeina czy tramadol. W momencie przekroczenia nasilenia bólu powyżej 6 w skali NRS stosuje się leki z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, czyli silne leki opioidowe, do których zalicza się: morfinę, fentanyl, hydromorfon, buprenorfinę, oksykodon, i metadon. Umożliwiają one dalsze leczenie [9,12].

2.3. Opioidowe leki przeciwbólowe

Leki opioidowe zapobiegają bólowi dzięki interakcji z receptorami opioidowymi takimi jak: receptory μ_1 oraz μ_2 , na które działa endorfina, receptory kappa (κ), które są odpowiedzialne za dobre samopoczucie oraz stan funkcjonalny przewodu pokarmowego, receptory delta (δ), odpowiedzialne głównie za analgezyę. Działanie opioidów, ze względu na lokalizację receptorów, odbywa się na poziomie rdzenia kręgowego w obrębie rogów tylnych, gdzie receptory opioidowe znajdują się zarówno w błonie pre- jak i postsynaptycznej, na poziomie ponadrdzeniowym (poprzez aktywowanie układów zstępujących hamowania bólu) oraz obwodowo – w tkankach zmienionych zapalnie [13]. Leki te wykazują silne działanie przeciwbólowe i ogólnie depresyjne na OUN, a w większych dawkach działają narkotycznie, tj. powodują tolerancję i lekozależność leczonego organizmu. Z tego powodu zazwyczaj stosowane są doraźnie, lub gdy leczenie grupą leków z pierwszego szczebla drabiny analgetycznej jest bezskuteczne [14]. Zarówno właściwości fizykochemiczne (wielkość, lipofilowość), jak i sam wybór drogi podania leku, warunkują mechanizm działania opioidu [15]. Dlatego leki należące do tej grupy możemy podzielić na:

- a) agonistów – leki hamujące wrażenie bólu poprzez połączenie się z receptorem opiatowym i jego aktywacją w celu wywołania maksymalnej odpowiedzi, np. morfina, fentanyl, kodeina,
- b) agonistów częściowych – leki, które wiążą się z receptorem dając słabszą odpowiedź niż agonista, mogą wypierać agonistę połączonego z receptorem, np. buprenorfina,

- c) antagonistów – leki, które wiążą się z receptorem, ale go nie aktywują. Odwracają działanie agonisty, wypierając go z receptora, np. nalokson,
- d) agonistów-antagonistów – leki, które działają na różne grupy receptorów opioidowych i są zdolne jednocześnie do ich hamowania oraz aktywacji, np. pentazocyna, meptazynol [1,3].

Stosowane w medycynie opioidy pod względem chemicznym są pochodnymi: fenantrenu, piperydyny, heptanonu, benzomorfanu, fentanylu [13,15].

2.4. Nieopiodowe leki przeciwbólne (NLPB)

Nieopiodowe leki przeciwbólne (NLPB), do których zalicza się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), wykazują znacznie słabsze działanie przeciwbólne w stosunku do opioidowych leków przeciwbólowych, natomiast są bezpieczniejsze, ponieważ ich stosowanie nie prowadzi do uzależnienia. Wykazują również działanie przeciwzapalne oraz przeciwgorączkowe, których mechanizmy działania zestawiono w tabeli 2.2.1 [15]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz paracetamol są najczęściej stosowaną grupą leków na świecie, także z uwagi na ich popularność, jako leków dostępnych bez recepty tzw. OTC (z ang. *over the counter*). Nieopiodowe leki przeciwbólne są wykorzystywane w leczeniu wielu dolegliwości takich jak bóle: głowy, migrenowe, stawowe, mięśniowe, nerwobóle [16]. Stanowią niejednorodną grupę leków, pod względem budowy chemicznej, jak i efektów działania. Pod względem chemicznym słabe analgetyki są pochodnymi: aniliny, kwasu α -metyloarylooctowego, pirazolonu oraz kwasu salicylowego [1,17].

Tabela 2.2.1. Mechanizm działania NLPB [9].

NLPZ	PARACETAMOL	METAMIZOL
<ul style="list-style-type: none">• hamują syntezę prostaglandyn poprzez zahamowanie aktywności 2 izoform cyklooksygenazy COX-1 oraz COX-2• hamują indukowalną syntazę NO oraz czynnik jądrowy κB• nasilają syntezę lipoksyny A• działają przeciwbólowo i przeciwzapalnie	<ul style="list-style-type: none">• hamuje aktywność COX-3 w ośrodkowym układzie nerwowym• nie działa przeciwzapalnie• aktywuje serotonergiczne zstępujące szlaki antynocycetywne,• hamuje neuronalną indukowalną syntazę NO	<ul style="list-style-type: none">• hamuje aktywność COX-2 oraz COX-3, głównie w strukturach układu nerwowego• nie działa przeciwzapalnie• działanie przeciwbólne leku może być realizowane poprzez interakcję z układem opioideergicznym, poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny w strukturach OUN• działa rozkurczowo na mięśniówkę gładką

2.4.1. Paracetamol

Pochodne p-aminofenolu (anilina i fenacetyna) były pierwszymi syntetycznymi lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi, jednakże okazały się toksyczne. Stosowaną obecnie substancją aktywną z tej grupy leków jest paracetamol (N-acetylo-p-aminofenon) [11]. Wykazuje on działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, natomiast prawie całkowicie pozbawiony jest komponentów przeciwzapalnych [17]. W nieznacznym stopniu powoduje działanie antyagregacyjne i nie wpływa na błonę śluzową żołądka, jednakże silnie uszkadza nerki [15]. Jego maksymalne stężenie we krwi następuje po 0,5 – 2 h po podaniu, a działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe utrzymuje się do 3 – 4 h. Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu opiera się na hamowaniu syntezy prostaglandyn w podwzgórzu oraz nasileniu oddawania ciepła poprzez wpływ na ośrodek termoregulacji [11,18]. Paracetamol wykazuje działanie ośrodkowe i przenika przez barierę krew – mózg wpływając na aktywność enzymu cyklooksygenazy 3 (COX-3). Istnieją hipotezy mówiące o wpływie paracetamolu również na receptory opioidowe. Jest on głównym lekiem stosowanym w walce z bólem przebijającym (bólem napadowym, ostrym, gwałtownie narastającym, dość szybko przemijającym) [19].

2.4.2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są grupą leków wykazujących właściwości przeciwgorączkowe, przeciwzapalne oraz przeciwbólowe [20]. Posiadając tak szerokie spectrum działania stały się najczęściej stosowanymi lekami. Kwas salicylowy był pierwszym lekiem z rodziny NLPZ otrzymanym syntetycznie przez niemieckiego chemika Hermanna Kolbe w 1859 roku. Przełomem jednak okazało się otrzymanie oczyszczonej formy tego leku w 1987 r. przez zespół Felixa Hoffmana. Otrzymanie leku pozbawionego niepożądanych działań stało się bodźcem do szukania innych form pozwalających na lepsze rezultaty terapeutyczne [21]. Obecnie dostępny jest szereg leków z grupy NLPZ (tabela 2.2.2) i pomimo różnorodności pod względem chemicznym (tabela 2.2.3) w zakresie porównywalnych dawek charakteryzują się podobnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Różnią się następującymi cechami [17,22]:

- zróżnicowanym wpływem na poszczególne izoformy cyklooksygenazy,
- pozacyklooksygenazowymi mechanizmami działania,
- parametrami farmakokinetycznymi (dystrybucją leku do miejsca zapalenia oraz okresem półtrwania),
- ryzykiem wystąpienia oraz profilem działań niepożądanych,

- przeciwwskazaniami i ograniczeniami w stosowaniu.

Tabela 2.2.2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne dostępne w Polsce.

Nazwa międzynarodowa	Czas działania, h	Stosowane dawki
Acemetacyna	7-10	60-180 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg; leku w dawkach >180 mg/24 h nie należy podawać dłużej niż 1 tydzień
Celekoksyb	11-12	maksymalna dawka dobową to 400 mg podawana w 1-2 dawkach podzielonych
Deksibuprofen	2-4	600-1200 mg w 3-4 dawkach podzielonych
Deksketoprofen	4-6	doustnie do 75 mg/24 h w 2-4 dawkach podzielonych 30 minut przed jedzeniem, pozajelitowo do 150 mg w 2-3 dawkach podzielonych
Diklofenak	4-6	50-200 mg w 2-3 dawkach podzielonych, domięśniowo 75-150 mg/24 h
Ibuprofen	ok. 4	600-2400 mg/24 h w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 h
Indometacyna	4-11	50-100 mg/24 h w 2-3 dawkach podzielonych
Ketoprofen	6-8	doustnie do 300 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych, dożylnie i domięśniowo do 200 mg/24 h
Kwas acetylosalicylowy	3-4	maksymalna dawka dobową wynosi 4 g w 4-6 dawkach podzielonych
Kwas mefenamowy	do 6	750-1500 mg w 3-4 dawkach podzielonych; nie stosować dłużej niż 7 dni
Lornoksykam	3-5	w pierwszej dobie do 24 mg/24 h, następnie 8-16 mg w 1-2 dawkach podzielonych
Meloksykam	do 20	7,5-15 mg/24 h w 1-2 dawkach podzielonych
Nabumeton	12-36	1000-1500 mg/24 h w 1-2 dawkach podzielonych
Naprosken	15-30	500-1000 mg/24 h w 2-4 dawkach podzielonych
Nimeszulid	do 10	200 mg/24 h w dawkach podzielonych; nie stosować dłużej niż 14 dni
Pirkoksykam	do 50	10-20mg/24h w 1 dawce

Tabela 2.2.3. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na budowę chemiczną [23].

SALICYLANY	POCHODNE KWASU INDOLOOCTOWEGO	POCHODNE KWASU FENYLOOCTOWEGO	POCHODNE KWASU FENYLO- PROPIONOWEGO	POCHODNE KWASU FENAMOWEGO	POCHODNE KWAŚÓW ENOLOWYCH
Kwas acetylosalicylowy Salicylamid	Indometacyna Acemetacyna Tolmetyna	Aceklofenak Diklofenak Fenklofenak	Ibuprofen Naprosken Fenbufen Fenoprofen Ketoprofen	Kwas mefenamowy Kwas meklofenamowy	Oksykamy (piroksykam, izoksykam, tenoksykam) Pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon)

Główny mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn przez blokowanie aktywności izoform enzymu cyklooksygenazy COX-1 i COX-2. Większość NLPZ hamuje obie formy enzymu COX [24].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą, oprócz antybiotyków, do grupy najczęściej stosowanych medykamentów. Dowodem ich popularności są podawane w bilionach liczby sprzedawanych i przepisywanych tabletek. Każdego roku w USA sprzedaje się ok. 30 bln tabletek NLPZ, a ok. 70 bln jest przepisywanych przez lekarzy [4]. W Polsce w 2021 r. sprzedano przeszło 50 mln opakowań NLPZ. Najchętniej kupowaną marką handlową jest Ibuprom, na drugim miejscu znalazł się Apap. Największy popyt rejestrowany jest w zimie podczas sezonu przeziębień i grypy. Szczególny przypadek wystąpił w marcu 2020, tj. w pierwszym miesiącu pandemii COVID-19. Polacy kupili wówczas ponad 9 mln opakowań leków z analizowanej grupy. W porównaniu ze szczytową sprzedażą tego typu leków w 2019 roku (styczeń), sprzedaż ta wzrosła o 50%. Ostatecznie, w roku pandemicznym 2020, leków przeciwbólowych sprzedano łącznie 10% więcej [25]. Ogromna popularność NLPZ może świadczyć o ich skuteczności, ale jednocześnie może być dowodem potęgi i wpływu reklam opłacanych przez koncerny farmaceutyczne. Czarną, i raczej nienagłaśnianą przez firmy farmaceutyczne, stroną stosowania NLPZ jest rocznie 100 tys. hospitalizacji w USA związanych z występowaniem powikłań spowodowanych stosowaniem NLPZ [26]. W większości są to krwawienia z przewodu pokarmowego i objawy pogorszenia czynności nerek. Dotyczy to głównie osób po 65. roku życia przewlekle przyjmujących NLPZ [27]. Wykazano, spadek ryzyka zachorowania na zawał mięśnia sercowego dzięki stosowaniu NLPZ w przypadku stosowania diklofenaku oraz ibuprofenu [28].

3. Polimery w farmacji

Zgodnie z definicją IUPAC opublikowanej w Złotej Księdze (z ang. *Golden Book*) [29] makrocząsteczka to: „Cząsteczka o dużej względnej masie cząsteczkowej, której struktura zasadniczo składa się z wielokrotnych powtórzeń jednostek wywodzących się, faktycznie lub koncepcyjnie, z cząsteczek o małej względnej masie cząsteczkowej.” Substraty stosowane do syntezy polimerów, nazwano monomerami [30]. Natomiast makrocząsteczki składają się z wielokrotnie powtarzających się jednostek zwanych merami. Stąd też nazwa tych związków, polimery, pochodząca od greckich słów: *poli* (wiele) i *meros* (część).

Polimery znajdują szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach życia oraz gałęziach przemysłu, a zakres ich stosowalności cały czas się powiększa dzięki dynamicznemu rozwojowi wiedzy o polimerach [31]. Są one głównymi składnikami tworzyw sztucznych, z

których wytwarza się tworzywa konstrukcyjne, farby, kleje, lakiery, aparaty, części maszyn, elementy w przemyśle samochodowym, materiały izolacyjne, budowlane, elektroniczne, do użytku medycznego, farmaceutyczne a także przedmioty codziennego użytku [30].

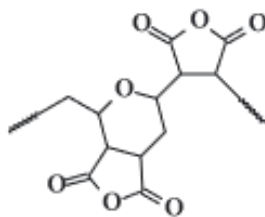
W farmacji polimery znajdują szerokie zastosowanie, począwszy od polimerów farmakologicznych, a kończąc na materiałach opakowaniowych substancji leczniczych. W ostatnich latach kierunki badań naukowców koncentrują się na polimerach biomedycznych, zwłaszcza na stosowanych w systemach dostarczania leków oraz systemach terapeutycznych. Najnowsze badania dotyczą modyfikacji leków poprzez ich inkorporowanie w nośnikach polimerowych lub systemach terapeutycznych, które są opracowywane tak, aby dostarczone były do wybranych tkanek i komórek w miejscach ciała ludzkiego i charakteryzowały się zaprogramowaną farmakodynamiką. Na szczególną uwagę zasługuje zainteresowanie chemią biokompatybilnych i biodegradowalnych polimerów, które wprowadzone do organizmu razem z API ulegają rozpadowi i są usuwane całkowicie z organizmu nie wykazując toksyczności [32]. Biobezpieczeństwo oraz zgodność biologiczna są ważnymi aspektami niezbędnymi do zastosowania polimerów w preparatach farmaceutycznych [31].

Rozwój technologiczny ukierunkowany na zwiększenie skuteczności leczenia farmakologicznego wpływa korzystnie na poprawę zdrowia ludzkiego, zwiększenie efektywności terapeutycznej podawanych leków, polepszenie komfortu pacjenta oraz zminimalizowanie efektów ubocznych stosowanych API [33].

Polimery są stosowane w farmacji jako substancje farmakologiczne, środki krwiozastępcze, systemy dostarczania leków, systemy terapeutyczne, a także wykorzystywane w syntezie proleków oraz w technologii preparatów leków o przedłużonym uwalnianiu [34].

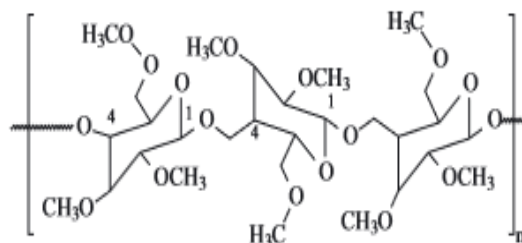
3.1. Polimery o działaniu farmakologicznym i środki krwiozastępcze

Jedną z najciekawszych grup polimerów stosowanych w farmacji, które wywierają efekt farmakologiczny, są kopolimery eteru winylowego i bezwodnika maleinowego (rys. 2.3.1).



Rys. 2.3.1. Frgament łańcucha kopolimeru eteru winylowego i bezwodnika maleinowego [32].

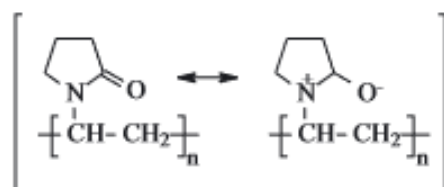
Ponadto polimery są często stosowane jako środki pęczniące, rozluźniające i poślizgowe. Przykładem jest metyloceluloza (MC, rys. 2.3.2) przyjmowana doustnie, która nie wchłania się z przewodu pokarmowego, ale pęczniąc zatrzymuje wodę, co w konsekwencji powoduje rozluźnienie masy kałowej [34].



Rys. 2.3.2. Wzór strukturalny metylocelulozy, MC [32].

Kwas alginowy, liniowy polimer kwasów uronowych (kwasu D-mannurowego związanego β -1,4 i kwasu L-guluronowego związanego glikozydowo α -1,4, który jest otrzymywany z glonów morskich z gatunku *La-minaria*, wchodzi w skład preparatów o działaniu neutralizującym kwas solny [35].

Poli(N-winylopirolidon) (PVP, rys. 2.3.3.) jest stosowany jako lek przeciwbiegunkowy ze względu na amfoteryczne właściwości, które normalizują pH w żołądku i jelitach adsorbując kwasy i zasady powstające w wyniku fermentacji lub gnicia. Jednocześnie PVP był pierwszym syntetycznym polimerem zastosowanym jako środek zastępczy krwi [36]. Roztwory tego związku wielkocząsteczkowego wykorzystywano w leczeniu wstrząsów anafilaktycznych przy ciężkich oparzeniach [34].



Rys. 2.3.3. Wzór strukturalny poli(N-winylopirolidonu) [32].

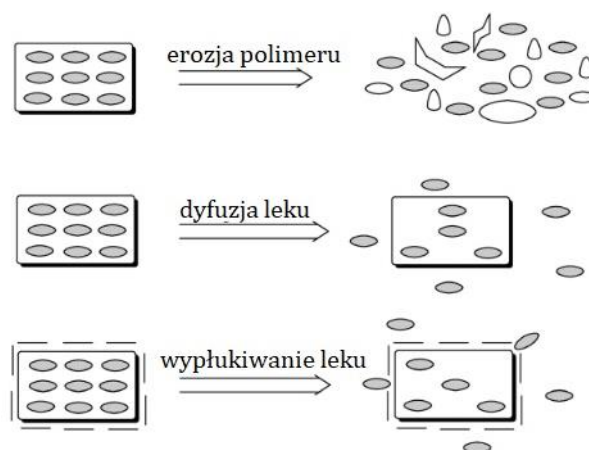
Bardzo ważną grupą polimerów biomedycznych są makrocząsteczkowe substytuty krwi, które odpowiadają za utrzymywanie jej odpowiedniego ciśnienia osmotycznego i lepkości. Zwykle są stosowane przy wstrząsach anafilaktycznych, przy niewydolności serca, oparzeń, biegunek, powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz upośledzeń mikrokrążenia [34].

Często stosowanymi polimerami krwiozastępczymi są polisacharydy (dekstran), zmodyfikowane produkty skrobi oraz produkty modyfikacji żelatyny (poligelina, płynna żelatyna) [34].

3.3. Polimery w technologii postaci leku o przedłużonym uwalnianiu

Polimery znalazły również zastosowanie do produkcji leków o przedłużonym uwalnianiu. Modyfikację uwalniania API z leku uzyskuje się poprzez stosowanie substancji pomocniczych oraz odpowiednich rozwiązań technologicznych. Kontrolowany pod względem uwalniania lek dostarcza określoną ilość API, w określonym czasie, osiągając stałe stężenie w organizmie pacjenta bez konieczności wielokrotnego przyjmowania jego dawek. Pozwala to osiągnąć efekt terapeutyczny przy jednoczesnym zmniejszeniu całkowitej dawki dobowej leku, co jest niemożliwe do uzyskania podczas stosowania leków konwencjonalnych. Znajdują one zastosowanie w leczeniu chorób serca, naczyń wieńcowych, przewodu pokarmowego, psychicznych i cukrzycy, gdzie istotne jest zminimalizowanie efektów ubocznych stosowanych leków [36]. Zamierzony efekt spowolnionego wchłaniania API na skutek przedłużonego jej uwalniania uzyskuje się dzięki zastosowaniu metod powlekania, inkorporowania, kompleksowania lub wiązania na jonitach [37].

Zastosowanie znajdują tu polimery naturalne i ich modyfikowane pochodne, np. skrobia, celuloza, chitozan, oraz polimery syntetyczne, np. poli(kwas akrylowy) (PAA), poliakrylany, PEG, poliuretany, polipropylen (PP), PE, PVC, poli(alkohol winylowy) (PVA), poli(octan winylu) (PVAc), polisiloksany. Uwalnianie API może zachodzić na drodze: erozji warstwy polimerowej, dyfuzji przez otoczkę polimerową lub wypłukiwania API poza otoczkę polimerową (rys. 2.3.4). Zatem, w celu osiągnięcia oczekiwanej szybkości uwalniania API cząstki mogą być powlekane naprzemiennie kilkoma warstwami polimeru [32].



Rys. 2.3.4. Metody kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej [34].

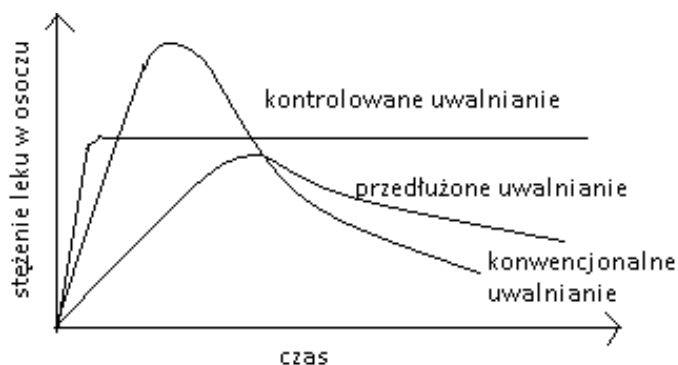
W procesie uwalniania API ze stałych postaci leku (tabletki, kapsułki), po podaniu doustnym lek rozpada się na fragmenty, w konsekwencji czego następuje uwalnianie i dyfuzja API do obszaru wchłaniania. Uwalnianie zależy od sposobu wytwarzania leku, ponieważ zastosowane substancje mogą wpływać na szybkość jego rozpadu i dyfuzję API w nośniku.

Leki o uwalnianiu niemodyfikowanym

Leki o uwalnianiu niemodyfikowanym (konwencjonalne) są to preparaty, w których substancje pomocnicze lub sposób ich wytwarzania nie wpływają znacząco na szybkość rozpuszczania, uwalniania i wchłaniania API. Po rozpadzie leku API zostaje uwolnione. Wytwarza się dzięki temu duża powierzchnia uwalniania, sprzyjająca rozpuszczaniu API. Obecność substancji pomocniczych nie wpływa na szybkość rozpuszczania API – oznacza to, że szybkość wchłaniania API jest podobna jak z postaci zawiesiny. Istotną cechą tabletki jest czas jej rozpadu w żołądku. Substancja API nie zostanie uwolniona w zadowalającym czasie z tabletki o długim czasie rozpadu (15 – 30 minut), ale można znacząco przyspieszyć ten proces stosując właściwe środki rozsadzające tabletkę, np. skrobię żelowaną. Rozpad stałej postaci leku (tabletki) na fragmenty wpływa na szybsze opuszczenie żołądka i dotarcie do jelit, w których zachodzi wchłanianie większości leków, po krótszym czasie [38].

Leki o modyfikowanym uwalnianiu

W tabletkach API jest związane przez nośnik polimerowy i/lub substancje pomocnicze, i dopiero po uwolnieniu z tabletki i rozpuszczeniu ulega wchłanianiu przez organizm. Zmieniając szybkość uwalniania API z tabletki wpływa się na szybkość jego wchłaniania, czyli na stężenie API we krwi, a w konsekwencji na czas jego działania. Takie postaci leku charakteryzują się uwalnianiem przedłużonym lub opóźnionym (rys. 2.3.5).



Rys. 2.3.5. Profile stężenia leku w osoczu w przypadku kontrolowanego, przedłużonego i konwencjonalnego uwalniania API [32].

Wyróżniamy następujące kombinacje modyfikacji: formy o bardzo szybkim uwalnianiu, postaci leku o przedłużonym uwalnianiu, postaci leku o szybkim i przedłużonym uwalnianiu, postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu [32,33,36].

W technologii leków o przedłużonym uwalnianiu substancjami powlekającymi najczęściej są MC, PVP i PVA, których rozpuszczalność jest zależna od pH środowiska oraz od wpływu enzymów. Uwalnianie API na drodze dyfuzji występuje w przypadku

zastosowania polimerów nierozpuszczalnych w wodzie, jak etyloceluloza (EC), nitroceluloza (NC), acetyloceluloza (CA), kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego, jako substancji powlekających, zwanych poroformami. Podczas przemieszczania się w przewodzie pokarmowym powleczonej tabletki, następuje wzrost przepuszczalności powłoki oraz otwiera się droga wypłukiwania API dzięki rozpuszczaniu lub pęcznieniu poroformów [36].

Metoda inkorporowania polega na zawieszeniu API w nośniku polimerowym, który jest funkcjonalny i opóźnia proces uwalniania. Nośniki polimerowe dzieli się na [32]:

- hydrofilowe, w tym: MC, karmelozę sodu, hypremelozę, polimery kwasu akrylowego (AA), alginiany, hydroksypropylometylocelulozę (HPMC), Eudragit E,
- lipofilowe, w tym: wosk pszczeli, wosk Carnauba, olbrot, mono-, di- i triglicerydy kwasu stearynowego, kwas stearynowy, kwas palmitynowy,
- nośniki nierozpuszczalne w przewodzie pokarmowym, w tym: PVC, PE, CA, poliamidy (PA), żywice silikonowe, polistyren, kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego oraz żywice silikonowe, Eudragit RL oraz RS.

W przypadku, gdy API jest zawieszony w nośniku hydrofilowym tabletki w kolejnych odcinkach przewodu pokarmowego pęcznieje tworząc hydrożel o dużej lepkości, co opóźnia uwalnianie API. Zastosowanie nośnika lipofilowego skutkuje uwalnianiem API stopniowo, w miarę enzymatycznego trawienia lub rozpuszczania nośnika w zależności od pH. Tabletki z nośnikami nierozpuszczalnymi w wodzie nie rozpadają się w przewodzie pokarmowym, lecz API jest stopniowo wypłukiwany z ich wnętrza poprzez kapilary wskutek dyfuzji [32].

Metoda kompleksowania polega na utworzeniu trudno rozpuszczalnego kompleksu API-polimer, np. digitoksyny z karboksymetylocelulozą lub dekstranem, chinidyny z kwasem poligalakturonowym lub psychedryny z taniną. Uzyskane kompleksy w kształcie granulek są umieszczane w kapsułkach lub w tabletkach. Uwalnianie w tym przypadku jest stopniowe, w miarę jak następuje rozkład kompleksu [38].

Metoda wiązania API na jonitach znajduje zastosowanie w przypadku substancji leczniczych charakteryzujących się kwasowością lub zasadowością, przy czym leki o charakterze zasadowym osadzane są na kationitach, a o charakterze kwasowym na anionitach (zgodnie z zasadą wymiany jonowej). Lek jest uwalniany w przewodzie pokarmowym w wyniku wymiany jonowej, a szybkość procesu zależy od rodzaju zastosowanego jonitu [32].

3.4. Polimery do produkcji kapsułek oraz mikrokapsułek

Związki wielkocząsteczkowe znajdują również zastosowanie do wytwarzania postaci leków takich jak kapsułki, mikrokapsułki, nanokapsułki i mikrosfery.

Kapsułki stanowią stałą postać leku przeznaczoną do podania doustnego, doodbytniczego lub pochwowego. Stosuje się je również jako formę opakowania dla substancji aktywnej i składają się one z otoczki wypełnionej API. Ze względu na rodzaj otoczki stosuje się kapsułki skrobiowe i żelatynowe. Dojelitowe kapsułki modyfikuje się poprzez utwardzanie żelatyny, wprowadzenie do żelatyny związków odpornych na działanie soku żołądkowego lub pokrycie kwasoodpornymi powłóczkami [32,38].

Mikrokapsułki sięgające rozmiarów od 5 do 1000 μm , przeciętnie od 100 do 500 μm zbudowane są z rdzenia (API w postaci płynnej lub stałej) oraz otoczki, zbudowanej z: żelatyny, EC, NC, PVA lub polimeryzujących lipidów zawierających grupy estrowe. Mogą mieć kształt kulisty lub nieregularny, który jest determinowany otoczkowaną substancją. Uwalnianie API z rdzenia następuje wskutek rozpuszczenia lub strawienia otoczki w żołądku, względnie w jelitach, oraz na drodze dyfuzji. Mikrokapsułkowanie stwarza możliwość otrzymywania udoskonalonych lub nowych postaci leków [36]. Poddaje się mu m.in. witaminy A, B, C i D, co zwiększa ich trwałość oraz pozwala na stosowanie w połączeniach ze związkami niezgodnymi. Stosuje się kwas salicylowy w postaci mikrokapsułki pokrytej EC, którą tabletkuje się, uzyskując postać leku stopniowo uwalniającą API, bez efektu działania drażniącego [32].

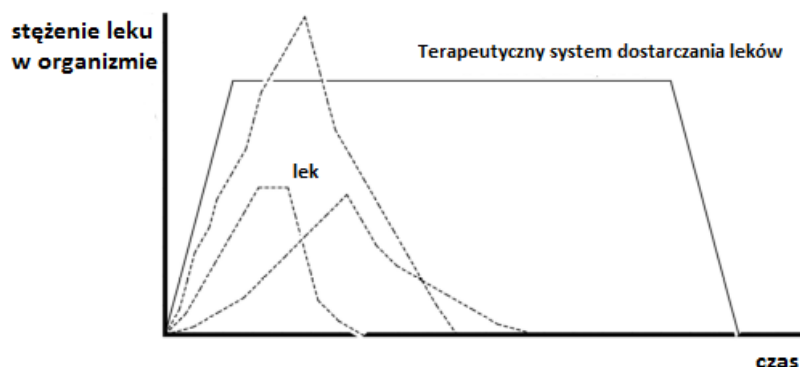
Nanokapsułki, o wielkości 20 – 250 nm, można stosować dożylnie z pominięciem problemów z zatorami. Monomer poddaje się polimeryzacji w obecności środków powierzchniowo-czynnych (SPC), po usunięciu których wraz z fazą organiczną, otrzymuje się ostatecznie dyspersję nanokapsułek w wodzie [33].

Ciekawą formą są mikrosfery, które są porowatymi mikrokuleczkami o wielkości 1 – 500 μm z API w formie stałej lub płynnej, który jest otoczony błoną polimerową [38].

3.5. Polimery w technologii systemów terapeutycznych

Systemy terapeutyczne są to urządzenia lub postaci leku, które dozują lub uwalniają API ze złożoną (zaprogramowaną, kontrolowaną) szybkością, przez określony czas. Ich zadaniem jest zapewnienie stałego stężenia API w organizmie. Szybkość uwalniania API zgodnie z kinetyką zerowego rzędu jest niezależna od ilości tej substancji w systemie (rys. 2.3.6). Natomiast większość leków o przedłużonym działaniu wykazuje zależność malejącej szybkości uwalniania API wraz z jego zmniejszającą się ilością. Systemy terapeutyczne nie są charakteryzowane dawką, ale ilością API uwalnianego w jednostce czasu, w której utrzymana jest stała szybkość uwalniania [39]. Omawiane systemy coraz częściej znajdują zastosowanie w

medycynie ze względu na większą skuteczność w porównaniu z lekami klasycznymi i o przedłużonym uwalnianiu. Element kontrolujący dozowanie leku stanowi nośnik polimerowy, przepuszczalna błona lub kapilara. Ze względu na sposób podania i miejsce wchłaniania API wyróżniamy systemy terapeutyczne doustne, transdermalne, do oczu, domaciczne, implantacyjne i infuzyjne [39,40].



Rys. 2.3.6. Uwalnianie substancji leczniczej w trakcie stosowania tabletek tradycyjnych, leków o przedłużonym działaniu i systemów terapeutycznych [32].

Przykłady stosowanych systemów terapeutycznych pokazano w tabeli 2.3.1.

Tabela 2.3.1. Przykłady systemów terapeutycznych [32].

RODZAJ SYSTEMU TERAPEUTYCZNEGO	POLIMER	PRZYKŁAD API
transdermalny	membrany: kopolimer octanu winylu i etylenu, polimetakrylany; nośniki: silikon, poliakrylany, poliizobutylen (PIB), poliuretan; mikrozbiorniki: poli(glikol etylenowy) (PEG)	estradiol, nitrogliceryna, klonidyna, testosteron, nikotyna
doustny	poli(octan winylu) (PVAc), PEG, poliakryloamid (PAAm), poliakrylany, poli(ε-kaprolakton) (PCL)	chlorek potasu, siarczan (VI) litu, siarczan (VI) żelaza (II)
oczny	membrany: kopolimer octanu winylu i etylenu	polikarpina
domaciczny	matryce: silikon	progesteron
implantacyjny	silikony, kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego (PLGA)	estradiol

3.6. Wielkocząsteczkowe środki pomocnicze stosowane w produkcji leków

W technologii wytwarzania różnych postaci leków, tj. kapsułek, tabletek, systemów terapeutycznych, czopków, maści, wykorzystuje się wielkocząsteczkowe substancje pomocnicze, które spełniają określoną rolę uzależnioną od ich właściwości fizykochemicznych [40]. Mogą być nimi polimery naturalne i ich modyfikowane pochodne oraz polimery syntetyczne (tabela 2.3.2.)

Tabela 2.3.2. Wielkocząsteczkowe środki pomocnicze stosowane w technologii postaci leku [32].

RODZAJ ŚRODKA POMOCNICZEGO	POLIMER
związki wielkocząsteczkowe tworzące rozpuszczalne w wodzie kompleksy z substancjami leczniczymi	pochodne celulozy, PVP, PEG
nośniki hydrofilowe	PVP, PEG,
środki dyspersyjne i zwiększające lepkość	skrobia, hydroksyetyloceluloza (HEC), MC, żelatyna, PVA, PVP
środki wiążące	polimery AA, celuloza i jej pochodne, PVA, PVP
substancje utrzymujące wilgoć	skrobia
blonotwórcze substancje powlekające	PVA, MC, PEG, PVP, EC, CA, PVC, PA, żywice silikonowe
produkty do sporządzania żeli	PAA, PVA, MC, HEC
produkty do sporządzania czopków	PEG, kopolimery tlenku etylenu i tlenku propylenu
powłoki ochraniające tabletki i drażetki przed wilgocią	kopolimer octanu winylu i N,N-dietylowinyloaminy, kopolimer ftalanu winylu i octanu
środki stabilizujące emulsje i zawiesiny	PAA, celuloza i jej pochodne
substancje rozsadzające	metyceluloza, sieciowany polivinylopirolidon
substancje wypełniające	celuloza mikrokrystaliczna
substancje opóźniające rozpad	karboksymetylodekstran

4. Poli(met)akrylany

Eudragit jest znakiem towarowym firmy *Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Germany* i stał się bardzo ważną grupą (ko)polimerów stosowanych w przemyśle farmaceutycznym. Związki te są kopolimerami kwasu metakrylowego. Nazewnictwo wybranych kopolimerów wraz ze wzorami strukturalnymi przedstawiono w tabeli 2.4.1.

Nośniki polimerowe Eudragit klasyfikuje się ze względu na strukturę chemiczną, oraz ze względu na postać fizyczną, zastosowanie czy rozpuszczalność. W przypadku, gdy jako kryterium podziału zastosuje się postać fizyczną, dzieli się je na [44]:

- a) formy stałe: proszki lub granulaty; proszki w nazwie zawierają człon „PO” np. Eudragit EPO, a granulaty człon „100” np. Eudragit E100,
- b) formy ciekłe: organiczne lub wodne roztwory polimerów; w nazwie zawierają zawartość procentową masy polimeru w roztworze np. Eudragit L12,5 lub L30.

Poszczególne rodzaje Eudragit różnią się udziałem grup obojętnych, alkalicznych i kwasowych, które determinują ich właściwości fizykochemiczne oraz obszary zastosowań (tabela 2.4.2). Przykłady docelowego miejsca działania nośników Eudragit pokazano na rysunku 2.4.1.

Kolejnym kryterium podziału Eudragit jest ich rozpuszczalność w określonym środowisku, przy czym rozpuszczalne Eudragit można podzielić na [44,45,46,47]:

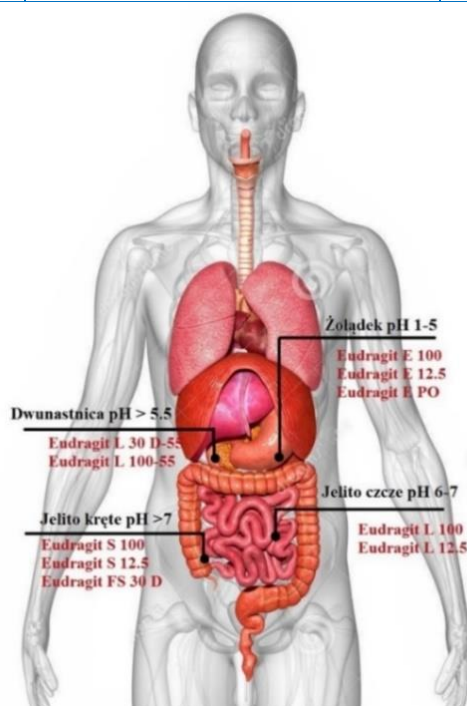
- kationowe, które są rozpuszczalne w środowisku kwaśnym (w kwaśnych płynach żołądka, pH < 5), np. Eudragit E (kationowy kopolimer estrów kwasu metakrylowego – dimetyloaminoetylowego, butylowego i metylowego). Polymer przechodzi w formę soli dzięki obecności dimetyloaminoetylowych grup funkcyjnych.

Tabela 2.4.1. Nazwy handlowe i wzory strukturalne wybranych związków z grupy Eudragit [41-43].

NAZWA HANDLOWA	NAZWA CHEMICZNA	WZÓR STRUKTURALNY
Eudragit EPO	kopolimer metakrylanu dimetyloaminoetylu, metakrylanu butylu i metakrylanu metylu, w stosunku molowym 2:1:1	
Eudragit S100	kopolimer kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu w stosunku molowym 1:2	
Eudragit L100	kopolimer kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu w stosunku molowym 1:1	
Eudragit RLPO	kopolimer akrylanu etylu, metakrylanu metylu, chlorku metakrylanu trimetyloamonietylu w stosunku molowym 1 : 2 : 0,2	
Eudragit RSPO	kopolimer akrylanu etylu, metakrylanu metylu, chlorku metakrylanu trimetyloamonietylu w stosunku molowym 1 : 2 : 0,1	
Eudragit NE30D	kopolimer akrylanu etylu i metakrylanu metylu w stosunku molowym ok. 2:1 (wodna dyspersja)	
Eudragit FS30 D	kopolimer akrylanu metylu, metakrylanu metylu i kwasu metakrylowego (wodna dyspersja)	

Tabela 2.4.2 Zastosowanie wybranych nośników polimerowych Eudragit [48, 49].

NOŚNIKI EUDRAGIT		
Kationowe (np. Eudragit E)	Anionowe (np. Eudragit L/S)	Nierozpuszczalne (np. Eudragit RL/RS)
stosowane jako powłoki ochronne - ochrona wrażliwych substancji	stosowane jako powłoki ochronne – poprawa stabilności formy leku	stosowane w kontrolowanym i przedłużonym uwalnianiu API
ochrona API przed wilgocią	stosowane w lekach kierowanych dojelitowo – dostarczanie leku do okrężnicy (jelita grubego)	zmniejszenie dawek leku – zmniejszenie częstotliwości dawkowania
maskowanie gorzkiego smaku i przykrego zapachu leków – poprzez nierozpuszczalność w jamie ustnej, neutralizacja smaku i zapachu	uwalnianie w zależności od pH	dostosowanie profilu uwalniania do potrzeb pacjenta – zwiększenie efektów terapeutycznych
gładkie i błyszczące tabletki – atrakcyjniejszy wygląd oraz łatwiejsze w polykaniu dla pacjenta	ochrona API przed kwaśnymi płynami żołądkowymi	zmniejszenie skutków ubocznych – zmniejszenie częstotliwości dawkowania oraz większa efektywność formy leku



Rys. 2.4.1. Docelowe miejsca stosowania Eudragit w systemach dostarczania leków [47].

- anionowe, które rozpuszczają się w środowisku obojętnym i zasadowym np. Eudragit L (rozpuszczalność w $\text{pH} > 6$), S i FS (rozpuszczalność w $\text{pH} > 7$). Stosunek wolnych grup karboksylowych do estrowych wynosi około 1:1 w Eudragit L i około 1:2 w Eudragit S. Stosuje się je jako środki powlekające tabletki, które mają być skierowane do jelita.

Wyróżnia się również kopolimery nierozpuszczalne, które nie rozpuszczają się niezależnie od pH środowiska, do którego trafiają [47,48]:

- Eudragit RL i RS zawierają hydrofobowe czwartorzędowe grupy amoniowe, które zapewniają różnice w przepuszczalności (RL bardziej przepuszczalny niż RS). Eudragit RL oraz RS są kopolimerami syntetyzowanymi z estrów kwasu akrylowego i metakrylowego. Eudragit RL zawiera 10% czwartorzędowych grup amoniowych, a Eudragit RS 5%. Grupy amoniowe występują w postaci soli i powodują przepuszczalność polimerów niezależną od wartości pH. Polimery te absorbują wodę z płynów fizjologicznych i pęcznieją wytwarzając barierę dyfuzyjną w celu kontrolowanego uwalniania leku.
- Eudragit NE30D i NE40D są wodnymi dyspersjami (mleczne roztwory). Są to kopolimery poliestrów kwasu metakrylowego, które są obojętne na pH.

Związki Eudragit tworzą bogatą rodzinę polimerów, których właściwości mogą być wykorzystywane w zależności od stosunku i rodzaju użytych komonomerów do syntezy czy różnej ilości dodatków zastosowanych w ich mieszaninie (tabela 2.4.2) Ponadto występowanie w strukturze kopolimerów grup funkcyjnych o różnej budowie chemicznej pozwala dostosować ich właściwości do konkretnych zastosowań w technologii farmaceutycznej [49,50]. Polimetakrylany mogą być stosowane [50]:

- w procesach otrzymywania tabletek oraz granulatów,
- jako substancje powlekające,
- jako substancje wiążące w tabletkowaniu bezpośrednim do sporządzania leków doustnych, na skórę, błony śluzowe (plastry lub żele) oraz w granulacji na mokro,
- jako systemy uwalniania leków o przedłużonym/opóźnionym działaniu,
- jako nośniki polimerowe do procesów ekstruzji oraz suszenia rozpyłowego,
- jako substancje maskujące smak składnika aktywnego.

5. Reologia

Reologia jest dziedziną fizyki, w szczególności mechaniki płynów, i w znaczeniu dosłownym oznacza naukę o płynięciu (z greckiego: *rheos* – płynąć, *logos* – nauka). Opisuje ona zarówno deformację jak i przepływ materii: ciał stałych i płynów (cieczy i gazów) pod wpływem naprężeń. Zasadniczo charakterystyka reologiczna określa ilościowo związek między odkształceniem, wywieranym naprężeniem, lepkością, zachowaniem podczas płynięcia, elastycznością i powrotem odkształceniowym substancji [51,52]. Czas, w którym obserwuje się właściwości danego materiału, w reologii jest bardzo istotnym parametrem, decydującym o tym, czy płynięcie jest możliwe do zaobserwowania. Sam termin reologia

zaproponowany przez Eugene Bingham związany jest z słynną sentencją Heraklita „Panta rei”, czyli wszystko płynie, a to czy dane płynięcie zaobserwujemy zależy od czasu, w którym obserwujemy materię [52]. Można tu jako przykład podać szkło, które w zależności od skali czasowej zachowuje się jak ciało stałe (wykazując właściwości sprężyste) lub jak ciecz (wykazując właściwości lepkie). Cechy pierwszego materiału obserwuje się przy krótkotrwałych odkształceniach, natomiast drugiego w skali wieków [53].

Spośród różnorodnych materiałów polimery są bardzo interesującymi materiałami do badań reologicznych, ponieważ w krótkotrwałych odkształceniach wykazują właściwości zarówno ciał stałych jak i cieczy. [54]. Stopione polimery są płynami rozrzedzanymi ścinaniem i lepkosprężystymi, a ich właściwości płynięcia zależą od temperatury [55]. W każdym z procesów, w którym następuje stopienie polimerów, w tym także w metodzie wytłaczania, kluczowe znaczenie ma zrozumienie ich reologii. Dodatek aktywnych składników farmaceutycznych może znacznie wpływać na właściwości plastyczne polimerów: cząsteczki API, które zwykle są substancjami niskocząsteczkowymi, rozpuszczając się w matrycy polimerowej, mogą działać jak plastyfikator, a tym samym zmniejszać lepkość stopu [56]. Badania reologiczne są pomocne nie tylko podczas wyznaczania optymalnych parametrów przetwórstwa metodą ekstruzji na gorąco, ale również mogą dostarczyć cennych informacji na temat mieszalności składników i oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w układzie nośnik polimerowy/API oraz rozpuszczalności API w nośniku polimerowym [54]. Badania reologiczne są często stosowane w celu scharakteryzowania postaci leków takich jak emulsje, maści, koloidy, a także żele. Ponadto właściwości reologiczne polimeru określają jego przydatność i zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, pod względem postaci dawkowania, drogi podawania, miejsca działania i pożądanej szybkości uwalniania [55]. W wyniku przeprowadzonych badań przez autorów publikacji [54] wykazano, że uzyskane parametry reologiczne dla polimeru były lepszym wskaźnikiem w doborze profilu temperaturowego w procesie wytłaczania od jego temperatury zeszklenia. Generowany moment obrotowy podczas przetwarzania w technologii ekstruzji był bezpośrednio skorelowany z lepkością, a więc był dobrym parametrem do wyznaczenia warunków przetwarzania materiału.

Wspomniano, że reologia zajmuje się badaniem odpowiedzi substancji na naprężenia. Idealne ciała stałe odkształcają się w sposób sprężysty. W takim przypadku energia potrzebna do takiej deformacji jest całkowicie zwracana po usunięciu przyczyny odkształcenia. Z kolei ośrodki płynne, takie jak ciecze lub gazy odkształcają się nieodwracalnie – płyną (odpowiedź lepka). W takiej sytuacji energia konieczna do deformacji zostaje rozproszona wewnątrz

płynu w formie ciepła i nie jest zwracana po usunięciu przyczyny odkształcenia. Materiały rzeczywiste nigdy nie są jednak idealnymi ciałami stałymi czy idealnymi płynami [56]. Wśród cieczy większość wykazuje właściwości kwalifikujące je do obszaru pomiędzy cieciami a ciałami stałymi - takie ciecze określa się mianem cieczy lepkosprężystych, gdyż są w różnym stopniu jednocześnie sprężyste i lepkie [57].

5.1. Płyiny newtonowskie i nienewtonowskie

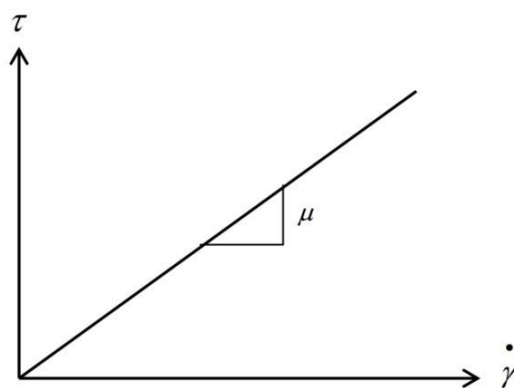
Celem pomiarów reologicznych jest scharakteryzowanie badanej substancji, czyli określenie jej cech lepkich i sprężystych. W tym celu wyznacza się krzywą płynięcia, która jest zależnością naprężenia stycznego (τ), wywołanego ścinaniem płynu, od szybkości ścinania ($\dot{\gamma}$) [55,58]. Podstawowym prawem reologicznym, które zostało sformułowane po raz pierwszy przez Newtona (prawo lepkości Newtona), jest równanie (2.5.1) łączące te wielkości:

$$\tau = \mu \dot{\gamma} = \mu \frac{du}{dx} \quad (2.5.1)$$

gdzie:

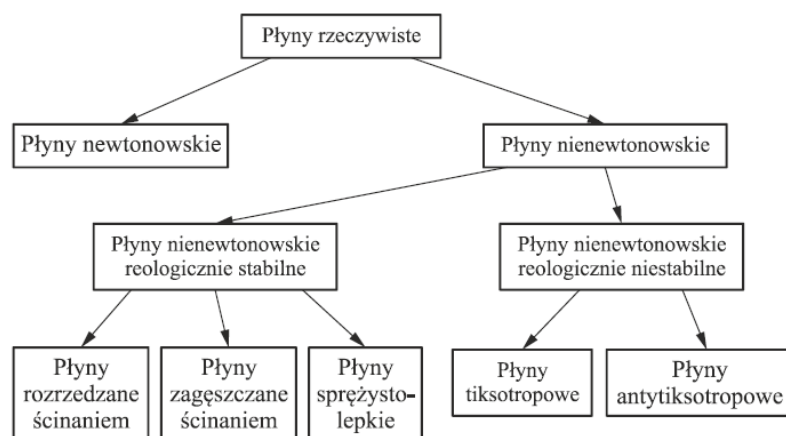
- τ – naprężenie styczne [Pa],
- $\dot{\gamma}$ – szybkość ścinania [s^{-1}],
- μ – współczynnik proporcjonalności - lepkość dynamiczna [Pa·s],
- du – gradient prędkości,
- dx – wysokość szczeliny.

Newton jako pierwszy wysunął hipotezę o występującej proporcjonalności pomiędzy tymi wielkościami, a zatem prawo to opisuje liniową zależność między naprężeniem stycznym a szybkością ścinania. Współczynnikiem tej proporcjonalności jest lepkość dynamiczna (μ). Wykres zależności $\tau = f(\dot{\gamma})$ nazywany jest krzywą płynięcia (rys. 2.5.1) [53,59]. Dla płynów newtonowskich jest ona linią prostą przechodzącą przez początek układu współrzędnych. Natomiast nachylenie tej prostej (tanges kąta pochylenia linii względem osi odciętych $\dot{\gamma}$) jest równe współczynnikowi proporcjonalności, tj. lepkości dynamicznej płynu μ . Ze względu na to, że krzywa płynięcia idealnej cieczy jest liniowa, stosunek wartości wszystkich par τ i $\dot{\gamma}$ wzdłuż całej linii jest stały [58,59]. Oznacza to, że lepkość μ jest niezależna od warunków przepływu (naprężenia ścinającego, szybkości ścinania i czasu). Przykładem takich płynów są m.in.: oleje mineralne, bitumen oraz woda [52].



Rys. 2.5.1. Krzywa płynięcia płynu newtonowskiego [60].

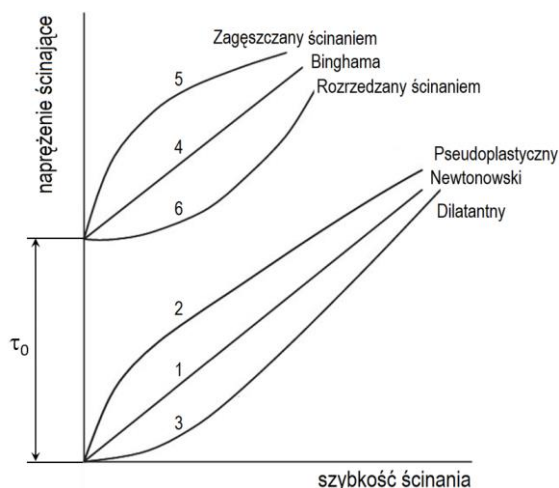
Krzywe płynięcia (w ustalonych warunkach ciśnienia i temperatury) większości płynów, jak np. roztworów soli, roztworów i stopów polimerów, płynów z zawieszonymi drobnymi cząstkami, nie są liniową zależnością pomiędzy szybkością ścinania a naprężeniem ścinającym, przy czym mogą one przechodzić (płyny bez granicy płynięcia) lub nie przechodzić (płyny z granicą płynięcia) przez początek układu współrzędnych. Płyny takie nazywane są nienewtonowskimi i ich współczynnik proporcjonalności – lepkość – może zmieniać się z czasem [57,58,61,62]. Dzieli się je najczęściej na trzy podstawowe grupy (rys. 2.5.2) [59,62,63,64]: płyny reostabilne, niestabilne reologicznie i lepkosprężyste.



Rys. 2.5.2. Reologiczny podział płynów [58].

- **płyny reostabilne** – to takie, których własności reologiczne nie zależą od czasu ścinania. Szybkość ścinania uwarunkowana jest wartością naprężenia. Wśród nich można wyróżnić płyny nie mające granicy płynięcia (rozrzedzane i zagęszczane ścinaniem, krzywe płynięcia 1 – 3) i płyny mające granicę płynięcia, czyli plastycznolepkie (plastyczne i pseudoplastyczne Bingham, krzywe płynięcia 4 – 6) (rys. 2.5.3). Dzieli się je na płyny:

- rozrzedzane ścinaniem (pseudoplastyczne), których lepkość maleje wraz ze wzrostem szybkości ścinania (roztwory i stopy polimerów, tusze drukarskie, krew),
- płyny zagęszczane ścinaniem (dilatantne), w przypadku których w warunkach stałej temperatury zauważalny jest wzrost lepkości wraz ze wzrostem szybkości ścinania (roztwory gumy, wodne roztwory TiO_2 , mokry piasek, roztwory skrobi).



Rys. 2.5.3. Krzywe płynięcia płynów nienewtonowskich [59].

Płyny, które nie mają granicy płynięcia charakteryzowane są za pomocą prawa potęgowego Ostwalda i de Waelea (równanie 2.5.2) wyrażającego zależność naprężenia stycznego od szybkości ścinania:

$$\tau = m\dot{\gamma}^{n_r} \quad (2.5.2)$$

gdzie:

- τ – naprężenie styczne [Pa],
- m – współczynnik konsystencji,
- $\dot{\gamma}$ – szybkość ścinania [s^{-1}],
- n_r – wykładnik płynięcia.

Wykładnik płynięcia n_r przyjmuje wartość równą 1 dla płynów newtonowskich (dla których współczynnik konsystencji $m = \mu$), wartość mniejszą od 1 dla zagęszczanych i większą od 1 dla rozrzedzanych ścinaniem. Natomiast płyny Binghama można opisać zależnością (2.5.3) i (2.5.4):

$$\tau = \tau_0 + \mu_0\dot{\gamma} \quad \text{dla } \tau \geq \tau_0 \quad (2.5.3)$$

$$\dot{\gamma} = 0 \quad \text{dla } \tau < \tau_0 \quad (2.5.4)$$

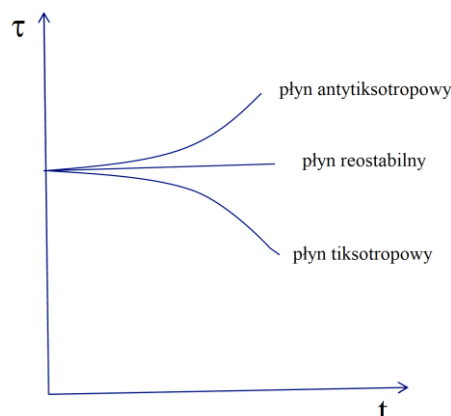
gdzie:

- τ – naprężenie styczne [Pa],

- τ_0 – granica płynięcia,
- μ_0 – współczynnik proporcjonalności – lepkość plastyczna,
- $\dot{\gamma}$ – szybkość ścinania [s^{-1}].

- **płyny reologiczne niestabilne** - ich właściwości reologiczne zależą od czasu ścinania, a szybkość ścinania jest funkcją wielkości oraz czasu trwania naprężenia stycznego. Płyny te wykazują dwa rodzaje zjawisk (rys. 2.5.4):

- tiksotropii - płyny tiksotropowe wykazują właściwości rozrzedzania pod wpływem ścinania zależne od czasu, tj. po spoczynku, płyn poddany izotermicznemu przepływowi przy stałej szybkości ścinania charakteryzuje się malejącym naprężeniem stycznym wraz z czasem,
- antytiksotropii (reopeksji) – płyny takie wykazują rzadkie zjawisko zagęszczania ścinaniem zależne od czasu, tj. po spoczynku, płyn poddany izotermicznemu przepływowi przy stałej szybkości ścinania charakteryzuje się odwracalnie rosnącym naprężeniem stycznym wraz z czasem.



Rys. 2.5.4. Krzywe płynięcia płynów nienewtonowskich [62].

- **płyny lepkością sprężystą** – łączą właściwości reologiczne płynów lepkich i ciał stałych sprężystych; wykazują częściowy powrót sprężysty po usunięciu naprężenia powodującego odkształcenie.

5.2. Lepkość

W przypadku płynów spełniających prawo Newtona mówimy o lepkości dynamicznej (μ). Jednakże większość płynów nie spełnia proporcjonalności pomiędzy naprężeniem stycznym a szybkością ścinania i dla nich wprowadzono pojęcie lepkości pozornej (η) definiowanej stosunkiem naprężenia stycznego do szybkości ścinania, określonej wzorem (2.5.5). Stosunek ten dla cieczy newtonowskich jest stały ($\eta = \mu$), natomiast dla nienewtonowskich zależy od szybkości ścinania. Lepkość jest definiowana jako miara oporu,

jaki stawia materiał podczas płynięcia [55]. Rozróżnia się pojęcia lepkości dynamicznej (symbol η , obejmującej wszystkie rodzaje płynów) i lepkości kinematycznej (ν) [54,55,58].

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (2.5.5)$$

gdzie:

- η – lepkość [Pa·s],
- $\dot{\gamma}$ – szybkość ścinania [s^{-1}],
- τ – naprężenie ścinające [Pa].

Lepkość dynamiczna, w przeciwieństwie do kinematycznej, zależy od ciśnienia, temperatury, stopnia polidispersji płynu i wielu innych czynników. Zależność pomiędzy lepkością dynamiczną η a kinematyczną ν ujmuje wzór (2.5.6) [52]:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (2.5.6)$$

gdzie:

- ν – lepkość kinematyczna [$m^2 \cdot s^{-1}$],
- η – lepkość [Pa·s],
- ρ – gęstość cieczy [$kg \cdot m^{-3}$].

W przypadku polimerów obserwuje się wyraźną zależność lepkości dynamicznej od temperatury i ciśnienia. Lepkość (η) maleje wraz ze wzrostem temperatury, co bezpośrednio związane jest ze wzrostem ruchliwości makrocząstek oraz elementu swobodnej objętości między nimi. Opisane zależności lepkości (η) od temperatury dla polimerów opisuje się zgodnie z klasycznym ujęciem Arrheniusa (równanie 2.5.7) [51].

$$\eta = A \exp(E/RT) \quad (2.5.7)$$

gdzie:

- η – lepkość [Pa · s],
- A – stała [-],
- E – energia aktywacji płynięcia [J/mol],
- R – uniwersalna stała gazowa $R=8,3144$ [J/(mol·K)],
- T – temperatura [K].

Natomiast ciśnienie wpływa na lepkość polimerów odwrotnie niż temperatura, tj. wraz z jego wzrostem lepkość rośnie. Lepkość jest również zależna od masy cząsteczkowej (MW) polimeru i jej polidispersji (PDI), tj. wraz ze wzrostem MW lepkość rośnie, natomiast ze wzrostem PDI maleje. Lepkość zależy również od stopnia usieciowania polimeru, tj. wraz ze

wzrostem gęstości sieciowania polimeru lepkość rośnie aż do osiągnięcia przez polimer stanu stałego. W przypadku niektórych polimerów lepkość zależy również od czasu odkształcania (płyny reologicznie niestabilne, tiksotropowe, czy też antytiksotropowe) [59].

5.3. Lepkosprężystość

Lepkosprężystość jest właściwością materiałów, które wykazują zarówno właściwości lepkie, jak i sprężyste podczas odkształcania. Właściwości lepkie płynu związane są z odkształceniami nieodwracalnymi, co oznacza, że pod wpływem działającej siły wraz z upływem czasu ich stopień rośnie. Po usunięciu siły lepki płyn przestaje się dalej odkształcać, ale wcześniejsze odkształcenia pozostają. Natomiast właściwości sprężyste są związane z występowaniem odkształceń odwracanych, które zanikają natychmiast po odjęciu działającej siły. Zatem lepkość jest miarą oporów stawianych przez materiał podczas przepływu, podczas gdy sprężystość jest miarą zdolności materiału do natychmiastowego powrotu po odkształceniu. Materiały lepkosprężyste poddane działaniu siły odkształcają się i odkształcenie to rośnie z czasem działania siły. Po jej usunięciu natychmiast przywracane jest tylko częściowe odkształcenie i wraz z upływem czasu materiał odzyskuje więcej, ale nie całość deformacji. Tworzywa sztuczne, które są materiałami lepkosprężystymi, wykazują zatem właściwości zarówno ciał stałych jak i cieczy, ale to czy zachowanie jest bardziej lepkie czy sprężyste zależy od skali czasu. Podczas szybkiego odkształcania materiał daje odpowiedź bardziej sprężystą, natomiast wolne odkształcanie skutkuje odpowiedzią bardziej lepką. Miarą lepkosprężystości danego materiału w procesie przetwórczym jest stosunek czasu charakterystycznego materiału (czasu relaksacji) do czasu charakterystycznego procesu (czas obserwacji). Stosunek ten nazwany jest liczbą Debory (równanie 2.5.8) [55, 60].

$$De = \frac{\lambda}{t_p} \quad (2.5.8)$$

gdzie:

- λ – czas charakterystyczny materiału – czas relaksacji,
- t_p – czas charakterystyczny procesu – czas obserwacji.

Definicję liczby De określił Marcus Reiner, a nazwę liczba ta zawdzięcza prorokini Debora, która głosiła, że „Góry płynęły przed Panem”. Oznacza to, że góry płyną, tak jak wszystko płynie, ale nie w skali czasu życia ludzkiego, tylko czasu obserwacji Boga, który jest nieskończony. Zatem jeśli czas obserwacji jest wystarczająco długi i czas relaksacji materiału jest krótki obserwowane jest zachowanie charakterystyczne dla płynu, natomiast

jeśli czas relaksacji jest długi i czas obserwacji krótki wówczas materiał zachowuje się jak ciało stałe (liczba De jest duża). Dla idealnie lepkiego materiału liczba $De = 0$, natomiast dla idealnie sprężystego liczba $De = \infty$ [60,65].

Właściwości lepkosprężyste polimerów są widoczne w wielu zjawiskach, jak np. efekcie Weissenberga, efekcie Barusa, czy efektach czasowych (statycznych i dynamicznych) [57]. Efekt Weissenberga polega na wspinaniu się roztworu polimeru po pręcie i tworzeniu odwróconego wiru podczas obracania pręta w roztworze. Związane jest to z tworzeniem przez cząsteczki polimeru w roztworze (lub stopie) splecionej sieci, która odkształcona w jednym kierunku pod wpływem obracającej się lub poruszającej się powierzchni generuje wewnętrzne naprężenia w kierunku przepływu, jak również normalne do kierunku przepływu. Efekt Barusa obserwowany jest w procesie wytłaczania i polega na rozszerzeniu strugi stopionego polimeru po przejściu przez dyszę. Związany jest z powstawaniem naprężeń normalnych na ścianie kapilary, jak i efektem pamięci kształtu [53, 64].

Dynamiczne badania reologiczne prowadzone na reometrze oscylacyjnym, rotacyjnym pozwalają określić charakterystykę materiałów na podstawie mierzonych parametrów, tj. modułu sprężystości zespolonej G^* i lepkości zespolonej η^* . Ten ostatni jest definiowany jako suma części rzeczywistej (G' – moduł zachowawczy, składowa sprężysta, w fazie z naprężeniem) i urojonej (G'' – moduł stratności, składowa lepka, przesunięta w fazie w stosunku do naprężenia), tj. $G^* \equiv G' + iG''$, a jego wartość bezwzględna jest wyrażona zależnością (2.5.9) [66].

$$|G^*| = \sqrt{(G')^2 + (G'')^2} = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \quad (2.5.9)$$

gdzie:

- $|G^*|$ – wartość bezwzględna modułu zespolonego,
- G' – moduł zachowawczy,
- G'' – moduł stratności,
- τ_0 – amplituda oscylującego naprężenia,
- γ_0 – amplituda oscylującego odkształcenia.

Odpowiedź badanego materiału na działanie naprężenia, można wyrazić poprzez moduły: zachowawczy G' i stratności G'' , wyrażone zależnością (2.5.10) i (2.5.11) [58].

$$G' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos\delta \quad (2.5.10)$$

$$G'' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin\delta \quad (2.5.11)$$

gdzie:

δ – kąt przesunięcia fazowego, przy czym $0 < \delta < \pi/2$.

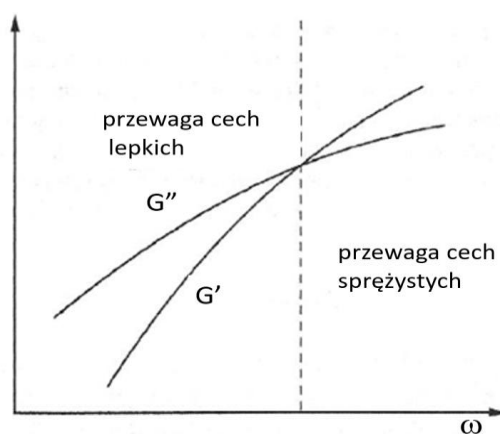
Przedstawione równania pokazują, że kąt przesunięcia fazowego δ może być zapisany w następującej postaci (równanie (2.5.12)) [58].

$$\operatorname{tg} \delta = \frac{G''}{G'} \quad (2.5.12)$$

gdzie:

$\operatorname{tg} \delta$ – tangens kąta przesunięcia fazowego δ .

Tangens kąta przesunięcia fazowego (stratności) $\operatorname{tg} \delta$ jest nazywany współczynnikiem stratności mechanicznej i jest miarą tarcia wewnętrznego [56,60]. Moduł zachowawczy G' jest składową modułu związaną z tą częścią energii, która jest zachowana i oddana w procesie odkształcania. Wyraża zdolność badanego materiału do gromadzenia energii, czyli charakteryzuje sprężystą odpowiedź materiału. Moduł stratności G'' określa część energii rozpraszanej w postaci wydzielonego ciepła, czyli reakcję lepka materiału. Wykres zależności modułów od częstotliwości oscylacyjnych (rys. 2.5.5), pokazuje, że odpowiedź sprężysta (G') dominuje dla szybkich odkształceń, a odpowiedź lepka (G'') dla wolniejszych [53].



Rys. 2.5.5. Zależności modułów G' oraz G'' w funkcji częstotliwości kątowej [51].

Lepkość zespolona η^* definiowana jest jako stosunek maksymalnego naprężenia τ_{max} do maksymalnej szybkości ścinania $\dot{\gamma}_{max}$ i określa się ją zależnością (2.5.13) [58,59].

$$\eta^* = \frac{\tau_{max}}{\dot{\gamma}_{max}} \quad (2.5.13)$$

gdzie:

η^* – lepkość zespolona [Pa·s],

τ_{max} – maksymalne naprężenie ścinające [Pa],

$\dot{\gamma}_{max}$ – maksymalna szybkość ścinania [s^{-1}].

Lepkość zespolona jest porównywalna z lepkością dynamiczną, gdy częstotliwość kątowna jest równa szybkości ścinania. Zawiera ona dwie składowe: rzeczywistą (η'), która jest miarą lepkości oraz urojoną (η''), która jest z kolei miarą sprężystości. Pomiedzy parametrami zachodzą zależności przedstawione równaniami (2.5.14) oraz (2.5.15).

$$\eta' = \frac{G''}{\omega} \quad (2.5.14)$$

$$\eta'' = \frac{G'}{\omega} \quad (2.5.15)$$

gdzie:

η' – składowa rzeczywista lepkości zespolonej,

η'' – składowa urojona lepkości zespolonej,

ω – prędkość kątowna [s^{-1}].

Pomiedzy lepkością zespoloną a lepkością dynamiczną występuje zależność, którą wyznacza się podczas badań statycznych. Dla większych szybkości ścinania ma zastosowanie równanie (2.5.16).

$$\eta(\dot{\gamma}) = |\eta^*| \text{ dla } \dot{\gamma} = \omega \quad (2.5.16)$$

Lepkość dynamiczna przy szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ jest równa wartości bezwzględnej z lepkości zespolonej, wyznaczonej przy częstości oscylacji $\omega = \dot{\gamma}$ [53].

5.4. Opis pomiarów reometrycznych

Wyznaczenie krzywej płynięcia nie jest ostatecznym celem pomiarów reometrycznych. Istotnym aspektem przydatności staje się opisanie otrzymanej krzywej płynięcia równaniem [67]. Najczęściej stosuje się pięć podstawowych modeli reologicznych: Newtona, Ostwalda - de Waele'a, Bingham, Herschela - Bulkleya, Carreau - Yassuda. Dla płynów nieposiadających granicy płynięcia (rys. 2.5.3), stosuje się wcześniej podane równanie potęgowe Ostwalda - de Waele'a (2.5.2). Wykładnik n_r można wyznaczyć z podwójnie logarytmicznego wykresu krzywej płynięcia jako współczynnik kierunkowy prostej, dzięki której przybliżamy krzywą płynięcia w badanym zakresie szybkości ścinania – równanie (2.5.17) [59, 68].

$$n_r = \frac{\Delta \log \tau}{\Delta \log \dot{\gamma}} \quad (2.5.17)$$

Współczynnik m z równania (2.5.2) jest równy współrzędnej punktu przecięcia prostej z osią naprężeń przecinającą oś ścinania w punkcie odpowiadającym szybkości ścinania równej $1s^{-1}$ [69].

Równaniem stosowanym do opisu krzywych płynięcia materiałów plastycznolepkich, które pod wpływem naprężenia stycznego przekraczającego graniczną wartość zaczynają płynąć jest równanie Herschela - Bulkleya (2.5.18) [68]. Gdy wartość wykładnika n_r wynosi 1, to nosi ono nazwę równania Bingham'a (2.5.3) [69].

$$\tau = \tau_0 + \mu_0 \dot{\gamma}^{n_r} \quad (2.5.18)$$

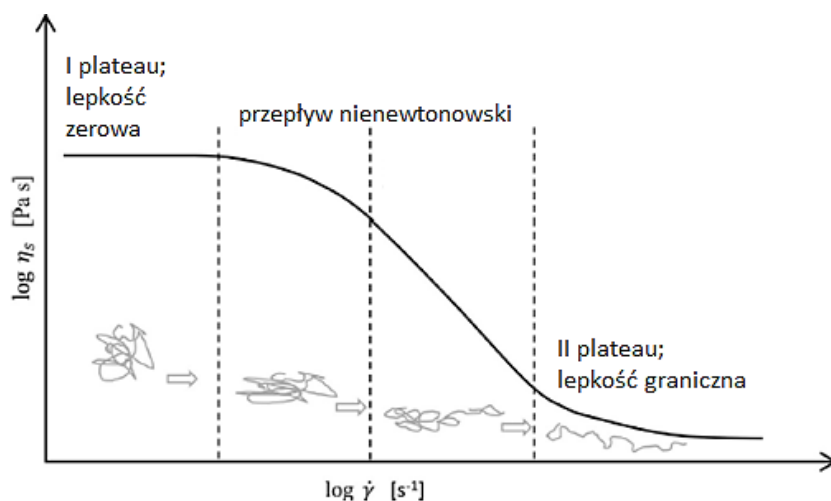
Bardzo dobrą zgodność z wynikami badań w zakresie małych i dużych szybkości ścinania zapewnia model Birda - Carreau - Yasudy (równanie (2.5.19)) [70].

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_0 [1 + (\lambda \dot{\gamma})^a]^{\frac{n-1}{a}} \quad (2.5.19)$$

gdzie:

- η_0 – lepkość zerowa [Pa·s].
- a – bezwymiarowy parametr określający przejście z zakresu netownowskiego do zakresu lepkości wg modelu potęgowego

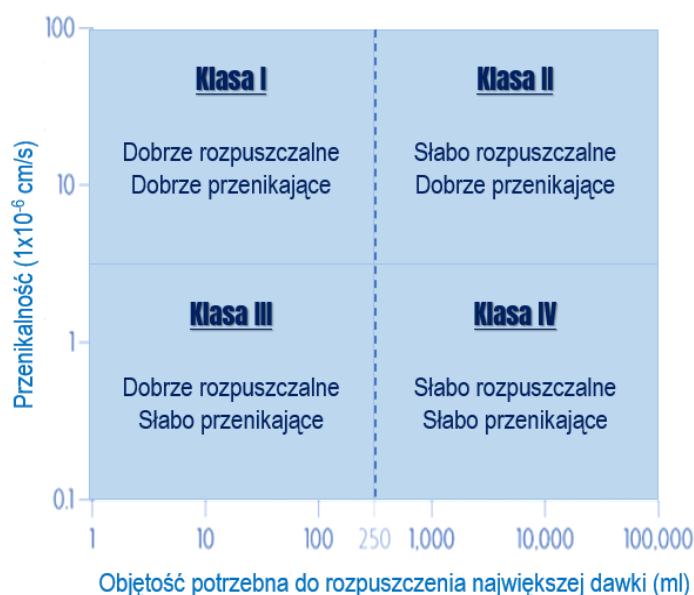
Stopione polimery najczęściej wykazują zachowanie pseudoplastycznych cieczy nienewtonowskich z charakterystyczną krzywą płynięcia (rys. 2.5.6). W zakresie małych szybkości ścinania polimer zachowuje się jak płyn newtonowski, który posiada stały stosunek naprężenia stycznego do szybkości ścinania [71]. Charakterystyczna dla tego obszaru jest stała lepkość będąca lepkością graniczną przy szybkości ścinania dążącej do zera, tzw. lepkość zerowa ($\eta_0 = \eta(\dot{\gamma} \rightarrow 0)$). Analizując zakres dla średnich szybkości ścinania obserwuje się brak stałego stosunku naprężenia do szybkości ścinania, z tendencją do osiągania niższych wartości. Natomiast w zakresie dużych szybkości ścinania występuje drugi obszar newtonowski z charakterystyczną lepkością graniczną, przy szybkości ścinania dążącej do nieskończoności ($\eta_\infty = \eta(\dot{\gamma} \rightarrow \infty)$) [72].



Rys.2.5.6. Krzywa lepkości - zależność lepkości pozornej od szybkości ścinania [67].

6. Stałe dyspersje w farmacji

Stałe dyspersje (z ang. *solid dispersion*, SD) to stałe mieszaniny składające się z co najmniej dwóch składników: hydrofilowego nośnika oraz hydrofobowej substancji czynnej w formie krystalicznej lub amorficznej [73]. Otrzymywanie SD jest jednym z najbardziej obiecujących sposobów modyfikacji rozpuszczalności API, zapewniających ich lepszą biodostępność, a co za tym idzie skuteczność terapeutyczną. Pierwszą SD otrzymali Sekiguchi i Obi przez stopienie sulfatazolu z mocznikiem, a następnie ochłodzenie w łaźni lodowej. Powstała mieszanina ulegała szybszemu rozpuszczaniu i charakteryzowała się lepszą biodostępnością niż konwencjonalne preparaty [74,75]. SD stosuje się w celu solubilizacji i zwiększenia szybkości rozpuszczania API klasy II Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (z ang. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS) (rys. 2.6.1).



Rys. 2.6.1. System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej dla substancji leczniczych [76].

Wyróżnia się wiele rodzajów SD, w których polimer i API mogą przyjąć różne formy:

- polimer i API występują w fazie krystalicznej – tzw. SD eutektyczne,
- amorficzne API rozproszone w krystalicznej matrycy polimeru,
- API molekularnie zdyspergowane w krystalicznej matrycy polimeru – tzw. stałe roztwory (ciągłe-nieciągłe, substytucyjne-śródmiaższowe),
- suspensja krystaliczna (z ang. *crystalline solid dispersion*, CSD) – API w formie krystalicznej, polimer w formie amorficznej lub suspensja amorficzna (z ang. *amorphous solid dispersion*, ASD) – zarówno API jak i polimer w fazie amorficznej,
- molekularnie zdyspergowany amorficzny API w amorficznej matrycy polimerowej – tzw. stały roztwór amorficzny (z ang. *amorphous solid solution*, ASS).

W stałych dyspersjach rolę nośnika (matrycy) pełnią związki o zróżnicowanej budowie chemicznej i ze względu na nią dzieli się je na trzy generacje [74,75]:

- pierwsza generacja – nośniki krystaliczne: kwasy, np. cytrynowy, bursztynowy, związki azotu, np. mocznik, nikotynamid, cukry, np. mannitol, sorbitol, ksylitol,
- druga generacja – nośniki amorficzne: polimery, np. PVP, PEG, pochodne celulozy, np. EC, HPMC,
- trzecia generacja – obejmująca SCP, nośniki samoemulgujące.

W celu otrzymania SD przy wyborze nośnika należy wziąć pod uwagę następujące właściwości: rozpuszczalność w wodzie (wysoka poprawia zwilżalność i rozpuszczalność), temperaturę zeszklenia (wysoka poprawia stabilność), zdolność absorpcji (niska obniża temperaturę zeszklenia), rozpuszczalność w tym samym rozpuszczalniku co API, temperaturę topnienia (powinna być stosunkowo niska) [77]. Za szczególnie istotne uważa się stosowanie jako nośników polimerów ze względu na wszechstronność funkcji jakie mogą spełniać w produkcji końcowym [78]. Mogą być rozpuszczalnikami, solubilizatorami, mogą zwilżać i stabilizować przestrzennie wbudowane cząsteczki API. Ponadto wpływają na parametry termoplastyczne i oddziaływania międzycząsteczkowe pomiędzy składnikami dyspersji [79].

Niska rozpuszczalność API w wodzie jest jednym z najtrudniejszych aspektów opracowywania nowych receptur farmaceutycznych. Obecnie tylko 10% – 12% nowo syntezowanych związków może być obiecującymi kandydatami do produkcji leków dzięki wysokiej rozpuszczalności i przepuszczalności. Natomiast ponad 65% produktów nowo opracowanych API charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie. Aby poprawić tą wadę przygotowuje się stałe dyspersje API w nośniku polimerowym. Są one najbardziej obiecującym sposobem poprawienia rozpuszczalności API, co może zapewnić lepszą biodostępność dla związków z klasy II, III lub IV BCS (rys. 2.6.1) [80]. Badania skupiają się szczególnie na poprawie wchłaniania doustnego i biodostępności leków z klasy II BCS, która obejmuje ponad 50% wszystkich potencjalnych leków, w tym badanych w niniejszej pracy diklofenaku sodu, ibuprofenu oraz naproksenu [73].

Stałe dyspersje są jednym z wielu dostępnych sposobów poprawienia rozpuszczalności API. Inne metody stosowane w tym celu wiążą się ze zmniejszeniem wielkości cząstek, stosowaniem lipidów, SPC czy cyklodekstryn [81].

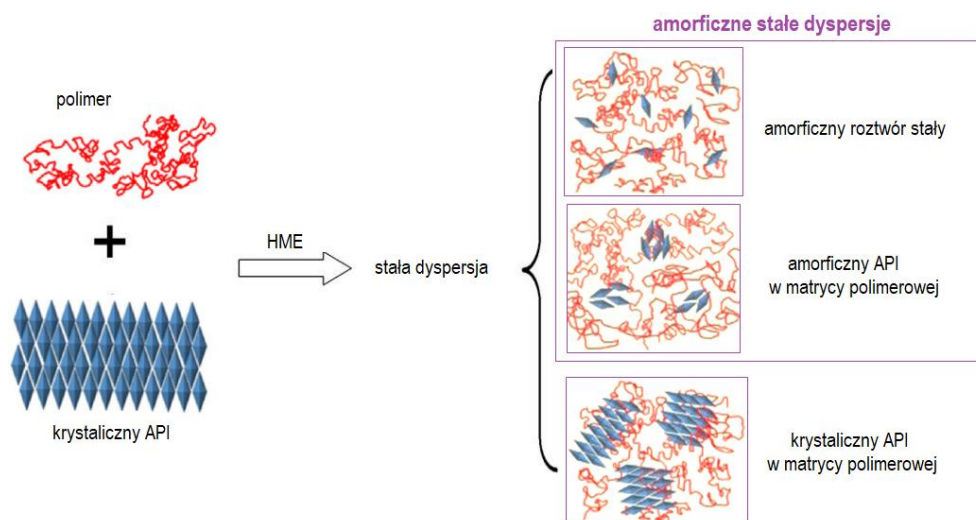
Otrzymywanie stałych dyspersji API-polimer

W literaturze opisano wiele metod prowadzących do otrzymania stałych dyspersji API w nośniku polimerowym. Wśród nich możemy wyróżnić:

- a) metodę stapiania – polega na przygotowaniu fizycznego roztworu API z rozpuszczalnym w wodzie nośnikiem, który podgrzewa się, aż do stopienia. Następnie mieszanina ulega utwardzeniu podczas energicznego mieszania w niskiej temperaturze. W takich warunkach cząsteczki API osadzają się w szybko zestalającym się nośniku polimerowym [k74]. Otrzymaną stałą masę rozdrabnia się, a następnie przesiewana w celu ujednoczenia wielkości cząstek. Metodę tą stosuje się do mieszanin eutektycznych, pozwalając na zwiększanie dyspersji kryształów całego układu. Pomimo powszechnego stosowania tej metody ma ona liczne ograniczenia, jak możliwość zastosowania tylko w sytuacjach dobrej kompatybilności składników mieszaniny API/nośnik podczas ogrzewania, tj. tworzenia układu jednorodnego – bez separacji faz [82].
- b) metodę odparowania rozpuszczalnika – fizyczną mieszaninę nośnika polimerowego oraz API rozpuszcza się w lotnym rozpuszczalniku, a następnie odparowuje rozpuszczalnik w wyniku czego tworzy się film stałej dyspersji [83]. Po całkowitym odparowaniu rozpuszczalnika powstałą folię suszy się i proszkuje. Główną zaletą tej metody jest zapobieganie termicznej degradacji API oraz nośnika polimerowego dzięki prowadzeniu procesu w niskiej temperaturze. Wadami są natomiast: wysoki koszt produkcji (odparowanie dużych ilości rozpuszczalnika), trudności z doбором łatwo lotnego rozpuszczalnika oraz jego całkowite usunięcie po procesie (rozpuszczalnik może powodować skutki uboczne – obniżenie stabilności chemicznej API) [84]. Trudności z doбором właściwego rozpuszczalnika wynikają z różnic polarności API oraz nośnika. W celu poprawy rozpuszczalności stosowanych substancji zmniejsza się wielkość ich cząstek [985], lub stosuje solubilizatory (cyklodekstryny lub SPC), które zmieniając napięcie powierzchniowe zwiększają solubilizację leku. Jednak stosowanie dodatkowych substancji wiąże się z kosztami oraz z możliwą nietolerancją przez pacjenta [86,87]. Metoda rozpuszczalnikowa może być traktowana jako metoda przesiewowa podczas wyboru odpowiednich formulacji do procesowania inną metodą, jak np. ekstruzji na gorąco. Możliwości tej metody opisali w swoich badaniach autorzy pracy [88], którzy z powodzeniem zidentyfikowali układy, które po procesowaniu wykazywały lepszy profil rozpuszczania.
- c) metodę stapiania z odparowaniem rozpuszczalnika – jest to metoda, która łączy wszystkie korzyści wynikające z zastosowania metody stapiania oraz odparowania rozpuszczalnika. Stopiony polimer łączy się z rozpuszczonym w rozpuszczalniku API. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się postać folii [89,90]. Ograniczona mieszalność składników jest powodem trudności otrzymania stałych dyspersji tą metodą [91].

- d) ekstruzję na gorąco (z ang. *hot melt extrusion*, HME) – jest to metoda dyspergowania API w polimerowym nośniku (najczęściej z formy fizycznej mieszaniny składników) w produkt jednolity, charakteryzujący się rozpuszczonym lub rozproszonym API w nośniku polimerowym [92,93]. Metoda ta jest nowoczesnym wariantem metody stapiania. W HME stosuje się wyłaczarkę, dzięki której jest możliwe uplastycznienie układu. Metoda ta szerzej została opisana w rozdziale 7 „*Ekstruzja na gorąco*” niniejszej pracy.
- e) suszenie rozpyłowe (z ang. *spray drying*) – jest to alternatywna metoda rozpuszczalnikowa, w której suszenie polega na rozpylaniu w atmosferze gorącego czynnika suszącego (powietrze, gaz obojętny, np. azot) płynnego preparatu (roztworu, zawiesiny, emulsji) zawierającego polimer oraz API w rozpuszczalniku [94]. Płynny preparat jest dozowany na dyszę, która atomizuje roztwór tworząc pojedyncze krople. W samym procesie rozpuszczalnik odparowywany jest z powierzchni kropli, a produkt odbierany jest w postaci suchego proszku [95].
- f) metodę liofilizacji – jest alternatywą metodą do metody rozpuszczalnikowej. Rozpuszczony układ nośnik polimerowy/API zamraża się w atmosferze azotu [77]. Cały proces jest prowadzony w liofilizatorze zapewniając niskie ciśnienie oraz temperaturę sublimacji -53°C. Otrzymuje się materiał w postaci dyspersji, którą przechowuje się w eksykatorze próżniowym nad żelem krzemionkowym przez jeden dzień [96].

Metodą HME można otrzymać wszystkie trzy rodzaje stałych dyspersji: suspensję krystaliczną (CSD), amorficzną (ASD) czy stały roztwór amorficzny ASS) (rys. 2.6.2). Substancja aktywna farmaceutycznie jest molekularnie zdyspergowana w nośniku, gdy stężenie API jest mniejsze od równowagowej rozpuszczalności w polimerze. Otrzymuje się stały roztwór amorficzny ASS, który charakteryzuje się homogenicznością i stabilnością termodynamiczną. Taki układ można otrzymać stosując wysoką temperaturę lub dostatecznie niskie stężenie API w polimerze [97]. W innym przypadku podczas chłodzenia stopu może powstać roztwór przesycony i wytrąca się krystaliczne cząstki API, które są rozproszone w nośniku polimerowym. Może dojść również do tworzenia amorficznych agregatów API w amorficznej matrycy polimerowej [84,95,97]. Zarówno w przypadku, gdy układ jest jednorodnie amorficzny (ASS), jak i gdy występują dwie fazy amorficzne API i polimeru (ASD), powstaje amorficzna stała dyspersja. Ze względu na fizyczną stabilność w przemyśle farmaceutycznym pożądana jest przede wszystkim ta pierwsza [81,92].



Rys. 2.6.2. Rodzaje stałych dyspersji API/polimer [84, 98].

Stałe roztwory amorficzne są transparentne, jednofazowe i charakteryzują się występowaniem jednej temperatury zeszklenia (T_g). W przypadku ASD, API jest w stanie amorficznym, ale nie jest molekularnie rozproszony w nośniku polimerowym. To powoduje występowanie większych agregatów API wbudowanych w nośnik polimerowy i pojawienie się dwóch T_g na termogramach DSC. Jedna związana jest z fazą amorficzną API, a druga polimeru. Jeśli te temperatury są blisko siebie, trudno jest rozróżnić czy amorficzna dyspersja jest pierwszego czy drugiego typu. Ostatni typ SD występuje, gdy API jest rozproszony w postaci kryształów w amorficznej fazie polimerowej. To powoduje, że materiał jest nieprzezroczysty, i charakteryzuje się występowaniem temperatury topnienia (T_m) API, jak i T_g polimeru. Amorficzne dyspersje znajdują zastosowanie głównie do poprawy rozpuszczalności i szybkości uwalniania API, jak również polepszenia jego biodostępności. Natomiast krystaliczne SD stosuje się do modyfikowanego uwalniania, maskowania gorzkiego smaku API, poprawy rozpuszczalności przez tworzenie mikro- i nanosuspensji [98,99,100].

Stabilność amorficznych stałych dyspersji

Amorficzne SD, jak wspomniano wyżej, charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością w wodzie i szybkością uwalniania API. Ich wadą jest jednak tendencja do powrotu API do bardziej stabilnej termodynamicznie formy, tj. postaci krystalicznej. Na stabilność fizyczną ekstrudatów wpływają właściwości nośnika polimerowego, stany fizyczne związków, materiał opakowaniowy jak i warunki przechowywania (magazynowania). Stabilność produktów HME zwykle jest wysoka, ale amorficzne SD są metastabilne i mają tendencję do przemiany w bardziej termodynamicznie faworyzowany stan przez rekrytalizację. Czynniki termodynamiczne, wpływające na stabilność ASD, związane są z stabilnością

termodynamiczną ASD i kontrolą wystąpienia rekrytalizacji. Materiały takie powinny być termodynamicznie stabilne w przypadku układów, w których stężenie API jest poniżej stężenia nasycenia. Stąd czynniki termodynamiczne wiążą się z mieszalnością i rozpuszczalnością i są odpowiedzialne za nukleację i wzrost kryształów [82]. Czynniki kinetyczne wiążą się natomiast z ruchliwością molekularną i szybkością wzrostu kryształów. ASD zawierające duże stężenie API mogą być niestabilne termodynamicznie, ale mogą być fizycznie stabilne przez odpowiednio długi czas do podania leku pacjentowi. Czynniki kinetyczne, wśród których możemy wyróżnić: T_g API, polimeru i ich mieszaniny, molekularną ruchliwość API jak i podatność na zeszklenie czy oddziaływania pomiędzy API i polimerem, zależą nie tylko od procesu otrzymywania tabletek, ale również od warunków środowiska [81,87]. Przechowywanie tabletek w temperaturze niższej o 50°C od T_g ekstrudatu zwykle chroni go przed rekrytalizacją, ze względu na ograniczenie ruchliwości molekularnej łańcuchów polimeru. Poniżej tej temperatury nadal występuje ruchliwość wtórna związana z lokalnym ruchem szkieletu polimeru, która nie wykazuje kooperacyjnego ruchu otaczających segmentów, nazywana relaksacją β [81,100].

Układ można zatem chronić przed rekrytalizacją dzięki odpowiednio wysokiej T_g . Można również uzyskać stabilność dzięki odpowiednim oddziaływaniom międzycząsteczkowym między składnikami ekstrudatu, jak oddziaływania van der Waalsa, wiązania wodorowe, oddziaływania hydrofobowe, elektrostatyczne i rzadziej jonowe. Pomimo, że oddziaływania te są słabe ich wspólne występowanie może znacząco stabilizować ASD [81,101,102]. Można również zastosować dodatek związku o odpowiedniej budowie, tj. inhibitora krytalizacji, który wpłynie na „zamrożenie” – unieruchomienie cząsteczek API [103].

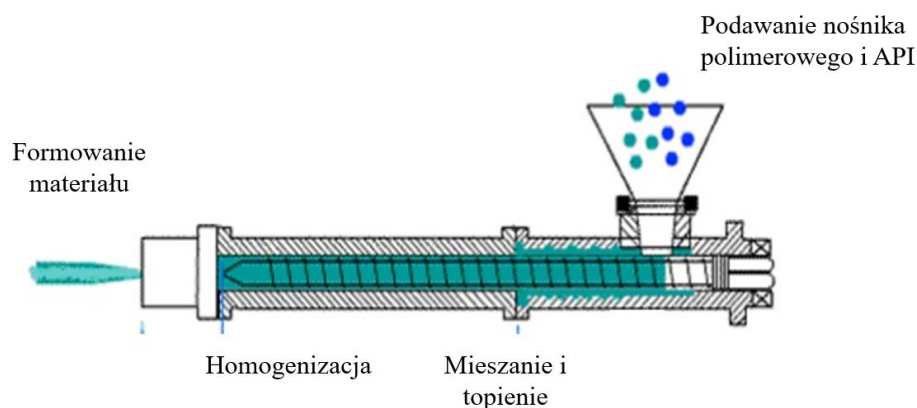
7. Ekstruzja na gorąco

7.1. Charakterystyka procesu

Metoda wytłaczania polimerów (z ang. *hot melt extrusion*, HME) ma swoje początki w latach 30 ubiegłego wieku, a obecnie ponad połowa produkowanych tworzyw sztucznych jest wytwarzanych w tym procesie. Wytłaczanie uważa się za jedną z najbardziej efektywnych technologii w przetwórstwie tworzyw sztucznych, gumy czy przemyśle spożywczym. Od początków lat 70 XX w. znajduje ona zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, w którym nastąpił dynamiczny rozwój badań nad zastosowaniem tej metody z nowatorskiej techniki formułowania w technologię niezbędną do opracowywania nowych form leków [94].

Świadczą o tym stale pojawiające się patenty w tematyce dotyczącej HME, a pochodzące z obszaru przemysłu farmaceutycznego [104]. Ze względu na bardzo duży potencjał wytłaczania jest metodą, bardzo dobrze rozwijającą się w przemyśle farmaceutycznym. W przemyśle tym proces HME określa się częściej jako proces ekstruzji, a nie jak ma to miejsce w przetwórstwie polimerów proces wytłaczania, stąd w niniejszej pracy będzie stosowane określenie ekstruzji gorącego stopu.

Ekstruzja jest procesem, przekształcania surowca w produkt o jednolitym kształcie i gęstości poprzez przejście przez dyszę w kontrolowanych warunkach, w którym wykorzystywane jest ciepło oraz ciśnienie [105]. Polimer jako nośnik podawany jest wraz z API na pojedynczy lub podwójny zestaw ślimaków, a następnie w cylindrze ekstrudera przetwarzany, gdzie następuje jego mieszanie, topienie oraz homogenizacja. Otrzymuje się w ten sposób uformowany ekstrudat w postaci substancji API osadzonej na nośniku polimerowym [99, 100]. Podczas procesu wytłaczania API i polimer poddawane są działaniu naprężeń ścinających i generowana jest energia w wyniku tarcia w celu pokonania energii sieci krystalicznej API (aby przekształcić go w postać amorficzną) i zmiękczenia polimeru [106]. Ponadto API i polimer muszą zostać zmieszane i wspólnie zdyspergowane. Procesy te zachodzą na ślimakach wylączarki, gdzie materiał jest jednocześnie mieszany i dyspergowany. Przebieg procesu pokazano schematycznie na rysunku 2.7.1.



Rys. 2.7.1. Przebieg procesu ekstruzji [106].

Optymalizację procesu HME można rozpatrywać w dwóch aspektach - jako poprawę jakości i kompatybilności składników mieszaniny przygotowanej do wytłaczania oraz dobór aparatury i nastawę właściwych parametrów maszynowych. Dobór odpowiednich składników formulacji jest często najtrudniejszym etapem podczas przygotowywania nowego leku. Należy wziąć pod uwagę zgodność i oddziaływanie API ze składnikami substancji pomocniczych (nośnik polimerowy, plastyfikatory, środki poślizgowe, napełniacze, antyutleniacze i inne). Istotna jest również kolejność i szybkość dodawania poszczególnych

składników [107]. Należy rozważyć także stężenie API w kompozycji. Z kolei optymalizacja procesu odbywa się poprzez: dobór sposobu wytłaczania, odpowiedni stosunek długości do średnicy ślimaka (L/D_0), konfigurację cylindra i ślimaka, dobór urządzeń do formowania ekstrudatu, dobór urządzeń pomocniczych [108,109]. Do najważniejszych parametrów procesu, można zaliczyć [110]:

- I. temperaturę: zarówno temperaturę procesu jak i szybkość grzania – chłodzenia. Wyróżnia się tu temperaturę głowicy i cylindra, szybkość chłodzenia w poszczególnych strefach, temperaturę kalibratora oraz medium chłodzącego,
- II. ciśnienie: ciśnienie kalibrowania – podciśnienie, ciśnienie przed głowicą,
- III. prędkość: prędkość obrotową ślimaka i prędkość liniową odciągu.

Dobór tych parametrów może być wspomagany poprzez komputerowe modelowanie procesów przetwórstwa tworzyw sztucznych, które umożliwiają częściowe prognozowanie przebiegu procesów na podstawie warunków technologicznych, geometrii maszyny i narzędzi, a także właściwości przetwarzanego materiału [111]. W teorii jest więc możliwość przewidywania pewnych warunków prowadzenia procesu na podstawie analizy danych wejściowych. W praktyce, służą one jednak jako dane odniesienia w trakcie prowadzenia prób technologicznych - najpierw w skali laboratoryjnej, a następnie w skali przemysłowej, w celu dobrania optymalnych warunków procesu.

Poszczególne strefy cylindra są wstępnie ustawione na określone temperatury przed procesem HME. Przy czym nastawienie odpowiednich parametrów przetwarzania materiału wymaga znajomości lepkości polimeru w stanie stopionym, jego MW, T_g czy T_m . Użyty surowiec musi posiadać dobre właściwości płynięcia. Gdy materiał jest transportowany wzdłuż cylindra, generowana jest energia cieplna przez ścinanie, które jest efektem obracających się ślimaków, jak i za pomocą stref grzewczych. Transport materiału powinien odbywać się sprawnie, aby nastąpił wzrost ciśnienia w strefie uplastyczniania i dozowania. Wzrost ciśnienia w tych strefach gwarantuje bowiem skuteczne wytłoczenie materiału. Temperatura strefy topnienia materiału powinna być o 20°C wyższa od temperatury T_g oraz o 20°C niższa od temperatury degradacji polimeru $T_{5\%}$ (temperatura ubytku 5% mas. produktu podczas procesu ogrzewania metodą termogravimetryczną - TGA). Wydajność procesu topnienia podczas ekstruzji zależy zarówno od właściwości polimeru jak i konstrukcji wytłaczarki. Polimery o małej lepkości i wysokiej przewodności cieplnej wykazują lepszą efektywność procesu topnienia [112,113]. Podczas procesu wytłaczania wiele polimerów topi się zachowując jak płyny pseudoplastyczne, których lepkość jest opisana równaniem (2.7.1).

$$\eta = K_p \cdot \dot{\gamma}^{n_p-1} \quad (2.7.1)$$

gdzie:

- $\dot{\gamma}$ – szybkość ścinania [s⁻¹],
- K_p – funkcja wykładnicza temperatury zależna od właściwości polimeru,
- n_p – stała przyjmująca wartości w zakresie 0,25 – 0,9.

W procesie ekstruzji wymagane są określone minimalne temperatury, które spowodują przejście materiału w stan płynny, w innym wypadku, wymagany moment obrotowy (wprost proporcjonalny do lepkości stopu) obracający ślimak spowoduje przeciążenie jednostki napędowej i uszkodzenie urządzenia. Zależność lepkości stopu polimeru od temperatury przy określonej szybkości ścinania opisuje zaś równanie Arrheniusa (2.5.7) [114]. W przypadku polimerów amorficznych upłynnienie materiału następuje po osiągnięciu przez niego temperatury płynięcia (z ang. *fluid temperature*, T_f), w której materiał zmienia właściwości z stanu wysokoelastycznego (po przekroczeniu temperatury zeszklenia, T_g) do stanu ciekłego (plastycznego, lepkopłynnego). Natomiast w przypadku polimerów krystalicznych zmiana właściwości materiału z stanu twardego wymuszonej elastyczności w ciekły następuje po osiągnięciu temperatury topnienia (z ang. *melting temperature*, T_m) [115].

Polimery podczas procesu ekstruzji są poddawane zarówno naprężeniom ścinającym jak i naprężeniom cieplnym z powodu panującej wysokiej temperatury i ciśnienia. W tych warunkach polimery mogą ulegać rozrywaniu, depolimeryzacji lub degradacji termicznej. Aby zapobiec procesom destrukcji materiału, które powodują wytwarzanie produktów ubocznych mogących wywierać szkodliwe działanie na organizm pacjenta, stosuje się dodatkowo przeciwutleniacze, plastyfikatory czy smary. Dodatki te zapobiegają degradacyjnemu utlenieniu polimeru, obniżają temperaturę przetwórstwa lub działają jak środki poślizgowe podczas procesu. Przemiany fizyczne zachodzące w polimerze podczas ogrzewania czy stabilność termiczną można wyznaczyć dodatkowymi metodami, jak różnicowa kalorymetria skaningowa, TGA i chromatografia żelowa.

7.2. Rozwiązania konstrukcyjne

Wyłaczarka (ekstruder) stanowi główne urządzenie do przeprowadzenia procesu HME. Typowa wyłaczarka zbudowana jest z układu uplastyczniającego (podajnika, cylindra, ślimaka, elementów grzejnych na cylindrze, elementów chłodzących), układu formującego (głowicy z dyszą), układu napędowego i sterowania [116].

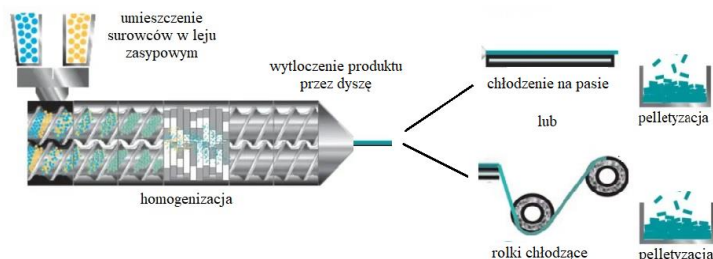
Zasadniczą różnicą między urządzeniami stosowanymi w przemyśle tworzyw sztucznych a tymi w farmacji, jest konieczność zachowania warunków umożliwiających

sterylne przeprowadzenie procesu. Elementy ślimaka, które mają kontakt z produktem wykonuje się z materiałów obojętnych, które nie absorbują i nie powodują uwalniania substancji podczas procesowania materiału. Co więcej, sprzęt jest specjalnie skonfigurowany, aby spełniać standardy czyszczenia i walidacji w przemyśle farmaceutycznym. Sam proces przebiega jednak niemal identycznie jak w przypadku konwencjonalnego przetwórstwa tworzyw sztucznych i charakteryzują go poniższe etapy [117]:

- umieszczenie surowców w leju zasypowym,
- homogenizacja składników w wylączarce,
- wytłoczenie produktu przez dyszę z otrzymaniem ekstrudatu,
- chłodzenie na pasie chłodzącym i dalsze przetwarzanie (np. pelletyzacja).

Wylączarki w przemyśle farmaceutycznym są odpowiednio przystosowane do mieszania API z nośnikiem polimerowym dzięki wyposażeniu podajnika w różne rozwiązania konstrukcyjne (ślimaki z różnym skokiem śruby Archimedes). Podajnik dozuje sypkie surowce na zasadzie grawimetrycznej lub wolumetrycznej. Podawana mieszanka jest odbierana dzięki obrotowi ruchomego ślimaka wylączarki (konstrukcje omówiono w *Rozdziale 2.7.1.*) i transportowana wzdłuż cylindra, aż do głowicy wylączarskiej, która wpływa na ostateczny kształt wyrobu gotowego, ekstrudatu [118]. Cylinder jest podzielony na strefy, których w procesie jest kilka – kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt, w zależności od budowy wylączarki. Każda ze stref może być oddzielnie podgrzewana lub chłodzona, przy czym różnica temperatur pomiędzy sąsiednimi strefami nie może być zbyt duża. Zakres temperatur ogrzewania cylindra mieści się w granicach 30°C – 250°C. Podczas przepływu przez ekstruder stopiona masa polimeru jest zatem ogrzewana przez zewnętrzne grzanie stref cylindra, jak również przez siły ścinające działające w strefie mieszania [119]. Nośnik polimerowy podczas procesu jest plastyfikowany w celu włączenia w jego masę API, czyli otrzymania SD polimer/API. W tym przypadku można polimer rozważać jako rozpuszczalnik o dużej lepkości dla API. Następnie produkt, po przejściu przez dyszę (której konfiguracja wpływa również na proces, ze względu na ciśnienie, jakie wywiera na stopiony polimer podczas przeciskania materiału przez otwór) jest chłodzony na rolkach chłodzących lub na pasie transportowym. Etap ten ma duży wpływ na właściwości otrzymanego wyrobu. Chłodzenie ekstrudatu może odbywać się na przez wymuszone systemy powietrzne, kapiel wodną, lub w wyniku kontaktu z pasem ochładzanym sprężonym powietrzem czy też zimną powierzchnią walców. Dostosowanie temperatury i szybkości chłodzenia zależy od właściwości przetwarzanego materiału, w przypadku polimerów semikrystalicznych ekstrudat

chłodzi się bardzo wolno, aby uzyskać produkt o odpowiedniej krystaliczności [120]. Po ochłodzeniu ekstrudat jest transportowany do maszyny nadającej mu końcową postać np. tabletek w procesie granulacji (rozdrabniania). Kolejne etapy procesu HME przedstawiono schematycznie na rysunku 2.7.2 [121].

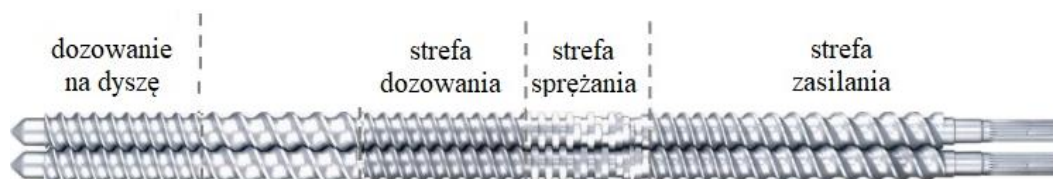


Rys.2.7.2. Schematyczne przedstawienie etapów wytłaczania [117].

7.2.1. Konfiguracja ślimaków

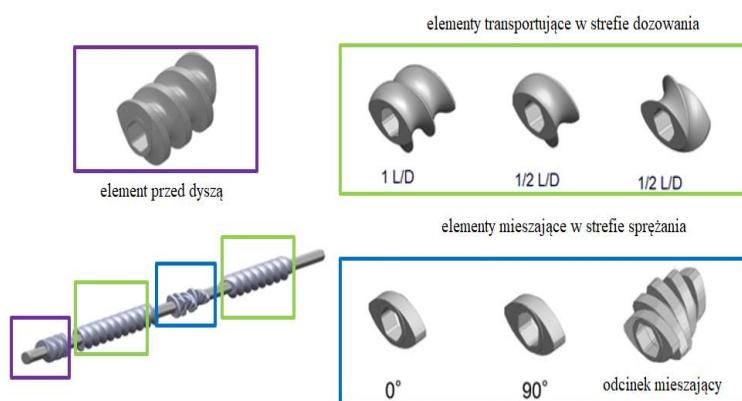
Najważniejszym elementem wytłaczarki jest ślimak, którego budowa i szybkość obrotów podczas procesu determinują szybkość pobierania i przesuwania składników, czas trwania procesu, stopień homogenizacji i ciśnienie w cylindrze [116,118]. Ślimak składa się z trzech stref geometrycznych (rys. 2.7.3), które modyfikowane są dzięki zastosowaniu odpowiednich elementów mieszających i transportujących ślimaka (rys. 2.7.4) [104]:

- strefa zasilania – zachodzi tu transport mieszaniny dozowanej z podajnika. Ślimak wyposażony jest w elementy mieszające i transportujące w postaci śruby Archimedes, a głębokość kanału między ślimakiem a cylindrem jest znaczna, aby ułatwić przepływ masy. W tej strefie tworzywo jest w stanie stałym.
- strefa sprężania – w której polimer zaczyna mięknać i topić się. Strefa ta ma za zadanie uplastycznienie i sprężenie materiału w celu ciągłego podawania go do strefy dozowania,
- strefy dozowania – w której zachodzi ostateczne ujednorodnienie uplastycznionego materiału zarówno pod względem struktury, jak i temperatury. Funkcją tej strefy jest dostarczenie uplastycznionego materiału do głowicy ze stałą szybkością i zmniejszenie przepływu pulsującego materiału. Kształt głowicy określa postać fizyczną i kształt ekstrudatu. Po opuszczeniu dyszy przekrój wytłaczanego materiału wzrasta (efekt Barusa), co związane jest z własnościami lepkosprężystymi materiału.



Rys.2.7.3. Układ konfiguracji śrub z wyróżnionymi strefami geometrycznymi.

Strefy ślimaka można modyfikować dzięki zastosowaniu odpowiednich elementów budowy. Można je konfigurować, aby wydłużyć czas przebywania materiału we wnętrzu cylindra czy zwiększyć siły ścinające jakim materiał jest poddawany. Elementy te dzielimy na transportujące i mieszające (ugniatające). Ślimak zawierający jedynie elementy transportujące będzie przede wszystkim przemieszczać materiał wzdłuż cylindra. Aby uzyskać jednorodność materiału należy zatem zastosować elementy mieszające. Mają one wpływ na mieszanie w procesie ekstruzji, służą do wprowadzenia energii ścinającej do wytłaczanych materiałów. Aby uzyskać odpowiedni efekt końcowy – produkt o odpowiedniej dyspersji, elementy można układać pod różnymi kątami przesunięcia, np. 0° , 30° , 45° , 90° . Ułożenie ich pod kątem 30° powoduje uplastycznianie materiału, 60° – jego mieszanie, a 90° – dyspergowanie. Wzrost kąta wyprzedzenia zwiększa zdolność mieszania i ścinania materiału podczas procesu. Bloki ugniatające z odwróconym ruchem mają charakter przytrzymujący materiał i są stosowane, gdy na materiał muszą zostać wywarte znaczne naprężenia mechaniczne [101, 122].

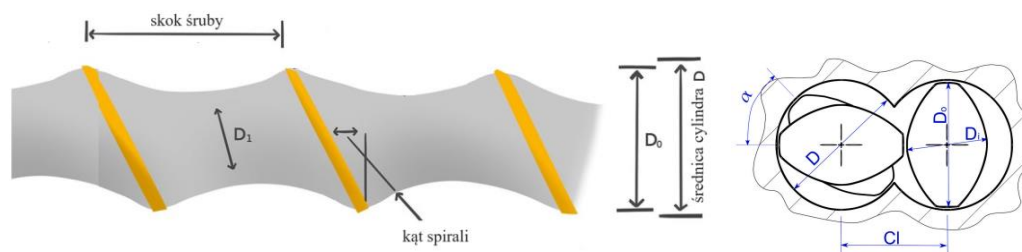


Rys. 2.7.4. Zwoje ślimaków ekstrudera.

Ważnymi parametrami ślimaka ekstrudera są również [119,123]:

- wymiary ślimaka – czyli stosunek długości (L) do średnicy ślimaka (D_0): L/D_0 . W przypadku ekstruderów jednoślimakowych L/D_0 zwykle wynosi 36/1 lub nieco mniej, np. 24/1 z czterema równymi strefami: transportu, topienia, mieszania i pompowania, czy 30/1 z dodatkowymi strefami – zasilania, pompowania, topienia lub mieszania. W przypadku ekstrudera dwuślimakowego długość danej strefy jest równa $4D_0$ (ekstruder z 11 strefami $\rightarrow 44/1$). Typowo parametr ten mieści się w granicach 20/1 – 40/1.
- wolna objętość – określana stosunkiem wewnętrznej średnicy ślimaka (D_1) do zewnętrznej średnicy ślimaka (D_0) (rys. 2.7.5), przy czym im wyższa jest wartość tego stosunku, tym większa jest przepustowość ekstrudera. Często ogranicza ona maksymalną szybkość podawania materiału, przepustowość ekstrudera i osiągnięty

moment obrotowy. W sekcji podawania niezbędna jest odpowiednia wentylacja, aby ograniczyć szkodliwy wpływ powodowany przez powietrze i wilgoć porywane z materiału zasilającego na przepustowość. Dodatkowo nakłada się tu również średnica cylindra (D), której wzrost powoduje wzrost przepustowości ekstrudera.

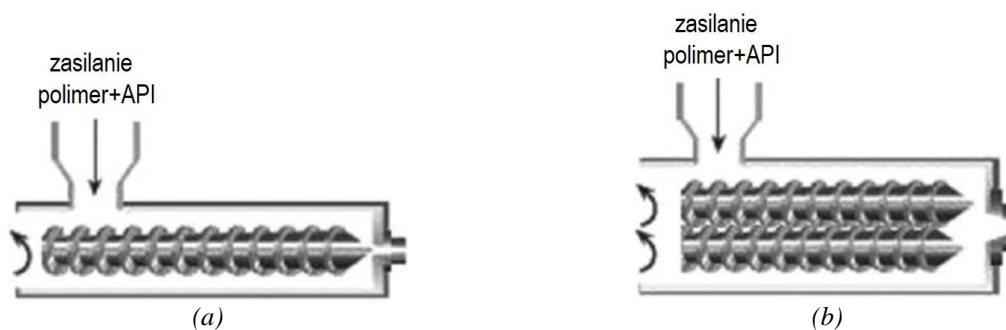


Rys. 2.7.5. Wymiary ślimaka wylączarki [123].

Ze względu na konstrukcję cylindra oraz liczbę ślimaków wyróżnia się:

Wylączarki jednoślimakowe

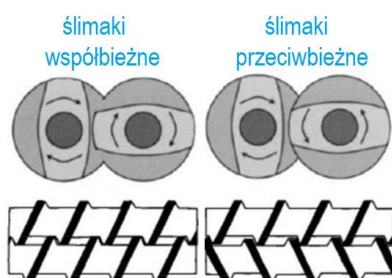
Wylączarki jednoślimakowe (z ang. *single screw extruder*, SSE, rys. 2.7.6 a) są najczęściej stosowanymi wylączarkami ze względu na prostą budowę, małe wymagania konserwacyjne, łatwość obsługi i niskie koszty urządzenia. Ślimak obracający się wewnątrz cylindra używany jest do zasilania urządzenia w materiał, a także do jego mięknięcia, topienia, mieszania, odgazowywania. W przypadku wylączarki SSE materiał podawany jest w sekcji zasilającej i przekazywany dalej wzdłuż ślimaka umieszczonego w cylindrze. Przekazywanie cząstek stałych w początkowej części ślimaka jest wynikiem działającego tarcia pomiędzy materiałami a wstępem. Ciepło płynące z cylindra jak i energia mechaniczna dostarczana przez ślimak powodują mięknięcie, topnienie materiału (stop polimeru). Materiał jest na koniec wylączany przez dyszę nadającą mu określony kształt i podawany jest dalszej obróbce [72,107,112]. Wylączarki SSE wytwarzają stop o dobrej jakości i ciśnienie wystarczające do wylączania. Mają jednak ograniczenia związane z kompresją rozproszonych cząstek podczas topienia pod wysokim ciśnieniem, co prowadzi do tworzenia aglomeratów, i niewystarczającego odkształcenia przy ścinaniu, co skutkuje słabą charakterystyką mieszania [119,123] W przypadku wylączarek SSE cylinder może mieć powierzchnię gładką lub rowkowaną. Rowki pełnią istotną rolę ponieważ zwiększają natężenie przepływu materiału w układzie ślimakowym. Ułatwiają zbieranie materiału z zasobnika i wprowadzanie go do kanału ślimaka, zwiększają tarcie, a tym samym ciśnienie w strefie zasilania [72,114].



Rys.2.7.6. Przekrój wylączarki a) jednoślímakowej, b) dwuślímakowej [110].

Wylączarki dwuślímakowe

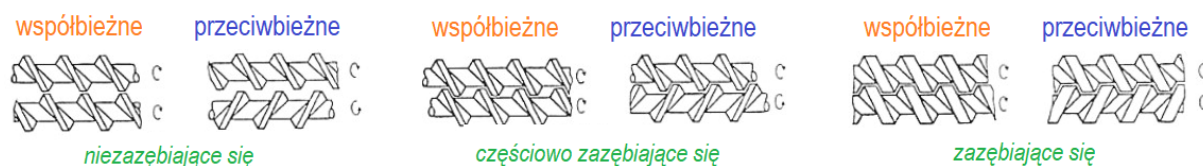
Wylączarki dwuślímakowe (z ang. *twin screw extruder*, TSE, rys. 2.7.6 b) składają się z dwóch ślimaków umieszczonych obok siebie w cylindrze. Dwa ślimaki umożliwiają zastosowanie ich w wielu różnych konfiguracjach, i narzucają różne warunki panujące we wszystkich strefach wylączarki od momentu zasilenia jej w materiał do wytłoczenia stopu przez dyszę. W wylączarkach TSE ślimaki mogą obracać się w tą samą stronę – wylączarki współbieżne lub w przeciwne strony – wylączarki przeciwbieżne (rys. 2.7.7). Te ostatnie stosuje się przede wszystkim przy wysokich siłach ścinających, co umożliwia przejście materiału przez szczelinę pomiędzy dwoma ślimakami i uzyskanie lepszego efektu mieszania. Wylączarki współbieżne mogą pracować przy dużych szybkościach ślimaka z zachowaniem dobrego efektu wymieszania, dzięki mieszanii materiału zarówno wzdłużnie jak i poprzecznie. W przeciwieństwie do wylączarek przeciwbieżnych występuje tu mniejsze zużycie ślimaka i cylindra [72,76,94]



Rys.2.7.7. Kierunek obrotu ślimaków w wylączarce dwuślímakowej: ślimaki współbieżne i przeciwbieżne [111].

Wspomniane wylączarki TSE mogą być dalej klasyfikowane na zazębiające się i niezazębiające się (rys. 2.7.8). Wylączarki z ślimakami zazębiającymi się zapobiegają przegrzaniu materiału w wylączarce i posiadają dodatkową zaletę, szczególnie istotną w farmacji, funkcję samooczyszczania. Wylączarki ze ślimakami niezazębiającymi się są stosowane do obróbki materiałów o wysokiej lepkości, ponieważ nie są wrażliwe na wysokie momenty obrotowe podczas ich przetwarzania. Umożliwiają również przetwarzanie

materiałów wytwarzających duże ilości lotnych produktów. Wadą ich jest mniejsza zdolność do samooczyszczania [106,111,124].



Rys. 2.7.8. Różne konfiguracje ślimaków w wylączarkach dwuślimakowych [110].

Wylączarki TSE w porównaniu do SSE charakteryzują się łatwiejszym podawaniem materiału, większą wydajnością ugniatania i dyspergowania, mniejszą tendencją do przegrzewania materiału, wyższą produktywnością, krótszym czasem przebywania materiału w urządzeniu, jak również lepszą kontrolą parametrów procesu. W przetwórstwie leków stosowane są ze względu na możliwość bardzo dobrego rozproszenia API i substancji pomocniczych w nośniku polimerowym, co wpływa na wzrost szybkości rozpuszczania słabo rozpuszczalnych w wodzie API, a tym samym zwiększenia ich biodostępność [125]. Najczęściej wybierana konstrukcja wylączarki TSE, to urządzenie o ślimakach współbieżnych i zazębiających się [110,126].

7.2.2. Czas przebywania i zużycie energii

Istotnym parametrem procesu HME jest czas przebywania (z ang. *residence time*, RT), który wpływa na jakość otrzymanego materiału, szczególnie jego homogeniczność oraz degradację. W przypadku ekstruzji na gorąco w procesach farmaceutycznych powinien być dłuższy niż czas potrzebny do rozpuszczenia API w stopie polimeru, i zawierać się w granicach od 5 s do 10 min [114]. Parametr *RT* określa jak długo materiał może być poddawany procesom przetwarzania w wysokiej temperaturze, aby nie ulec procesom destrukcji. Z jednej strony materiał wrażliwy na ciepło i/lub ścinanie może z czasem ulec procesom degradacji, destrukcji. Z drugiej strony wymagany jest minimalny czas przebywania materiału w urządzeniu, aby zapewnić wystarczające stopienie i wymieszanie składników w celu uzyskania jednorodnego produktu. Zwiększenie szybkości podawania materiału do strefy zasilania ekstrudera wpływa w znacznym stopniu na spadek parametru *RT*, podczas gdy zwiększenie szybkości obrotów ślimaka ma mniej istotny wpływ. Dodatkowo na parametr *RT* wpływa wiele parametrów związanych z geometrią urządzenia, jak typ ekstrudera, wymiary ślimaka (L/D_0), konfiguracja zwojów ślimaka [114, 115, 127].

Czas przebywania można wyznaczyć przy pomocy optycznego znacznika, tj. związku o odpowiedniej barwie (pigment), który nie wpływa na proces HME. Przy czym istotne jest, aby znacznik charakteryzował się podobnym czasem przebywania jak API, a jego dodatek nie

wpływa na właściwości przepływu podstawowej mieszaniny [128]. Dodaje się go podczas procesu ekstruzji w czasie $t = 0$, w możliwie najkrótszym czasie. Na wyjściu z ekstrudera ustawia się kamerę lub aparat fotograficzny (stałe oświetlenie), które wykonują zdjęcie w odstępach 1 s. Średni czas przebywania wyraża się zależnością (2.7.2) [129, 130].

$$\bar{t} = \frac{\sum_0^{\infty} tc\Delta t}{\sum_0^{\infty} c\Delta t} \quad (2.7.2)$$

gdzie:

- t – czas [s],
- c – stężenie znacznika (intensywność barwy) w czasie t ,
- Δt – różnica czasu między końcem a początkiem procesu śledzenia zmian stężenia znacznika podczas procesu HME.

Drugim, obok RT , ważnym parametrem charakteryzującym proces HME jest specyficzne zużycie energii (z ang. *specific energy consumption*, SMEC). Odzwierciedla ono naprężenia ścinające po przez ilość energii, którą trzeba dostarczyć do przetwarzanego materiału (równanie (2.7.3.)). Jednakże dalsze rozważania pokażą, że *SMEC* opisuje nie tylko energię potrzebną do wytworzenia odpowiednich sił ścinających.

$$SMEC = \frac{2 \cdot \pi \cdot n \cdot \tau}{\dot{m}} \quad (2.7.3)$$

gdzie:

- n – szybkość obrotów ślimaka [obr·min⁻¹],
- τ – moment obrotowy na wałach śrubowych [N·m⁻¹],
- \dot{m} – wydajność.

Moc (P) można natomiast wyrazić równaniem (2.7.4).

$$P = \frac{2 \cdot \pi \cdot n \cdot \tau}{60} \quad (2.7.4)$$

co pozwala przekształcić równanie (2.7.3) do postaci (2.7.5).

$$SMEC = \frac{n \cdot P \cdot O}{n_{max} \cdot \dot{m}} \quad (2.7.5)$$

gdzie:

- O – obciążenie silnika [%],
- P – moc silnika [kW]
- n_{max} – maksymalna szybkość obrotów ślimaka [obr·min⁻¹].

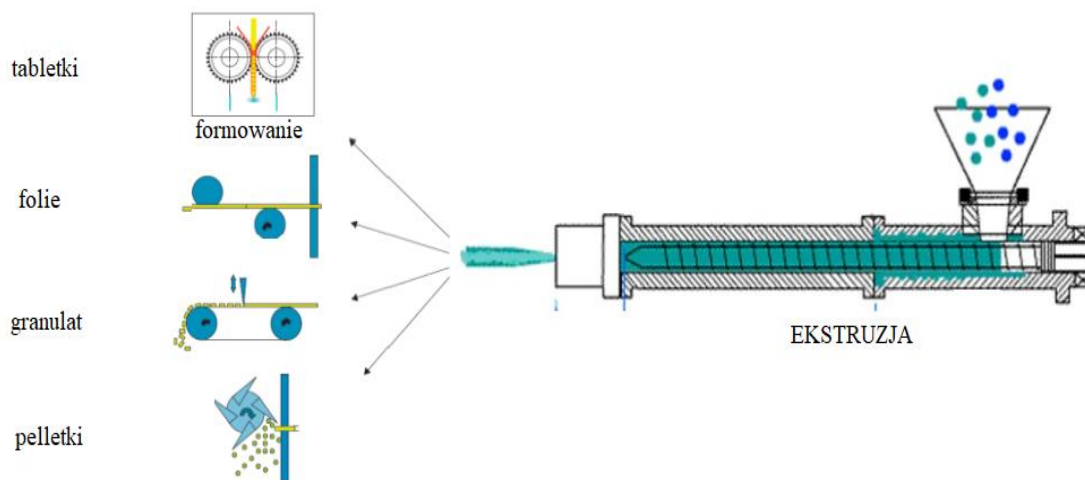
To pozwala wyznaczyć *SMEC* w powiązaniu z momentem obrotowym na wałach śrubowych ślimaków (równanie (2.7.6)) – wpływającym w głównym stopniu na wartość *SMEC*.

$$SMEC = \frac{\tau \cdot n}{\dot{m}} \quad (2.7.6)$$

Moment obrotowy (M_t) przykładany do ślimaków przez silnik jest związany z energią potrzebną do obrócenia ślimaków w pustym ekstruderze (bez materiału), pompowania materiału przez dyszę oraz ścinaniem materiału, co bezpośrednio wpływa na *SMEC* [114,130].

7.2.3. Dalsze przetwarzanie

Możliwość otrzymania odmiennych stałych postaci leków, takich jak np. tabletki, kapsułki, pelletki, folie, implanty, preparaty o modyfikowanym uwalnianiu, wkładki domaciczne czy nawet systemy transdermalne i bioadhezyjne daje nieograniczone możliwości formułacyjne [131]. Otrzymanie tych form jest możliwe dzięki zastosowaniu dodatkowych maszyn, które po odebraniu produktu z wytłaczarki, zapewniają możliwość dalszej obróbki. Esktrudat jest kluczowym produktem, który w zależności od formułacji może być produktem końcowym lub półproduktem (rys. 2.7.9).

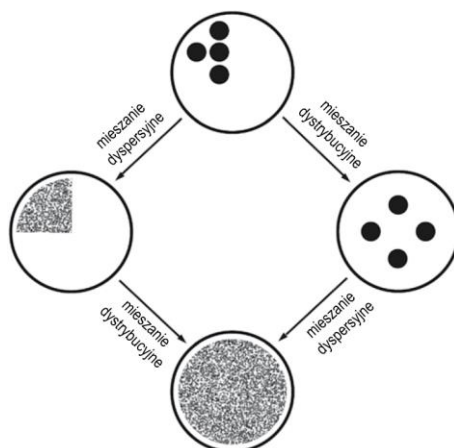


Rys. 2.7.9. Przykłady postaci leków otrzymywanych metodą HME [119].

7.3. Mieszanie w procesie ekstruzji

Mieszanie dwóch lub więcej materiałów podczas procesu HME związane jest z topieniem i dyspersją stopu, co prowadzi do otrzymania jednorodnej mieszaniny. Zachodzi ono na blokach ugniatających lub elementach mieszających ślimaka, gdzie naprzemienne cykle ciągłego sprężania i ekspansji materiału sprzyjają dostarczaniu sił niezbędnych do szybkiego topienia i wzdłużnego płynięcia stopu zarówno w przypadku mieszania

dystrybucyjnego jak i dyspersyjnego (rys. 2.7.10). Topienie jak i mieszanie składników zależy od szeregu czynników związanych zarówno z właściwościami przetwarzanego materiału (lepkosprężystość), budową sprzętu (np. konfiguracja i budowa ślimaków, głębokość kanału, długość i liczba sekcji mieszania) jak i parametrami jego pracy (np. szybkość obrotów ślimaków, szybkość dozowania, temperatura cylindra) [115, 132].



Rys. 2.7.10. Schemat przedstawiający mieszanie dystrybucyjne i dyspersyjne [101,123].

Podczas mieszania dystrybucyjnego materiał jest dzielony i ponownie łączony w celu uzyskania lepszej jednorodności składu i temperatury bez zniekształcania poszczególnych składników morfologicznych. W mieszaniu tym wielokrotne przemieszczanie składników bez zmniejszania ich rozmiaru zwiększa jednorodność produktu. Mieszanie to uzyskuje się za pomocą przerywanych ślimakowych elementów mieszających oraz mieszadeł zębatach lub poprzez zastosowanie łopatek o wąskiej szerokości osiowej. Intensywne naprężenia ścinające, powstające dzięki zastosowaniu szerszych elementów ugniatających, sprzyjają głównie mieszaniu dyspersyjnemu. Ten typ mieszania prowadzi do zmniejszenia wielkości składników morfologicznych i ostatecznie prowadzi do dyspersji molekularnej mieszalnego składnika. Podczas mieszania dyspersyjnego aglomeraty lub kropelki cieczy utrzymywane razem przez napięcie międzyfazowe są poddawane naprężeniom mechanicznym przez obracające się ślimaki w celu zmniejszenia rozmiaru [133].

Elementy mieszające mogą być elementami dyspersyjnymi, dystrybucyjnymi lub stanowić ich kombinację. Najpopularniejszym elementem jest element ugniatający. Im jest on szerszy, tym mieszanie ma charakter bardziej dyspersyjny, ponieważ występują rozciągające (ekstensyjne) i planarne efekty ścinania. To sprzyja zmniejszaniu rozmiarów domen fazy drugiego rzędu do fazy pierwszego rzędu. Natomiast węższe elementy ugniatające mają charakter bardziej dystrybucyjny, co wymusza duże szybkości podziału stopu przy znacznie mniejszych efektach ścinania rozciągającego i planarnego. Wspomagają one mieszanie faz o

niskiej lepkości z fazami o wysokiej lepkości. Zwężenie elementów ugniatających powoduje zatem spadek ścinania w szczelinie między ślimakami, jak również ślimakami i cylindrem, zwiększenie efektu transportującego stopu oraz efektywne mieszanie dzięki generowaniu większej liczby strumieni stopu. Dystrybucyjne elementy mieszające mogą być szczególnie przydatne do mieszania materiałów wrażliwych na podwyższoną temperaturę i ścinanie. Elementy ugniatające mogą być ustawione ze skokiem ślimaka do przodu (mniej agresywnym), neutralnym lub odwrotnym (najbardziej agresywny). W przypadku ustawienia ich pod kątem 45° efekt transportujący przeważa nad mieszającym, przy czym mieszanie dystrybucyjne jak i dyspersyjne zachodzą w podobnym stopniu. Zmiana kąta na 90° powoduje całkowity zanik efektu transportującego materiał na rzecz efektów mieszających. Mieszanie w fazie ciekłej na ogół wykorzystuje specjalne dystrybucyjne elementy ślimaka, które zapobiegają „zbieraniu się” cieczy w danej strefie [114,115,131].

Substancje farmaceutycznie czynne są wrażliwe na ścinanie stąd są często rozprowadzane (dystrybuowane) w stanie stopionym, a następnie pozostawiane do rozpuszczenia w stopie polimeru przed opuszczeniem ekstrudera. Czasami potrzebne jest bardziej rygorystyczne mieszanie dyspersyjne. Inne czynniki decydujące o intensywności mieszania obejmują między innymi szybkość obrotową ślimaka, odstęp między kanałem, ślimakami a zwojem, jak i ścianą cylindra oraz liczbę zwojów ślimaka [115].

7.4. Zastosowanie technologii HME

W tabeli 2.7.1. przedstawiono wady i zalety stosowania procesu HME w farmacji, z których kluczową zaletą jest możliwość otrzymania stałych dyspersji, które poprawiają biodostępność API. Wszystkie zalety wpływają na liczne zastosowania tej technologii. Natomiast znacząco ograniczającą stosowanie tej metody wadą jest prowadzenie procesu w wysokich temperaturach, co wyklucza procesowanie związków nietrwałych termicznie lub wrażliwych na temperaturę API [104,121].

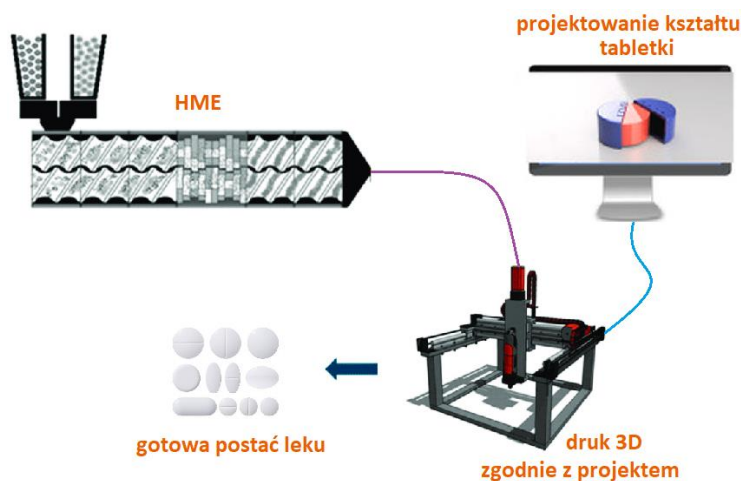
Wszystkie zalety metody HME wpływają na jej liczne zastosowania, tj. do maskowania gorzkiego smaku API, do przygotowania leków o poprawionej rozpuszczalności w wodzie i biodostępności, systemów koloidalnych, leków ulegających rozpadowi w jamie ustnej, kontrolowanych, celowanych, o przedłużonym działaniu, kształtowanych (implanty, pierścienie), odpornych na manipulację (zapobieganie nadużyciom) czy transdermalnych systemów dostarczania leków jak i preparatów dojelitowych, czy do przygotowania nanocząstek [129,131,134].

Tabela 2.7.1. Zestawienie najważniejszych zalet i wad procesu HME [109,114,125,126].

METODA EKSTRUZJI NA GORĄCO - HME	
ZALETY	WADY
<ol style="list-style-type: none"> 1. Większa biodostępność związków, które są słabo rozpuszczalne w wodzie. 2. Brak konieczności stosowania rozpuszczalników. 3. Produkcja leków o kontrolowanym/ modyfikowanym uwalnianiu API z matrycy. 4. Duża stabilność w różnym pH środowiska. 5. Eliminacja kilku etapów procesu (np. dyspergowania, rozdrabniania, topienia czy nadawania kształtu). 6. Krótszy czas produkcji. 7. Możliwość otrzymania jednorodnego produktu. 8. Równomierne rozproszenie cząsteczek API w matrycy. 9. Odpowiednia dla API wrażliwych na wilgoć. 10. Możliwość otrzymania leków w formach amorficznych (co wiąże się m.in z ich biodostępnością). 11. Wzrost szybkości rozpuszczania, jak również wzrost rozpuszczalności API. 12. Możliwość otrzymania różnych postaci leków np. granulek, folii, implantów i wielu innych, o dowolnym kształcie. 13. Eliminacja etapu suszenia, który często przyczynia się do pogorszenia jakości postaci leku. 14. Proces ciągły, przebiegający z dużą szybkością, powtarzalny 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wysokie temperatury procesu (mają wpływ na stabilność API i polimeru). 2. Możliwy wpływ plastyfikatora na właściwości finalnego produktu. 3. Duże koszty inwestycji (zakup maszyn, dodatkowego sprzętu i oprogramowania). 4. Brak możliwości użycia API, polimerów wrażliwych na wysoką temperaturę. 5. Powtórne przerobienie materiału jest zwykle trudne (problem z nieudanymi partiami /zagospodarowaniem odpadów) 7. Bardzo wysokie nakłady energii. 8. Duża liczba parametrów koniecznych do monitorowania. 9. Konieczność zatrudnienia wykwalifikowanego personelu.

W przemyśle farmaceutycznym istotna jest postać farmaceutyczna, co w przypadku HME jest aspektem szeroko rozwiniętym ze względu na możliwość dostosowania tej metody dla różnych zastosowań. Dodatkowo wraz z rozwojem współczesnej nauki wprowadza się pewne modyfikacje, polegające na łączeniu technologii HME z innymi metodami, jak np. drukiem 3D, technologią INTAC, homogenizacją wysokociśnieniową (z ang. *high pressure homogenization*, HPH), czy sprężonym CO₂ [27,35,100,122,135]. Obecnie trwają intensywne prace nad rozwinięciem połączenia techniki HME z drukiem 3D (rys. 2.7.8) [131, 132, 133]. Technologia druku 3D polega na tworzeniu i nakładaniu warstw materiału o określonej grubości, a gdy warstwa zostanie ukończona (wydrukowana) - nakładaniu kolejnej [131]. Jest to stosunkowo nowa technologia w farmacji. Pierwszy lek, który uzyskał aprobatę Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (z ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w 2015 r. i tym samym wszedł do powszechnego obiegu na terenie USA, to *Spritam*

(levetiracetam), który jest stosowany w leczeniu epilepsji [36]. Wyprodukowanie tego leku w technologii druku 3D pozwoliło na uzyskanie jednolitej, porowatej struktury i ściślejszego upakowania warstw, bez zastosowania kompresji, dzięki czemu tabletka rozpuszcza się w ciągu kilku sekund od podania [38]. Połączenie więc zalet wnikających z zastosowania HME i cyfrowej kontroli nad rozmieszczeniem API jest krokiem do ewolucji form dawkowania, które mogą mieć szczególne zastosowanie w kontrolowanym i zmodyfikowanym uwalnianiu leków [27]. Technologia INTAC zapewnia natomiast wyjątkową odporność na zginięcie matrycy leków, które mogą być nadużywane, np. opioidów. Działa ona poprzez ograniczenie możliwości ekstrakcji API z leku [139, 140]. Metoda HPH stosowana jest zaś do produkcji stałych dyspersji nanokrystalicznych [130,135]. Zwiększenie porowatości ekstrudatu, uzyskuje się dzięki zastosowaniu sprężonego CO₂, który działa również jak plastyfikator obniżając temperaturę przetwórstwa [141,142, 143].



Rys. 2.7.8. Schemat połączonej ekstruzji na gorąco (HME) z drukiem 3D FDM w jednym ciągłym procesie [136, 137].

7.5. Nośniki polimerowe i substancje pomocnicze

Możliwa degradacja wrażliwych składników pod wpływem podwyższonej temperatury i sił ścinających działających podczas przetwórstwa jest problemem, ale pokonanie tej bariery jest możliwe, dzięki zastosowaniu odpowiedniego urządzenia (minimalizacja wpływu sił ścinających), a także przez odpowiedni dobór kompatybilnych plastyfikatorów, które mogą obniżyć temperaturę procesu, co tym samym pozwala minimalizować duże ryzyko termicznej degradacji API w trakcie przetwórstwa [144].

Do podstawowych związków, pełniących funkcję nośnika w procesie ekstruzji na gorąco, należą polimery nierozpuszczalne w wodzie, woski i lipidy, w których uwalnianie API jest kontrolowane dyfuzją, polimery rozpuszczalne w wodzie, z których API jest uwalniane na drodze dyfuzji i erozji. Większość obecnie dostępnych produktów handlowych

opiera się na nośnikach polimerowych [32,145,146]. Przykłady polimerów używanych w metodzie HME przedstawiono w tabeli 2.7.2.

Tabela 2.7.2. Przykłady polimerów stosowanych w przemyśle farmaceutycznym, w metodzie HME [32].

NAZWA HANDLOWA	NAZWA CHEMICZNA	T_g , °C
Polyox WSR	Poli(tlenek etylenu)	-67
Carbowax	Glikol polietylenowy	-20
Klucel	Hydroksypropylceluloza	0
Eudragit E	Kopolimer estrów kwasu metakrylowego	50
Kollidon VA64	Kopolimer N-winylopirolidonu i octanu winylu	100
Eudragit L	Kopolimer kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu	130
Ethocel	Etyloceluloza	133
Kollidon	N-winylopirolidon (polimery o różnym MW)	90-156
Methocel	Hydroksypropylometyloceluloza (HPMC)	175

Polimery te powinny należeć do termoplastów, czyli być zdolne do wielokrotnego przechodzenia w stan plastyczny w trakcie ogrzewania i zestalania się podczas procesu chłodzenia [31,32]. Wymagana jest także ich duża stabilność termiczna, ze względu na poddawanie działaniu wysokiej temperatury podczas przetwórstwa. Dodatkowo, w zależności od wymagań stawianych produktom końcowym, materiał powinien ulec zmieszaniu na poziomie molekularnym lub pozostać w oddzielnej fazie [28]. O możliwości wykorzystania polimeru decyduje również: T_g lub T_m , mała higroskopijność, nietoksyczność i brak szkodliwego oddziaływania na API [31]. Dodatkowo ważna jest lipofilowość, obecność ugrupowań hydrofilowych w strukturze oraz właściwości solubilizujące. Dzięki odpowiedniemu, nieproporcjonalnemu stosunkowi hydrofilowości do lipofilowości nośnika można uzyskać opóźnienie rozpadu leku w przewodzie pokarmowym [32].

Zdolność polimeru do zastosowania w procesie HME może być określona na podstawie T_g lub T_m , jak i lepkości stopu. Polimery o dużej MW wykazują większą lepkość stopu i są z reguły trudniejsze do przetwarzania [33]. Ponadto wymagana jest wówczas wyższa temperatura przetwórstwa, co może powodować degradację wrażliwych substancji czynnych [30]. Z reguły przyjmuje się, że proces wytłaczania powinien być prowadzony w temperaturach ok. 20 - 40°C powyżej T_g polimeru. Większość polimerów wykazuje właściwości rozrzedzania ścinaniem, co oznacza, że lepkość zmniejsza się wraz ze wzrostem sił ścinających, a zatem w trakcie procesu warunki przetwarzania poprawiają się [31,32,147].

7.6. Nośniki polimerowe oraz parametry procesu HME dla układów nośnik polimerowy/API (IBU, NAP, Dic-Na)

W literaturze można znaleźć informacje związane z otrzymywaniem stałych dyspersji polimerowych metodą HME z wykorzystaniem badanych w ramach pracy nośników polimerowych oraz substancji aktywnych farmaceutycznie. Procesy te są prowadzone zarówno na ekstruderach jednoślimakowych, jak również dwuślimakowych. Michal Fulem wraz z współpracownikami [148] badali wpływ parametrów ekstruzji na właściwości amorficznych stałych dyspersji dla układu Eudragit L100-55/ibuprofenu (IBU), bez dodatku plastyfikatora. Zastosowali do badań współbieżny, stożkowy, dwuślimakowy ekstruder HAAKE MiniLab II firmy Thermo Fisher Scientific. Stabilne ASD otrzymali dla dwóch stężeń IBU, tj. 25% i 33% mas. stosując temperatury ekstruzji 90°C – 170°C, oraz szybkość obrotową ślimaków 50 – 150 obr·min⁻¹. Uzyskano zdecydowaną poprawę profili uwalniania IBU na poziomie 90 – 100% bez efektu strącania substancji aktywnej, jak ma to miejsce w przypadku mieszanin fizycznych. Niestety nie podano szybkości podawania materiału do ekstrudera. W kolejnej pracy [149] również stosowano dwuślimakowy ekstruder jednak proces ekstruzji Eudragit EPO/IBU prowadzono w niższej temperaturze 65°C, przy mniejszej szybkości obrotowej ślimaków 60 obr·min⁻¹. Mieszaninę z naproksenem przetwarzano natomiast w wyższej temperaturze, tj. 120°C. Stosowano 45% – 70% mas. substancji aktywnej. Nie podano szybkości zasilania ekstrudera, jak również czasów przebywania czy momentu obrotowego ekstrudera, które są podstawowymi parametrami pracy urządzenia. Zastosowane parametry przetwórstwa pozwoliły otrzymać ASD. Dodatkowo nie badano profili uwalniania substancji aktywnych z otrzymanych ekstrudatów. Podobnie Xia Lin i współpracownicy [150] stosowali jako nośnik polimerowy Eudragit EPO oraz jako substancję aktywną IBU. Proces HME prowadzili w urządzeniu dwuślimakowym (Thermo Fisher Process 11 Twin-Screw extruder), z szybkością obrotową ślimaków 50 obr·min⁻¹, w temperaturze 90°C, przy niewielkim dodatku IBU, tj. 4% i 10% mas, co pozwoliło otrzymać ASD. Badania uwalniania substancji aktywnej z otrzymanych ekstrudatów wskazują na znaczne przyspieszenie procesu uwalniania API z otrzymanych materiałów (10 min dla ekstrudatu zawierającego 4% mas. IBU). Natomiast obserwowano strącanie IBU w przypadku większych stężeń API w ekstrudacie (10% mas. IBU) po ok. 2h prowadzenia procesu uwalniania, co wskazuje na niestabilność otrzymanych materiałów - rekrytalizację. Podobne parametry ekstruzji (Eudragit EPO/IBU - 10% mas., 50 obr·min⁻¹, dwuślimakowy ekstruder - Thermo Scientific Process 11 Extruder) zastosowano w pracy [151], przy czym proces HME

prowadzono w wyższej temperaturze 120°C. Dodatkowo otrzymano amorficzne stałe dyspersje stosując jako nośnik polimerowy hydroksypropylometylocelulozę (HPMC). Zarówno w przypadku ASD na bazie Eudragit EPO jak i HPMC proces uwalniania substancji aktywnej zachodził z większą szybkością niż w przypadku leku komercyjnego, przy czym proces ten najszybciej przebiegał w przypadku zastosowania jako nośnika polimerowego Eudragit EPO. W kolejnej pracy [152] również zastosowano Eudragit EPO oraz 10% - 30% mas. IBU. Badano również inny nośnik polimerowy PVP-VA 64. Ekstruzję prowadzono w urządzeniu dwuślimakowym (Prism EuroLab 16, Thermo Scientific), w temperaturze 90°C i 120°C, z szybkością obrotową ślimaków 200 obr·min⁻¹. Dzięki uzyskaniu stałych amorficznych dyspersji uwalnianie substancji aktywnej wynosiło 85% po kilku minutach prowadzenia procesu. Zatem proces uwalniania uległ znacznej poprawie, dodatkowo nie obserwowano strącania (rekrytalizacji) IBU w czasie trwania procesu (120 min). Podobne parametry ekstruzji stosował Chris Vervaet z współpracownikami [153]. Prowadzili oni ekstruzję na gorąco Eudragit EPO/IBU (30% - 50% mas.) w temperaturze 100°C – 120°C, na ekstruderze dwuślimakowym (z ślimakami stożkowymi) pracującym z szybkością obrotową ślimaków 100 obr·min⁻¹. Dzięki temu uzyskali ASD, które charakteryzowały się profilami uwalniania o dużej szybkości, bez efektów strącania IBU. Andreas Gryczke i współpracownicy [154] również stosowali dwuślimakowy ekstruder (18mm Leistritz twin-screw extruder) pracujący z szybkością obrotową ślimaków 200 obr·min⁻¹, w temperaturze 140°C, przy czym do mieszaniny Eudragit EPO/IBU (25% lub 40% mas.) wprowadzali również talk (w ilości 50% lub 10% mas.), który zapobiegał kleistości polimeru. Otrzymano ASD o większej szybkości uwalniania substancji aktywnej w stosunku do komercyjnego Nurofenu. Stałe amorficzne dyspersje z powodzeniem otrzymano stosując naproksen jako substancję aktywną oraz nośnik polimerowy Eudragit EPO [155]. Stosowano podobne parametry procesu HME jak dla IBU, tj. dwuślimakowy ekstruder (Leistritz Micro 27GL-28D), szybkość obrotową ślimaków 95 obr·min⁻¹, oraz temperaturę ekstruzji 90°C – 125°C. Dodatkowo podano szybkość zasilania ekstrudera (22,5 g·min⁻¹). Kolejne amorficzne stałe dyspersje otrzymano prowadząc ekstruzję na gorąco (w 100°C) w dwuślimakowym ekstruderze z trzema strefami mieszania i 4 strefami transportującymi dla Eudragit S100/IBU (40% mas.) z dodatkiem etylocelulozy (2,5% lub 5% mas., regulator uwalniania API). Moment obrotowy wynosił 40%. [156]. Amorficzne stałe dyspersje uzyskano tylko w przypadku zastosowania 10% mas. IBU. Ekstruzja na gorąco może również znaleźć zastosowanie do otrzymywania ASD do systemów transdermalnych [157]. Ekstruzję

mieszaniny Eudragit RSPO/IBU (30% mas.) prowadzono w urządzeniu dwuślimakowym w temperaturze 90°C – 100°C z szybkością obrotową ślimaków 100 obr·min⁻¹. Ekstruzję prowadzono w obecności hydrofilowych dodatków: metylocelulozy, gumy ksantanowej (Xantural 75), sacharozy, Poloxamer 407 - hydrofilowy niejonowy surfaktant, Gelucire 44/14 - niejonowy, dyspergowalny w wodzie środek powierzchniowo czynny do preparatów na bazie lipidów. Nie wszystkie składniki były mieszalne w badanych układach i otrzymano nieprzezroczyste ekstrudaty. ASD otrzymano w przypadku mieszaniny bez lub z bardzo niewielkim dodatkiem hydrofilowych związków (metylocelulozy, gumy ksantanowej lub Gelucire 44/14). Eudragit RSPO, jako nośnik polimerowy dla IBU (10% mas.), zastosowali również Motonori Kidokoro i współpracownicy [158], przy czym dodatkowo wprowadzili metylocelulozę w ilości 60 – 65% mas. Ekstruzję prowadzono w urządzeniu jednoślimakowym w temperaturze 50°C i 95°C (w dwóch strefach grzewczych), przy czym czas przebywania wynosił 1 – 2 min.

Stosowano również nośniki na innych polimerach, np. poli(alkoholu winylowym) (Parteck MXP) [159], poli(glikolu etylenowym) (PEO, PEG) [160], skrobii [161], czy sacharozie WE15 [162].

Kamil Gerbera i współpracownicy [159] opisali ekstruzję na gorąco mieszanin PVA/IBU zawierających 33% – 50% mas. IBU w urządzeniu dwuślimakowym z jedną strefą mieszania i trzema strefami transportującymi. Szybkość obrotowa ślimaków wynosiła 25 obr·min⁻¹, a szybkość dozowania 120 g·h⁻¹. Natomiast temperatura procesu w różnych strefach wynosiła 70/110/170/130°C. W przypadku zastosowania jako nośnika polimerowego PEO ($M_v = 100\ 000\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) stosowano 30% mas. IBU. Ekstruzję prowadzono w urządzeniu dwuślimakowym, z szybkością obrotową 50 obr·min⁻¹. Stosowano również PEG o $MW = 6000\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ jak również monostearynian gliceryny (osobno lub w mieszaninie 1:1), aby otrzymać amorficzne stałe dyspersje polimer/IBU (60% mas.). HME prowadzono w urządzeniu jednoślimakowym, z szybkością obrotową ślimaka 25 obr·min⁻¹, w temperaturze 55°C – 65°C. W przypadku zastosowania skrobi jako nośnika polimerowego dla IBU stosowano ekstruder dwuślimakowy [161] pracujący z szybkością obrotową ślimaków 10 – 150 obr·min⁻¹. Temperatura procesu wynosiła 90°C.

Compritol 888ATO jest znanym dodatkiem do otrzymywania stałych nanocząstek lipidowych stosowanych w systemach dostarczania leków, przy czym jest szeroko wykorzystywany do kontrolowanego i przedłużonego uwalniania leków. Jest on hydrofobowym, niepolarnym składnikiem o niskiej cytotoksyczności w porównaniu z innymi

lipidami. [163,164]. Istnieje niewiele doniesień literaturowych na temat stosowania Compritol 888ATO w procesie HME jako plastyfikatora, szczególnie z badanymi w pracy nośnikami polimerowymi [146,163]. Wyboru tego plastyfikatora dokonano z jednej strony na podstawie artykułu przeglądowego [165], w którym wskazano jego możliwe zastosowania jako lubrykanta dla tabletek i kapsułek, środka o przedłużonym uwalnianiu w tabletkach, do kapsułkowania leków, oraz nośnika dla diklofenaku sodu, w procesie ekstruzji na zimno (poniżej temperatury topnienia składników mieszaniny, w temperaturze poniżej 60°C) i na gorąco (w temperaturze ok. 75°C), co pozwoliło otrzymać układ o przedłużonym uwalnianiu Dic-Na. Ekstruzję prowadzono w urządzeniu dwuślimakowy (25 obr·min⁻¹), dla zawartości 30% lub 40% API [166]. Z drugiej strony inspiracji do zastosowania Compritol 888ATO jako plastyfikatora w ekstruzji na gorąco dostarczyła praca Justina Keena i współpracowników [167], którzy zastosowali z powodzeniem Compritol 888ATO (15% - 45% mas.) jako dodatek do PVP, aby zmodyfikować uwalnianie substancji aktywnych farmaceutycznie, tj. karbamazepiny (CBZ) i itrakonazolu (ITZ). Jako metodę do otrzymania stałych dyspersji zastosowali HME.

III. CEL I ZAKRES PRACY

Celem rozprawy doktorskiej było otrzymanie metodą ekstruzji na gorąco (HME) amorficznych stałych dyspersji (ASD) niesteroidowego leku przeciwzapalnego – przeciwbólowego (NLPZ) w nośniku polimerowym. Aby osiągnąć ten cel optymalizowano proces HME przez dobór (i) odpowiedniego składu mieszaniny, tj. nośnika polimerowego, API i plastyfikatora behenianu glicerolu oraz (ii) parametrów pracy urządzenia przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) i różnej konfiguracji ślimaków. Metodę HME wybrano ze względu na trudną rozpuszczalność NLPZ w wodzie, ponieważ pozwala ona otrzymać amorficzną stałą dyspersję substancji aktywnej farmaceutycznie (API) w nośniku polimerowym, co wpływa na poprawę zarówno jej rozpuszczalności jak i biodostępności. Założenia zaplanowanych badań oparto na hipotezach:

Zastosowanie składników o odpowiedniej budowie chemicznej (grupy funkcyjne) jak i dobranie odpowiednich warunków przetwórczych, tj. dużej szybkości obrotowej ślimaków ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$), odpowiedniej budowy ślimaków, właściwej temperatury, szybkości dozowania materiału oraz zastosowanie odpowiedniego stosunku masowego składników formulacji, pozwoli otrzymać amorficzne stałe dyspersje polimer/API. Odpowiednia struktura chemiczna związków zapewni kompatybilność składników, jak również oddziaływania między nimi, co wpłynie na poprawę stabilności otrzymanych ASD. Określone w pracy warunki ekstruzji (parametry procesu, dobór składników) zapobiegą degradacji składników podczas prowadzenia procesu przetwórczego. Kolejna hipoteza zakłada, że dodatek behenainu glicerolu polepszy proces przetwórczy mieszanin nośnik polimerowy/API oraz proces uwalniania API z ASD.

Prace badawcze obejmowały następujący zakres:

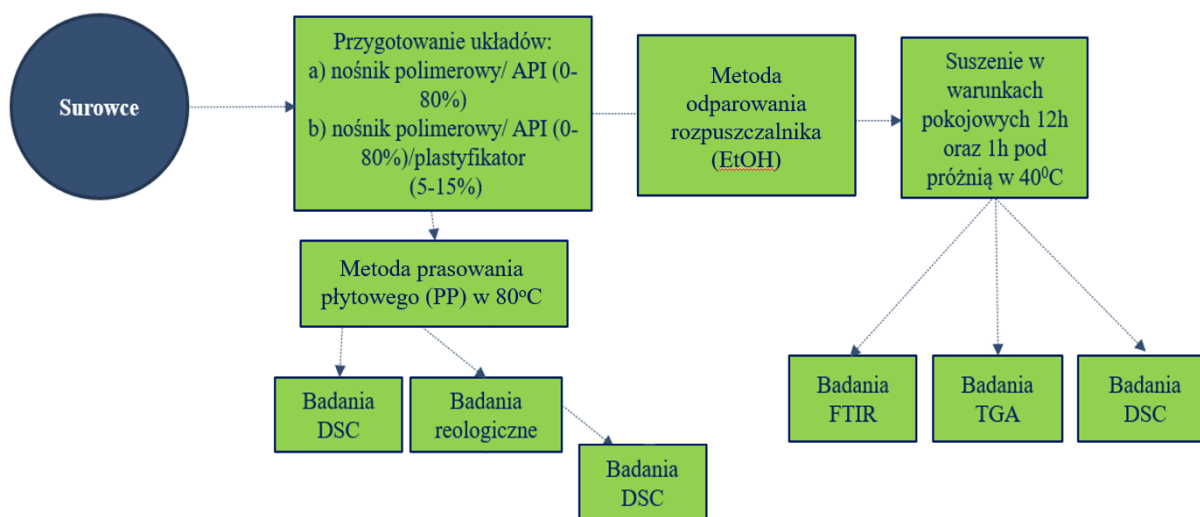
1. Dobór rodzaju i ilości składników kompozycji polimer/API bez oraz z dodatkiem plastyfikatora. Jako API wybrano leki z grupy NLPZ: ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu, oraz w celach porównawczych chlorek sodu. Natomiast jako nośniki polimerowe zastosowano polimetakrylany z grupy Eudragit: EPO, RLPO, RSPO, L100 oraz kopolimer Kollidon VA64 i pochodną celulozy HPMC-AS. Badanym plastyfikatorem był natomiast związek lipidowy behenian glicerolu - Compritol 888ATO, wybrany ze względu na możliwe działanie regulujące uwalnianie substancji aktywnej z tabletki oraz wpływ na parametry procesu HME.

2. Badania przesiewowe (skriningowe) prowadzone metodą odparowania rozpuszczalnika lub prasowania: wytworzenie mieszanin polimer/API oraz ocena ich właściwości, tj. oddziaływań międzycząsteczkowych metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (z ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR), temperatury charakterystycznej przejść fazowych (T_g , T_m) metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (z ang. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC), oraz stabilności termicznej metodą analizy termogravimetrycznej (z ang. *Thermogravimetric Analysis*, TGA).
3. Charakterystyka reologiczna wybranych układów dwuskładnikowych polimer/API i trójskładnikowych polimer/API/plastyfikator w celu określenia możliwości przetwórczych badanych substancji.
4. Opracowanie technologii wytwarzania ASD polimer/API wybranych układów metodą ekstruzji na gorąco (HME).
5. Ocena właściwości otrzymanych ekstrudatów na podstawie badań metodą: FTIR, DSC, TGA oraz rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (z ang. *X-ray Powder Diffraction*, XRPD).
6. Ocena wpływu składu ekstrudatu, w tym również dodatku plastyfikatora Compritol 888ATO, na profil uwalniania wybranej substancji API.

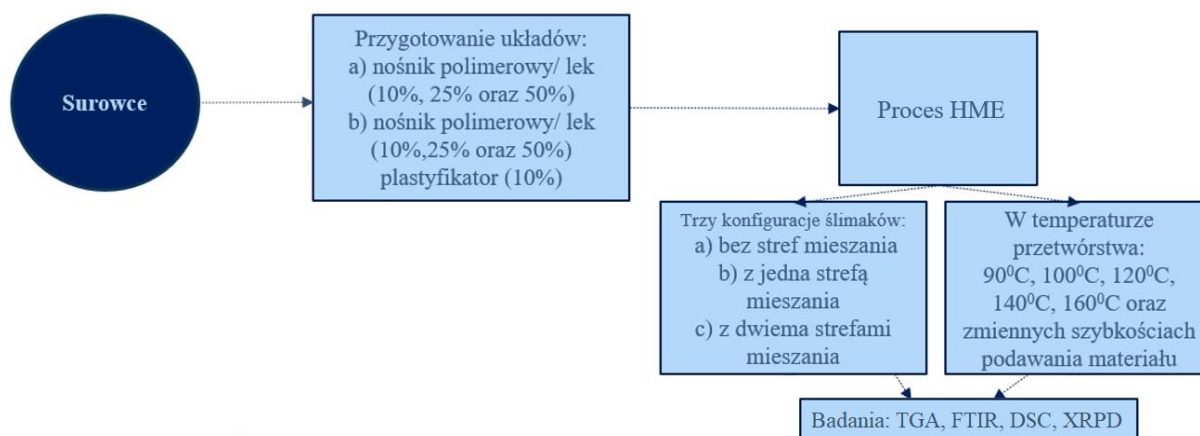
IV. METODYKA BADAŃ

1. Schematy blokowe pracy

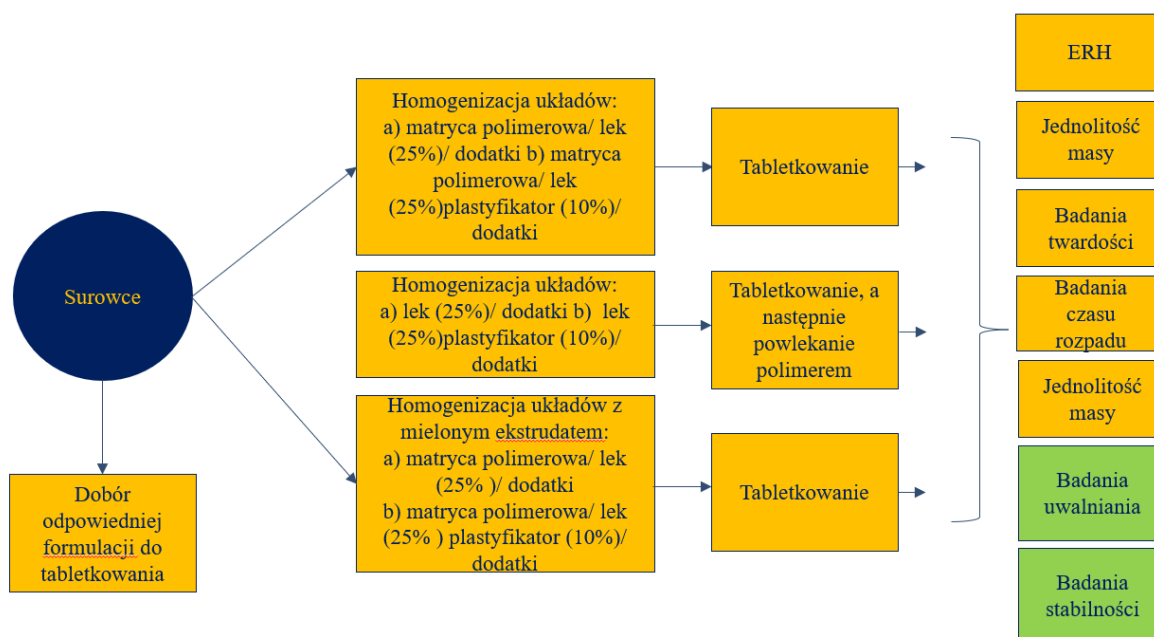
Na rysunkach 4.1.1 – 4.1.3 przedstawiono w formie schematów blokowych prace prowadzone w ramach badań przesiewowych (dobór składu kompozycji do otrzymania leku metodą HME na podstawie badań prowadzonych metodą odparowania rozpuszczalnika i prasowania), właściwych (ekstruzja układów nośnik polimerowy/API z dodatkiem lub bez plastyfikatora) oraz dla końcowej postaci leku, tj. tabletki (ekstrudat z substancjami pomocniczymi). Badania prowadzono na Politechnice Poznańskiej oraz w firmie farmaceutycznej PozLab Sp. z o.o.



Rys. 4.1.1. Schemat blokowy badań przesiewowych.



Rys. 4.1.2. Schemat blokowy badań właściwych.



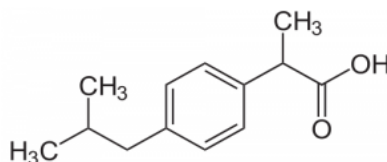
Rys. 4.1.3. Schemat blokowy badań prowadzonych dla końcowej postaci leku – tabletki/tabletki powlekanej.

2. Stosowane odczynniki

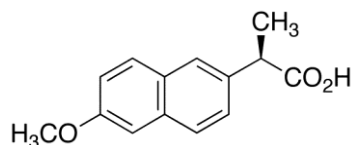
2.1. Odczynniki stosowane do przygotowania stałych dyspersji

Substancje aktywne farmaceutycznie (API)

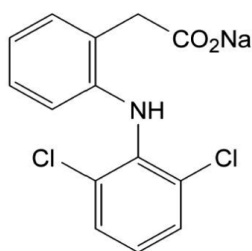
- 1) Ibuprofen (IBU) - kwas (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propionowy (Shandong Xinhua Pharmaceutical I&E Co; biały proszek, $MW=206,3$ g/mol, $\rho=1,03$ g/cm³, $T_m=77^\circ\text{C}$, czystość substancji - CS 99,2%) [168,169]



- 2) Naproksen (NAP) - kwas 2- (6-metoksynaftaleno-2-ylo)propanowy (Divis Laboratories Limited; biały proszek, $MW=230,26$ g/mol, $\rho=1,265$ g/cm³, $T_m=77^\circ\text{C}$, CS 98,77%) [170, 171]



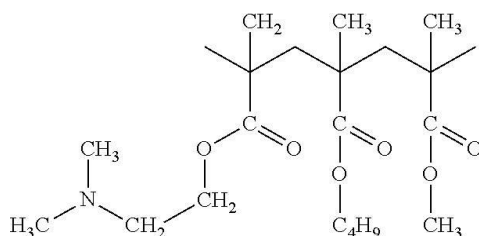
- 3) Diklofenak sodu (Dic-Na) - [2-(2,6-dichlorofenylo)amino]fenylo]octan sodu (Ningbo Smart Pharm; biały proszek, $MW=318,129$ g/mol, $\rho=1,43$ g/cm³, $T_m=283-285^\circ\text{C}$, CS 99,8%) [172,173]



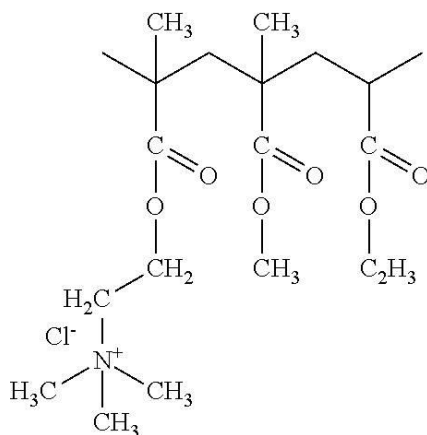
- 4) KCl – chlorek potasu (ScienceLab; biały proszek, $MW=74,55$ g/mol, $\rho=1,99$ g/cm³, $T_m=770-776^\circ\text{C}$, CS 99,6%) [174]

Nośniki polimerowe

- I. Eudragit EPO (E-EPO) – kopolimer kwasu metakrylowego, w którym stosunek molowy metakrylanu dimetyloaminoetylowego: metakrylanu butylu : metakrylanu metylu wynosi 2:1:1 (Evonik; biały proszek, $MW=47000$ g/mol, $\rho=0,811-0,821$ g/cm³, $T_g=45\pm 5^\circ\text{C}$) [175]

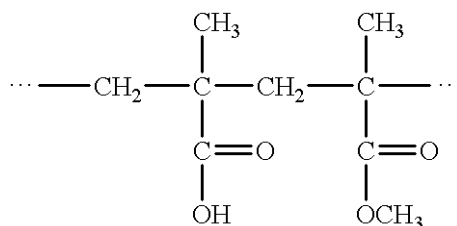


- II. Eudragit RLPO (E-RLPO) – kopolimer estru kwasu metakrylowego, w którym stosunek molowy akrylanu metylu: metakrylanu metylu: estru kwasu metakrylowego z czwartorzędowymi grupami amoniowymi wynosi 1:2:0,2 (Evonik; biały proszek, $MW=32000$ g/mol, $\rho=0,816-0,836$ g/cm³, $T_g=63\pm 5^\circ\text{C}$) [176]

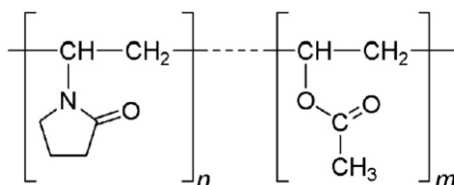


- III. Eudragit RSPO (E-RSPO) – kopolimer estru kwasu metakrylowego, w którym stosunek molowy akrylanu metylu: metakrylanu metylu: estru kwasu metakrylowego z czwartorzędowymi grupami amoniowymi wynosi 1:2:0,1 (Evonik). Wzór strukturalny oraz właściwości są analogiczne jak dla kopolimeru E-RLPO.

- IV. Eudragit L100 (E-100) – kopolimer kwasu metakrylowego, w którym stosunek molowy kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu wynosi 1:1 (Evonik; granulaty, $MW=125000$ g/mol, $\rho=0,831-0,852$ g/cm³, $T_g>130\pm 5^\circ\text{C}$) [177]

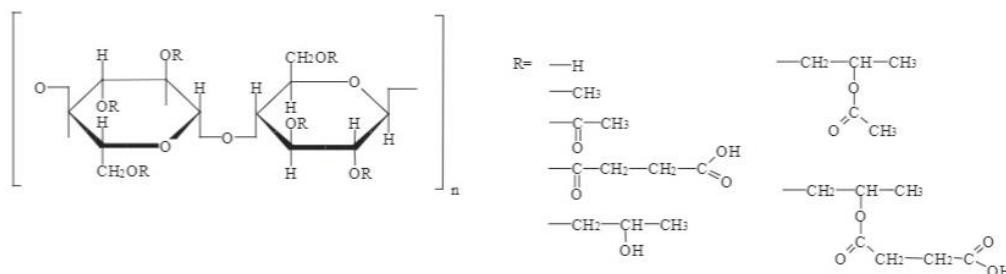


- V. Kollidon VA64 (K-VA64) - kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu w stosunku masowym 6:4 (BASF; biały, lekko żółtawy proszek, $MW=45000$ g/mol, $\rho=1,2$ g/cm³, $T_g=101\pm 5^\circ\text{C}$) [178]



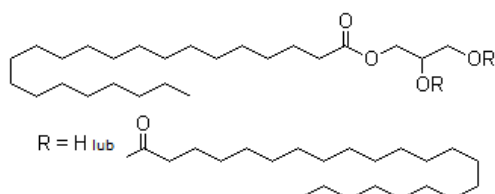
- VI. HPMC-AS - octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd; biały proszek, $T_g=131^\circ\text{C}$) [179]

a) wzór strukturalny



Plastyfikator

Compritol 888ATO (COM) – mieszanina izomerów mono-, di- i triestrów kwasu behenowego z glicerolem (Gatefosse; proszek, $\rho=0,899$ g/cm³, $T_m=69-74^\circ\text{C}$) [165]



Rozpuszczalnik

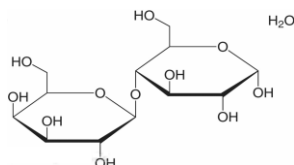
Alkohol etylowy (IMA Polska, EtOH; bezbarwna ciecz, $MW=46,07$ g/mol, $\rho=0,789-0,795$ g/cm³, $T_{\text{wrzenia}}=78^\circ\text{C}$, $CS=96\%$) [180]

Barwnik

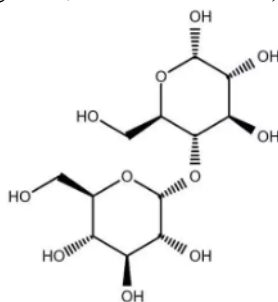
Tlenek żelaza (III) (Hadron Scientific, Fe₂O₃, czerwony proszek, MW=159,7 g/mol, ρ=5,24 g/cm³, T_m=1566°C, CS=99%) [181]

2.2. Odczynniki stosowane do przygotowania tabletek

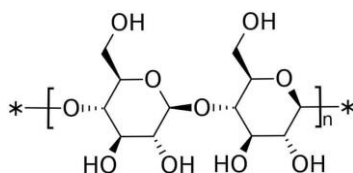
- (1) Laktoza jednowodna Lactochem Fine Powder (DFE Pharma, C₁₂H₂₂O₁₁ x H₂O; biały proszek, MW=360,32 g/mol, ρ=0,5 g/cm³, T_m=225°C) [182]



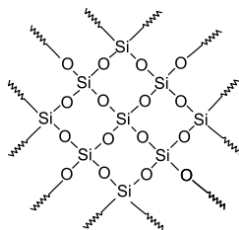
- (2) Skrobia kukurydziana, (Colorcon, Starch 1500, (C₆H₁₀O₅)_n; biały proszek, MW=(162,14)_n g/mol, ρ=1,5 g/cm³, T_m=256-258°C) [183]



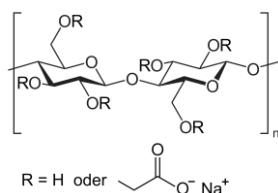
- (3) Wodorofosforan wapnia dwuwodny, EMCOMPRESS (JRS Pharma, CaHPO₄ x 2H₂O; biały, krystaliczny proszek, MW=172,1 g/mol, ρ=2,32 g/cm³, T_{degradacji}=1360°C) [184]
- (4) Celuloza mikrokrystaliczna (Vivapur 101, JRS Pharma, (C₆H₁₀O₅)_n; biały proszek, MW=(162,1)_n g/mol, ρ=1,5 g/cm³, T_m>200°C) [185]



- (5) Krzemionka koloidalna, Aerosil 200 (Evonik, SiO₂, biały proszek, MW=60,08 g/mol, ρ=50,000 g/cm³, T_m=1716-1736°C) [186]



- (6) Karboksymetyloceluloza sodowa, Vivasol (JRS Pharma, C₈H₁₆O₈; biały proszek, MW=240,21 g/mol, ρ=0,7-0,9 g/cm³, T_m=300°C) [187]



- (7) Stearynian magnezu, Parreck LUB MST (Merck, $\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$); biały proszek, $MW=591,2 \text{ g/mol}$, $\rho=1,02 \text{ g/cm}^3$, $T_m=88,5^\circ\text{C}$) [188]

2.3. Odczynniki stosowane do badania tabletek

1. Kwas solny 1 ml/L (Merck, HCl; niezbarwna klarowna ciecz, $MW=36,46 \text{ g/mol}$, $\rho=1,149 \text{ g/cm}^3$) [189]
2. Chlorek sodu (Pol-Aura, NaCl; biały, krystaliczny proszek, $MW=58,44 \text{ g/mol}$, $\rho=2,165\text{-}2,17 \text{ g/cm}^3$) [190]
3. Pepsyna z błony śluzowej żołądka wieprzowego (SigmaAldrich; beżowy proszek, $MW=35 \text{ g/mol}$, ρ =nie określono) [191]
4. Diwodorofosforan potasu roztwór 0,2 mol/L (Chempur, KH_2PO_4 , bezbarwna ciecz, $MW=136,09 \text{ g/mol}$, $\rho=1 \text{ g/cm}^3$, $T_m=192^\circ\text{C}$) [192]
5. Wodorotlenek sodu roztwór 0,1 mol/L (Chempur, NaOH; bezbarwna ciecz, $MW=40 \text{ g/mol}$, $\rho=1 \text{ g/cm}^3$) [194]

3. Stosowana aparatura i sprzęt laboratoryjny

1. Spektrofotometr w podczerwieni z transformacją Fouriera, FTIR Nicolet 5700 wyposażony w horyzontalną przystawkę transmisyjną firmy Thermo Electron.
2. Różnicowy kalorymetr skaningowy DSC1 firmy Mettler – Toledo z intracoolerem Huber .TC100
3. Analizator termogravimetryczny TG 209 F3 Tarsus firmy Netzsch z termostatem F25-ME firmy Julabo.
4. Dyfraktometr rentgenowski TUR-M 62.
5. Dyfraktometr rentgenowski SmartLab firmy Rigaku.
6. Prasa laboratoryjna Remi Plast.
7. Reometr Anton Paar MCR 301 z układem płytka-płytko.
8. Wysokosprawny chromatograf cieczowy HPLC-DAD.
9. Reometr kapilarny Dynisco LCR 7000.
10. Mieszalnik Erweka AR403.
11. Wyłaczarka dwuślimakowa Ekstruder Thermo Scientific Process Pharma 11.

12. Wyłaczarka dwuślismakowa Ekstruder Thermo Scietnific Process Pharma 16.
13. Waga analityczna firmy Sartorius A210 (dokładność pomiaru 0,1 mg).
14. Mikrowaga XP6 firmy Mettler – Toledo (dokładność pomiaru 0,1 µg).
15. Wytrząsarka mechaniczna MS3 digital firmy IKA.
16. Homogenizator ultradźwiękowy Sonic 3 firmy Polsonic (częstotliwość 40 kHz).
17. Suszarka próżniowa VD23 firmy Binder.
18. Młynek stożkowy Quadro Comil U3.
19. Przesiewacz wibracyjny Retsch.
20. Hoskawa aparat do badania proszków.
21. Aparat do oznaczania gęstości nasypowej i gęstości po ubiciu Varian Tap Density
22. Tabletkarka Tablet Press Korsch XL100.
23. Homogenizator Micra D-9.
24. Powlekarka do tabletek O'Hara Labcoat M.
25. Twardościomierz Erweka TBH125.
26. Friabilator Erweka typ TAR-10.
27. Aparat do badania czasu rozpadu tabletek ERWEKA ZT72.
28. Aparat do uwalniania Agilent 708-DS.
29. Urządzenie do pomiaru aktywności wody z sondą HC2-AW-USB firmy Rotronic.

4. Metodyka wykonywania badań

4.1 Dobór składników kompozycji do badań przesiewowych

Do badań przesiewowych (skriningowych) wytypowano następujące polimery: Eudragit EPO, Eudragit RLPO, Eudragit RSPO, Eudragit L100, Kollidon VA64 oraz HPMC-AS, jak również substancje aktywne farmaceutycznie, tj. ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu, chlorek potasu, oraz plastyfikator (Compritol 888ATO). Otrzymano szereg układów nośnik polimerowy/API zawierających różne stężenia masowe substancji leczniczej (0 – 80 % mas.) przedstawionych w tabeli 4.4.1.

W przypadku wszystkich badanych układów dodawano w kolejnych seriach również plastyfikator Compritol 888ATO w ilości 5%, 10% oraz 15% mas., który wybrano ze względu na jego powszechne stosowanie zarówno w formulacjach farmaceutycznych, jak i w metodzie HME [146, 163,194].

Tabela 4.4.1. Układy polimer /API stosowane do badań przesiewowych.

Nośnik polimerowy	API			
	IBU	NAP	Dic-Na	KCl
	% mas.			
E-EPO	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80
E-RLPO	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80
E-RSPO	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80
E-L100	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80
K-VA64	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80
HPMC-AS	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80

4.1.1. Otrzymanie układów polimer /API metodą rozpuszczalnikową

Stosując klasyczną metodę odparowania jako rozpuszczalnikową (OR) zastosowano alkohol etylowy. Wybrano go na podstawie doniesień literaturowych dotyczących rozpuszczalności polimerów, tj. Eudragit [163,195], Kollidon VA64 [196, 197] oraz HPMC-AS [197]. Przygotowano dwie serie roztworów:

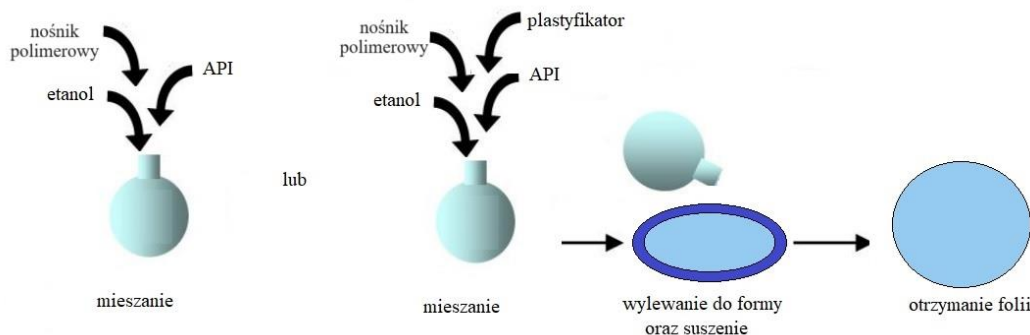
- a) I seria: nośnik polimerowy/API/ EtOH,
- b) II seria: nośnik polimerowy/API/EtOH/Compritol 888ATO (5%, 10% oraz 15% mas.).

Do fiołki odważano na wadze analitycznej (Sartorius A210) wybrany polimer (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, E-L100, K-VA64 lub HPMC-AS), następnie substancję aktywną (ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu lub chlorek potasu) oraz w przypadku II serii pomiarowej również plastyfikator (rys. 4.4.1). Skład wszystkich badanych kompozycji przedstawiono w tabeli 4.4.2.

Tabela 4.4.2. Skład kompozycji do badań przesiewową metodą OR. Jako substancje aktywne (API) stosowano: ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu, KCl, oraz jako nośnik polimerowy: Eudragit EPO, RLPO, RSPO, L100 oraz Kollidon VA64 i HPMC-AS.

I seria		II seria		
polimer	API	polimer	API	COM
100	0	100	0	5
		100	0	10
		100	0	15
95	5	95	5	10
90	10	90	10	5
		90	10	10
		90	10	15
85	15	85	15	10
80	20	80	20	5
		80	20	10
		80	20	15
75	25	75	25	10
70	30	70	30	5
		70	30	10
		70	30	15
65	35	65	35	10
60	40	60	40	5
		60	40	10
		60	40	15
40	60	40	60	5
		40	60	10
		40	60	15
30	70	30	70	5
		30	70	10
		30	70	15
20	80	20	80	5
		20	80	10
		20	80	15
10	90	10	90	5
		10	90	10
		10	90	15

Przygotowane w fiolkach kompozycje zawierające polimer i API uzupełniono 96% alkoholem etylowym do określonej masy, tj. 1,6 g, a następnie mieszano w wytrząsarce mechanicznej (MS3 digital, IKA) przez okres ok. 12 h z szybkością 1500 obr·min⁻¹, a następnie w łaźni ultradźwiękowej (Sonic 3, Polsonic). Czas mieszania zależał od rodzaju składników kompozycji oraz ich stężenia, przy czym im większe stosowano stężenie API, tym czas potrzebny do homogenizacji układu był dłuższy.



Rys. 4.4.1. Przygotowywanie układów badanych metodą odparowania rozpuszczalnika.

Przygotowane w fiolkach kompozycje zawierające polimer i API uzupełniono 96% alkoholem etylowym do określonej masy, tj. 1,6 g, a następnie mieszano w wytrząsarce mechanicznej (MS3 digital, IKA) przez okres ok. 12 h z szybkością $1500 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$, a następnie w łaźni ultradźwiękowej (Sonic 3, Polsonic). Czas mieszania zależał od rodzaju składników kompozycji oraz ich stężenia, przy czym im większe stosowano stężenie API, tym czas potrzebny do homogenizacji układu był dłuższy.

Otrzymane, homogeniczne roztwory wprowadzano za pomocą pipety mikrometrycznej do odpowiedniej formy z polipropylenu ($\varnothing 25 \text{ mm}$), a następnie pozostawiano na powietrzu do momentu odparowania rozpuszczalnika, tj. przez czas ok. 12h. Przed wykonaniem dalszych badań otrzymane materiały suszono dodatkowo w suszarce próżniowej (VD23 firmy Binder) przez 1h w temperaturze 40°C . Suszenie to prowadzono w celu usunięcia pozostałości rozpuszczalnika, który mógłby wpłynąć na wyniki prowadzonych badań. Uzyskano preparaty o grubości ok. $220 \mu\text{m}$.

Wszystkie otrzymane próbki, zawierające szereg stężeń API, poddano ocenie organoleptycznej, wykonano dla nich widma metodą spektroskopii w podczerwieni FTIR (Nikolet 5700, Thermo Electron) w celu określenia oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji oraz zbadano ich właściwości termiczne, tj. przejścia fazowe metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC1, Mettler Toledo) oraz odporność termiczną metodą analizy termogravimetrycznej (TG 209 F3 Tarsus, Netzsch).

4.1.2. Otrzymanie układów polimer/ API metodą prasowania płytowego

Podobnie jak w przypadku metody rozpuszczalnikowej w przesiewowej metodzie prowadzonej metodą prasowania płytowego (PP) przygotowano dwie serie kompozycji:

- a) I seria: nośnik polimerowy/API,
- b) II seria: nośnik polimerowy/ API/plastyfikator (Compritol 888ATO w ilości 5%, 10% oraz 15% mas.).

Do każdego z czterech zastosowanych w badaniach API (ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu, chlorek potasu) dodano jeden z wybranych polimerów (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, E-L100) otrzymując w ten sposób próbki o składach przedstawionych w tabeli 4.4.3.

Tabela 4.4.3. Skład kompozycji przygotowanych do badań przesiewową metodą PP. Jako substancje aktywne (API) stosowano: ibuprofen, naproksen, diklofenak sodu, KCl, oraz jako nośniki polimerowe: E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, E-L100.

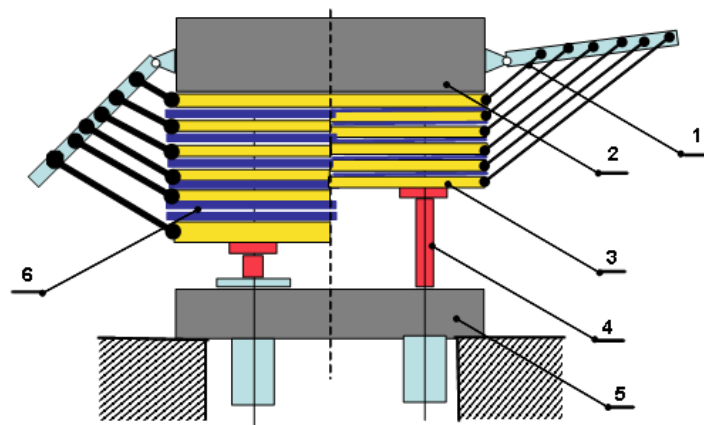
I seria		II seria		
polimer	API	polimer	API	COM
100	0	100	0	5
		100	0	10
		100	0	15
95	5	95	5	10
90	10	90	10	5
		90	10	10
		90	10	15
85	15	85	15	10
80	20	80	20	5
		80	20	10
		80	20	15
75	25	75	25	10
70	30	70	30	5
		70	30	10
		70	30	15
65	35	65	35	10
60	40	60	40	5
		60	40	10
		60	40	15
55	45	55	45	10
50	50	50	50	10
40	60	40	60	10
30	70	30	70	10
20	80	20	80	10

Po odważeniu składników do naczynka wagowego (na wadze analitycznej Sartorius A210), przeniesiono je do ceramicznego moździerza laboratoryjnego, w którym rozdrobniono materiał. Następnie przeniesiono go do fiolki i mieszano na wytrząsarce mechanicznej (MS3 digital, IKA) przez okres 30 min z szybkością 1500 obr·min⁻¹.

W procesie prasowania matrycę w kształcie krążka o średnicy 25 mm umieszczano na folii z politetrafluoroetylenem (PTFE), następnie wypełniano ją przygotowaną kompozycją w ilości 0,1 g i przykrywano kolejną warstwą folii PTFE. Badany materiał prasowano w zakresie temperatury 80°C – 120°C, pod ciśnieniem do 50 bar, przez okres 4 minut (ok. 1 min

na 1 mm grubości kompozycji w matrycy), otrzymując próbki materiału w kształcie krążka o średnicy 25 mm. Schemat prasy płytowej przedstawiono na rysunku 4.4.2.

Wszystkie próbki zbadano pod względem potencjalnych oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w kompozycji metodą spektroskopii w podczerwieni (FTIR). Zbadano również ich właściwości termiczne metodą TGA oraz DSC.



Rys. 4.4.2. Prasa płytowa stosowana w badaniach: 1 - cięgna, 2 - stół górny, 3 - półki prasy, 4 - siłownik hydrauliczny (nurnik), 5 - stół dolny, 6 - prasowane płyty [198].

4.2. Otrzymanie materiałów metodą HME

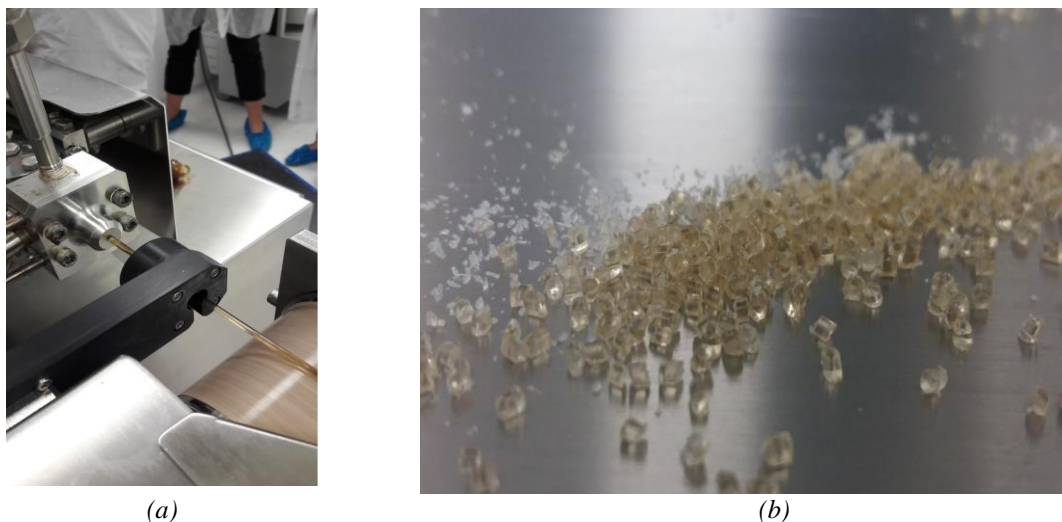
W tabeli 4.4.4 podano skład kompozycji stosowanych do badań prowadzonych metodą ekstruzji na gorąco (HME).

Tabela 4.4.4. Skład kompozycji stosowanych do badań procesu ekstruzji na gorąco (API: ibuprofen, nośnik polimerowy: E-EPO, E-RLPO, E-L100-55, K-VA64).

I seria		II seria		
polimer	API	polimer	API	C-ATO
100	0	100	0	10
75	25	75	25	10
50	50	50	50	10

Składniki kompozycji przesiano przez sito o średnicy oczek 1,0 mm, odważono i zmieszano w mieszalniku. Następnie zbadano właściwości płynięcia dla wszystkich przygotowanych mieszanin wyznaczając kąt usypu (α_z), gęstość nasypową (ρ_L), gęstość po ubiciu (ρ_U) i wyliczając współczynnik Hausnera (I_H) oraz indeks Carra (I_C) zgodnie z metodyką opisaną w punkcie IV.4.8. Charakterystyka mieszanin do wytłaczania. Scharakteryzowane materiały następnie poddano procesowi ekstruzji na dwuślimakowym miniekstruderze Pharma 11 oraz produkcyjnym dwuślimakowym ekstruderze Pharma 16.

Otrzymane ekstrudaty (rys. 4.4.3 a) poddano peletyzacji otrzymując materiał w postaci pelletek (rys. 4.4.3 b).



Rys. 4.4.3. Postać otrzymanych po procesie HME ekstrudatów: a) ekstrudat wychodzący z wytłaczarki, b) materiał po peletyzacji - pellet.

Procesy ekstruzji prowadzono w następujących warunkach technologicznych:

- temperatura przetwórstwa: 90, 100, 120, 140 oraz 160°C,
- zakres szybkości podawania materiału:
 - dla miniekstrudera w zakresie 10 – 50 g·min⁻¹,
 - dla ekstrudera produkcyjnego w zakresie 0,50 – 3, 20 kg·h⁻¹,
- dysza wytłaczarki: średnica 1mm
- zastosowanie próżni.

Dodatkowo zastosowano trzy różne konfiguracje ślimaków ekstrudera (rys. 4.4.4), tj. bez strefy mieszania oraz z jedną lub dwiema strefami mieszania.

Otrzymany ekstrudat bezpośrednio, w trakcie procesu ekstruzji peletyzowano (rys. 4.4.3 b), a następnie mielono młynkiem stożkowym oscylacyjnym Quadro Comil U3 wyposażonym w sito 1,0 mm oraz 0,6 mm. Otrzymane próbki badano metodą spektroskopii w podczerwieni (FTIR), analizy termicznej (DSC, TGA) oraz metodą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRPD), a także oznaczono aktywność wody A_w i równowagową wilgotność względną (ERH).

Podczas prowadzenia procesu badano również czas przebywania (z ang. *residence time*, RT) materiału w ekstruderze. Jako znacznik zastosowano barwnik - tlenek żelaza. Określoną ilość tj. 1 łyżeczkę barwnego znacznika (50 mg) wprowadzano do materiału w punkcie dozowania, i mierzono czas pojawienia się maksymalnej intensywności barwnika na dyszy ekstrudera.



Rys. 4.4.4. Konfiguracje ślimaka stosowane podczas procesu HME: a) I- bez strefy mieszania, b) II- z jedną strefą mieszania, c) III z dwiema strefami mieszania.

4.3. Przygotowanie końcowej postaci leku (tabletki/ tabletki powlekanej)

Do procesu tabletkowania przygotowano sześć formułacji zawierających:

- (1) nośnik polimerowy modyfikujący uwalnianie substancji aktywnej (E-EPO, E-RLPO lub E-L100-55), API oraz substancje pomocnicze - mieszaninę fizyczną (FM),
- (2) nośnik polimerowy/API/plastyfikator oraz substancje pomocnicze- mieszaninę fizyczną (FM),
- (3) ekstrudat: nośnik polimerowy/API oraz substancje pomocnicze,
- (4) ekstrudat: nośnik polimerowy/API/plastyfikator oraz substancje pomocnicze,
- (5) API oraz substancje pomocnicze, natomiast matrycę polimerową jako składnik otoczki
- (6) API/plastyfikator oraz substancje pomocnicze natomiast matrycę polimerową jako składnik otoczki.

Szczegółowy skład formułacji tabletek podano w tabeli 4.4.5 oraz 4.4.6. Odważone składniki poszczególnych formułacji (z wyłączeniem stearynianu magnezu) mieszano w mieszalniku sześciennym Erweka (AR401) przez 20 min z szybkością $17 \text{ obr} \cdot \text{min}^{-1}$, a na końcu dodawano stearynian magnezu i kontynuowano mieszanie przez 5 min z tą samą szybkością, tj. $17 \text{ obr} \cdot \text{min}^{-1}$. Wszystkie formułacje poddane zostały procesowi tabletkowania, a formułację (5) i (6) dodatkowo powlekano roztworem matrycy polimerowej w obrotowym bębnie perforowanym (O'Hara Labcoat M). Przygotowano średnio po 250 sztuk tabletek dla każdej formułacji. Otrzymane tabletki oceniono pod względem wyglądu zewnętrznego, oznaczono ich twardość, jednolitość masy, ścieralność, czas rozpadu, aktywność wody A_w i

po przeliczeniu podano jako wartość równowagowej wilgotności względnej (ERH) oraz poddano badaniom uwalniania substancji aktywnej.

Tabela 4.4.5. Zestawienie wszystkich składników tabletki do procesu tabletkowania formułacji (1), (2), (5) i (6).

Składniki formułacji (1) i (5)	Ilość, g/tab.	%/tab.	Składniki formułacji (2) i (6)	Ilość, g/tab.	%/tab.
Substancja czynna	0,05	9,560	Substancja czynna	0,05	9,560
Nośnik polimerowy	0,15	28,681	Nośnik polimerowy	0,15	28,681
Plastyfikator	0	0	Plastyfikator	0,02	3,824
Laktoza jednowodna	0,1	19,120	Laktoza jednowodna	0,1	19,120
Skrobia kukurydziana	0,005	0,960	Skrobia kukurydziana	0,005	0,960
Wapnia wodorofosforan dwuwodny	0,05	9,560	Wapnia wodorofosforan dwuwodny	0,05	9,560
Celuloza mikrokrystaliczna	0,15025	28,730	Celuloza mikrokrystaliczna	0,15025	28,730
Karboksymetyloceluloza sodowa	0,0125	2,390	Karboksymetyloceluloza sodowa	0,0125	2,390
Krzemionka koloidalna	0,00025	0,050	Krzemionka koloidalna	0,00025	0,050
Stearynian magnezu	0,005	0,960	Magnezu stearynian	0,005	0,960
Suma	0,523	100,011	Suma	0,543	103,835

Tabela 4.4.6. Zestawienie wszystkich składników tabletki do procesu tabletkowania formułacji (3) oraz (4).

Składniki formułacji (3)	Ilość, g/tab.	%/tab.	Składniki formułacji (4)	Ilość, g/tab.	%/tab.
Ekstrudat (polimer+API)	0,2	38,230	Ekstrudat (polimer+API+COM)	0,22	42,064
Laktoza jednowodna	0,1	19,120	Laktoza jednowodna	0,1	19,120
Skrobia kukurydziana	0,005	0,960	Skrobia kukurydziana	0,005	0,960
Wapnia wodorofosforan dwuwodny	0,05	9,560	Wapnia wodorofosforan dwuwodny	0,05	9,560
Celuloza mikrokrystaliczna	0,15025	28,730	Celuloza mikrokrystaliczna	0,15025	28,730
Karboksymetyloceluloza sodowa	0,0125	2,390	Karboksymetyloceluloza sodowa	0,0125	2,390
Krzemionka koloidalna	0,00025	0,050	Krzemionka koloidalna	0,00025	0,050
Stearynian magnezu	0,005	0,960	Stearynian magnezu	0,005	0,960
Suma	0,523	100	Suma	0,543	103,834

4.4. Spektroskopia w podczerwieni (FTIR-ATR)

Metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR, z ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) badano oddziaływania międzycząsteczkowe pomiędzy składnikami kompozycji dwuskładnikowych, tj. pomiędzy nośnikiem polimerowym oraz API, jak również kompozycji trójskładnikowych, tj. pomiędzy nośnikiem polimerowym, API oraz plastyfikatorem. Dodatkowo wykonano widma czystych składników, tj. polimerów, API oraz plastyfikatora. Badania prowadzono na spektrofotometrze Nicolet 5700 firmy Thermo

Electron, wyposażonego w przystawkę do badań metodą osłabionego całkowitego odbicia (z ang. *Attenuated Total Reflectance*, ATR). Przystawkę wyposażono w kryształ selenku cynku (ZnSe), a pomiary wykonywano stosując następujące parametry: zakres pomiaru 4000 – 600 cm^{-1} , rozdzielczość 4 cm^{-1} , liczba skanów 64. Analizę otrzymanych widm przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Omnic.

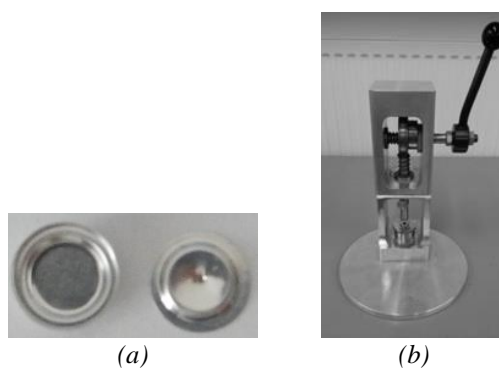
4.5. Analiza termogravimetryczna (TGA)

Pomiary stabilności termicznej stosowanych do badań związków (API, polimery, plastyfikator), jak i otrzymanych materiałów (polimer/API, polimer/API/plastyfikator) przeprowadzono metodą analizy termogravimetrycznej (TGA, z ang. *Thermogravimetric Analysis*). Pomiary wykonano na analizatorze termogravimetrycznym TG 209 F3 Tarsus firmy NETZSCH, dodatkowo wyposażonym w termostat F25-ME firmy Julabo. Aparat jest wyposażony w mikrowagę, mierzącą ubytek masy danej substancji w zależności od zmian temperatury i upływu czasu. Badania prowadzono w zakresie temperatury 30°C – 800°C z szybkością grzania 10°C·min⁻¹ dla próbek o masie około 10 mg, które zostały umieszczone w platynowych tyglach, a następnie na nośniku termowagi. Pomiary przeprowadzono w obecności gazu obojętnego jakim był azot, którego przepływ wynosił 30 ml·min⁻¹. Przy pomocy programu Proteus Analysis wyznaczono temperaturę rozkładu przy wartościach 2%, 5%, oraz 10% masy badanej próbki oraz stałą pozostałość po procesie rozkładu (RM, z ang. *residual mass*). Wyznaczono również pierwszą pochodną ubytku masy.

4.6. Różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC)

W celu wyznaczenia temperatury charakterystycznej przejść fazowych, tj. temperatury zeszklenia (T_g), temperatury topnienia (T_m), badanych układów, jak i czystych związków (API, polimerów, plastyfikatora) zastosowano metodę różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC – z ang. *Differential Scanning Calorimetry*).

Badaną próbkę o masie ok. 5 – 10 mg (zważonej na mikrowadze) umieszczano w dolnej części standardowego, aluminiowego naczynka pomiarowego DSC, którą następnie zamykano górną częścią (wcześniej perforowaną, aby umożliwić ujście powstających podczas prowadzenia pomiarów gazów) (rys. 4.4.5 a). Tak przygotowane naczynko zamykano za pomocą praski firmy Remi-Plast (rys. 4.4.5 b).



Rys. 4.4.5. a) Aluminiowe naczynko pomiarowe DSC oraz b) praska do zaciskania naczynek DSC.

Jako odnośnik stosowano puste naczynko pomiarowe identyczne z tym, w którym znajdowała się badana próbka. Każde uprzednio przygotowane naczynko zawierające próbkę badaną umieszczano w komorze kalorymetru, do której doprowadzono gaz obojętny (azot) przepływający z szybkością $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Badania przeprowadzono ze stałą szybkością grzania/chłodzenia tj. $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ i w zakresie temperatury dobranym dla danego układu badanego. Zawsze stosowano program temperaturowy z dwoma cyklami grzania/chłodzenia, który składał się odpowiednio z następujących etapów:

1. Ogrzewanie w odpowiednim przedziale (zakresie) temperatury.
 2. Segment izotermiczny: $t = 10 \text{ min}$.
 3. Chłodzenie w odpowiednim przedziale temperatury.
 4. Segment izotermiczny: $t = 5 \text{ min}$.
 5. Ogrzewanie w odpowiednim przedziale temperatury.
 6. Segment izotermiczny: $t = 10 \text{ min}$.
 7. Chłodzenie w odpowiednim przedziale temperatury.
- I cykl (steps 1-4)
II cykl (steps 5-7)

Z pierwszego (I) jak i drugiego (II) cyklu grzania wyznaczono temperaturę zeszklenia polimerów oraz temperaturę topnienia API i plastyfikatora, jak również temperaturę zeszklenia i topnienia materiałów wieloskładnikowych.

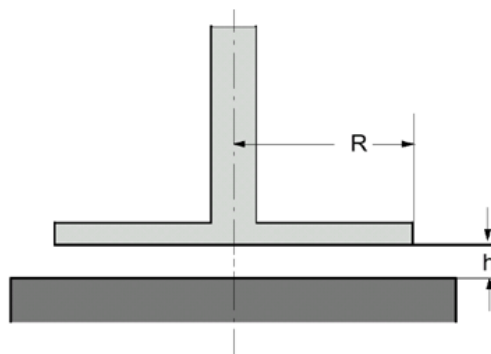
4.7. Reologia

Przygotowane sprasowane preparaty mieszanin nośnik polimerowy/API oraz nośnik polimerowy/API/plastyfikator (na prasie płytowej) poddano badaniom w trybie oscylacyjnym i rotacyjnym, zastosowano również reometr kapilarny dla układów niepoddanych prasowaniu.

4.7.1. Reometr rotacyjny

Badania reologiczne przeprowadzono na reometrze firmy Anton Paar model MCR 301 i analizowano w programie Rheoplus. Badania prowadzono dla preparatów (wcześniej wykonanych na prasie płytowej) stosując dwa tryby pracy reometru: oscylacyjny oraz

rotacyjny. Zastosowano układ pomiarowy płytka – płytka, który jest zbudowany z nieruchomej dolnej płytki i rotującej górnej tarczy, oddalonych od siebie o wysokość szczeliny pomiarowej h . Taka budowa układu pomiarowego pozwala na precyzyjne wyznaczenie parametrów reologicznych, gdzie szybkość ścinania i naprężenie ścinające są funkcją promienia płytki – wynoszącej w przybliżeniu $R = 25\text{mm}$ (rys. 4.4.6).



Rys. 4.4.6. Układ płytka-płytki w reometrze rotacyjnym.

W celu określenia właściwości reologicznych zastosowano pomiar oscylacyjny w warunkach zmiennej częstotliwości kątowej w zakresie $0,001 - 100 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ rejestrując 21 punktów pomiarowych oraz pomiar rotacyjny w warunkach zmiennej szybkości ścinania w zakresie $0,001 - 100 \text{ s}^{-1}$ rejestrując 61 punktów pomiarowych. Przed wykonaniem pomiaru konieczne było uruchomienie kompresora, termostatu, reometru i komputera z programem Rheoplus. Po zamocowaniu płytki do aparatu i umieszczeniu próbki pomiędzy tarczami ustawiano temperaturę pomiaru (w zakresie $90 - 160^\circ\text{C}$) i szerokość szczeliny pomiarowej h (w zakresie $0,5 - 0,9 \text{ mm}$). Badania umożliwiły zestawienie charakterystycznych dla badanych układów krzywych lepkości i płynięcia, a także analizę modułów: zachowawczego G' i stratności G'' , współczynnika tłumienia δ (stosunku modułów G''/G') oraz lepkości zespolonej η^* w funkcji szybkości ścinania. W wyniku przeprowadzonych pomiarów oscylacyjnych otrzymano zależności lepkości, modułu stratności, modułu zachowawczego oraz naprężenia od częstotliwości kątowej. Natomiast dzięki pomiarom rotacyjnym otrzymano zależności naprężenia oraz lepkości w funkcji szybkości ścinania. Analizę danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania sterującego Rheoplus.

4.7.2. Reometr kapilarny

Własności reologiczne otrzymanych układów określono również przy pomocy reometru kapilarnego Dynisco LCR 7000, którego średnica kanału wynosiła $0,376 \text{ mm}$, a długość $22,86 \text{ mm}$. Matryca kapilarna miała średnicę kanału wynoszącą 762 mm , a parametr L/D wynosił 30. Przed pomiarem badany materiał uplastyczniano w cylindrze reometru przez

czas 5 min. Pomiary prowadzono w następujących temperaturach: 100°C, 120°C, 140°C i 160°C i szybkościach ścinania w zakresie od 10 s⁻¹ do 1500 s⁻¹. Analizę danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania sterującego Labkars ASCII, wersja 3.1.

4.8. Charakterystyka mieszanin do wytłaczania:

4.8.1. Oznaczanie gęstości nasypowej oraz gęstości po ubiciu

Badanie gęstości nasypowej ma na celu oznaczanie w określonych warunkach objętości pozornych, przed i po ubiciu, zdolności do zmniejszania objętości oraz gęstości pozornych ziarnistych preparatów stałych takich jak proszki czy granulaty. Wszystkie mieszaniny przed etapem wytłaczania scharakteryzowano oznaczając ich gęstości nasypowe (ρ_L) stosując cylinder o pojemności 10 ml, do którego odważono próbkę badanego materiału ważącą ok. 3,0 g. Cylinder z próbką umieszczono w aparacie do oznaczania gęstości nasypowej (ρ_L) oraz gęstości po ubiciu (ρ_U) Varian Tap Density, a następnie każdorazowo po zadanej ilości uderzeń zapisywano otrzymaną wartość objętości. Zgodnie z metodą farmakopealną 2.9.36. (Farmakopea Polska - oficjalne wydawnictwo zawierające podstawowe wymagania jakościowe dla leków znajdujących się na rynku farmaceutycznym) wyznaczono również parametry takie jak współczynnik Hausnera (I_H) oraz indeks Carra (I_C) zgodnie ze wzorami (4.4.1) – (4.4.3). W przypadku wyznaczania indeksu Carra jeżeli różnica pomiędzy V_{500} a V_{1250} jest większa niż 2 ml, wykonać należy kolejne 1250 uderzeń i przyjąć drugi wzór (4.4.3) do obliczenia tego parametru. Indeks Carra i współczynnik Hausnera obliczono na podstawie wyników gęstości nasypowej i po ubiciu [199]. W celu ułatwienia wyznaczania parametrów I_H oraz I_C przygotowano kartę do zapisywania wyników prowadzonych oznaczeń, pokazaną w tabeli 4.4.7.

$$I_H = V_{2500} / V_0 \quad (4.4.1)$$

gdzie:

V_{2500} – objętość po 2500 uderzeniach [ml],

V_0 – objętość początkowa [ml].

$$I_C: [(V_{1250} - V_0) / V_{1250}] 100\% \quad (4.4.2)$$

gdzie:

V_{1250} – objętość po 1250 uderzeniach [ml],

V_0 – objętość początkowa [ml].

lub

$$IC_2: [(V_{2500}-V_0)/V_{2500}] 100\% \quad (4.4.3)$$

Tabela 4.4.7. Forma zapisywania wyników z prowadzonych oznaczeń (objętości przed pomiarem – V_0 , objętości po uderzeniach – V_i , gęstości nasypowej – ρ_L , gęstości po ubiciu – ρ_U) do obliczeń współczynnika Hausnera (I_H) oraz indeksu Carra (I_C).

Parametr	Liczba uderzeń					I_H	$I_C, \%$
	0	10	500	1250	2500		
Masa próbki: ok 3g	V_0	V_{10}	V_{500}	V_{1250}	V_{2500}		
V_0 i V_i , ml							
$\rho_L, \rho_U, g \cdot ml^{-1}$							

Ponieważ oddziaływania pomiędzy cząsteczkami, wpływające na właściwości nasypowe proszków, są także oddziaływaniami wpływającymi na płynięcie proszku, porównanie gęstości nasypowych z gęstościami po ubiciu posłużyło ocenie względnego znaczenia tych oddziaływań dla danego proszku [199]. W tabeli 4.4.8 przedstawiono skalę zdolności do płynięcia uzależnioną uzyskanymi wartościami dla współczynnika Hausnera i indeksu Carra.

Tabela 4.4.8. Skala zdolności płynięcia proszku w zależności od wartości współczynnika Hausnera I_H i indeksu Carra I_C [200].

$I_C, \%$	PŁYNIĘCIE	I_H
1-10	Bardzo dobre	1,00- 1,11
11-15	Dobre	1,12- 1,18
16-20	Dość dobre	1,19- 1,25
21-25	Dostateczne	1,26-1,34
26-31	Słabe	1,35-1,45
32-37	Bardzo słabe	1,46- 1,59
>38	Złe	>1,60

4.8.3. Wyznaczanie kąta usypu

Badanie wykonano zgodnie z wytycznymi farmakopealnymi Ph. Eur. 2.9.36. na aparacie Hoskawa do badania proszków [199]. Za pomocą lejka dozowano określoną ilość proszku do badania (ok. 100 g) i poddawano wibracjom (przez czas 180 s) tak, aby cały materiał z lejka został zsypany na podstawkę w kształcie koła tworząc stożek. Następnie mierzono kąt $\tan(\alpha)$ jaki materiał utworzył z podstawą zgodnie ze wzorem:

$$\tan(\alpha) = \text{wysokość stożka} / (0.5 \cdot \text{podstawa stożka}) \quad (4.4.4)$$

Wyznaczony kąt usypu pozwolił na podstawie tabeli 4.4.9 ocenić zdolność do płynięcia badanego proszku.

Tabela 4.4.9. Powiązanie kąta usypu (α_z) ze zdolnością materiału badanego do płynięcia [200].

$\alpha_z, ^\circ$	PŁYNIĘCIE
25 – 30	Bardzo dobre
31 – 35	Dobre
36 – 40	Dość dobre (nie wymaga wspomagania)
41 – 45	Dostateczne (możliwe zawieszanie się)
46 – 55	Słabe (konieczne wstrząsanie, wibracja)
56 - 65	Bardzo słabe
> 66	Złe

4.9. Szerokokątowa dyfraktometria rentgenowska (XRPD)

Do scharakteryzowania właściwości czystych składników i ekstrudatów zastosowano dyfraktometr rentgenowski Bruker AXS D8 Advance stosowany w badaniach rentgenowskich. Ustalono następujące parametry pomiarów:

- źródło promieniowania: lampa z anodą Cu o długości fali $K\alpha=1,5406 \text{ \AA}$, detektor paskowy LynxEye,
- zakres kątów dyfrakcji 2θ : $4 - 40 ^\circ$,
- krok zliczania impulsów: $0,04 ^\circ/2\theta = 3 \text{ s}$.

Badania prowadzono również na dyfraktometrze rentgenowskim SmartLab firmy Rigaku z goniometrem pionowym Θ/Θ , lampą ceramiczną z anodą miedziową (Cu $K\alpha=1,5418 \text{ \AA}$), detektor D-tex Ultra 250.

Badaniom rentgenowskim poddano próbki otrzymanych ekstrudatów. Wykorzystane do tych badań próbki miały postać zmielonego ekstrudatu.

4.10. Czas rozpadu tabletek

Badanie czasu rozpadu tabletek, przygotowanych zgodnie z procedurą przedstawioną w rozdziale 4.4.3. *Przygotowanie końcowej postaci leku (tabletki/ tabletki powlekanej)*, oznaczono w aparacie składającym się ze zlewki o pojemności 1000 ml umieszczonej w termostатовanej łaźni wodnej o temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ oraz sześciu rurek ujętych w uchwyt, ograniczonych u dołu siatką ze stali nierdzewnej o średnicy oczek 2,0 mm. Uchwyt z rurkami wprowadzono w ruch pionowy o amplitudzie $5,5 \pm 0,5 \text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$ i częstotliwości $30 \pm 2 \text{ cykle}\cdot\text{min}^{-1}$. Całkowity rozpad tabletki definiowano jako stan, w którym jakakolwiek

pozostałość jednostki badanego preparatu była miękką masą, niezawierającą zwartego niezwilżonego rdzenia, z wyjątkiem fragmentów nierozpuszczalnej otoczki tabletki pozostających na siatce aparatu. Podczas badań kierowano się wymogami Farmakopei Polskiej [199] dotyczącymi tabletek. Badanie prowadzono w środowisku kwasu solnego o stężeniu 0,1 mol/L – imitującym sok żołądkowy w temperaturze 37°C. Zgodnie z wymogami farmakopealnymi (FP XI) tabletki niepowlekane powinny rozpuścić się w czasie do 15 minut, a dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu, takiego badania się nie wykonuje [199]. Na rysunku 4.4.7 pokazano etapy rozpadu tabletki powlekanej otoczką Eudragit RLPO [201].



Rys. 4.4.7. Etapy rozpadu tabletki z powlekaną otoczką Eudragit RLPO [160].

4.11. Twardość tabletek

Wykonano badanie wytrzymałości tabletek na zgniatanie przez pomiar siły potrzebnej do ich zniszczenia przez pokruszenie. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem twardościomierza Erweka TBH125. Badaną tabletkę umieszczano pomiędzy szczękami twardościomierza. Badania przeprowadzono dla 10 losowo wybranych tabletek. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią, wartość minimalną i maksymalną mierzonych sił, wyrażonych w [N] [199].

4.12. Jednolitość masy tabletek

Z każdej serii przygotowanych tabletek wybrano losowo 20 tabletek, które pojedynczo ważono. Wynik podano jako średnią masę tabletki. Zgodnie z wytycznymi farmakopealnymi zgodnie z rozdziałem 2.9.5. [199] tylko dwie masy jednostkowe mogą różnić się od średniej masy zgodnie z zakresami podanymi w Tabeli 4.4.10.

Tabela 4.4.10. Zakresy średniej masy tabletek wraz z wartościami odchyień [199].

Postać leku	Średnia masa	Odchylenia [%]
Tabletki (powlekane i niepowlekane)	≤ 80mg	10
	≥ 80mg ≤ 250mg	7,5
	≥250mg	5

4.13. Ścieralność tabletek

Dla tabletek niepowlekanych dodatkowo zbadano ścieralność, która jest uzupełnieniem badań fizycznych takich jak badanie twardości. Użyto bębna z przezroczystego, syntetycznego polimeru, który charakteryzuje się nieznacznymi właściwościami elektrostatycznymi, o wypolerowanych powierzchniach wewnętrznych, którego średnica wynosi 283 mm, a wysokość 36 mm. Przy każdym obrocie bębna tabletki są przetaczane przez wygiętą przegrodę o promieniu wewnętrznym 75,5 – 85,5 mm, która rozciąga się od środka bębna do ściany zewnętrznej. Zgodnie z wytycznymi farmakopealnymi rozdział 2.9.7. [199], pobierano próbkę całych tabletek o masie zbliżonej do 6,5 g. Pobrane tabletki ostrożnie odpylano, ważono i umieszczano w bębnie. Badanie przeprowadzano przy 100 obrotach bębna, następnie wyjmowano tabletki, odpylono i ważono. Badanie powtarzano trzykrotnie i oceniano wygląd zewnętrzny (tabletki nie spełniają wymagania, gdy są pokruszone, popękane lub przełamane) oraz obliczano ubytek masy (dopuszczalny maksymalny ubytek masy w pojedynczym badaniu lub średniej z trzech badań nie może być większy niż 1%).

4.14. Metoda oznaczania parametru ERH

Wszystkie tabletki oraz otrzymane ekstrudaty zbadano oznaczając parametr aktywności wody (A_w) i jako wynik podano przeliczenie dla równowagowej wilgotności względnej (z ang. *Equilibrium Relative Humidity*, ERH), która jest wyrażona stosunkiem częściowego ciśnienia pary wodnej nad badaną próbką do częściowego ciśnienia pary wodnej nad idealnie czystą wodą. Od poziomu aktywności wody zależy wzrost mikroorganizmów, a co za tym idzie stabilność mikrobiologiczna i przydatność produktu do spożycia. Obecność wolnej wody bada się w produktach gotowych ze względu na przydatność do spożycia, a pomiar aktywności wody pełni ważną rolę do określania przydatności surowców do użycia w danym procesie produkcyjnym [202]. Próbki poddano badaniu w aparacie Rotronic stosując cylindry pomiarowy o objętości 21,9 ml i prowadzono pomiar w zakresie temperatury 22 – 26°C. Prowadzono badanie dla dwóch próbek o masie 12 g w przypadku ekstrudatów oraz w ilości 20 tabletek w przypadku badań dla tabletek. Z dwóch pomiarów liczą średnią arytmetyczną, aby uzyskać wynik uśredniony, a następnie zinterpretować zgodnie z oceną podaną w tabeli 4.4.11.

Tabela 4.4.II. Ocena wyników pomiarów aktywności wody (A_w) oraz równowagowej wilgotności względnej (ERH)

A_w	ERH	Interpretacja
0,00-0,50	0-50 %	środowisko uniemożliwiające wzrost bakterii i grzybów
0,51-0,60	51-60%	środowisko umożliwiające ograniczony wzrost grzybów
0,61-0,70	61-70%	możliwy wzrost pleśni
0,71-0,80	71-80%	możliwy wzrost drożdży
0,81-0,90	81-90%	Możliwy wzrost bakterii Gram- dodatnich
0,91-1,00	91-100%	Możliwy wzrost bakterii Gram- ujemnych

4.15. Proces uwalniania API

Badanie szybkości uwalniania API z przygotowanych tabletek przeprowadzono zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej, tj. w temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, w aparacie łopatkowym (Agilent 708-DS), z prędkością obrotów łopatek $50 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$. Badanie przeprowadzono w warunkach „sink” (substancja rozpuszczona w roztworze nie wywiera znaczącego wpływu na szybkość uwalniania pozostałej w tabletkę substancji). Jako medium akceptorowe stosowano sztuczny sok żołądkowy (pH 3,0) oraz bufor fosforanowy (pH 6,7).

W celu przygotowania sztucznego soku żołądkowego rozpuszczono 2,0 g NaCl i 3,2 g proszku pepsyny w 1000 ml wody. Następnie dodano 80 ml kwasu solnego ($1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) i uzupełniono wodą do 1000 ml. Natomiast w celu przygotowania buforu fosforanowego w kolbie miarowej o pojemności 1000 ml umieszczono 250 ml roztworu KH_2PO_4 ($0,2 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$), dodano 112 ml roztworu NaOH ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$), a następnie uzupełniono wodą do 1000,0 ml.

Uwalnianie ibuprofenu (IBU)

Ocenę zmian stężenia IBU podczas badania uwalniania z tabletek umieszczonych w odpowiednim roztworze prowadzono stosując metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej z odwróconym układem faz z detektorem z matrycą diodową (RP-HPLC-DAD, z ang. *reverse phase high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector*). Rozdzielenie chromatograficzne głównego analitu od substancji pokrewnych (zanieczyszczeń i produktów rozpadu) uzyskano dla następujących parametrów pomiaru:

- faza stacjonarna: kolumna chromatograficzna Kinetex C18 (100 x 2,10 mm, 5 μm),
- faza ruchoma: mieszanina 0,1% kwasu mrówkowego i acetonitrylu (60:40 V/V),
- przepływ fazy ruchomej: $0,7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$,
- temperatura kolumny: 30°C ,

- długość fali detektora: 264 nm.

Długości fali detekcji zostały określone po wcześniejszym wykreśleniu widma UV.

Trzy tabletki umieszczano w oddzielnych naczyniach. Następnie w określonych odstępach czasu (od 0 – 180 min) pobierano próbki do badań stężenia API w płynie akceptorowym. Pobrane objętości roztworów płynu akceptorowego uzupełniano odpowiednią ilością płynu akceptorowego o takiej samej temperaturze, niezawierającego API. Następnie pobrane próbki przesączało przez filtr strzykawkowy o średnicy 0,45 μm . Stężenie IBU wyznaczono w oparciu o parametry liniowości opracowanej metody HPLC, która została także zwalidowana w odniesieniu do precyzji, dokładności. Dodatkowo wyznaczono wartości limitów wykrywalności i oznaczalności badanego związku w stosowanych roztworach (tabela 4.4.12). Przykładowe obliczenia przedstawiono w tabeli 4.4.13. Z trzech przeprowadzonych pomiarów całkowitej ilości uwolnionego API w %, dla tabletek wykonanych z tego samego materiału, wyznaczono odchylenie standardowe.

Tabela 4.4.12. Parametry opisujące liniowość opracowanej metody HPLC.

Rozpuszczalnik	sztuczny sok żołądkowy o pH 3,0	bufor fosforanowy o pH 6,7
Zakres liniowości	0,0108 – 20,00 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$	0,003 – 20,00 mg/ml
Nachylenie prostej ($a \pm S_a$)	10,47 \pm 0,78	36,40 \pm 2,09
($b \pm S_b$)	nieznaczące	nieznaczące
Współczynnik korelacji R	0,9972	0,9966
LOD	7,47 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	1,66 $\mu\text{g}/\text{ml}$
LOQ	22,26 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	5,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Tabela 4.4.14. Sposób wyznaczania stężenia uwolnionej substancji aktywnej (IBU).

Czas uwalniania API, min	Pole powierzchni tabletki	$C_{\text{API}}, \text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$	Zawartość API, mg		Całkowita ilość uwolnionego API	
			w 5 ml próby	w 500 ml płynu akceptorowego	mg	%
			q_2	$Q = [q_2 \times 500\text{mL}]/5\text{mL}$	$AQ = Q + \Sigma$ (od q_1 do q)	$AR\% = (AQ \times 100)/m$
15	0,1254	0,0120	0,0599	1,1972	1,1972	4,9
30	0,3305	0,0316	0,1578	3,1552	3,2151	13,3
45	0,562	0,0537	0,2683	5,3653	5,5829	23,1
60	0,5951	0,0568	0,2841	5,6813	6,1671	25,5
75	0,8187	0,0782	0,3908	7,8159	8,5859	35,5
90	0,8388	0,0801	0,4004	8,0078	9,1685	37,9
105	1,0522	0,1005	0,5023	10,0451	11,6062	47,9
120	1,0953	0,1046	0,5228	10,4565	12,5199	51,7
135	1,0422	0,0995	0,4975	9,9496	12,5358	51,8
150	1,0712	0,1023	0,5113	10,2265	13,3102	54,9
165	1,1487	0,1097	0,5483	10,9663	14,5613	60,2
180	1,2586	0,1202	0,6008	12,0155	16,1589	66,8

IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Głównym celem pracy było zbadanie możliwości otrzymania, metodą ekstruzji na gorąco (HME) prowadzonej z dużą szybkością obrotową ślimaków ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) i dla różnej konfiguracji ślimaków, amorficznych stałych dyspersji (ASD) substancji aktywnych farmaceutycznie (ibuprofenu, naproksenu, diklofenaku sodu, chlorku potasu) w odpowiednio dobranych polimetakrylowych nośnikach (matrycach) polimerowych (Eudragit: EPO, RLPO, RSPO, L100), również z dodatkiem plastyfikatora behenianu glicerolu (Compritol 888ATO). Ten ostatni stosowano w celu poprawy parametrów przetwórstwa układów nośnik polimerowy/substancja aktywna (API), a także polepszenia profilu uwalniania API z tabletki. Może on wpłynąć na obniżenie temperatury przetwórstwa, a tym samym zapobiec degradacji nośnika polimerowego i API, poprawić parametry przetwórstwa (np. moment obrotowy, czas przebywania). W przypadku zastosowania jako API ibuprofenu badania przesiewowe rozszerzono o matryce polimerowe z innej grupy związków, tj. kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu Kollidon VA64 oraz pochodną celulozy HPMC-AS.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literaturowego postanowiono zbadać czy zastosowanie dużej szybkości obrotowej ślimaków przy odpowiedniej ich konfiguracji pozwoli otrzymać ASD polimer/API. Zwiększenie szybkości obrotowej ślimaków przyczynia się do skrócenia czasu przebywania ekstrudowanego materiału w cylindrze urządzenia, czyli narażania go na działanie wysokiej temperatury. To powinno zapobiec degradacji wrażliwych na wysoką temperaturę składników mieszaniny. Dodatkowym celem było zbadanie czy zastosowanie plastyfikatora Compritol 888ATO poprawi właściwości przetwórcze badanych układów nośnik polimerowy/API oraz czy jego obecność wpłynie na proces uwalniania API z tabletki przygotowanej z ekstrudatu.

Otrzymanie układów ASD pozwala poprawić rozpuszczalność trudno rozpuszczalnego w wodzie API przez solubilizację w nośniku polimerowym, dzięki czemu API charakteryzuje się lepszą biodostępnością. Jednak takie układy są często niestabilne lub mało stabilne, ponieważ występowanie API w formie amorficznej wymaga wyższej energii, niż ma to miejsce w przypadku jego formy krystalicznej, w której występuje w preferowanym termodynamicznie stanie energetycznym. To powoduje, że otrzymane metodą HME układy ASD mają często tendencję do rekrytalizacji, co wpływa na pogorszenie przyswajania API przez organizm pacjenta. Poprawę stabilności takich układów uzyskuje się m.in. przez odpowiedni dobór temperatury zeszklenia składników kompozycji (nośnika polimerowego,

API, plastyfikatora) jak i ekstrudatu, czy też dzięki występowaniu oddziaływań typu wiązania wodorowe, czy oddziaływania jonowe, pomiędzy polimerem i API. Dlatego w ramach pracy badano obecność oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji metodą spektroskopii w podczerwieni. Stosowanie metody HME wymaga stosowania wysokich temperatur ze względu na potrzebę przeprowadzenia wyłaczanych substancji w stan stopiony. To powoduje, że temperatura procesu HME powinna być wyższa od temperatury zeszklenia polimeru i temperatury topnienia API, oraz substancji pomocniczych. Z drugiej strony, temperatura przetwórstwa nie może być za wysoka, aby nie doprowadzić do degradacji termicznej wrażliwych substancji. Dlatego też przeprowadzono charakterystykę termiczną wejściowych substancji. Badano temperatury przejść fazowych (temperatura zeszklenia – T_g , temperatura topnienia – T_m) metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), natomiast stabilność termiczną badanych związków metodą analizy termogravimetrycznej (TGA). Znajomość tych danych pozwoliła określić zakres temperatury prowadzenia procesu HME poprzez wyznaczenie, tzw. okna przetwórczego.

Prace rozpoczęto od charakterystyki stosowanych związków, tj. wybranych do badań API, polimerów, plastyfikatora. Następnie wykonano metody przesiewowe (skriningowe), które stosuje się opracowując recepturę nowego leku (układu polimer/API, również z środkami pomocniczymi) w celu ograniczenia ilości potrzebnych do badań odczynników. Metody takie określają mieszalność lub rozpuszczalność i stabilność API w układzie z polimerem i są połączone ze średnio wydajnym narzędziem analitycznym, jak metody mikroskopowe, spektroskopowe, kalorymetryczne. Metody przesiewowe mogą ułatwić dobór układu polimer/API, jak również stężenia API, dającego stabilny system leku. Wadą takiej metody przesiewowej może być problem z powiększaniem skali procesu [110]. Jako metody przesiewowe wybrano metodę odparowania rozpuszczalnika (OR) jak i prasowania płytowego (PP). Tą pierwszą metodą otrzymano układy polimer/API oraz polimer/API/plastyfikator. Przeprowadzono charakterystykę oddziaływań występujących pomiędzy składnikami kompozycji, jak również charakterystykę termiczną badanych układów wieloskładnikowych. Następnie, aby ocenić wpływ temperatury na właściwości badanych układów przygotowano próbki dwuskładnikowe i trójskładnikowe drugą metodą, tj. PP (folie, wypraski). Badania przesiewowe pozwoliły wytypować układy do badań właściwych, tj. otrzymania stałych dyspersji polimerowych metodą HME (ekstrudaty), a następnie przygotować tabletki zawierające otrzymane ekstrudaty i zbadać proces uwalniania API. Dodatkowo w celu określenia parametrów procesu ekstruzji przeprowadzono badania reologiczne układów prasowanych, tj. polimer/API oraz polimer/API/plastyfikator.

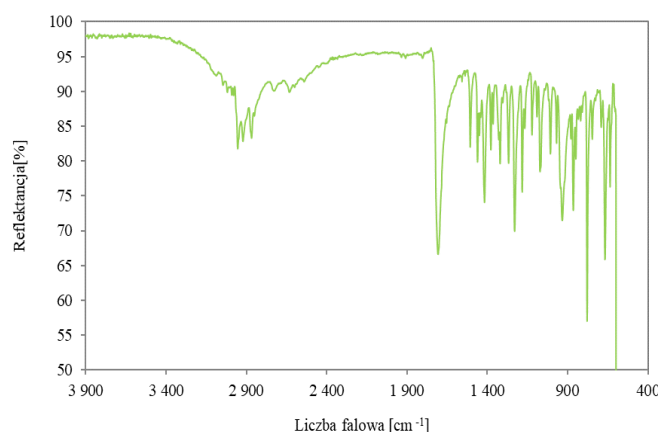
V. WYNIKI I DYSKUSJA

1. Charakterystyka związków stosowanych do badań

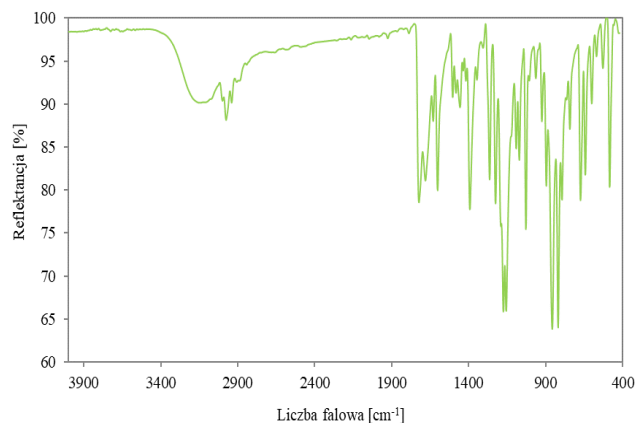
1.1. Spektroskopia w podczerwieni

Na rysunkach 5.1.1 – 5.1.3 przedstawiono widma otrzymane metodą spektroskopii w podczerwieni FTIR-ATR dla API, tj. ibuprofenu (IBU), naproksenu (NAP) oraz diklofenaku sodu (Dic-Na) oraz na rysunku 5.1.4 widmo plastyfikatora Compritol 888ATO (COM). W tabeli 5.1.1 przedstawiono identyfikację najważniejszych pasm absorpcji.

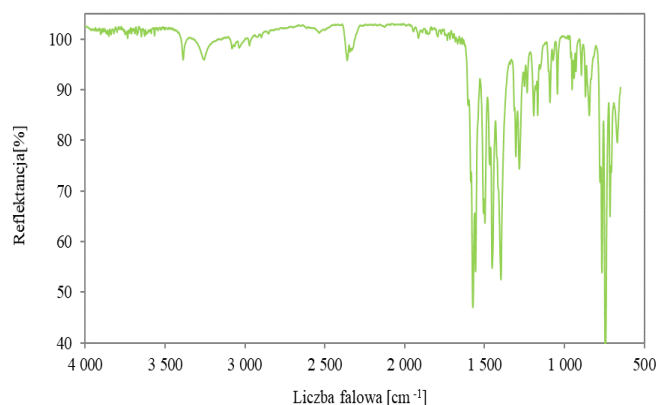
Na widmach FTIR-ATR substancji aktywnych (rys. 5.1.1 – 5.1.3) wyraźnie widoczne są pasma absorpcji związane z obecnością grupy karboksylowej (IBU, NAP), estrowej (Dic-Na), czy wiązania C=C pierścienia aromatycznego (IBU, NAP, Dic-Na), co potwierdza obecność charakterystycznych grup funkcyjnych występujących w tych związkach. Położenie tych pasm absorpcji jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [172,173]. Natomiast, w przypadku plastyfikatora, widoczne na widmie (rys. 5.1.4) szerokie pasmo absorpcji występujące w zakresie liczb falowych 3600 – 3300 cm^{-1} , związane z obecnością grupy OH, świadczy o niecałkowitej estryfikacji gliceryny kwasem behenowym. Przy liczbie falowej ok. 1735 cm^{-1} pojawia się charakterystyczny pik absorpcji grupy karbonylowej, a w zakresie liczby falowej 1300 – 1050 cm^{-1} występuje silne pasmo pochodzące od wiązania C-O, co wyraźnie wskazuje na obecność grupy estrowej w strukturze badanego plastyfikatora.



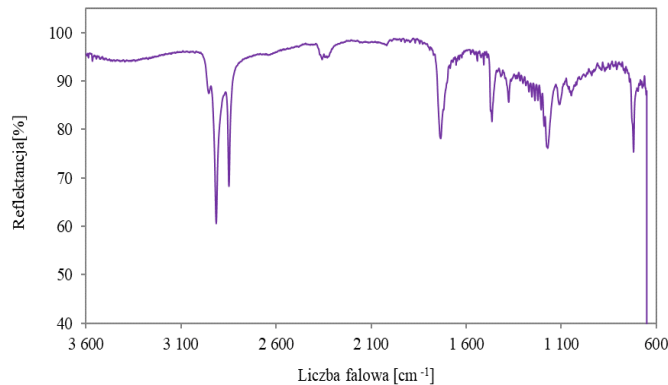
Rys. 5.1.1. Widmo FTIR-ATR substancji aktywnej farmaceutycznie – ibuprofenu (IBU).



Rys. 5.1.2. Widmo FTIR-ATR substancji aktywnej farmaceutycznie – naproksenu (NAP).



Rys. 5.1.3. Widmo FTIR-ATR substancji aktywnej farmaceutycznie - diklofenaku sodu (Dic-Na).



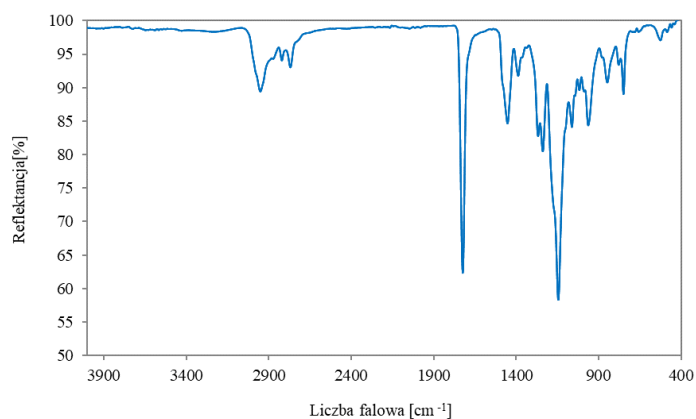
Rys. 5.1.4. Widmo FTIR-ATR plastyfikatora Compritol 888ATO (COM).

Następnie na rysunkach 5.1.5 – 5.1.10 pokazano widma FTIR-ATR polimerów stosowanych do badań, tj. Eudragit EPO (E-EPO), Eudragit RSPO (E-RSPO), Eudragit RLPO (E-RLPO), Eudragit L100 (E-L100), oraz Kollidon VA64 (K-VA64) i HPMC-AS oraz w tabeli 5.1.2 przedstawiono identyfikację najważniejszych pasm absorpcji charakterystycznych grup funkcyjnych badanych materiałów.

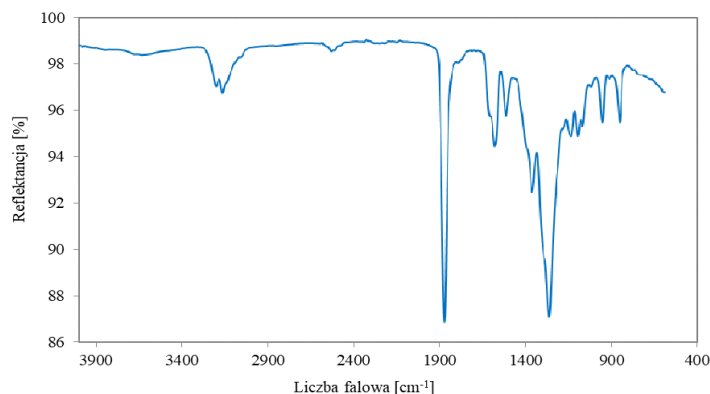
W przypadku badanych polimerów, podobnie jak w przypadku API, zidentyfikowano pasma absorpcji charakterystycznych grup funkcyjnych występujących w strukturach tych związków, tj. wiązanie estrowe, karboksylowe, aminowe.

Tabela 5.1.1. Widma FTIR-ATR - przypisanie pasm absorpcji substancji aktywnych farmaceutycznie, tj. ibuprofenu (IBU) [203,204,205], naproksenu (NAP) [171,206], diklofenaku sodu (Dic-Na) [172] oraz plastyfikatora Compritol 888ATO (COM) – [146,164,207,208].

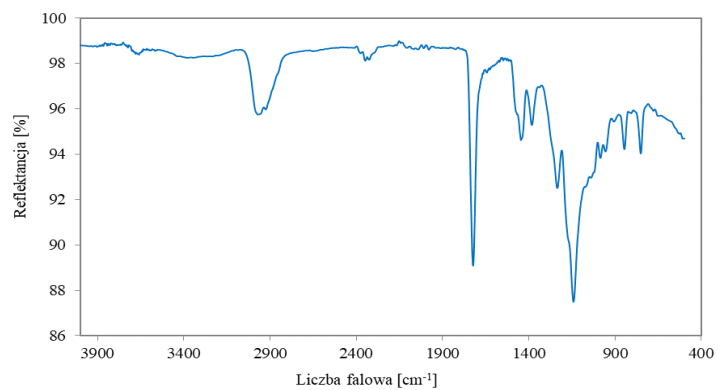
Wiązanie	Typ drgania	Zakres absorpcji, cm ⁻¹			
		IBU	NAP	Dic-Na	COM
N-H	rozciągające	-	-	3386	-
O-H kwas,alkohol	rozciągające	2800-3300	3000-3400	-	3300-3600
C-H alifat.	rozciągające	2400-2800	2800-3000	-	3000-2800
C=O kwas,ester	rozciągające	1709	1724,1681	1576, 1399	1735
C=C aromat.	rozciągające	1507	1602, 1505, 1480, 1468	1602	-
N-H	zginające	-	-	1503	-
C-H alifat.	rozciągające	-	1452,1393	-	1460
C-N	rozciągające	-	-	1281	-
C-O kwas,ester	rozciągające	1230	1418, 1226, 1175, 1157, 1028	-	1300-1050
C-H aromat.	zginające	600–900	800-900	-	-
C-Cl	rozciągające	-	-	764	-



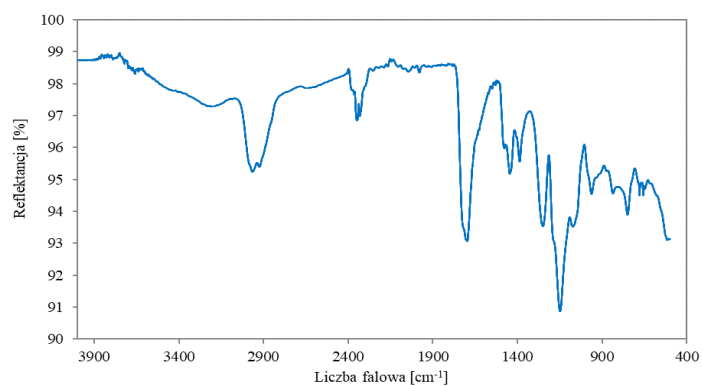
Rys. 5.1.5. Widmo FTIR-ATR polimeru Eudragit EPO (E-EPO).



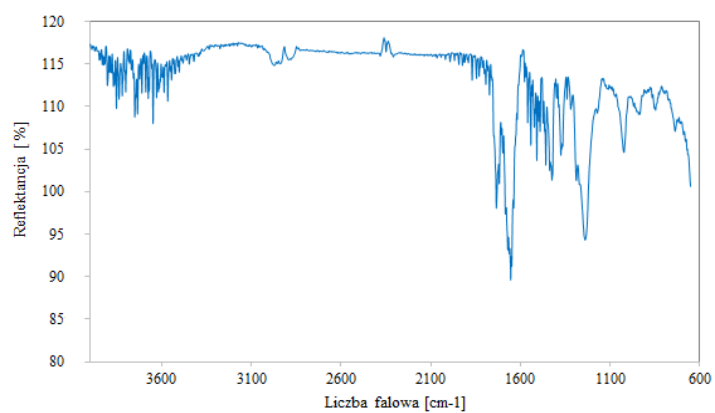
Rys. 5.1.6. Widmo FTIR-ATR polimeru Eudragit RSPO (E-RSPO).



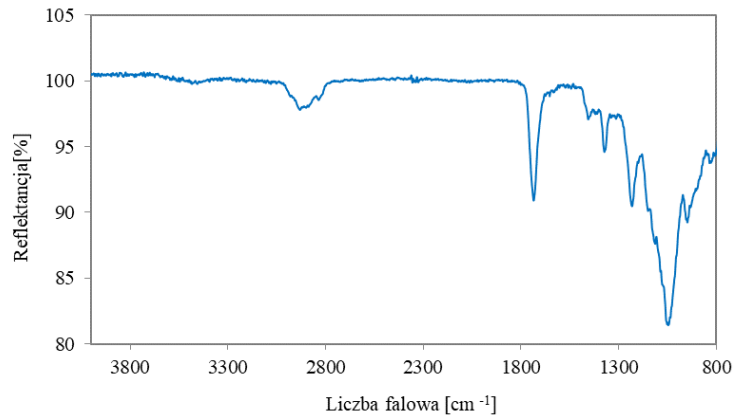
Rys. 5.1.7. Widmo FTIR-ATR polimeru Eudragit RLPO (E-RLPO).



Rys. 5.1.8. Widmo FTIR-ATR polimeru Eudragit L100 (E-L100).



Rys. 5.1.9. Widmo FTIR-ATR polimeru Kollidon VA64 (K-VA64).



Rys. 5.1.10. Widmo FTIR-ATR polimeru HPMC-AS.

Tabela 5.1.2. Widma FTIR-ATR - przypisanie pasm absorpcji polimerów E-EPO [209,210,211,], E-RSPO, E-RLPO, E-L100 [210,212,213], K-VA64 [148,214] oraz HPMC-AS [149,179,197,215].

Wiązanie	Typ drgania	Zakres absorpcji, cm ⁻¹					
		E-EPO	E-RSPO	E-RLPO	E-L100	K-VA64	HPMC-AS
O-H kwas	rozciągające	-	-	-	3000-3500	-	3300-3600
C-H alifat.	rozciągające	2950	2900-3000	2900-3000	2900-3000	2940-2960	2800-3000
C=O ester	rozciągające	1724	1725	1725	1705	1730	1740
C=O kwas	rozciągające	-	-	-	1722	-	-
C=O amid	rozciągające	-	-	-	-	1670-1630	-
C-H alifat.	zginające	-	1445	1445	1445	-	-
C-N amina	rozciągające	1269	-	-	-	1335-1250	-
C-O ester, eter	rozciągające	1145	1142	1142	1250,1150	1275,1216	1040
O-H	zginające	-	-	-	965	-	-

1.2. Właściwości termiczne

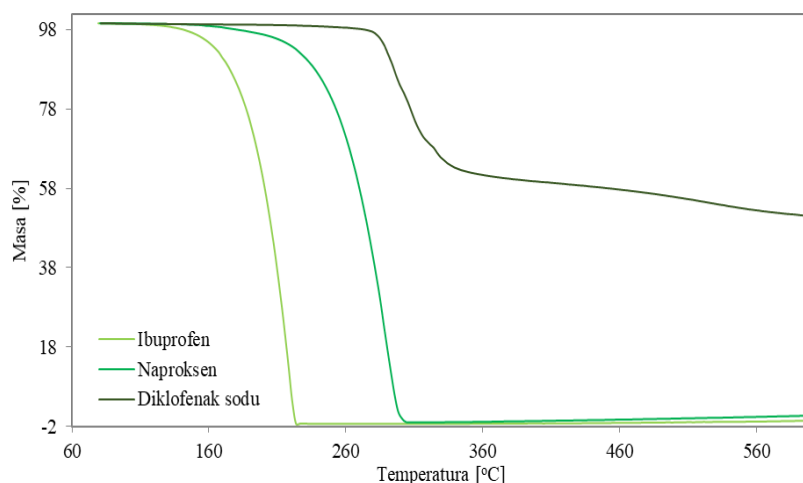
Stabilność termiczna

Stosowane do badań związki poddano badaniu stabilności termicznej metodą analizy termogravimetrycznej (TGA), aby wyznaczyć temperaturę początku ich rozkładu. Znajomość tej temperatury pozwoli określić graniczną temperaturę dla procesu ekstruzji na gorąco, jak również przeprowadzić badania metodą DSC. Celem tych ostatnich badań jest wyznaczenie temperatury przejść fazowych (T_g , T_m), a nie degradacja materiału.

Do opisu wyników badań prowadzonych metodą TGA użyto określeń:

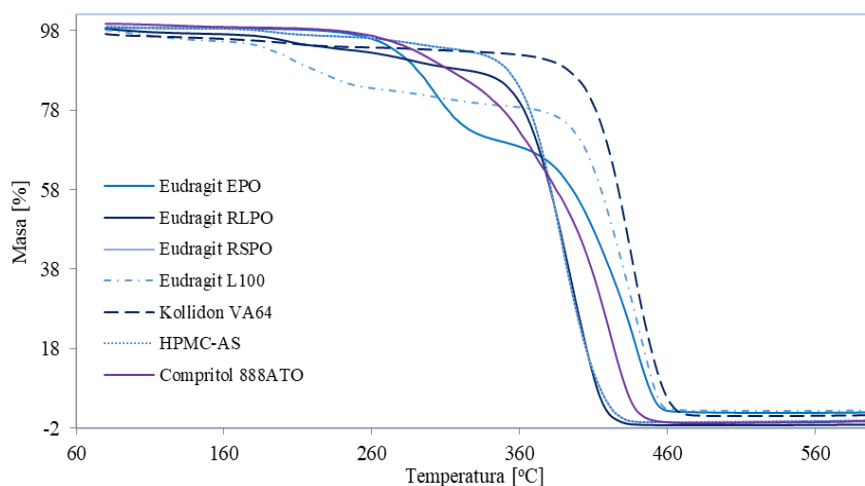
- początek rozkładu termicznego – ubytek 2% mas. próbki pod wpływem temperatury;
- rozkład termiczny – jest to zjawisko rozkładu badanej próbki pod wpływem temperatury;
- temperatura rozkładu – temperatura, w której nastąpił rozkład odpowiedniej ilości badanej substancji (ubytek masy).

Na kolejnych rysunkach 5.1.11 i 5.1.12 pokazano krzywe rozkładu termicznego, tj. zależność ubytku masy badanej próbki od temperatury prowadzenia procesu, oraz na rysunkach 5.1.13 i 5.1.14 zależność pochodnej DTG od temperatury procesu, dla badanych substancji wejściowych: API, polimerów i plastyfikatora.

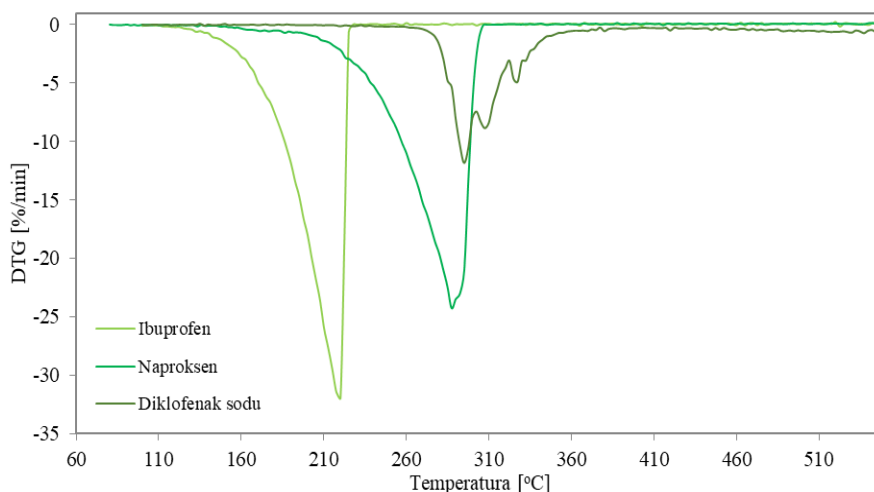


Rys. 5.1.11. Krzywe rozkładu termicznego badanych API.

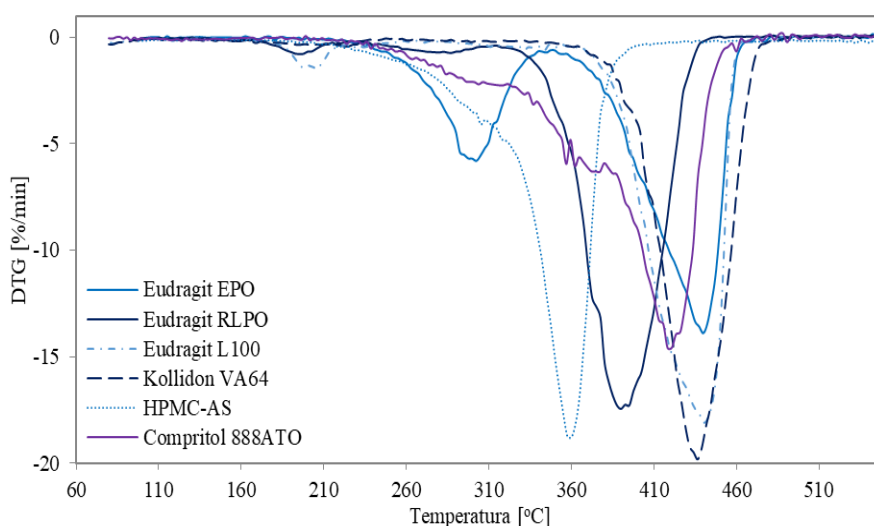
Kształt krzywych rozkładu termicznego wskazuje, że badane substancje API charakteryzują się jednostopniowym rozkładem (rys. 5.1.11 i 5.1.13): IBU (220°C), NAP (290°C) oraz Dic-Na (295,5-326,2°C), co jest analogiczne do wyników przedstawionych w pracach [172, 205]. Pozornie jednostopniowy rozkład Dic-Na w rzeczywistości składa się z trzech etapów, których maksymalne szybkości występują dla temperatur 295,5°C, 307,5°C oraz 326,2°C ze względu na skomplikowaną przemianę soli diklofenaku, wiążącą się z możliwością występowania kondensacji cząsteczek soli, a następnie ich rozkładem [205].



Rys. 5.1.12. Krzywe rozkładu termicznego badanych polimerów oraz plastyfikatora (Compritol 888ATO).



Rys. 5.1.13. Pochodne krzywych rozkładu termicznego (DTG) badanych API.



Rys. 5.1.14. Pochodne krzywych rozkładu termicznego (DTG) badanych polimerów oraz plastyfikatora (Compritol 888ATO).

Natomiast rozkład termiczny nośników polimerowych, jak i plastyfikatora jest wielostopniowy (rys. 5.1.12), co jest dokładniej widoczne na krzywych DTG (rys. 5.1.14). Główny rozkład nośników polimerowych występuje w różnej temperaturze w zależności od budowy polimeru. Jak można zauważyć z wykresu pokazanego na rysunku 5.1.14 maksymalna szybkość rozkładu tego etapu rośnie z temperaturą w następującym szeregu polimerów: E-EPO (302,5°C) < HPMC-AS (360,0°C) < E-RLPO (389,8°C) < K-VA64 (436,9) < E-L100 (441,6°C). Dla Compritol 888ATO, który posiada trójstopniowy rozkład temperatura maksymalnej szybkości I stopnia rozkładu wynosi 298°C (i jest podobna do temperatury rozkładu E-EPO), a II stopnia rozkładu 372°C. Natomiast główny III stopień rozkładu przebiega z maksymalną szybkością w temperaturze ok. 420°C.

Istotnym parametrem dla procesu HME jest początek rozkładu termicznego danego związku, który w pracy określono jako temperaturę ubytku 2% masy związku ($T_{2\%}$).

Wyznaczone temperatury $T_{2\%}$ dla stosowanych do badań związków pokazano w tabeli 5.1.3. Dodatkowo wyznaczono również temperaturę rozkładu 5% ($T_{5\%}$) i 10% ($T_{10\%}$) masy próbek, aby określić szybkość zachodzącego rozkładu danego związku ze wzrostem temperatury, oraz określono stałą pozostałość (z ang. *residual mass*, RM) po procesie rozkładu.

Tabela 5.1.3. Temperatura ubytku 2%, 5% i 10% masy ($T_{2\%}$, $T_{5\%}$, $T_{10\%}$) oraz masa pozostałości po rozkładzie (RM) stosowanych do badań związków: substancji aktywnych farmaceutycznie (IBU, NAP, Dic-Na), polimerów (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, E-L100, K-VA64, HPMC-AS) oraz plastyfikatora (COM).

Substancja badana	$T_{2\%}$, °C	$T_{5\%}$, °C	$T_{10\%}$, °C	RM, %
IBU	141,7	159,1	171,7	0,2
NAP	182,3	215,0	233,0	1,9
Dic-Na	275,7	286,6	293,2	49,5
E-EPO	247,8	271,0	282,3	4,2
E-RLPO	170,2	217,4	315,1	0,7
E-RSPO	186,2	284,8	346,1	0,6
E-L100	162,2	196,7	311,0	4,7
K-VA64	198,3	285,6	310,9	3,5
HPMC-AS	180,5	186,2	265,3	5,5
COM	233,7	276,1	303,5	0

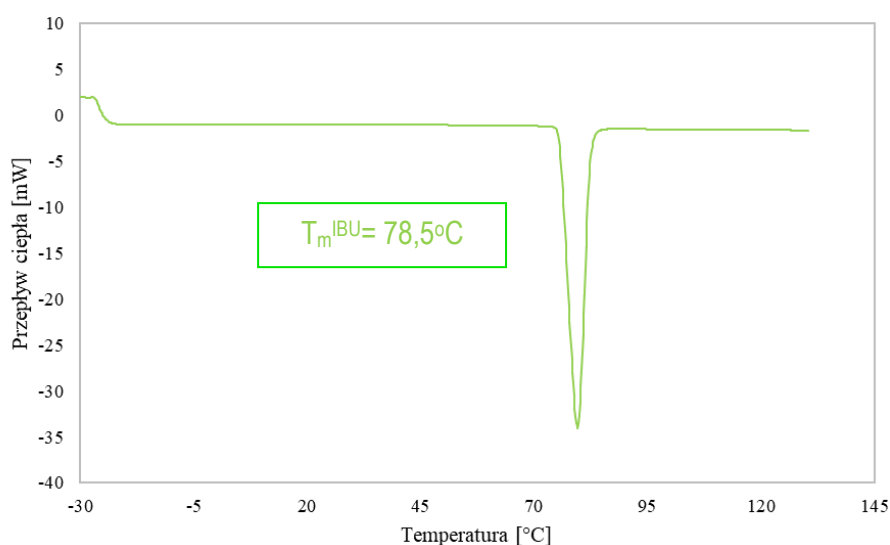
Analizując wyniki pokazane w tabeli 5.1.3 można stwierdzić, że górną graniczną temperaturę procesu ekstruzji wyznacza przede wszystkim API: ibuprofen, którego rozkład rozpoczyna się w temperaturze nieco powyżej 140°C. Natomiast NAP i Dic-Na (najwyższa odporność termiczna spośród badanych) charakteryzują się odpornością termiczną podobną do odporności termicznej nośników polimerowych (ok. 166°C – 250°C). A zatem do otrzymania stałych dyspersji polimerowych należy dobrać polimery o dość niskiej T_g lub zastosować plastyfikator, który pozwoli na obniżenie tego parametru.

Temperatura przejść fazowych – metoda DSC

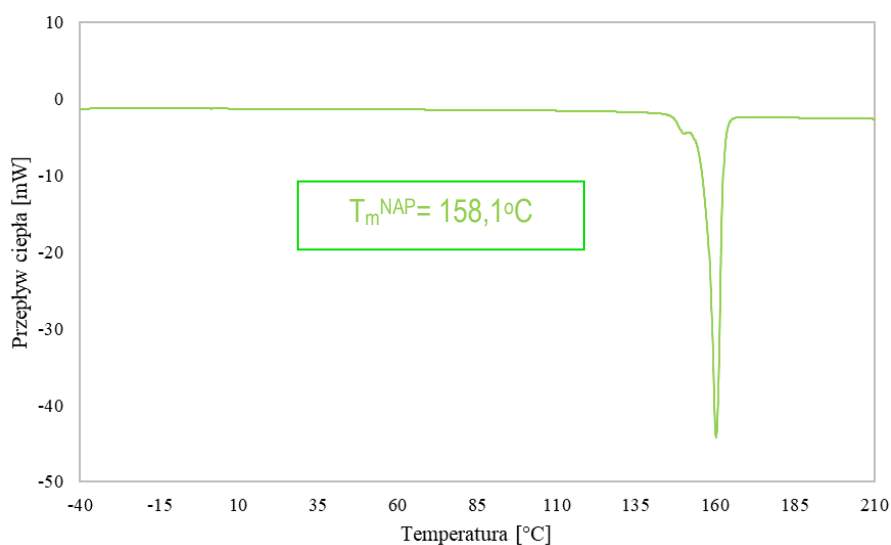
Jak wspomniano wcześniej, temperatura charakterystycznych przejść fazowych, tj. temperatura zeszklenia i topnienia polimerów, jak również temperatura topnienia aktywnych składników, czy innych dodatków jak plastyfikator, mają istotne znaczenie dla ustalenia parametrów przetwórstwa. Dlatego stosowane związki poddano badaniu metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej i z otrzymanych termogramów (rys. 5.1.15 – 5.1.24) wyznaczono temperaturę zeszklenia T_g oraz topnienia T_m danego związku.

Na termogramach DSC substancji aktywnych farmaceutycznie jak i plastyfikatora widoczne jest przejście fazowe związane z topnieniem fazy krystalicznej. Ibuprofen charakteryzuje się najniższą temperaturą topnienia spośród badanych substancji aktywnych

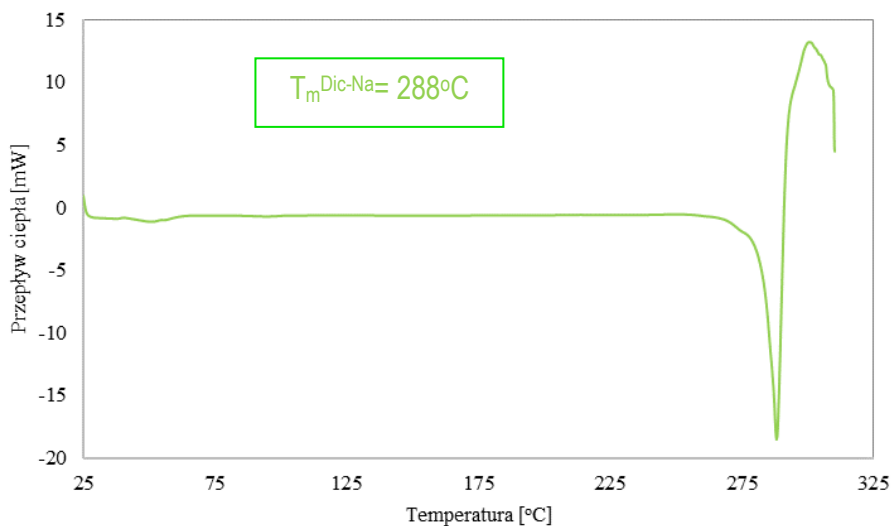
farmaceutycznie, tj. $T_m^{IBU} = 78,5^{\circ}\text{C}$ (rys. 5.1.15), co jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [215]. Wyznaczona na podstawie termogramu (rys. 5.1.16) temperatura topnienia naproksenu wynosi $T_m^{NAP} = 158,1^{\circ}\text{C}$ [171], natomiast diklofenaku sodu $T_m^{Dic-Na} = 288^{\circ}\text{C}$ (rys. 5.1.17) [172]. W przypadku termogramu Dic-Na można zaobserwować dodatkowe przemiany endotermiczne w zakresie temperatury 40 – 70°C, które związane są utratą wody [184]. Z kolei plastyfikator wykazuje temperaturę topnienia podobną do IBU, tj. $T_m^{COM} = 73^{\circ}\text{C}$ (rys. 5.1.18), co również jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [207]. Natomiast wybrane do badań matryce polimerowe charakteryzują się występowaniem temperatury zeszklenia w zakresie od 45°C dla Eudragit EPO do 183°C dla Eudragit L100 [210,216,217]. Na termogramie DSC Eudragit L100 widoczny jest pik rozkładu polimeru z maksimum w temperaturze 220°C z dodatkową przemianą, którą zgodnie z danymi literaturowymi, jest temperatura zeszklenia polimeru. Jednak ze względu na nachodzące się przemiany fizyczne nie można było wyznaczyć temperatury zeszklenia dla tego związku i skorzystano z danych literaturowych [210]. Polimery o takiej charakterystyce termicznej powinny sprawdzić się jako nośniki polimerowe dla stosowanych API w celu otrzymania SD w procesie HME. W poprzednim rozdziale scharakteryzowano odporność termiczną nośników polimerowych, która jest wyższa od odporności IBU, zatem wybrane do badań polimery powinny przejść w stan płynny i nie powinny ulegać procesowi degradacji w wybranym zakresie temperatury 90°C – 160°C. Dodatkowe obniżenie temperatury przetwórstwa można uzyskać w wyniku plastyfikacji polimeru przez sam API jak i dodatek plastyfikatora, w tym przypadku behenianu glicerolu, co zostanie sprawdzone w badaniach przesiewowych po przygotowaniu układów polimer/API, polimer/API/plastyfikator metodą OR i PP.



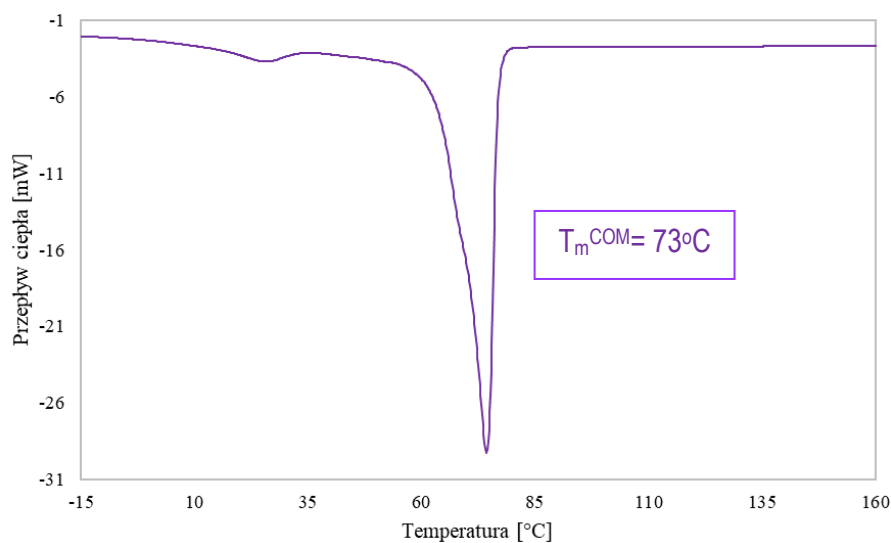
Rys. 5.1.15. Termogram DSC substancji aktywnej farmaceutycznej – ibuprofenu (IBU).



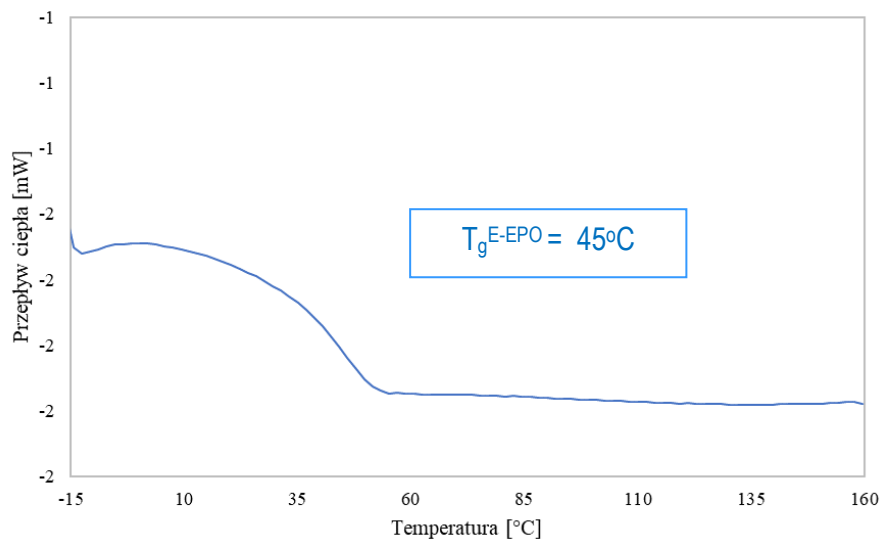
Rys. 5.1.16. Termogram DSC substancji aktywnej farmaceutycznie – naproksenu (NAP).



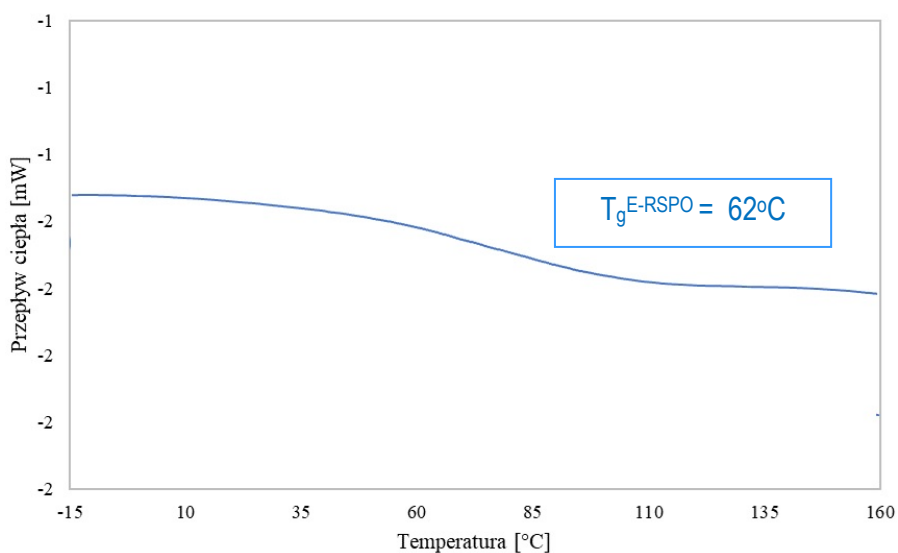
Rys. 5.1.17. Termogram DSC substancji aktywnej farmaceutycznie – diklofenak sodu (Dic-Na).



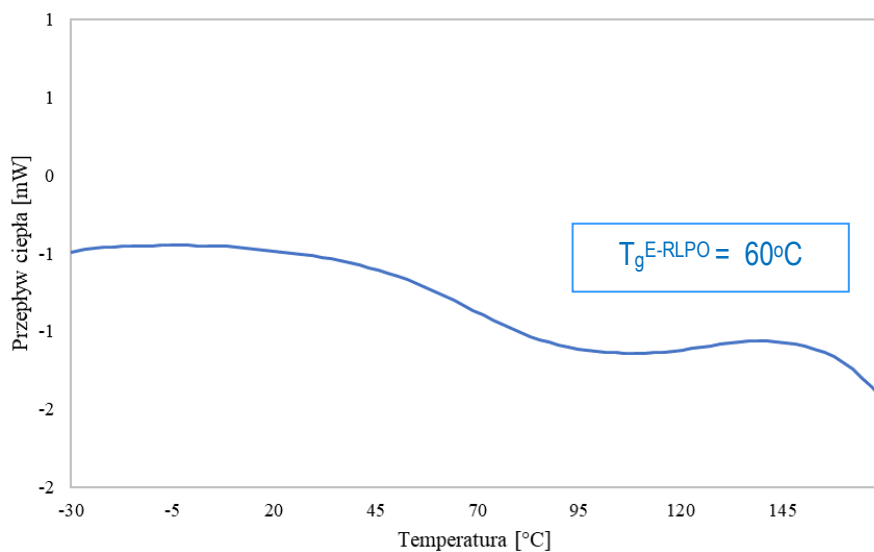
Rys. 5.1.18. Termogram DSC plastyfikatora – Compritol 888ATO (COM).



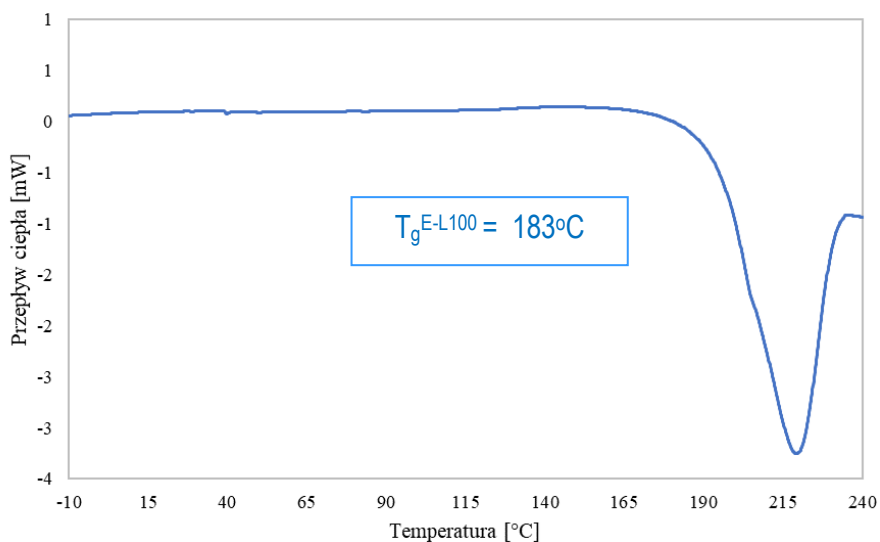
Rys. 5.1.19. Termogram DSC polimeru – Eudragit EPO (E-EPO).



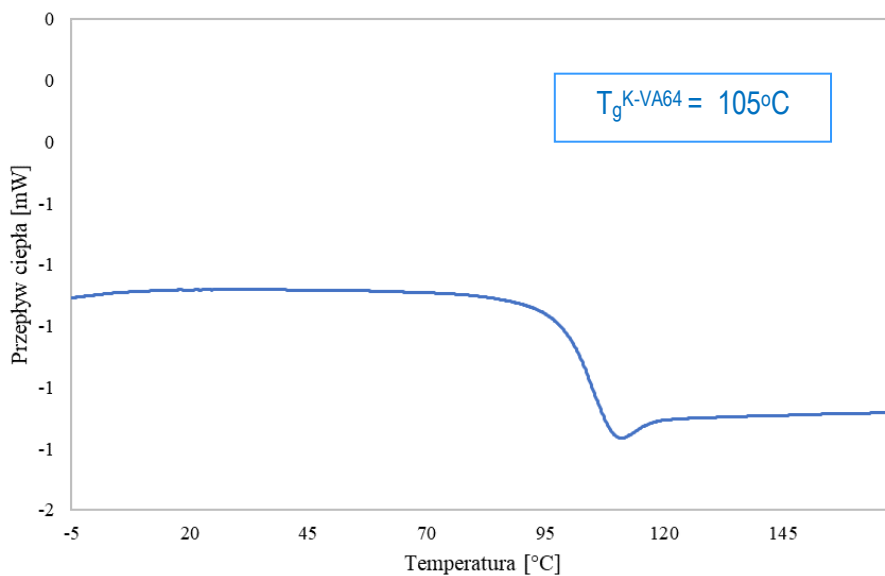
Rys. 5.1.20. Termogram DSC polimeru – Eudragit RSPO (E-RSPO).



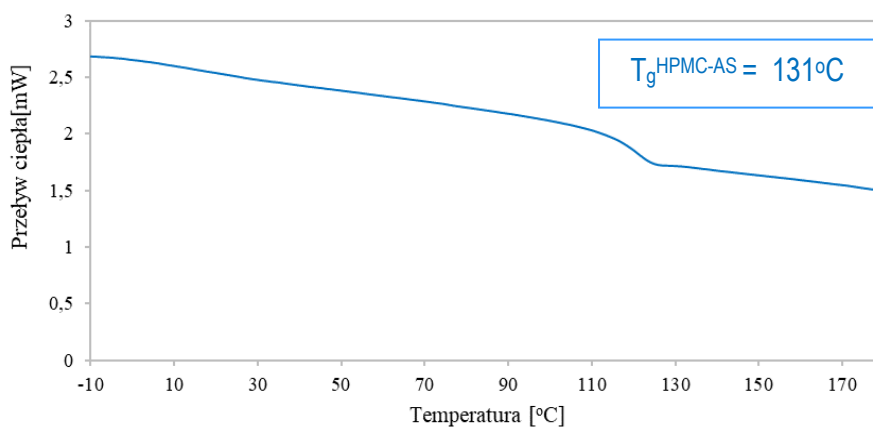
Rys. 5.1.21. Termogram DSC polimeru – Eudragit RLPO (E-RLPO).



Rys. 5.1.22. Termogram DSC substancji polimeru – Eudragit L-100 (E-L100).



Rys. 5.1.23. Termogram DSC polimeru – Kollidon VA64 (K-VA64).



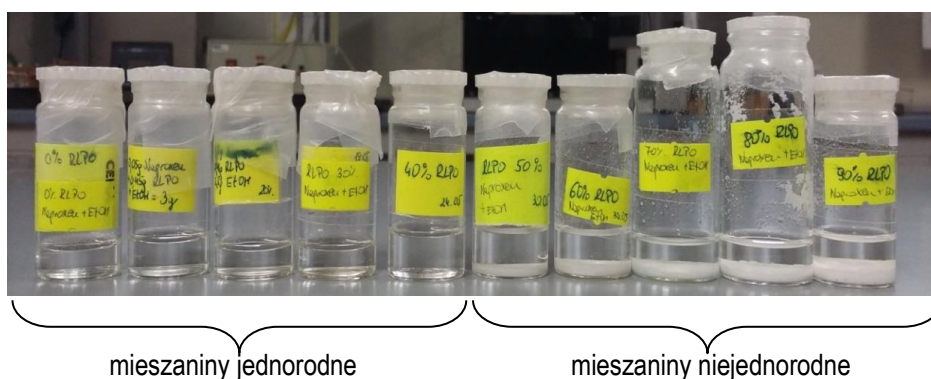
Rys. 5.1.24. Termogram DSC polimeru celulozowego HPMC-AS.

2. Badania przesiewowe

2.1. Metoda odparowania rozpuszczalnika

W celu doboru odpowiedniego nośnika polimerowego dla badanych substancji aktywnych farmaceutycznie (API), jak i określenia stężenia API w kompozycji pozwalającej uzyskać amorficzną stałą dyspersję polimerową (ASD) przeprowadzono badania skringowe metodą odparowania rozpuszczalnika (OR). Stosowano różne stężenia masowe API, aby określić jego możliwie największe stężenie w danym nośniku polimerowym. Dzięki temu do przygotowania odpowiedniej formy substancji leczniczej, np. tabletki, będzie można zastosować jak najmniejszą ilość ekstrudatu. Jak wcześniej wspomniano metoda OR pozwala w istotny sposób zmniejszyć zużycie badanych substancji w badaniach wstępnych. Przeprowadzenie badań taką metodą wymaga użycia kilku gramów substancji, podczas gdy w procesie HME zużywa się co najmniej kilkanaście - kilkadziesiąt gramów.

W prowadzonych badaniach stosowano stężenia substancji aktywnej farmaceutycznie w zakresie 10 – 90% mas. API oraz jedno stężenie plastyfikatora, tj. 10% mas, które wyznaczono na podstawie doniesień literaturowych i badań wstępnych, aby móc ocenić wpływ plastyfikatora na proces HME oraz właściwości otrzymanych ekstrudatów. Mieszanki układów Serii I przygotowane w rozpuszczalniku EtOH (tabela 4.4.2, polimer/API), w zależności od zastosowanego nośnika polimerowego jak i API, wykazują różną rozpuszczalność API, tj. od 10% mas. (np. dla mieszanki E-L100/NAP) do 50% mas. (np. dla mieszanin z IBU). Otrzymane mieszanki, w których API rozpuścił się (IBU, NAP, Dic-Na, KCl), były przezroczyste, co świadczy o otrzymaniu homogenicznych roztworów. Natomiast układy Serii I zawierające powyżej 50% mas. API oraz wszystkie układy Serii II (tabela 4.4.2, polimer/API/plastyfikator) były niejednorodne, i posiadały zawieszony cząstki w całej objętości, a zatem otrzymano zawiesiny. Powyższe obserwacje poczyniono dla wszystkich zastosowanych w badaniach nośników polimerowych, tj. Eudragit EPO, RLPO, RSPO, L100, oraz Kollidon VA64 i HPMC-AS. Przykładowe mieszanki E-RLPO/NAP w rozpuszczalniku przedstawiono na rysunku 5.2.1 oraz mieszanki E-EPO/NAP/plastyfikator w rozpuszczalniku na rysunku 5.2.2.



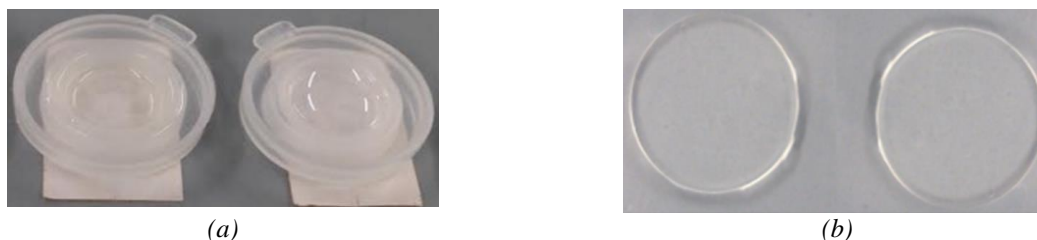
mieszanki jednorodne mieszanki niejednorodne

Rys. 5.2.1. Mieszanki Eudragit RLPO z naproksenem w etanolu.



Rys. 5.2.2. Mieszanki Eudragit EPO z naproksenem i Compritol 888ATO w etanolu.

Układy Serii I, które były roztworami, po otrzymaniu folii w wyniku procesu suszenia pozostały przezroczyste (rys. 5.2.3) z wyjątkiem mieszanin z nośnikiem polimerowym Eudragit L100, w przypadku których wytrącił się biały osad. Może to świadczyć o separacji faz pomiędzy polimerem a API.



Rys. 5.2.3. Folie otrzymane metodą rozpuszczalnikową z mieszaniny 80% mas. E-EPO/20% mas. IBU (a) w formie, (b) po wyjęciu z formy.

Pozostałe układy, które były zawieszynami, po otrzymaniu folii charakteryzowały się zawieszeniem nierozpuszczonych cząstek stosowanych substancji (API, plastyfikator) oraz rosnącą elastycznością wraz ze wzrostem zawartości plastyfikatora. Dla wszystkich badanych folii otrzymanych z kompozycji Serii I oraz Serii II zaobserwowano również wyraźny wzrost elastyczności materiału wraz ze wzrostem stężenia zastosowanego API. Zarówno dodatek API jak i COM spowodował plastyfikację nośnika polimerowego, a zatem nawet w przypadku niejednorodnych układów otrzymane wyniki wskazują na rozpuszczenie części związków w mieszaninach. Układy, które zawierały 50% - 70% mas. API były bardzo miękkie, o konsystencji gęstego kleju i nie było możliwości wyjęcia ich z formy. Układy zawierające 80% i 90% mas. API miały postać pasty. Natomiast folie otrzymane z polimeru

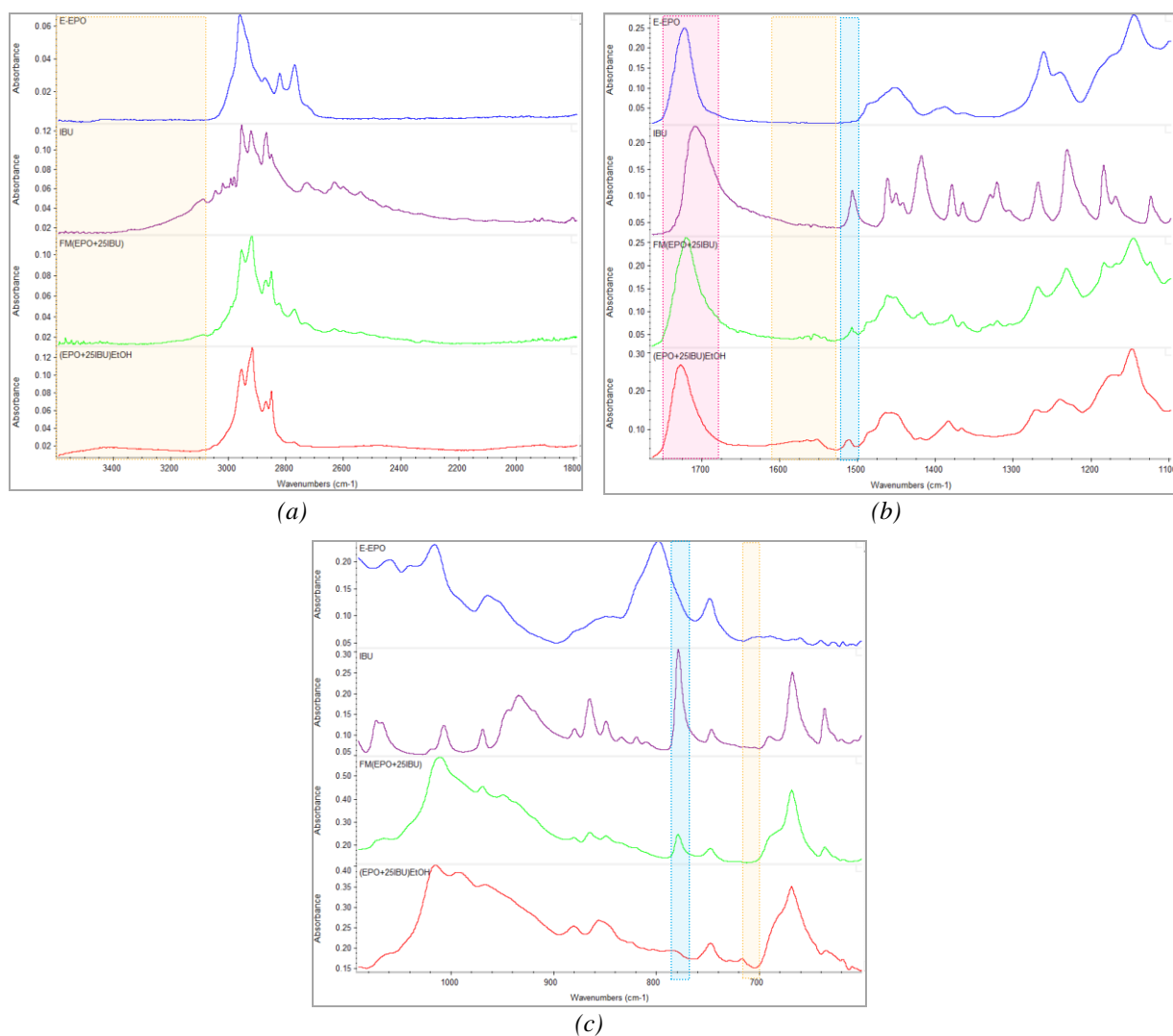
bez dodatku API lub zawierające 5% mas. API charakteryzowały się dużą kruchością. Zatem mieszaniny zawierające powyżej 50% mas. API nie będą nadawały się do przetwórstwa, ponieważ nie otrzymano materiałów, które będzie można po procesie rozdrobnić.

2.1.1. Oddziaływania międzycząsteczkowe

Analiza oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji, tj. polimerem i API, jest istotna w przypadku otrzymywania amorficznych stałych dyspersji (ASD), ponieważ mogą one wpływać na poprawę stabilności takich układów. ASD są podatne na proces rekrytalizacji API, które dążą do formy o większej stabilności termodynamicznej – czyli formy krystalicznej. Dlatego analizie oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji, na podstawie widm wykonanych metodą spektroskopii w podczerwieni, poddano wszystkie układy Serii I polimer/API i Serii II polimer/API/plastyfikator. Porównywano położenie oraz intensywność pasm absorpcji odpowiednich grup funkcyjnych w badanych mieszaninach wieloskładnikowych (zarówno fizycznych – FM, jak i po odparowaniu rozpuszczalnika). Mieszaniny FM charakteryzują się występowaniem pasm absorpcji zarówno nośnika polimerowego jak i API. Natomiast w mieszaninach otrzymanych metodą OR obserwuje się zanik, pojawienie się nowych, czy przesunięcie charakterystycznych pasm absorpcji dla czystego związku (API lub polimeru) lub zmianę ich intensywności.

Układy z Eudragit EPO

Na rysunku 5.2.4 przedstawiono widma FTIR-ATR dla wyjściowych substancji (Eudragit EPO, ibuprofen) jak i dwóch mieszanin E-EPO/IBU, tj. mieszaniny fizycznej (FM) oraz otrzymanej metodą OR, zawierających 25% mas. IBU. Widmo mieszaniny fizycznej charakteryzuje się występowaniem pasm absorpcji charakterystycznych zarówno dla E-EPO jak i IBU. Natomiast widmo wykonane dla mieszaniny otrzymanej metodą OR różni się od widma mieszaniny fizycznej. Obserwuje się pojawienie się nowych pasm absorpcji, jak i poszerzenie czy przesunięcie pasm absorpcji charakterystycznych dla wyjściowych związków. Taki wynik wskazuje na występowanie oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy składnikami kompozycji w tej mieszaninie.

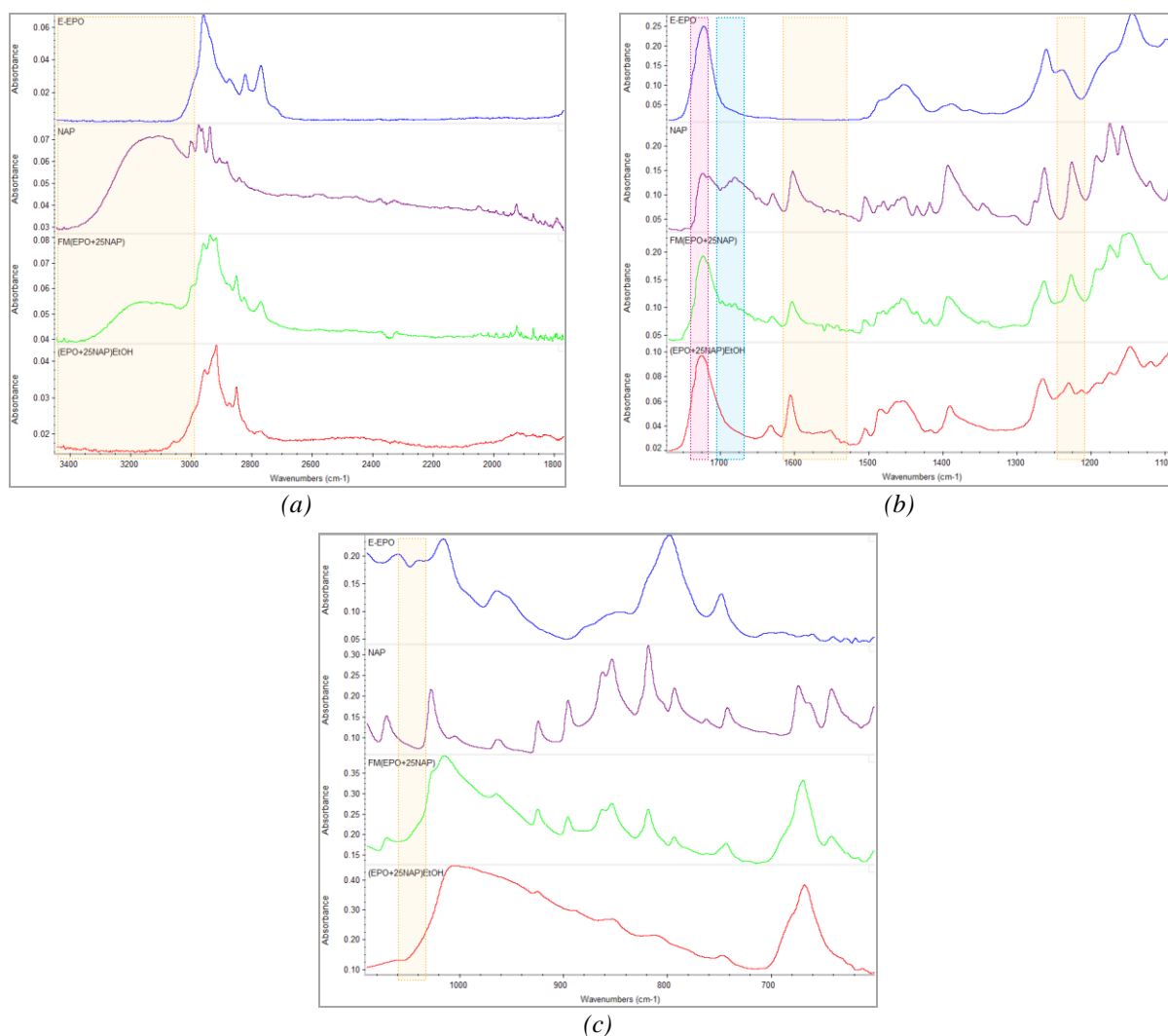


Rys. 5.2.4. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, IBU), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-EPO/IBU zawierających 25% mas. ibuprofenu w zakresie liczb falowych (a) 3600 – 1800 cm^{-1} , (b) 1750 – 1100 cm^{-1} (c) 1100 – 600 cm^{-1} .

Pojawienie się pasma absorpcji przy liczbie falowej ok. 3400 cm^{-1} (rys. 5.2.4 a) oraz 715 cm^{-1} (rys. 5.2.4 c) wskazuje na pojawienie się nowej grupy funkcyjnej NH. Pasma te związane są z drganiami rozciągającymi grupy aminowej NH, powstałej w wyniku protonowania III rzędowej grupy aminowej Eudragit EPO. Natomiast dodatkowe pasmo przy liczbie falowej ok. 1572 cm^{-1} (rys. 5.2.4 b) wskazuje na obecność jonu karboksylanowego. Wyniki te wskazują na występowanie oddziaływań pomiędzy IBU i nośnikiem polimerowym wskutek protonowania grupy aminowej polimeru E-EPO przez grupę OH grupy kwasowej IBU. To może sugerować powstanie soli polimeru i API. Dodatkowo obserwuje się przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{IBU}} = 1708,9 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{E-EPO}} = 1722,7 \text{ cm}^{-1}$) w kierunku większych liczb falowych (1727,8 cm^{-1}). To może wskazywać na niszczenie wiązań wodorowych występujących w IBU, charakterystycznych dla struktury krystalicznej. Dodatkowo na podstawie przesunięcia i poszerzenia pasma absorpcji przy liczbie falowej

1507 cm^{-1} oraz zaniku pasma przy liczbie falowej 779 cm^{-1} (charakterystycznych dla krystalicznej formy IBU) można wnioskować o przejściu IBU z formy krystalicznej w amorficzną [218] w mieszaninie otrzymanej metodą OR.

Podobne zależności otrzymano w przypadku układu z naprokselem (rys. 5.2.5), tj. widmo mieszaniny FM charakteryzuje się występowaniem pasm absorpcji charakterystycznych dla polimeru E-EPO oraz NAP. Natomiast na widmie mieszaniny otrzymanej metodą OR obserwuje się pojawienie się dodatkowych pasm absorpcji, przesunięcia pasm absorpcji jak i ich poszerzenie.

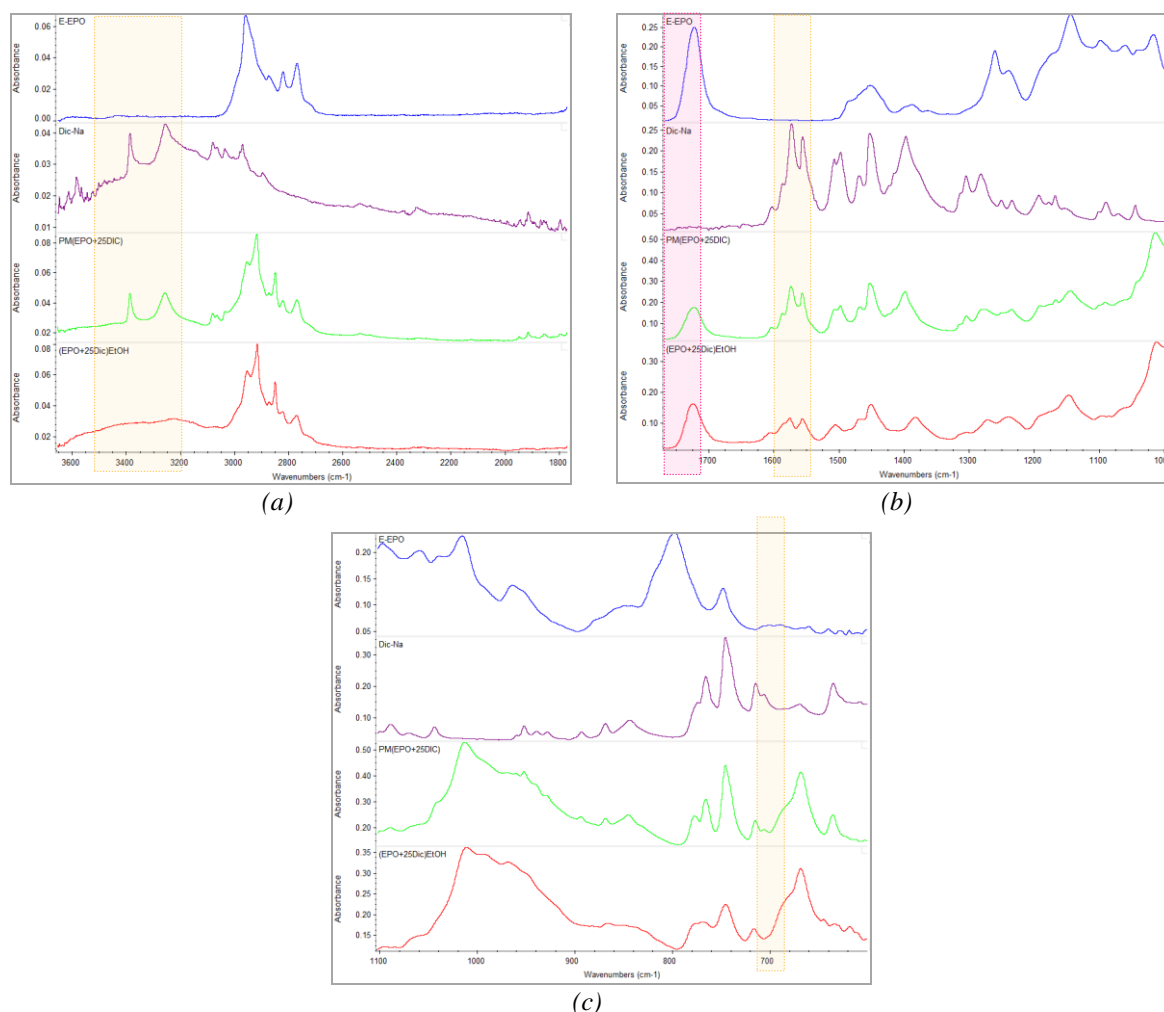


Rys. 5.2.5. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, NAP), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-EPO/NAP zawierających 25% mas. naproksenu w zakresie liczb falowych (a) 3450–1800 cm^{-1} , (b) 1750–1100 cm^{-1} (c) 1100–600 cm^{-1} .

Dodatkowe pasmo absorpcji przy liczbie falowej ok. 3400 cm^{-1} charakteryzuje się niewielką intensywnością. Obserwuje się również pojawienie się pasma absorpcji przy liczbie falowej 1550 cm^{-1} , odpowiadające występowaniu anionu karboksylanowego. Dochodzi do zaniku pasma absorpcji grupy hydroksylowej NAP z maksimum przy liczbie falowej ok. 3100

cm^{-1} i 1280 cm^{-1} , jak również pasm absorpcji NAP w zakresie $1650 \text{ cm}^{-1} - 1700 \text{ cm}^{-1}$. Zanik tego ostatniego może wskazywać na zmianę formy krystalicznej API w amorficzną [218]. Zachodzi również poszerzenie pasma absorpcji grupy C=O i jego nieznaczne przesunięcie (z 1724 cm^{-1} do 1725 cm^{-1}), oraz przesunięcie pasma absorpcji wiązania C=C aromatycznego z $1602,6 \text{ cm}^{-1}$ do $1605,5 \text{ cm}^{-1}$ i 1480 cm^{-1} do $1483,8 \text{ cm}^{-1}$, przesunięcie pasma absorpcji wiązania aryl-O z 1262 cm^{-1} na 1264 cm^{-1} i 1028 cm^{-1} w kierunku mniejszych liczb falowych z równoczesnym z poszerzeniem. Wskazuje to na występowanie oddziaływań pomiędzy składnikami mieszaniny otrzymanej metodą OR. Istnienie oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy nośnikiem polimerowym E-EPO oraz IBU lub NAP prowadzi do lepszej mieszalności substancji aktywnej z nośnikiem polimerowym i może zwiększyć stabilność ASD opóźniając proces rekrystalizacji API w układzie.

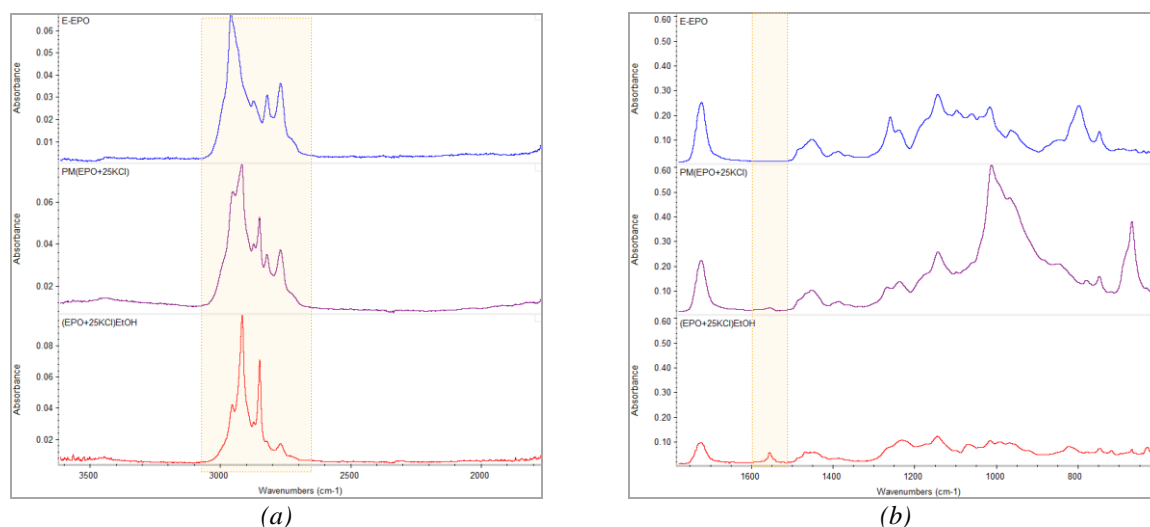
Natomiast w przypadku zastosowania jako API diklofenaku sodu (Dic-Na) zaobserwowano zanik niektórych pasm absorpcji Dic-Na w mieszaninie otrzymanej metodą OR w stosunku do samego API jak i mieszanin fizycznych (rys. 5.2.6).



Rys. 5.2.6. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, Dic-Na), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-EPO/Dic-Na zawierających 25% mas. diklofenaku sodu w zakresie liczb falowych (a) $3450 - 1800 \text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 1100 \text{ cm}^{-1}$ (c) $1100 - 600 \text{ cm}^{-1}$.

Są to pasma występujące przy liczbie falowej 3400 cm^{-1} i 3250 cm^{-1} pochodzące od drgań rozciągających grupy NH. Zanik ostrych pików absorpcji tych pasm może wskazywać na zmianę struktury krystalicznej API w strukturę amorficzną [219]. Zanikowi ulega również pasmo przy liczbie falowej 1490 cm^{-1} . Dodatkowo obserwuje się przesunięcia pasm absorpcji w kierunku większych liczb falowych np. pasma przy liczbie falowej 1573 cm^{-1} do 1576 cm^{-1} , czy pasma grupy karbonylowej z $1722,9\text{ cm}^{-1}$ do $1724,5\text{ cm}^{-1}$, oraz w kierunku mniejszych liczb falowych np. pasma absorpcji grupy NH przy liczbie falowej $714,6\text{ cm}^{-1}$ do $716,5\text{ cm}^{-1}$. Dodatkowo obserwuje się zmniejszenie intensywności pasm pochodzących od Dic-Na w mieszaninie otrzymanej metodą OR w stosunku do tych pasm w mieszaninie FM. To wskazuje na oddziaływania pomiędzy składnikami kompozycji i jednocześnie na częściową rozpuszczalność Dic-Na w E-EPO.

W przypadku mieszanin z chlorkiem potasu nie zaobserwowano większych zmian na widmach FTIR, co wskazuje na brak oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy E-EPO a KCl (rys. 5.2.7). Zmianie ulegają pasma absorpcji w zakresie $3000 - 2800\text{ cm}^{-1}$, oraz obserwuje się pojawienie nowego pasma absorpcji przy długości fali 1556 cm^{-1} .

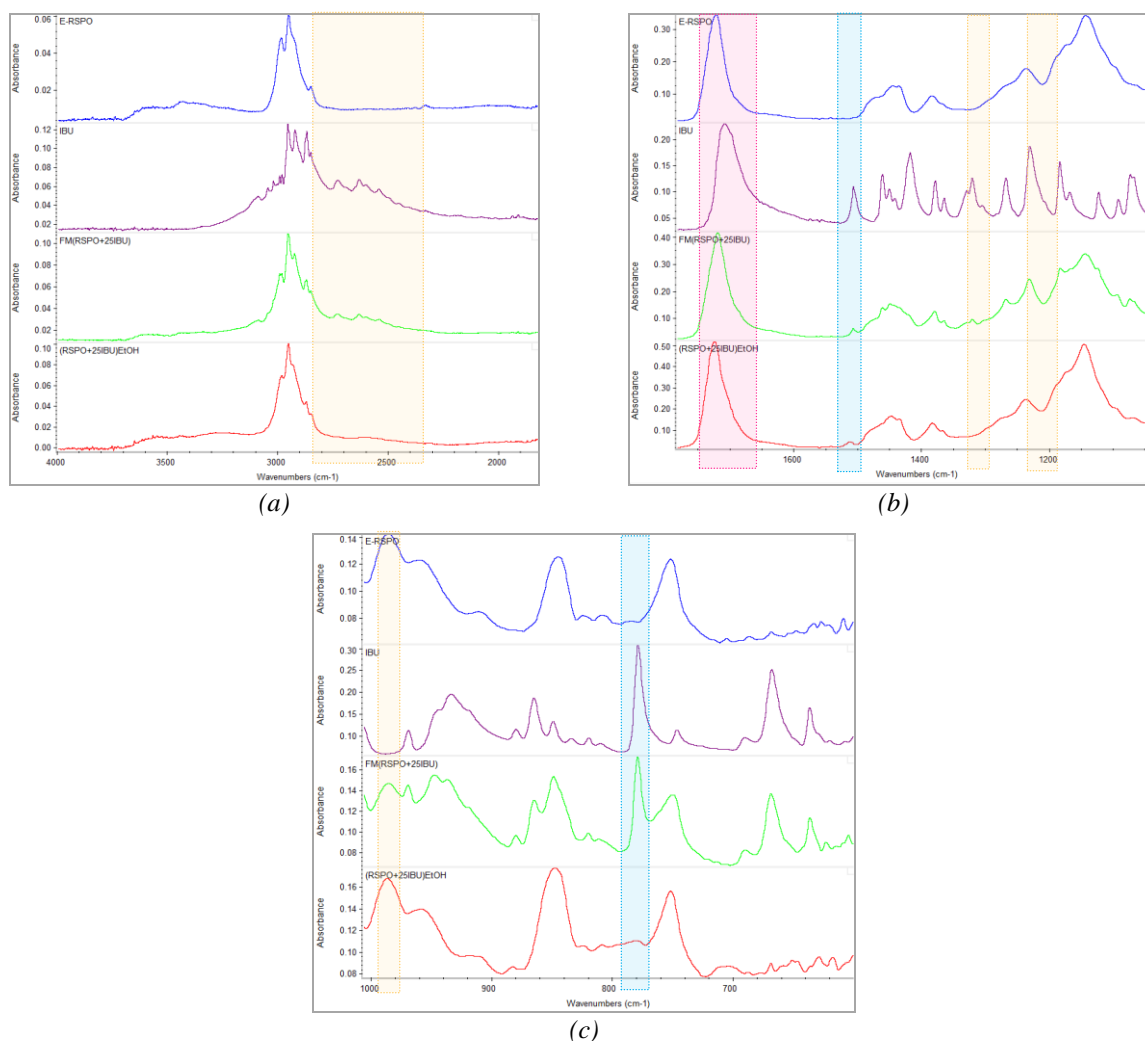


Rys. 5.2.7. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, KCl), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-EPO/KCl zawierających 25% mas. chlorku potasu w zakresie liczb falowych (a) $3550 - 1800\text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 600\text{ cm}^{-1}$.

Układy z Eudragit: RLPO oraz RSPO

Ze względu na analogiczną budowę nośników polimerowych E-RLPO i E-RSPO, różniących się jedynie molową zawartością komonomeru aminowego, widma otrzymane metodą spektroskopii w podczerwieni dla mieszanin zawierających te dwa typu polimerów nie różnią się. Stąd w pracy przedstawiono widma dla układów otrzymanych z nośnikiem E-RSPO. Analiza widm FTIR-ATR pokazanych na rysunku 5.2.8 kompozycji zawierających E-RSPO oraz 25% mas. IBU, tj. zarówno mieszanin FM jak i otrzymanych metodą OR,

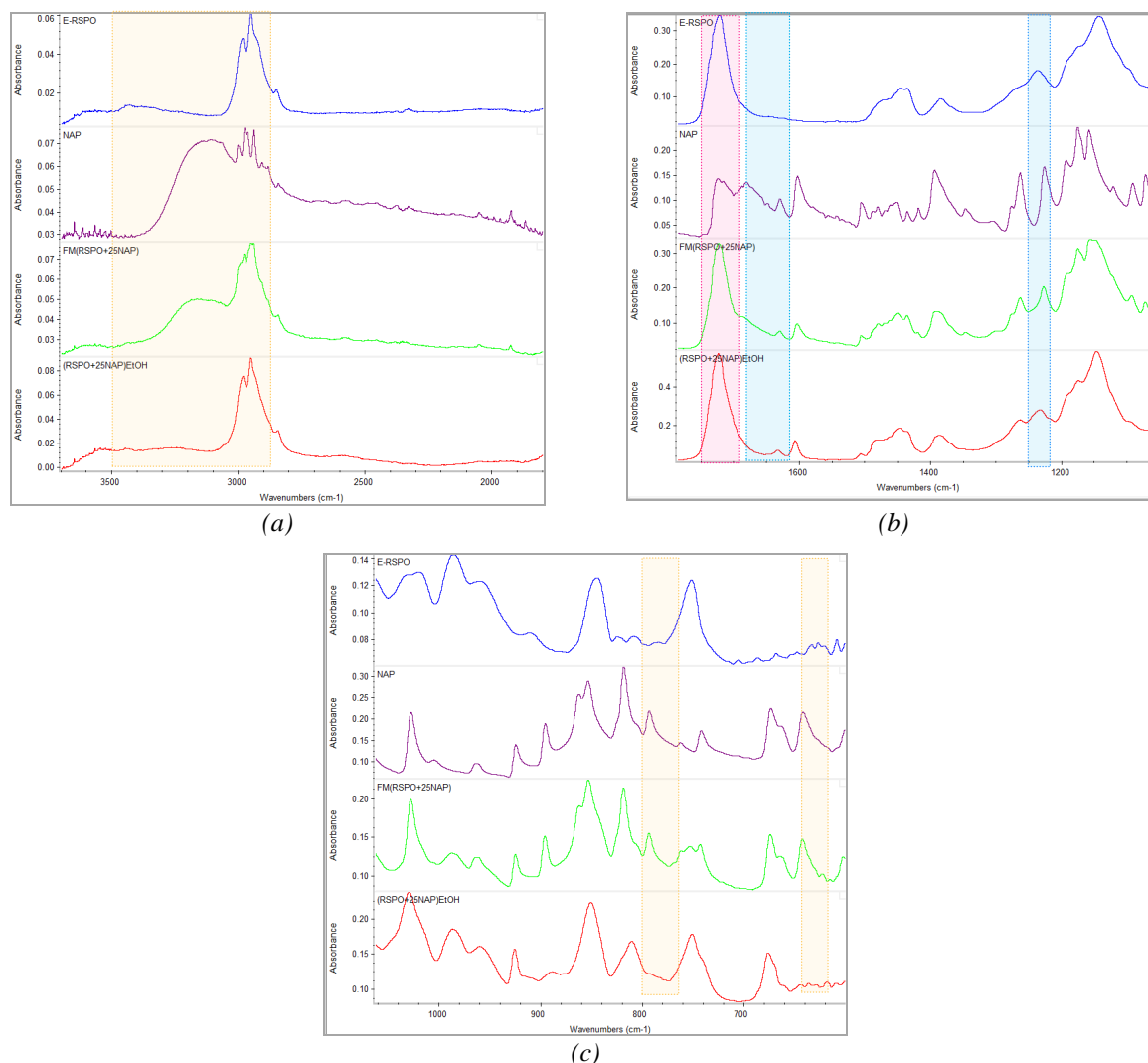
wykazała przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej $\nu_{C=O}^{IBU} = 1708,9 \text{ cm}^{-1}$ i $\nu_{C=O}^{E-RSPO} = 1722,5 \text{ cm}^{-1}$ w kierunku większych liczb falowych ($1724,4 \text{ cm}^{-1}$). Pozostałe pasma absorpcji nie uległy przesunięciu, ale obserwuje się zmniejszenie intensywności pasm pochodzących od IBU w przypadku mieszanin otrzymanych metodą OR. To świadczy o oddziaływaniach międzycząsteczkowych pomiędzy składnikami mieszaniny, jak i rozpuszczeniu IBU (dzięki niszczeniu wiązań wodorowych charakterystycznych dla jego struktury krystalicznej) w nośniku polimerowym. Podobnie jak dla mieszaniny z E-EPO obserwuje się zanik pasma przy liczbie falowej 779 cm^{-1} oraz poszerzenie i przesunięcie pasma absorpcji przy liczbie falowej 1507 cm^{-1} wskazujące na amorficzną strukturę IBU.



Rys. 5.2.8. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-RSPO, IBU), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-RSPO/IBU zawierających 25% mas. ibuprofenu w zakresie liczb falowych (a) $3450 - 1800 \text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 1100 \text{ cm}^{-1}$ (c) $1100 - 600 \text{ cm}^{-1}$.

Podobnie jak w przypadku nośnika polimerowego E-EPO w przypadku E-RLPO i E-RSPO, wykazano istnienie oddziaływań pomiędzy składnikami mieszaniny, co powinno sprzyjać stabilizacji amorficznej struktury IBU w polimerze.

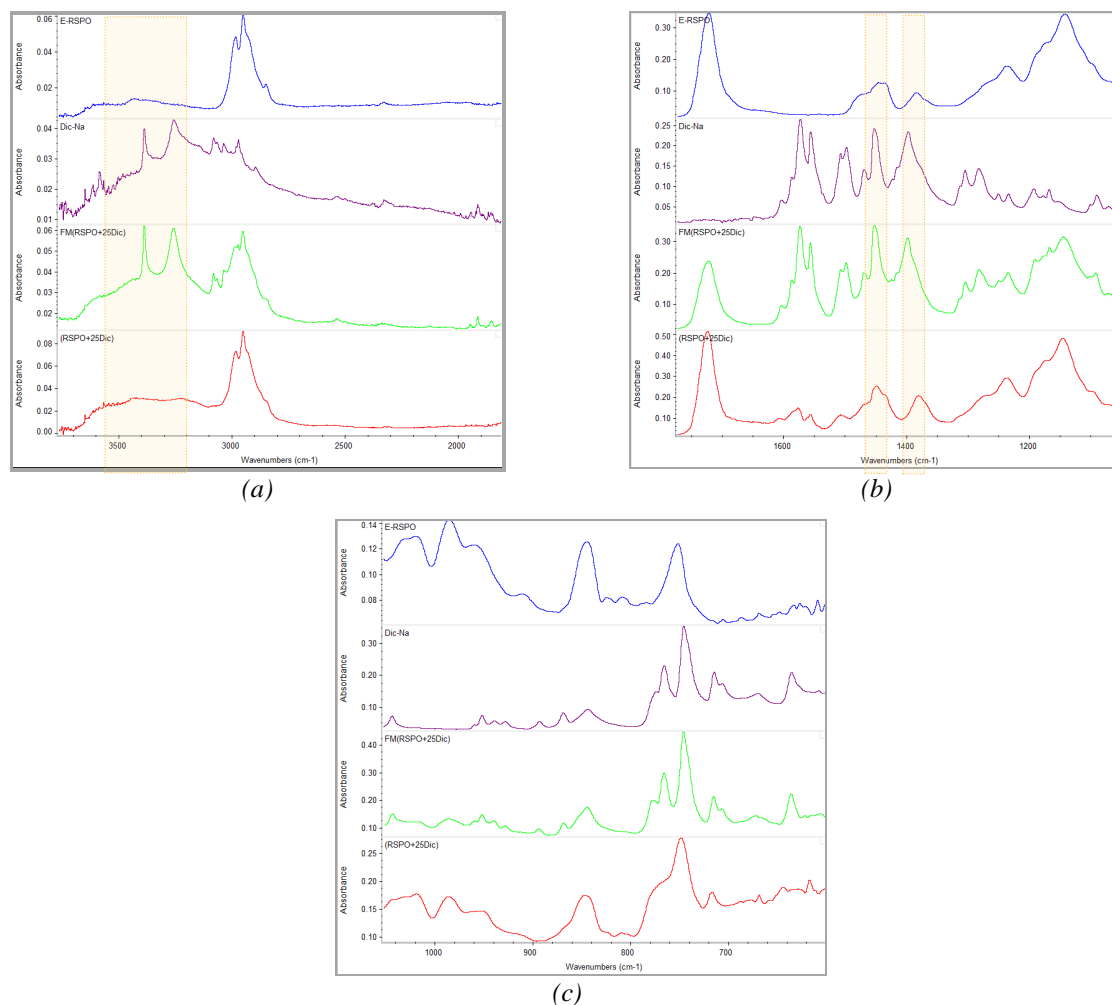
Natomiast w przypadku układu E-RSPO/NAP zauważono znaczne obniżenie intensywności pasma absorpcji grupy hydroksylowej występującego przy liczbie falowej $\nu_{OH}^{IBU} = 3108 \text{ cm}^{-1}$ oraz jego przesunięcie w kierunku większych liczb falowych, tj. 3245 cm^{-1} dla mieszanin otrzymanych metodą OR w stosunku do pasma w czystym NAP (rys. 5.2.9 a). Obserwuje się również przesunięcie pasma absorpcji związanego z drganiem wiązania aromatycznego C=C z $1602,6 \text{ cm}^{-1}$ do $1606,3 \text{ cm}^{-1}$, oraz dodatkowo zanik pasm absorpcji pochodzących od API w zakresie $1700 \text{ cm}^{-1} - 1650 \text{ cm}^{-1}$ (rys. 5.2.9 b). Pasma przy długości fali 1680 cm^{-1} pochodzi od grupy karbonylowej C=O występującej w kwasach sprzężonych (dimerach), co sugeruje, iż w badanym układzie zanikają oddziaływania pomiędzy grupami kwasowymi NAP. Zanik tych pasm świadczy również o przejściu NAP w formę amorficzną (niszczenie wiązań wodorowych struktury krystalicznej).



Rys. 5.2.9. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-RSPO, NAP), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-RSPO/NAP zawierających 25% mas. naproksenu w zakresie liczb falowych (a) $3450 - 1800 \text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 1100 \text{ cm}^{-1}$ (c) $1100 - 600 \text{ cm}^{-1}$.

Widoczne jest również zmniejszenie intensywności pasm absorpcji NAP w mieszaninie otrzymanej metodą OR w stosunku do pasm absorpcji występujących w mieszaninie FM. Otrzymane wyniki mogą wskazywać na oddziaływanie międzycząsteczkowe pomiędzy NAP i E-RSPO, jak również rozpuszczenie NAP (choć częściowe) w nośniku polimerowym.

Potwierdzono również występowanie oddziaływań pomiędzy Dic-Na a E-RSPO na widmach FTIR-ATR (rys. 5.2.10).

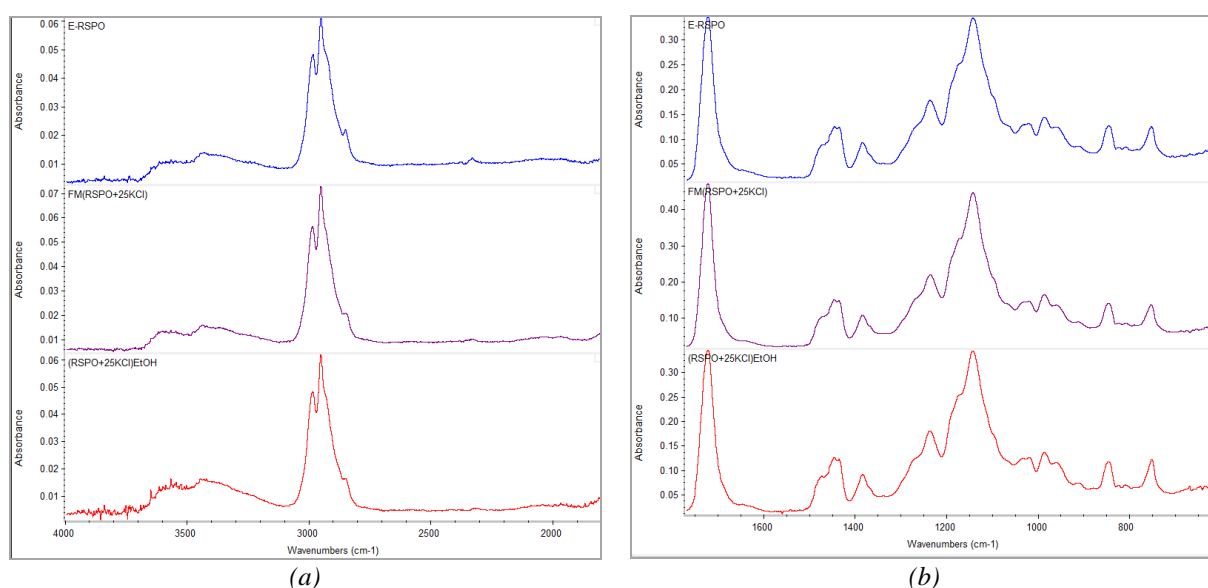


Rys. 5.2.10. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-RSPO, Dic-Na), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-RSPO/Dic-Na zawierających 25% mas. diklofenaku sodu w zakresie liczb falowych (a) 3450–1800 cm^{-1} , (b) 1750–1100 cm^{-1} (c) 1100–600 cm^{-1} .

Pasma drgań grupy aminowej NH czystego Dic-Na występujące przy liczbie falowej 3400 cm^{-1} i 3250 cm^{-1} w mieszaninie otrzymanej metodą OR wskazują, podobnie jak w polimerze E-EPO, na przejście Dic-Na w formę amorficzną (rys. 5.2.10 a). W mieszaninie fizycznej występują charakterystyczne ostre piki, jak w czystym Dic-Na. Analiza otrzymanych widm w zakresie liczb falowych 1500–1300 cm^{-1} (rys. 5.2.10 b) wskazuje również na zanik absorpcji jonu karboksylanowego Dic-Na przy liczbie falowej 1399 cm^{-1} .

Może to sugerować występowanie reakcji chemicznej pomiędzy polimerem i API. Niewielkiemu przesunięciu uległo również pasmo wiązania CN z $1452,5\text{ cm}^{-1}$ do $1448,8\text{ cm}^{-1}$. Dodatkowo widoczny jest zanik lub spadek intensywności pasm absorpcji pochodzących od Dic-Na w mieszaninie otrzymanej metodą OR. Wszystkie poczynione obserwacje wskazują na oddziaływania międzycząsteczkowe pomiędzy nośnikiem polimerowym i API, jak i rozpuszczenie Dic-Na w E-RSPO.

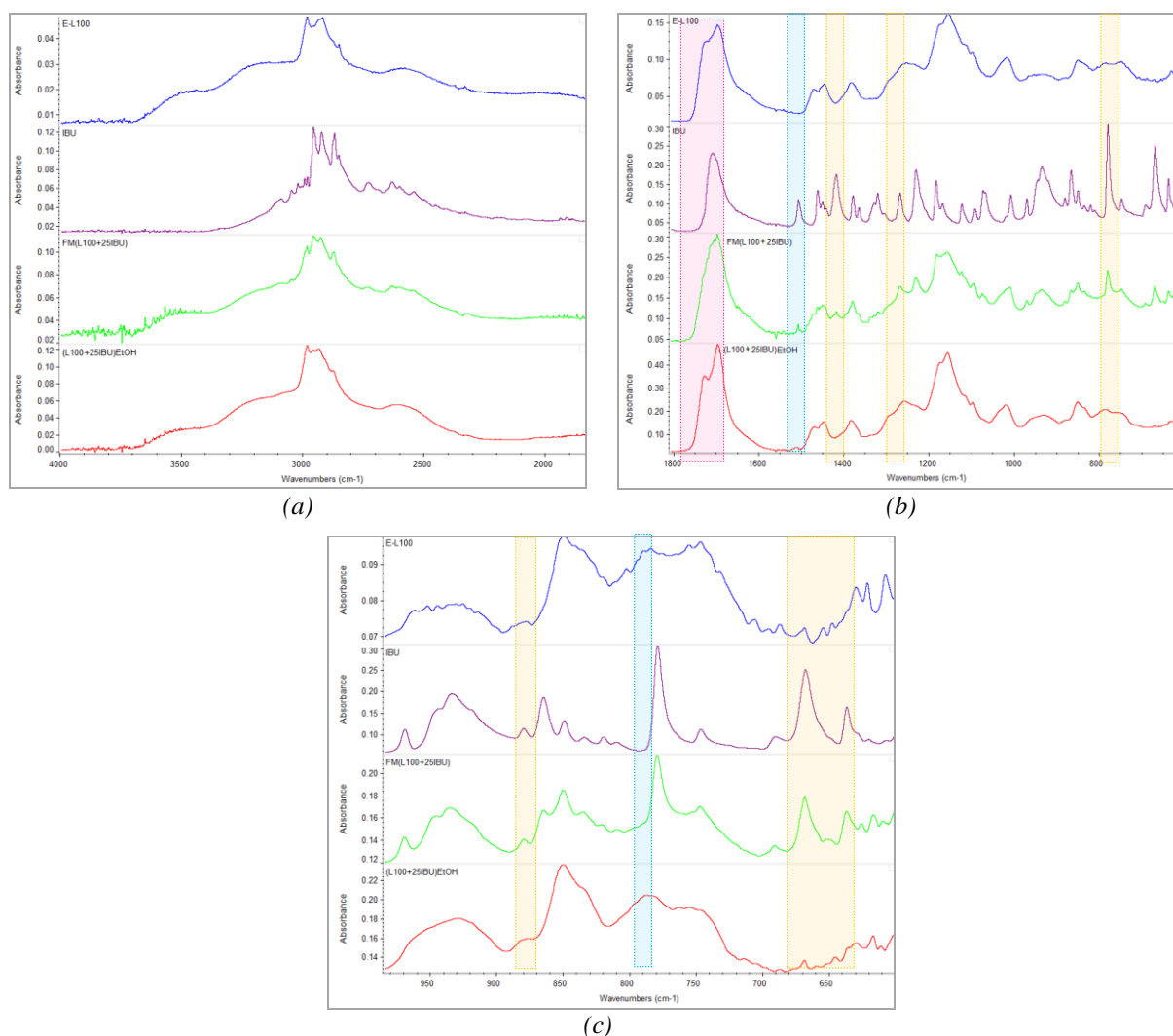
Jedynie w przypadku zastosowania chlorku potasu w mieszaninie z E-RSPO nie zaobserwowano zmian na widmach FTIR-ATR (rys. 5.2.11), co wskazuje na brak oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy składnikami mieszaniny. Widma mieszanin FM i otrzymanej metodą OR właściwie nie różnią się od widma nośnika polimerowego.



Rys. 5.2.11. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-RSPO, KCl), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-RSPO/KCl zawierających 25% mas. chlorku potasu w zakresie liczb falowych (a) $3450 - 1800\text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 600\text{ cm}^{-1}$.

Układy z E-L100

Porównanie widm otrzymanych metodą spektroskopii w podczerwieni dla mieszanin E-L100/IBU fizycznych i otrzymanych metodą OR (rys. 5.2.12) wykazało nieznaczne przesunięcie pasma absorpcji karbonylu $\nu_{C=O}^{IBU} = 1708,9\text{ cm}^{-1}$ i $\nu_{C=O}^{E-L100} = 1722\text{ cm}^{-1}$ w kierunku większych liczb falowych (1728 cm^{-1}). Dodatkowo w mieszaninie otrzymanej metodą OR obserwuje się spadek intensywności pasm pochodzących od IBU, w stosunku do mieszaniny FM. Uzyskane wyniki, podobnie jak poprzednio, wskazują na rozpuszczalność IBU w nośniku polimerowym, jak i na słabe oddziaływania międzycząsteczkowe.

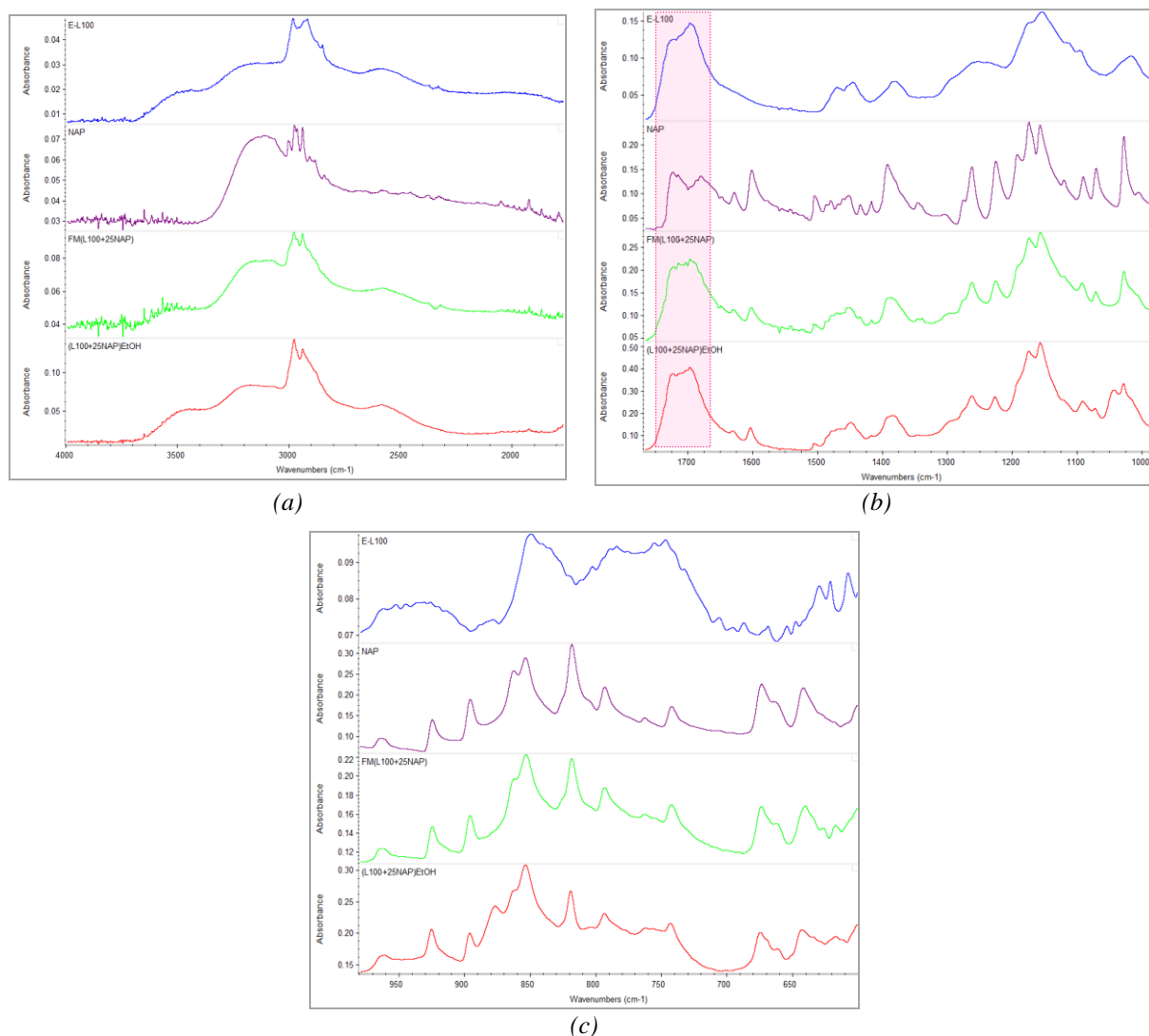


Rys. 5.2.12. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-L100, IBU), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-L100/IBU zawierających 25% mas. API w zakresie liczb falowych (a) 3450–1800 cm^{-1} , (b) 1750–1100 cm^{-1} (c) 1100–600 cm^{-1} .

Natomiast w przypadku naproksenu oraz diklofenaku sodu (rys. 5.2.13) potwierdzono występowanie oddziaływań międzycząsteczkowych w badanych układach. W przypadku układu E-L100/NAP (rys. 5.2.13 a) zauważono przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej C=O naproksenu ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{NAP}} = 1680 \text{ cm}^{-1}$) występującej dla kwasów sprzężonych (dimerów) w stronę większych liczb falowych. To sugeruje, iż w badanym układzie osłabiły się oddziaływania pomiędzy grupami kwasowymi API- niszczenie wiązań wodorowych struktury krystalicznej API.

Podobnie jak w poprzednio omówionych układach, również w przypadku E-L100, obserwujemy zanik pasm absorpcji grupy NH przy liczbach falowych 3400 cm^{-1} i 3250 cm^{-1} , co może świadczyć o przejściu API w formę amorficzną (rys. 5.2.14 a). Analiza widm FTIR-ATR układu E-L100/Dic-Na (rys. 5.2.14 b) wskazuje również na zanik drgań anionu

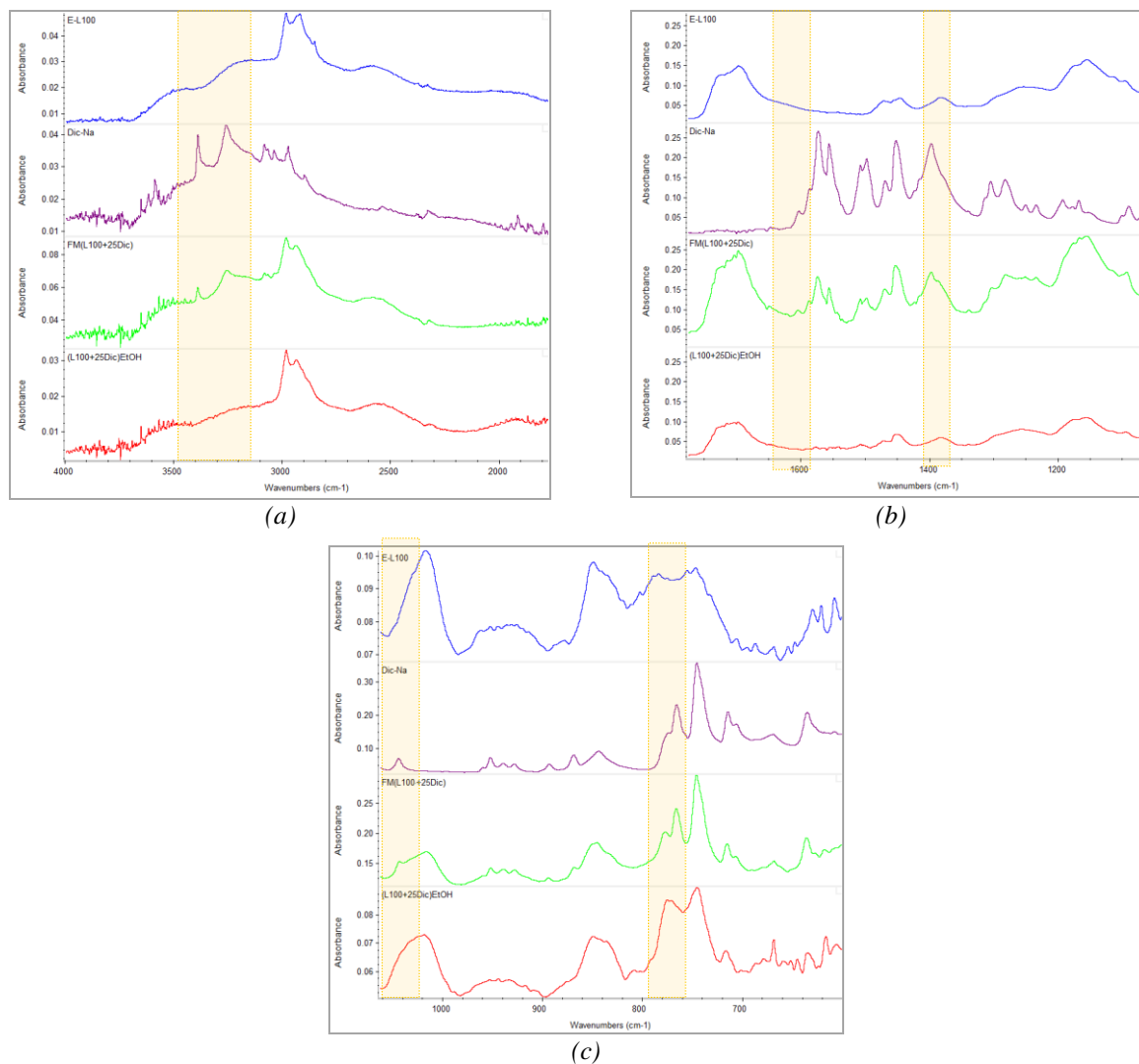
karboksylanowego Dic-Na występującego w czystym związku przy liczbie falowej 1574 cm^{-1} (drżania rozciągające asymetryczne) oraz 1398 cm^{-1} (drżania rozciągające symetryczne).



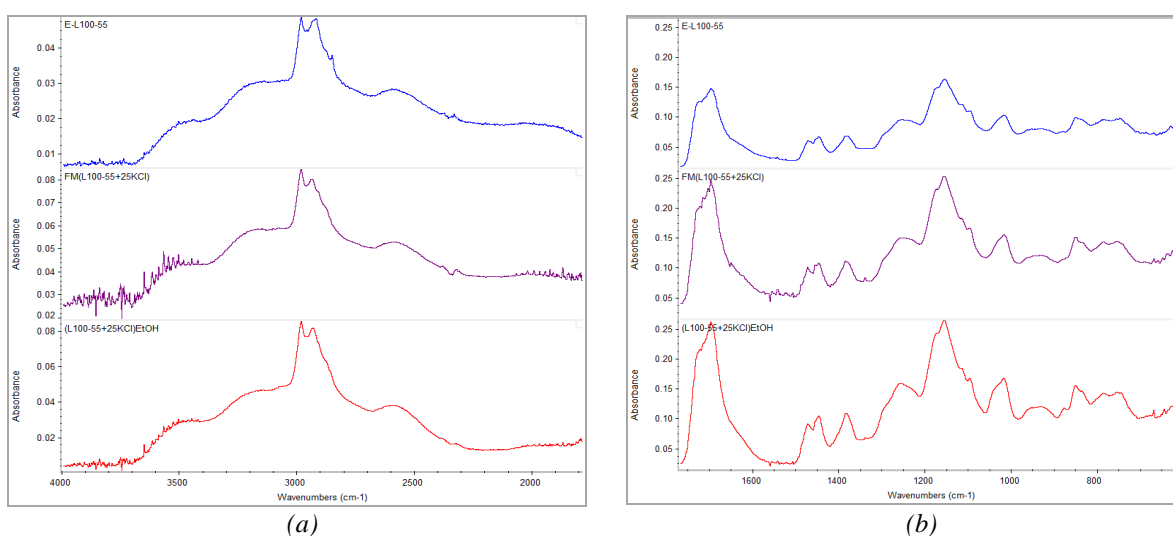
Rys. 5.2.13. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-L100, NAP), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-L100/NAP zawierających 25% mas. naproksenu w zakresie liczb falowych (a) $3450-1800\text{ cm}^{-1}$, (b) $1750-1100\text{ cm}^{-1}$ (c) $1100-600\text{ cm}^{-1}$.

Wynik ten wskazuje na oddziaływania pomiędzy składnikami kompozycji w wyniku wymiany prowadzącej do powstania postaci kwasowej diklofenaku sodu oraz soli sodowej matrycy polimerowej E-L100. Dodatkowo obserwuje się zmniejszenie intensywności pasm absorpcji charakterystycznych dla Dic-Na w mieszaninie otrzymanej metodą OR (rys. 5.2.14).

Natomiast przeprowadzone badania metodą FTIR-ATR w przypadku mieszaniny E-L100/KCl nie wykazały zmian w położeniu pasm absorpcji grup charakterystycznych, co wskazuje na brak oddziaływań pomiędzy polimerem i stosowanym do badań API (rys. 5.2.15). Zatem w analizowanych układach nie ma dodatkowych czynników stabilizujących układ polimer/KCl wynikających z oddziaływań pomiędzy składnikami.



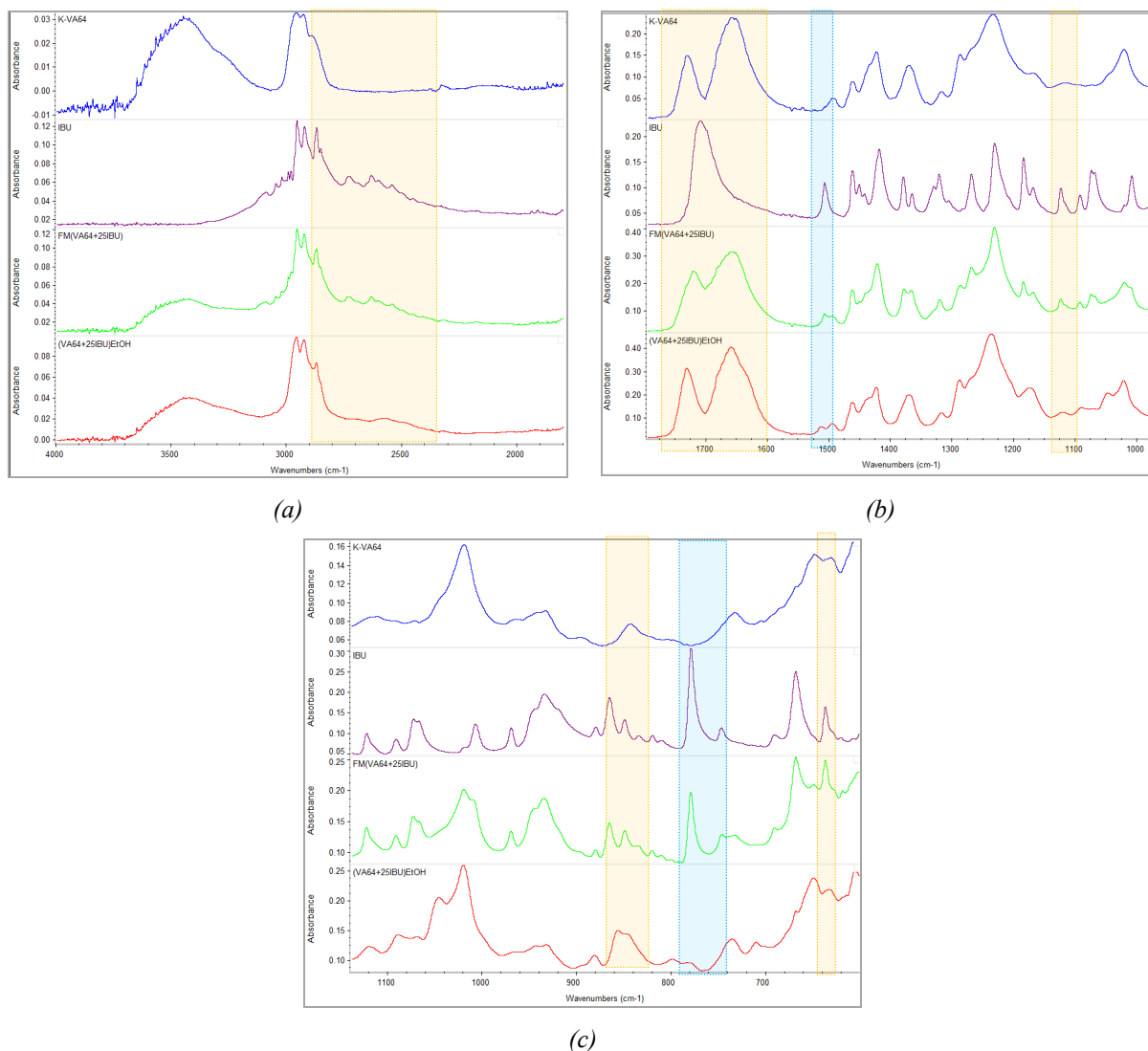
Rys. 5.2.14. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-L100, Dic-Na), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-L100/Dic-Na zawierających 25% mas. diklofenaku sodu w zakresie liczb falowych (a) 3450 – 1800 cm^{-1} , (b) 1750 – 1100 cm^{-1} (c) 1100 – 600 cm^{-1} .



Rys. 5.2.15. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-L100, KCl), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów E-L100/KCl zawierających 25% mas. chlorku potasu w zakresie liczb falowych (a) 3450 – 1800 cm^{-1} , (b) 1750 – 600 cm^{-1} .

Układ Kollidon VA64 / ibuprofen

Jak wspomniano we wstępie badania z nośnikiem polimerowym Kollidon VA64 wykonano tylko z wybranym API, tj. IBU. Na widmach FTIR-ATR pokazanych na rysunku 5.2.16 a w zakresie liczb falowych 2900 cm^{-1} – 2300 cm^{-1} dla układu K-VA64/IBU dominują drgania pochodzące od IBU, które w mieszaninie otrzymanej metodą OR charakteryzują się mniejszą intensywnością niż w mieszaninie FM, ale ich położenie jest takie samo jak dla czystego IBU. Brak ostrych pików może wskazywać na amorficzny charakter IBU.



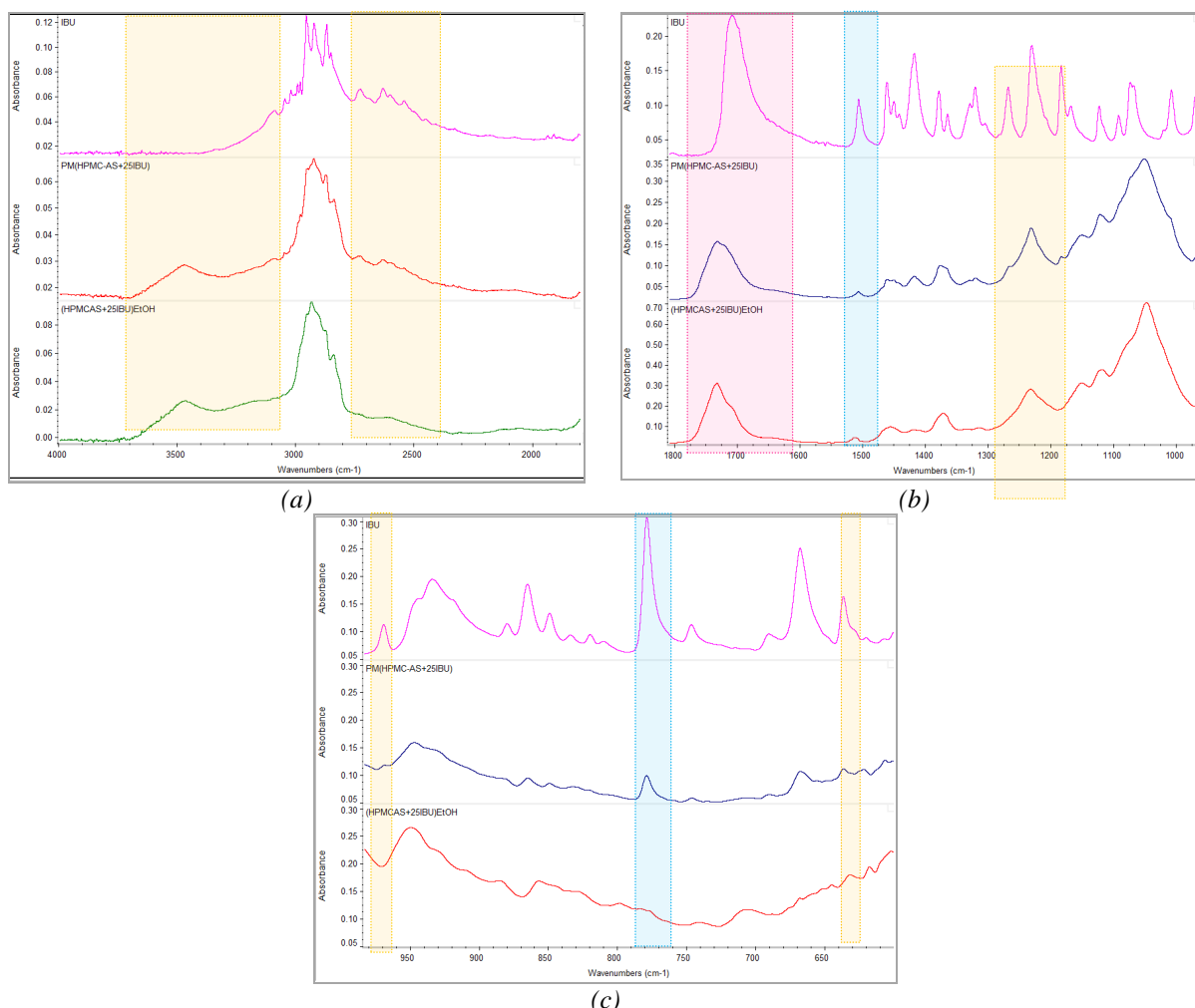
Rys. 5.2.16. Widma FTIR-ATR czystych składników (K-VA64, IBU), mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą rozpuszczalnikową układów K-VA64/IBU zawierających 25% mas. ibuprofenu w zakresie liczb falowych (a) $3450-1800\text{ cm}^{-1}$, (b) $1750-1100\text{ cm}^{-1}$ (c) $1100-600\text{ cm}^{-1}$.

Na widmach obserwuje się również pasmo grupy C=O IBU występujące dla czystego API przy liczbie falowej ok. $1708,9\text{ cm}^{-1}$ (rys. 5.2.16 b). Pasma to na skutek wymieszania IBU z nośnikiem polimerowym przesuwają się w stronę większych liczb falowych z maksimum absorpcji $1731,5\text{ cm}^{-1}$, i nakładają się na pasmo absorpcji grupy karbonylowej polimeru

($\nu_{C=O}^{K-VA64} = 1730,9 \text{ cm}^{-1}$). Przesunięcie położenia maksimum absorpcji grupy C=O wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy polimerem a API. Dodatkowo widoczne jest zmniejszenie intensywności pasm absorpcji charakterystycznych dla IBU, co wskazuje na rozpuszczenie API w nośniku polimerowym.

Układ HPMC-AS / ibuprofen

Na rysunku 5.2.17 przedstawiono widma FTIR-ATR dla układów HPMC-AS/IBU. Dodatek API powoduje zmianę w zakresie występowania pasma absorpcji grupy hydroksylowej pochodzącej od polimeru jak i IBU ($3700 \text{ cm}^{-1} - 3100 \text{ cm}^{-1}$). W mieszaninie otrzymanej metodą OR pasmo OH pochodzące od ibuprofenu przesuwają się w kierunku wyższych liczb falowych. Natomiast intensywność pasm pochodzących od IBU w zakresie liczb falowych $2800 \text{ cm}^{-1} - 2400 \text{ cm}^{-1}$ jest mniejsza niż w przypadku mieszaniny fizycznej.



Rys.5.2.17. Widma FTIR-ATR IBU oraz mieszaniny fizycznej i otrzymanej metodą odparowania rozpuszczalnika układów HPMC-AS/IBU zawierających 25% mas. ibuprofenu w zakresie liczb falowych (a) $3450 - 1800 \text{ cm}^{-1}$, (b) $1750 - 1100 \text{ cm}^{-1}$ (c) $1100 - 600 \text{ cm}^{-1}$.

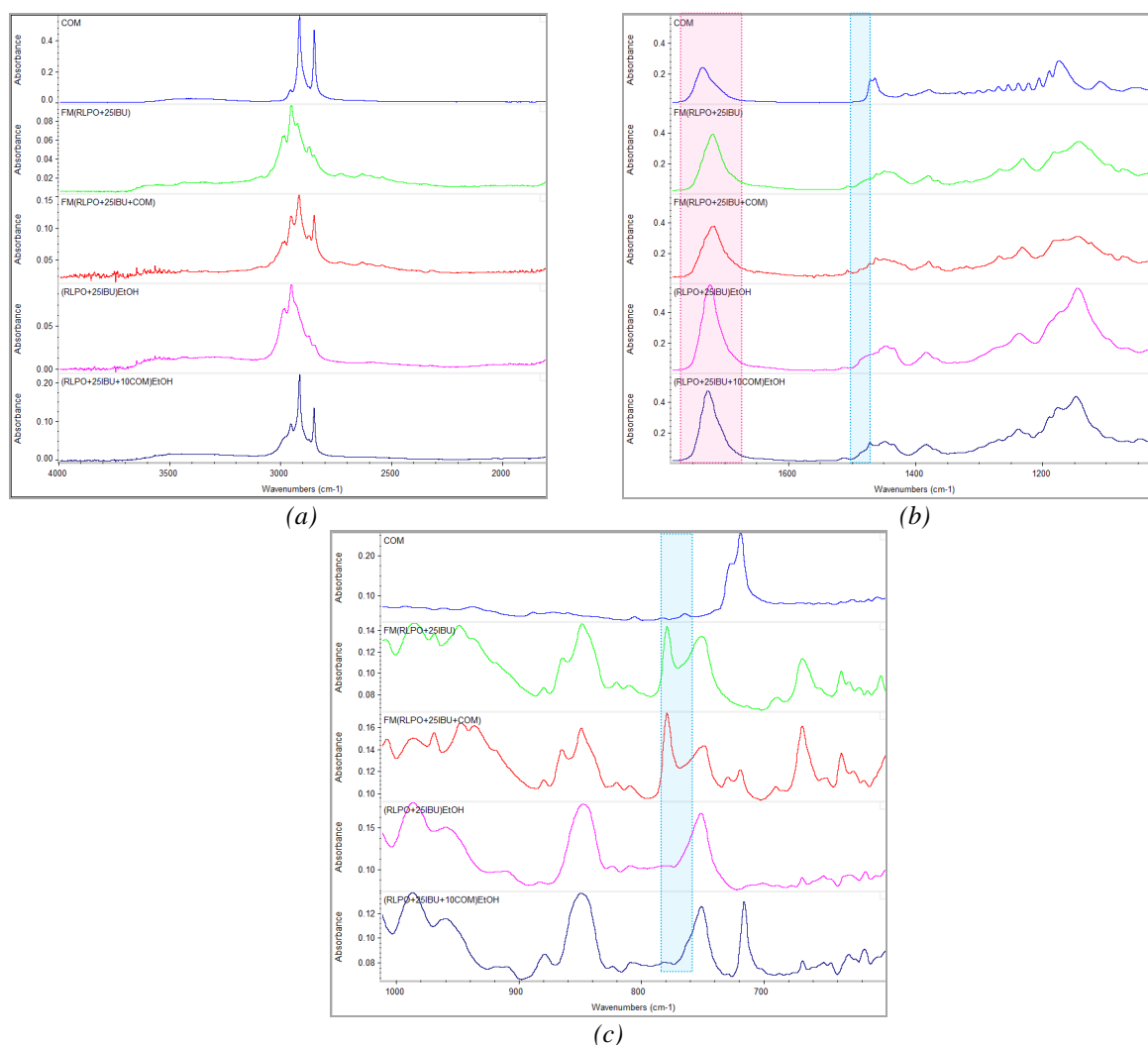
W zakresie liczb falowych $1800 \text{ cm}^{-1} - 1000 \text{ cm}^{-1}$ (rys. 5.2.17 b) najbardziej diagnostycznym pasmem jest pasmo absorpcji grupy C=O z maksimum przy liczbie falowej

1734,6 cm^{-1} dla czystego nośnika polimerowego HPMC-AS oraz 1708,9 cm^{-1} dla IBU. W przypadku mieszaniny FM widoczne jest pasmo z dwoma pikami, natomiast w przypadku mieszaniny otrzymanej metodą OR pasmo pochodzące od IBU występuje w postaci garbu i jego intensywność jest mniejsza niż w przypadku mieszaniny FM. Dodatkowo, w mieszaninie otrzymanej metodą OR, widoczny jest spadek intensywności pasm charakterystycznych dla IBU w zakresie 1300 – 650 cm^{-1} . To wskazuje na oddziaływania pomiędzy nośnikiem polimerowym oraz API, jak również na rozpuszczenie API w nośniku (niszczenie wiązań wodorowych krystalicznej struktury API). Podobnie jak w poprzednich układach, również w układzie HPMC-AS/IBU widoczne jest przesunięcie i zmiana kształtu pasma absorpcji przy liczbie falowej 1507 cm^{-1} oraz liczbie falowej 779 cm^{-1} , co wskazuje na amorficzny charakter API aktywnej w mieszaninie otrzymanej metodą OR.

Układ nośnik polimerowy/API/plastyfikator

Badanie oddziaływań w układach nośnik polimerowy/API z dodatkiem plastyfikatora Compritol 888ATO jest skomplikowana, ponieważ obserwuje się nakładanie się wielu pasm absorpcji, co utrudnia dokładną interpretację. Wynika to z występowania takich samych lub podobnych grup funkcyjnych w badanych związkach: zarówno API, polimeru, jak i plastyfikatora. Jednakże nie zaobserwowano znaczących zmian na widmach FTIR-ATR układów trójskładnikowych w stosunku do układów dwuskładnikowych polimer/API, co wskazuje na brak wpływu plastyfikatora na oddziaływania pomiędzy nośnikiem a API.

Wybrano, zatem jeden układ, tj. E-RLPO/IBU/COM, aby pokazać zmiany na widmach FTIR-ATR po wprowadzeniu do układu dwuskładnikowego (E-RLPO/IBU) trzeciego składnika jakim jest plastyfikator behenian glicerolu. Widma pokazano na rysunku 5.2.18. W całym badanym zakresie liczb falowych różnice jakie występują pomiędzy układami dwu- i trójskładnikowymi wynikają z pojawienia się dodatkowych pasm absorpcji charakterystycznych dla COM. Dodatkowo widoczne jest przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej w mieszaninach otrzymanych metodą OR. Maksimum absorpcji tego pasma w układzie dwuskładnikowym występuje przy liczbie falowej 1723,8 cm^{-1} , natomiast w układzie trójskładnikowym przesuwają się do 1727,3 cm^{-1} . Przesunięcie to może wynikać z nakładania się pasma absorpcji od COM, które dla czystego związku występuje przy długości fali $\nu_{\text{C=O}}^{\text{COM}} = 1735,4 \text{ cm}^{-1}$.



Rys.5.2.18. Widma FTIR-ATR Compritol 888ATO oraz dwu- (*E*-RLPO/IBU) i trójskładnikowych (*E*-RLPO/IBU/COM) mieszanin fizycznych i otrzymanych metodą odparowania rozpuszczalnika zawierających 25% mas. ibuprofenu i 10% mas. plastyfikatora w zakresie liczb falowych (a) 3450 –1800 cm^{-1} , (b) 1750 – 1100 cm^{-1} (c) 1100 –600 cm^{-1} .

Podsumowując można stwierdzić, że w wyniku przeprowadzonych badań metodą spektroskopii w podczerwieni wykazano występowanie silnych oddziaływań międzycząsteczkowych w układach dwuskładnikowych i trójskładnikowych pomiędzy ibuprofenem lub naproksenem a badanymi nośnikami polimerowym (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, K-VA64 oraz HPMC-AS), co związane jest z obecnością odpowiednich grup funkcyjnych zarówno w API jak i nośniku polimerowym. Dodatkowo niszczone są wiązania wodorowe charakterystyczne dla struktury krystalicznej API, co prowadzi do większej mieszalności składników. Oddziaływania te mogą wpłynąć na zwiększenie stabilizacji ASD, opóźniając tym samym proces rekrystalizacji. Mniej znaczące oddziaływania potwierdzono w układach z diklofenakiem sodu, który częściowo rozpuszczał się w badanych mieszaninach i wykazywał słabsze oddziaływania – najsilniejsze w układzie z nośnikiem E-L100 oraz

E-EPO. Nie zaobserwowano oddziaływań międzycząsteczkowych w przypadku zastosowania chlorku potasu.

2.1.2. Analiza odporności termicznej

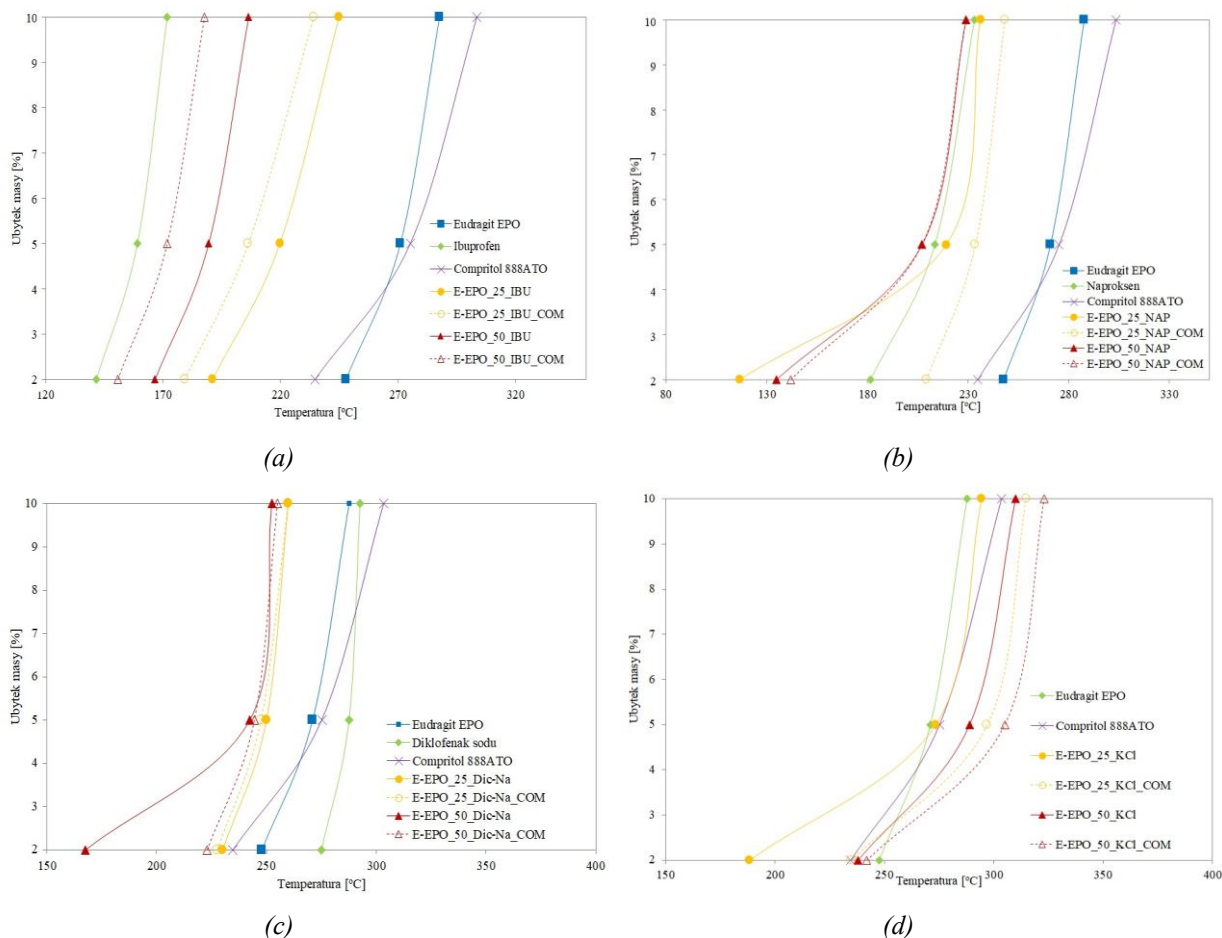
Jak wspomniano wcześniej badanie stabilności termicznej przeprowadza się przede wszystkim, aby ocenić początek rozkładu termicznego badanych związków oraz otrzymanych mieszanin. W farmacji analiza TGA stosowana jest głównie w celu określenia termostabilności badanej substancji leczniczej, a także okresu jej półtrwania – czasu rozkładu [100]. Dlatego wydaje się, że szczególne zastosowanie powinna mieć w procesach, w których nieodzownie stosuje się podwyższone temperatury. Optymalny program temperaturowy bezpośrednio przyczynia się do poprawy jakości otrzymanego produktu, co jest istotne w przypadku stosowanej w niniejszej pracy metody HME [220, 221]. Za początek rozkładu dla polimeru przyjmuje się temperaturę 5% ubytku jego masy ($T_{5\%}$), a dla substancji leczniczej 2% ($T_{2\%}$). W niniejszej pracy wyznaczono temperatury dla 2%, 5% i 10% ubytku masy.

Układy z Eudragit EPO

Wyniki przeprowadzonych badań odporności termicznej układów dwu- i trójskładnikowych zawierających Eudragit EPO oraz API (IBU, NAP, Dic-Na lub KCl) z dodatkiem i bez dodatku plastyfikatora pokazano na rysunku 5.2.19. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla czystych związków: polimeru, API oraz plastyfikatora.

Na podstawie otrzymanych wyników jednoznacznie można stwierdzić, że ibuprofen to związek wrażliwy termicznie, gdyż 2% ubytku jego masy zachodzi już w temperaturze 141°C (rys. 5.2.19 a). Jest to zgodne z badaniami przedstawionymi w publikacji [98]. Natomiast Compritol 888ATO i nośnik polimerowy E-EPO charakteryzują się znacznie wyższą odpornością termiczną (powyżej 200°C), i 2% mas. rozkładu plastyfikatora obserwuje się w temperaturze 234,7°C, a polimeru w temperaturze 247,8°C. Temperatury rozkładu otrzymanych mieszanin zawierają się pomiędzy temperaturą rozkładu czystych składników, tj. IBU, E-EPO, COM. Stabilność termiczna mieszanin maleje wraz ze wzrostem zawartości API w nośniku polimerowym. Dodatek COM do mieszaniny E-EPO/IBU powoduje dalsze obniżenie odporności termicznej mieszanin, co może być związane z niższą odpornością termiczną COM w stosunku do E-EPO. Dalszy rozkład badanych składników (z wyjątkiem COM) i mieszanin zachodzi z podobną szybkością i 5% mas. ubytku następuje po dalszych ok. 10°C, podobnie jak 10% mas. ubytku. Natomiast w przypadku Compritol 888ATO

rozkład termiczny zachodzi z mniejszą szybkością i rozkład zarówno 5 jak i 10% masy próbek zachodzi w wyższej temperaturze niż dla E-EPO.



Rys. 5.2.19. Zależność 2%, 5% i 10% ubytku masy czystych składników E-EPO, API, COM i ich mieszanin E-EPO/API oraz E-EPO/API/COM zawierających 25% mas. i 50% mas. API bez/z dodatkiem 10% mas. COM od temperatury prowadzenia procesu TGA dla (a) IBU, (b) NAP, (c) Dic-Na, (d) KCl.

Naproxen charakteryzuje się wyższą odpornością termiczną niż IBU (rys. 5.2.19 b), i $T_{2\%}^{NAP} = 180^{\circ}\text{C}$, natomiast mieszaniny zawierające 25% mas. NAP oraz 50% mas. NAP z dodatkiem i bez COM rozkładają się w zakresie $118^{\circ}\text{C} - 143^{\circ}\text{C}$ i tylko mieszanina zawierająca 25% mas. IBU oraz COM (10% mas.) rozkłada się w temperaturze wypadkowej pomiędzy odpornością NAP i E-EPO. Rozkład 5% i 10% mas. próbki zawierającej 25% mas. NAP zachodzi jednak w wyższej temperaturze, co wskazuje, że rozkład tej mieszaniny jest wolniejszy. W przypadku mieszaniny zawierającej 50% mas. NAP dodatek plastyfikatora nie wpływa na jej rozkład termiczny.

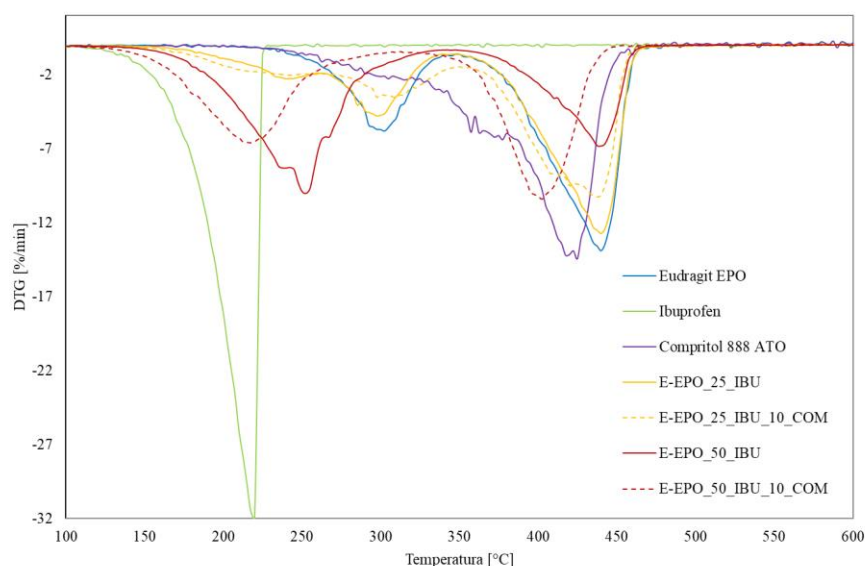
Początek rozkładu Dic-Na to 275°C (rys. 5.2.19 c), a więc jest to substancja aktywna o największej odporności termicznej spośród wcześniej omówionych API (IBU, NAP). Stąd poddanie jej działaniu wysokiej temperatury (powyżej 100°C) podczas procesu HME nie powinno przyczyniać się do rozkładu tego związku i tworzenia szkodliwych produktów

rozkładu. Mieszanki E-EPO/Dic-Na nie ulegają rozkładowi do temperatury 220°C, a więc są wyjątkowo odporne na działanie wysokiej temperatury i w tym przypadku będzie można zastosować szerszy zakres temperatury przetwórstwa niż w przypadku wcześniej omówionych API. Jedynie w przypadku mieszanki E-EPO/50% mas. Dic-Na początek rozkładu zachodzi poniżej temperatury 200°C (tj. ok. 160°C).

Mieszanki z chlorkiem potasu są odporne na działanie temperatury i początek rozpadu 2% obserwowany jest tylko dla układu E-EPO/25%mas. KCl. Pozostałe badane układy charakteryzują się stabilnością termiczną powyżej 220°C. Rozkład termiczny dla układów zawierających plastifikator zachodzi z mniejszą szybkością i rozkład zarówno 2, 5 jak i 10% ubytku zachodzi w wyższej temperaturze niż dla układów bez dodatku Compritol 888ATO.

Wyznaczono również pierwszą pochodną ubytku masy (krzywe DTG), czyli zależności szybkości rozpadu danego związku, mieszanki od temperatury procesu, która pozwala określić liczbę etapów rozkładu termicznego poszczególnych składników i sporządzonych mieszanin.

Z wykresu pokazanego na rysunku 5.2.20 można zauważyć, że wprowadzenie 25% mas. IBU do matrycy powoduje opóźnienie wystąpienia rozkładu API, a temperatura maksymalnej szybkości rozkładu wzrasta z 220°C do ok. 240°C. Natomiast na rozkład polimeru nie wpływa znacząco sama substancja lecznicza – API.

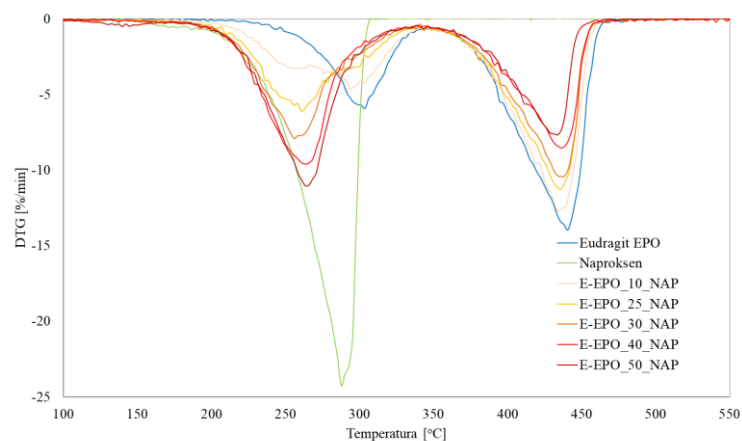


Rys. 5.2.20. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG) IBU, E-EPO, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku plastifikatora.

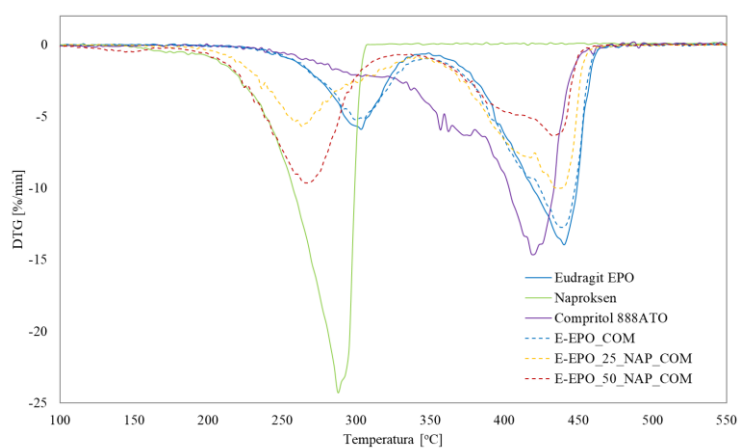
Przy zastosowaniu większego stężenia API (50% mas.) nadal obserwuje się taki sam wzrost odporności termicznej API przy równoczesnym obniżeniu wystąpienia pierwszego

etapu rozkładu polimeru (maksymalna szybkość rozkładu w temp. ok. 260°C). Zmiany te mogą być wynikiem powstania soli IBU z polimerem, co potwierdzają opisane wcześniej badania FTIR (rys. 5.2.4). Natomiast dodatek plastyfikatora COM wpływa na spadek temperatury maksymalnej szybkości drugiego stopnia rozkładu matrycy E-EPO w kompozycji zawierającej 50% mas. API, dzięki czemu można stwierdzić, że plastyfikator obniża stabilność termiczną kompozycji.

Pochodne krzywych termicznych (DTG) dla naproksenu w nośniku E-EPO (rys. 5.2.21 a) przedstawiają brak znaczącego wpływu stężenia API odporność termiczną badanych układów. Maksymalna szybkość rozkładu API występuje przy ok. 290°C, a nośnika przy ok. 440°C, a wraz ze wzrostem stężenia leku następuje niewielkie przesunięcie maksymalnej szybkości rozkładu mieszanin w kierunku niższych wartości temperatury, co oznacza obniżenie stabilności termicznej NAP przez nośnik polimerowy (rys. 5.2.19).



(a)

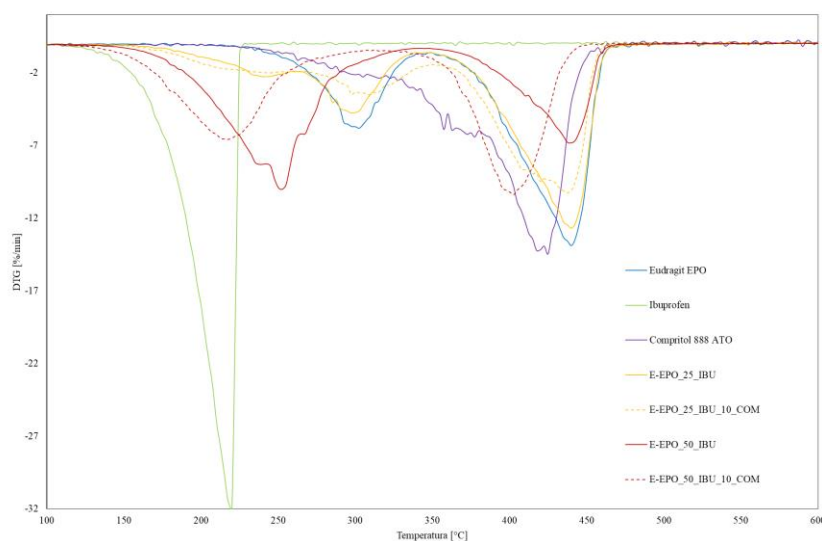


(b)

Rys. 5.2.21. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG) (a) E-EPO, NAP dla różnych stężeń masowych naproksenu oraz (b) kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z dodatkiem plastyfikatora.

Obserwacje dla układów z plastyfikatorem są analogiczne jak dla układów bez plastyfikatora (rys. 5.2.21 b). Natomiast występuje tu nieznacznie zwiększenie stabilności termicznej API w układach z dodatkiem Compritol 888ATO, gdyż w kompozycjach zawierających 25% mas. NAP maksymalna szybkość rozpadu występuje przy ok. 269 °C, a dla tego samego stężenia bez dodatku COM przy ok. 260 °C. Podobne zależności obserwowane są dla mieszanin zawierających 50% mas. NAP.

W mieszaninach E-EPO/Dic-Na maksymalne szybkości rozkładu ulegają przesunięciu w kierunku niższej temperatury wraz ze wzrostem zawartości API (rys. 5.2.22). Pik rozkładu występujący dla nośnika w temperaturze 440°C, po wprowadzeniu 25% mas. Dic-Na osiąga wartość 403°C, a 50% mas. Dic-Na ok. 390°C. Z kolei pik rozkładu API przesuwa się z 295,5°C do 266°C dla 25% mas. Dic-Na oraz do 264°C dla 50%mas. Dic-Na. To świadczy o negatywnym wpływie składników mieszaniny na siebie. Z kolei dodatek Compritol 888ATO nieznacznie przesuwa maksymalną szybkość rozkładu do wyższych wartości – zwiększenie odporności termicznej badanych mieszanin.

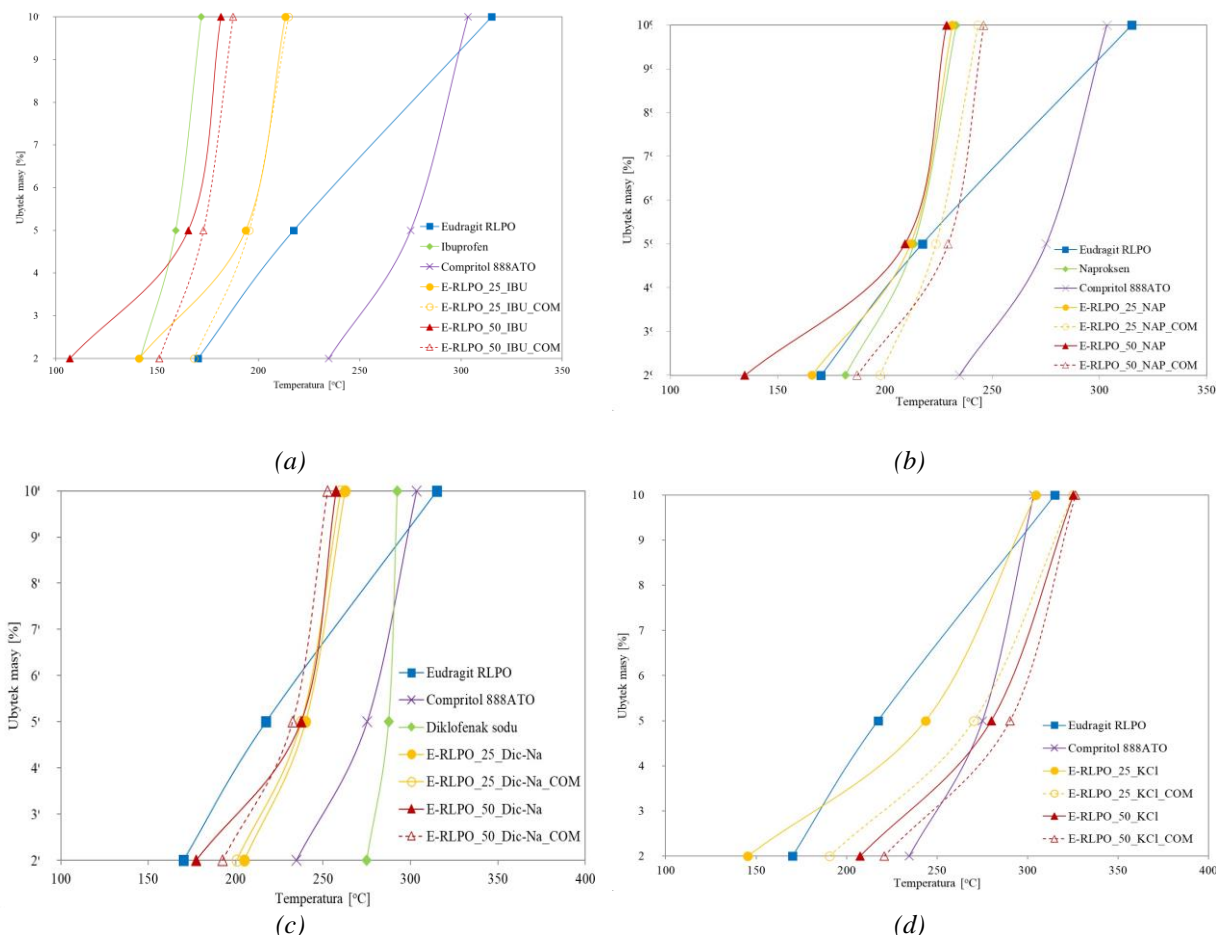


Rys. 5.2.22. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG) IBU, E-EPO, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku plastyfikatora.

W układach dla KCl na nośniku polimerowym E-EPO obserwuje się brak znaczących zmian dla maksymalnych szybkości rozkładu mieszanin w zależności od stężenia API. Charakter przebiegu krzywych DTG jest podobny jak w przypadku Dic-Na, i pik przesuwa się w stronę mniejszych wartości. Z kolei dodatek plastyfikatora (COM) poprawia stabilność termiczną o ok.20°C w przypadku 25 oraz 50% mas. dodatku KCl.

Układy z Eudragit RLPO

Mieszanka zawierająca E-RLPO i 25% mas. IBU charakteryzuje się podobną odpornością termiczną jak samo API (rys. 5.2.23 a), natomiast mieszanka zawierająca 50% mas. IBU charakteryzuje się odpornością nieznacznie powyżej 100°C, może to być związane z pozostałością wody w mieszaninie. Ponieważ jak spojrzymy na 5% i 10% ubytku masy dla tej mieszanki, to jest ona nieco wyższa niż dla samego IBU.

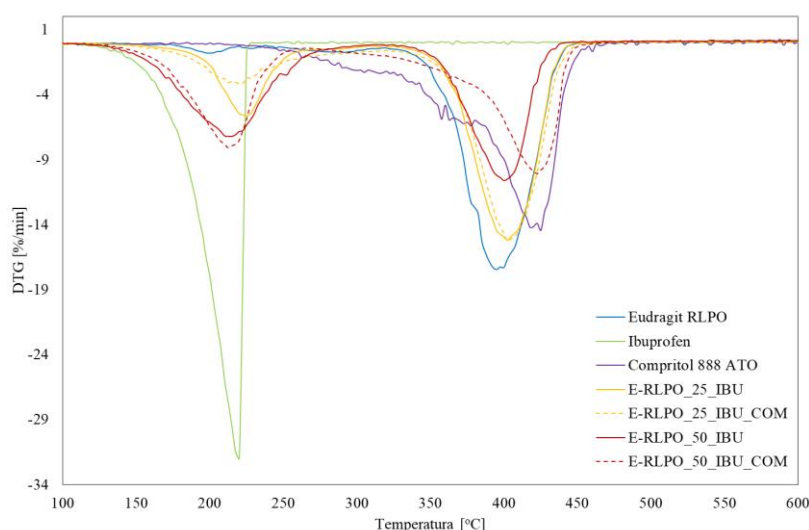


Rys. 5.2.23. Zależność 2%, 5% i 10% ubytku masy czystych składników E-RLPO, API, COM i ich mieszanin E-RLPO/API oraz E-RLPO/API/COM zawierających 25% mas. i 50% mas. API bez/z dodatkiem 10% mas. COM od temperatury prowadzenia procesu TGA dla następujących substancji aktywnych (a) IBU, (b) NAP, (c) Dic-Na, (d) KCl.

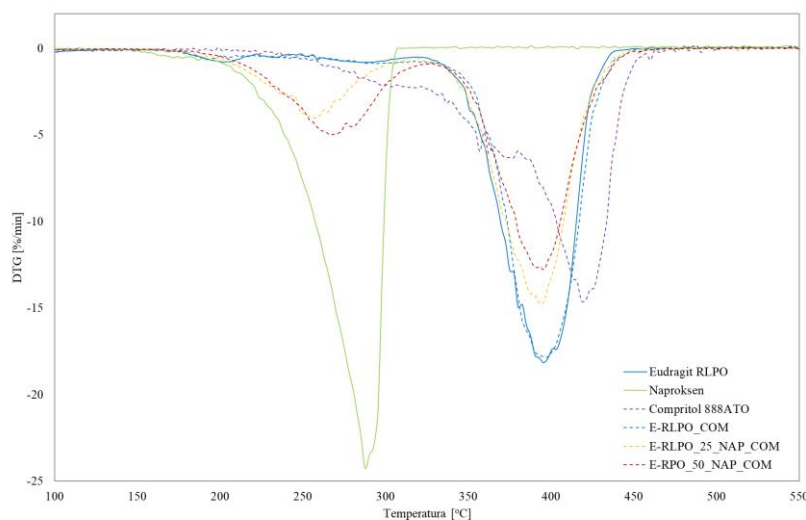
Interesującym wynikiem jest wzrost odporności termicznej mieszanin E-RLPO/IBU po wprowadzeniu plastyfikatora COM. Zatem dodatek tego ostatniego może poprawić stabilność temperaturową mieszanin podczas procesu HME. Podobny wynik uzyskano dla układów z NAP (rys. 5.2.23 b), przy czym odporność mieszanin jest bardzo zbliżona do odporności czystego naproksenu. W przypadku mieszanin z Dic-Na odporność termiczna mieszanin jest zawarta pomiędzy odpornością czystych składników mieszanin, ale ze względu na znaczną odporność termiczną API leży ona w zakresie 175°C – 205°C (rys. 5.2.23c). Dlatego również w tym przypadku zastosowanie metody HME do otrzymania stałych

dyspersji nie powinno wpłynąć na degradację składników mieszaniny. KCl również zwiększa odporność termiczną nośnika polimerowego E-RLPO (rys. 5.2.23 d), przy czym tylko mieszanina E-RLPO/25% mas. KCl charakteryzuje stabilnością termiczną do temperatury ok. 145°C, pozostałe mieszaniny są stabilne do 190°C. Podobnie jak w przypadku układów z IBU, dodatek plastyfikatora COM poprawia stabilność termiczną mieszanin.

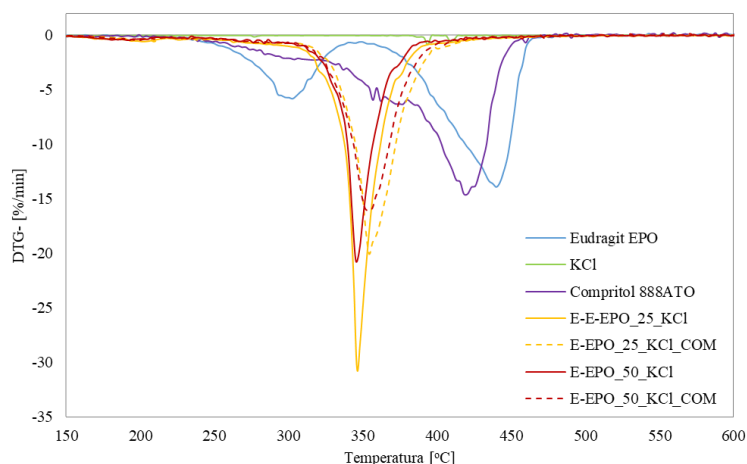
Na przedstawionych pochodnych krzywej ubytku masy dla wszystkich układów (rys. 5.2.24 – rys. 5.2.26) obserwowany jest pozytywny wpływ plastyfikatora na stabilność termiczną mieszanin. Dla układów API/E-RLPO/COM obserwuje się takie same zależności jak w przypadku matrycy E-EPO w zakresie stężeń 10 - 50 % mas. API.



Rys. 5.2.24. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG) IBU, E-RLPO, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku plastyfikatora.



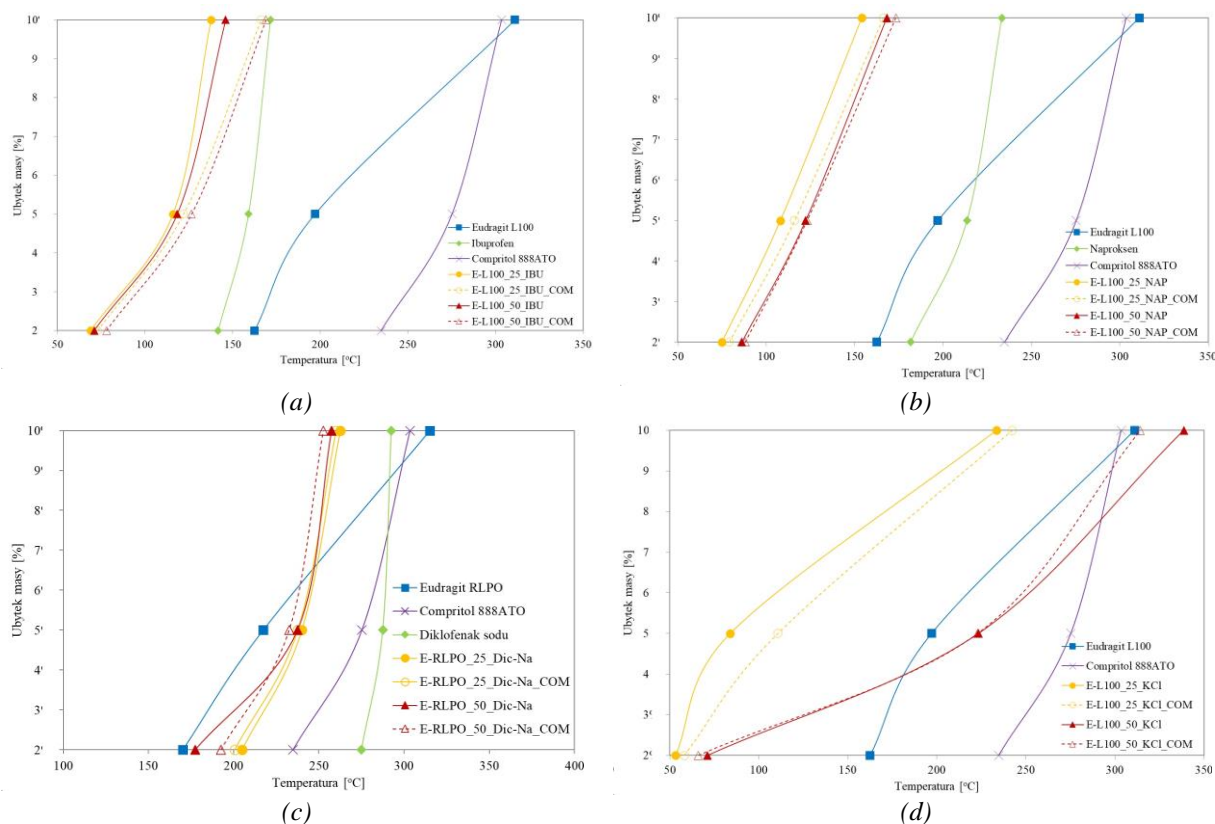
Rys. 5.2.25. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG), E-RLPO, NAP, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z plastyfikatorem.



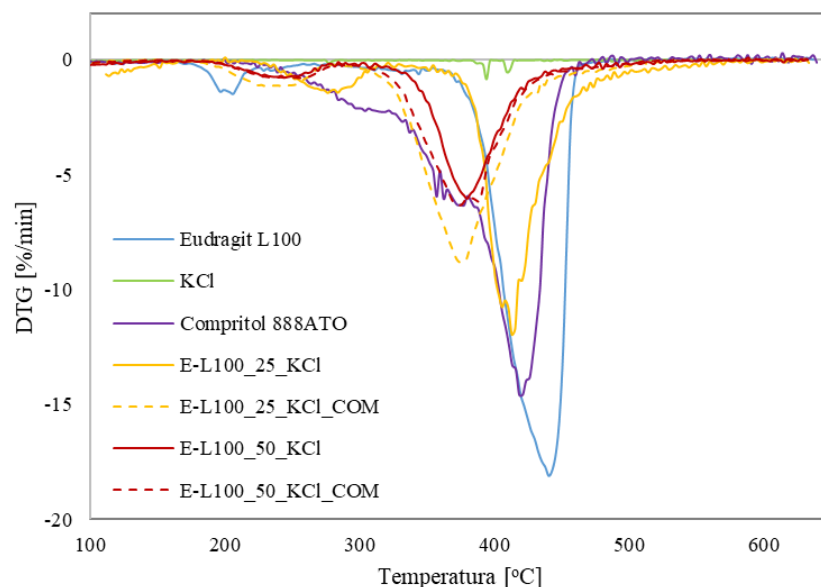
Rys. 5.2.26. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG), E-RLPO, KCl, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku plastyfikatora.

Układy z Eudragit L100

Najmniejszą stabilnością termiczną charakteryzują się mieszaniny dwu- i trójskładnikowe z nośnikiem polimerowym E-L100 (rys. 5.2.27). Mieszaniny te (z wyjątkiem E-L100/50% mas. KCl) ulegają rozkładowi w zakresie 65°C – 100°C, a zatem może być problem z zastosowaniem tych mieszanin w technologii HME.



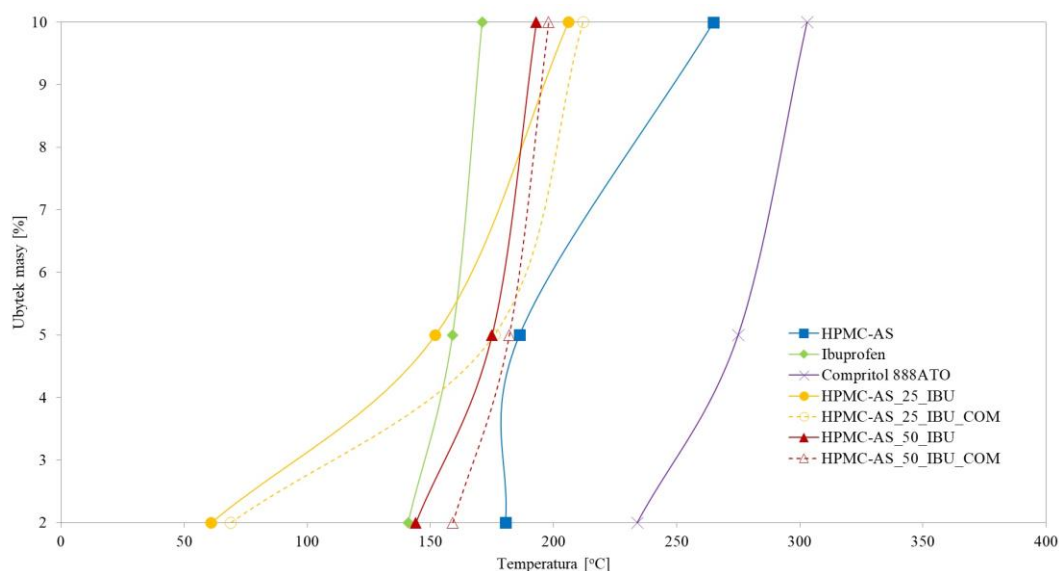
Rys. 5.2.27. Zależność 2%, 5% i 10% ubytku masy czystych składników E-L100, API, COM i ich mieszanin E-L100/API oraz E-L100/API/COM zawierających 25% mas. i 50% mas. API bez/z dodatkiem 10% mas. COM od temperatury prowadzenia procesu TGA dla następujących substancji aktywnych (a) IBU, (b) NAP, (c) Dic-Na, (d) KCl



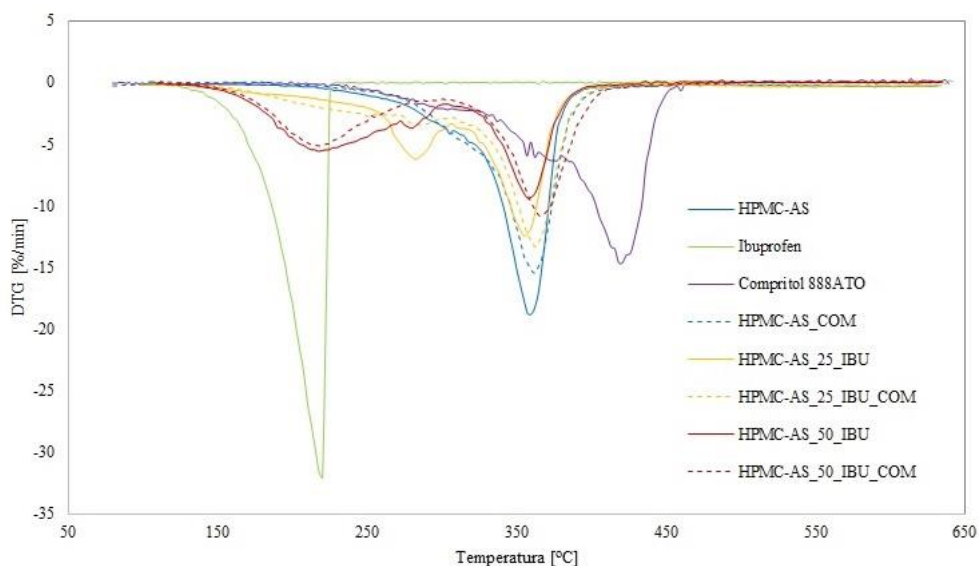
Rys. 5.2.28. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG), E-L100, KCl, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku plastyfikatora.

Układ HPMC-AS/ibuprofen

Badanie stabilności termicznej przeprowadzono również dla układów HPMC-AS/IBU oraz HPMC-AS/IBU/COM. Rozkład termiczny mieszanin zawiera się między rozkładem termicznym nośnika polimerowego a API, natomiast wynik dla $T_{2\%}$ mieszaniny zawierającej 25% mas. IBU wynika zapewne z pozostałości wody w polimerze (który jest silnie higroskopijny) (rys. 5.2.29). Polymer zwiększa zatem wytrzymałość API na temperaturę.



Rys. 5.2.30. Zależność 2%, 5% i 10% ubytku masy od temperatury IBU, HPMC-AS, COM i kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. IBU bez/z dodatkiem 10% mas. COM od temperatury prowadzenia procesu TGA.



Rys. 5.2.29. Pochodna krzywej ubytku masy (DTG) IBU, HPMC-AS, COM oraz kompozycji zawierających 25% mas. i 50% mas. API z/bez dodatku 10% mas. plastyfikatora od temperatury prowadzenia procesu TGA.

Dodatkowo następuje wzrost odporności termicznej mieszaniny HPMC-AS/IBU po wprowadzeniu Compritol 888ATO. Zatem podobnie jak w analizowanych mieszaninach na nośnikach z grupy Eudragit plastyfikator poprawia stabilność termiczną [222].

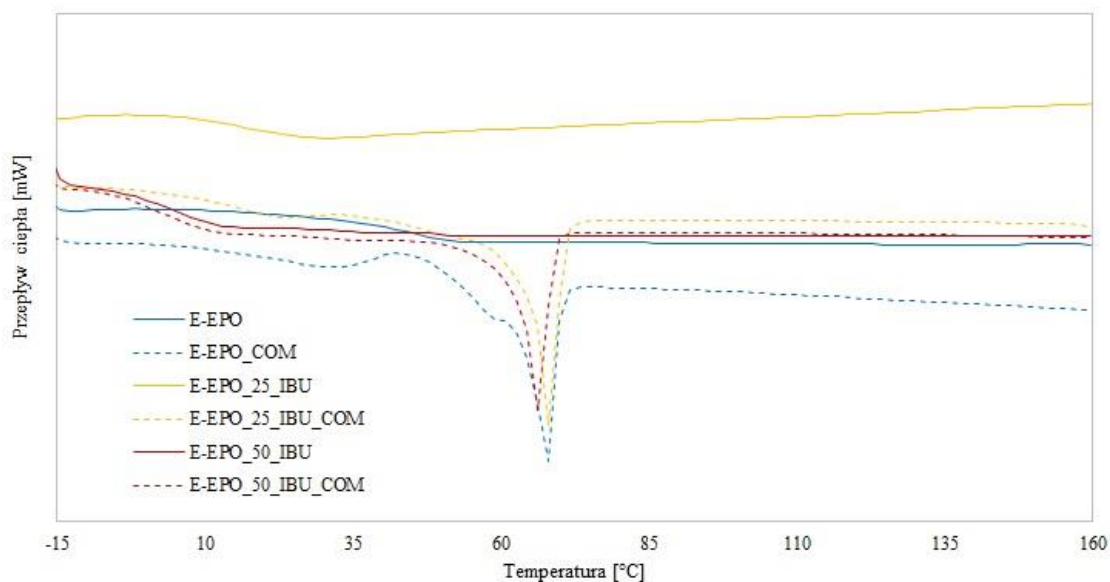
Z krzywych TGA odczytano również stałą pozostałość po procesie rozkładu (z ang. *residual mass*, RM). API oraz plastyfikator ulegają całkowitemu rozkładowi w badanym zakresie temperatur, bez stałej pozostałości. Zwęglona pozostałość polimeru E-EPO wynosi 3%, E-RLPO 1,5%, a dla HPMC-AS jest na poziomie 5,5%. Pozostałość zostawiają także otrzymane mieszaniny polimer/API oraz polimer/API/plastyfikator. Jednakże, dla układów polimer/API obserwuje się większą stałą pozostałość (3-9%) niż w przypadku mieszanin trójskładnikowych (2-4%).

2.1.3. Analiza temperatur przejść fazowych

Na podstawie przeprowadzonych analiz termicznych TGA, a także w oparciu o dane literaturowe wybrano program temperaturowy do przeprowadzenia analiz metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). W wyniku przeprowadzonych pomiarów otrzymano termogramy DSC, na podstawie których wyznaczono temperatury charakterystycznych przejść fazowych, tj. temperaturę zeszklenia (T_g) i temperaturę topnienia (T_m). Oceniano wpływ dodatku stosowanych do badań API jak i plastyfikatora na temperaturę zeszklenia nośników polimerowych, jak również wpływ nośnika polimerowego na zdolność do krystalizacji stosowanych do badań API (IBU, NAP, Dic-Na, KCl) jak i plastyfikatora (COM).

Układy z Eudragit EPO

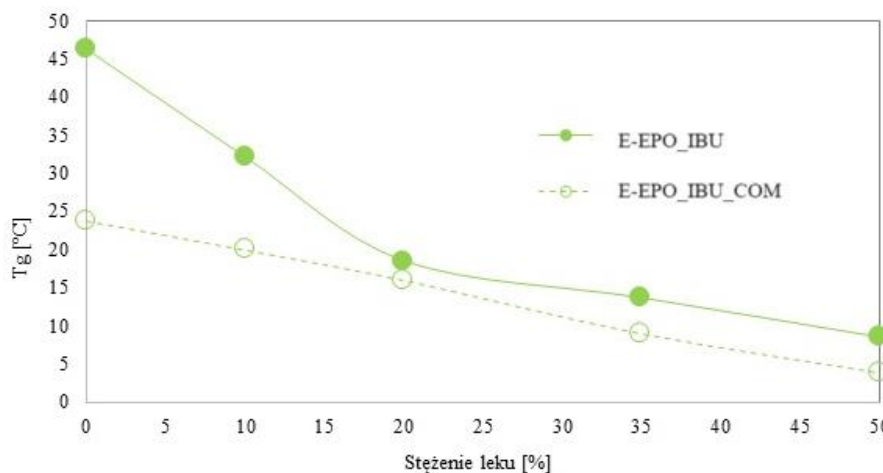
Na rysunku 5.2.31 pokazano przykładowe termogramy DSC otrzymane dla układów dwuskładnikowych zawierających polimer E-EPO i ibuprofen oraz układów trójskładnikowych zawierających E-EPO, IBU oraz dodatkowo plastyfikator COM.



Rys. 5.2.31. Termogramy DSC układów E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM zawierające 25% mas. i 50% mas. IBU oraz 10% mas. Compritol 888ATO.

Jak można zauważyć, obecność API w układzie dwuskładnikowym spowodowało przesunięcie T_g nośnika polimerowego E-EPO do mniejszych wartości (o ok. 10 - 20°C), silniejszych w przypadku większej zawartości API. Na termogramach układów dwuskładnikowych nie obserwuje się obecności piku topnienia, co wskazuje, iż IBU rozpuścił się całkowicie w nośniku polimerowym, przeszedł w formę amorficzną, a więc jest w postaci o lepszej biodostępności. Otrzymano zatem w tym przypadku amorficzną stałą dyspersję IBU w E-EPO. Natomiast na termogramach układów trójskładnikowych, a więc z dodatkiem plastyfikatora, widoczne są dwa przejścia fazowe związane z zeszkleniem matrycy polimerowej ($T_{g1} \sim 5^\circ\text{C} - 10^\circ\text{C}$, $T_{g2} \sim 45^\circ\text{C}$) oraz jedno odpowiadające topnieniu ($T_m \sim 66^\circ\text{C}$). Wartość ta zgadza się z temperaturą topnienia Compritol 888ATO, chociaż w układzie badanym jest ona nieco niższa niż dla czystego związku – rysunek 5.1.18. Świadczy to o przynajmniej częściowej zawartości plastyfikatora w postaci krystalicznej, co z kolei wskazuje na niecałkowite jego rozpuszczenie w nośniku polimerowym. Ponieważ jednak dodatek COM powoduje dalsze obniżenie T_g , wskazuje to na przynajmniej częściowe rozpuszczenie plastyfikatora w polimerze. Wyznaczona z termogramów druga temperatura zeszklenia jest natomiast bardzo zbliżona do T_g czystej matrycy polimerowej ($T_g^{E-EPO} = 45^\circ\text{C}$,

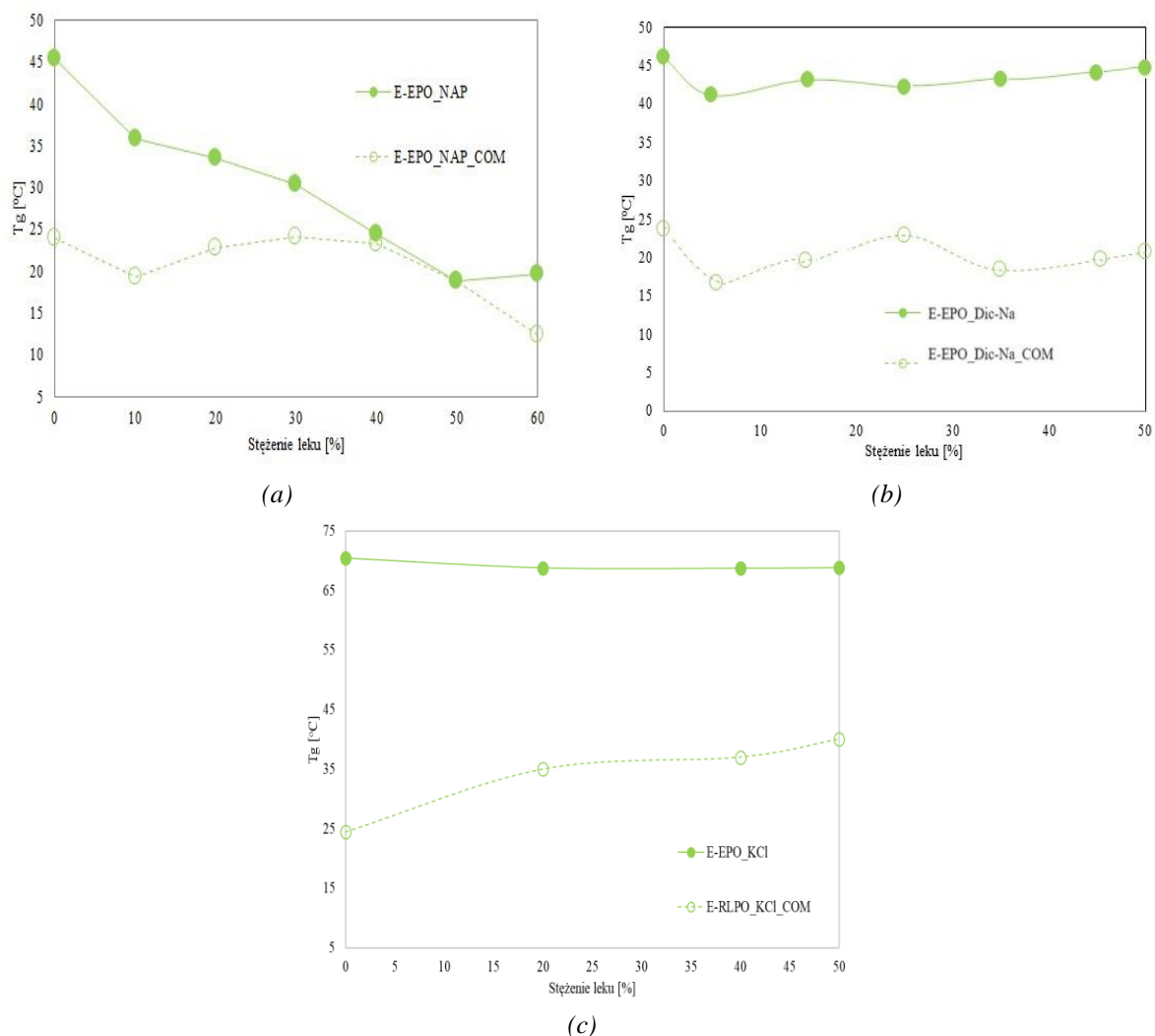
rys. 5.2.31). Obserwacje te sugerują zatem istnienie większej liczby faz w układzie trójskładnikowym, a więc w przypadku dodania do układu Compritol 888ATO. Jedną fazę prawdopodobnie stanowi mieszanina polimeru, API i plastyfikatora, drugą natomiast czysty polimer. Pojawia się także trzecia faza, którą stanowi nierozpuszczony, krystaliczny COM. W celu dokładnej analizy wpływu stężenia API na T_g polimeru E-EPO, jak również dodatkowego wpływu plastyfikatora COM, na rysunku 5.2.32 przedstawiono zależność temperatury zeszklenia od stężenia IBU w układach badanych.



Rys.5.2.32. Zależność temperatury zeszklenia E-EPO od stężenia ibuprofenu w układach E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM.

W mieszaninach E-EPO/IBU wraz ze wzrostem stężenia API T_g całego układu maleje. Wartość T_g dla samego nośnika polimerowego wynosi 45°C i już dodatek 10% mas. IBU powoduje spadek tej wartości o około 15°C. Natomiast T_g próbki zawierającej największe stężenie IBU, tj. 50% mas., wynosi 8,4°C, a więc obniża się prawie sześciokrotnie w stosunku do T_g nośnika polimerowego E-EPO. Ibuprofen posiada więc silne właściwości plastykujące polimer i w związku z tym osłabia oddziaływania między łańcuchami polimeru. Dodatek plastyfikatora COM również znacząco obniża T_g nośnika polimerowego, przy czym wpływ plastyfikatora jest szczególnie widoczny w układach zawierających do 20% mas. API. Dla większych zawartości API w układach badanych, dodatek plastyfikatora wpływa nieznacznie na dalsze obniżanie T_g nośnika polimerowego. Zarówno w układach dwu- jak i trójskładnikowych po przekroczeniu stężenia 20% mas. IBU, spadek T_g jest wolniejszy.

Podobne zależności, tj. spadku T_g polimeru w obecności API, otrzymano dla układu E-EPO/NAP oraz dalszy niewielki spadek T_g po wprowadzeniu plastyfikatora w układach E-EPO/NAP/COM (rys. 5.2.33 a). W układach trójskładnikowych widoczny jest ponadto pik topnienia COM, którego T_m wynoszące ok. 70°C, właściwie nie zmienia się ze wzrostem stężenia API w układzie do jego zawartości 50% mas., a następnie spada o ok. 3°C.



Rys. 5.2.33. Zależność temperatury zeszklenia E-EPO od stężenia API w układach (a) E-EPO/NAP oraz E-EPO/NAP/COM oraz (b) E-EPO/Dic-Na oraz E-EPO/Dic-Na/COM (c) E-EPO/KCl oraz E-EPO/KCl/COM.

Diklofenak sodu, w przeciwieństwie do IBU i NAP, właściwie nie wpływa na T_g polimeru, a zatem nie ma właściwości plastyfikujących (rys. 5.2.33 b). Można to zaobserwować zarówno w przypadku układów dwuskładnikowych jak i trójskładnikowych. Do 50% mas. dodatek API nie wpływa znacząco na nośnik polimerowy.

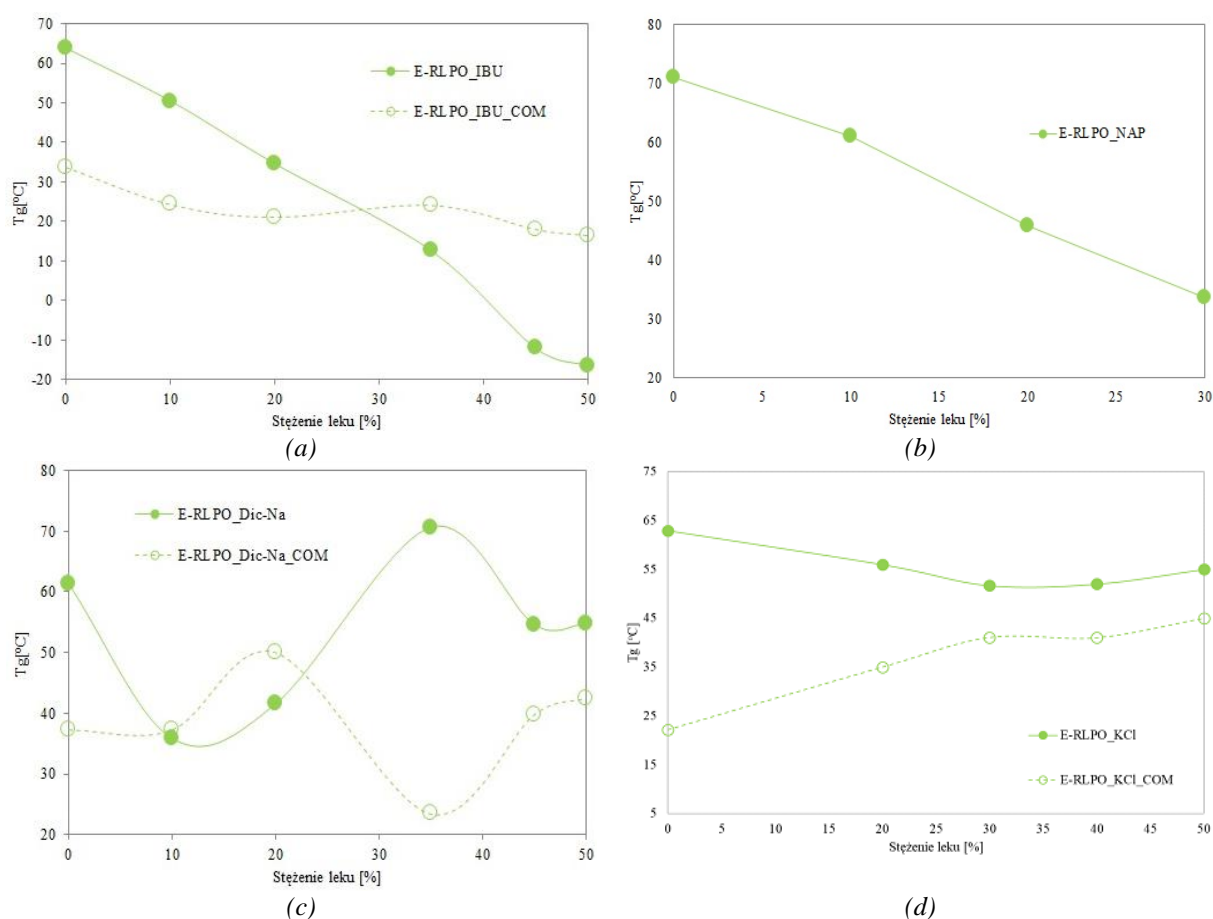
Dla chlorku potasu dodatek API również nie wpływa na wartości temperatury zeszklenia całego układu a samo zastosowanie plastyfikatora (COM) obniża jej wartość dla wszystkich stężeń o ok. 20°C i nie zmienia się po dodaniu większych stężeń masowych KCl.

Układy z Eudragit RLPO

Dodatek IBU do polimeru E-RLPO również powoduje obniżenie T_g nośnika polimerowego, a na termogramach układów zawierających plastyfikator COM pojawia się pik topnienia tego związku, wskazujący na brak całkowitej jego mieszalności w układzie. Na rysunku 5.2.34 pokazano wykres zależności T_g układu dwu- i trójskładnikowego od stężenia

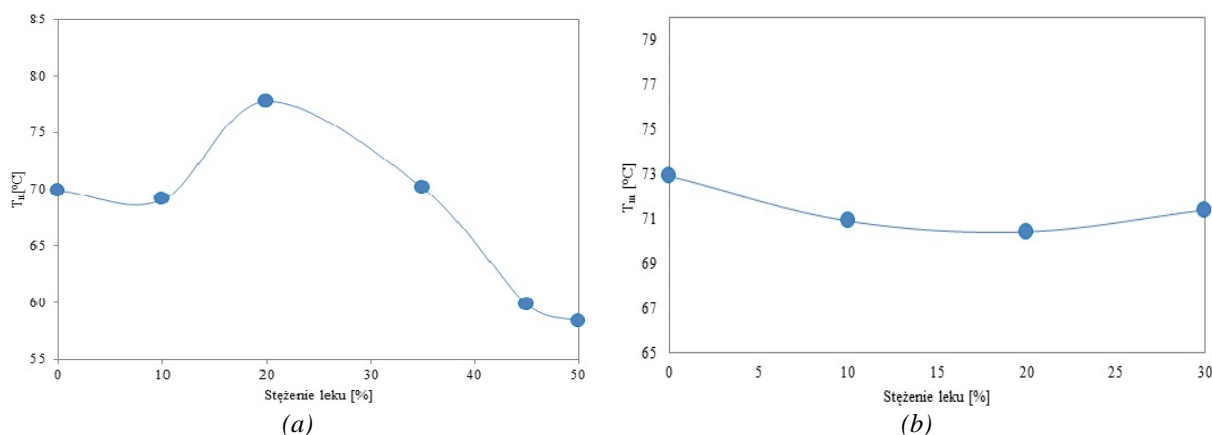
IBU. Układ bez dodatku plastyfikatora (dwuskładnikowy) charakteryzuje się stałym spadkiem T_g wraz ze wzrostem stężenia leku, przy czym w przypadku matrycy E-RLPO efekt ten jest silniejszy niż w przypadku E-EPO, i dla układu zawierającego 50% mas. IBU $T_g = -17^\circ\text{C}$. Ibuprofen posiada więc silne właściwości plastyfikujące polimer E-RLPO. Dodatek plastyfikatora powoduje dodatkowy efekt plastyfikacji, ale tylko do zawartości ok. 30% mas. API w układzie. Dalsze zwiększenie zawartości IBU w obecności plastyfikatora w mieszaninie właściwie nie wpływa na jej T_g , a więc powyżej 35% mas. API, sam ibuprofen wywiera silniejszy efekt plastyfikujący polimer niż te dwa dodatki razem. Ta nietypowa zależność T_g mieszaniny E-RLPO z Compritol 888ATO w obecności API może się okazać korzystna dla zastosowań w farmacji.

Natomiast w przypadku układu E-RLPO/IBU po przekroczeniu wartości stężenia 20% T_g jest zbyt niskie, co może prowadzić do zbyt dużej elastyczności układu i zbyt szybkiej dyfuzji API z tabletki. Zastosowanie E-RLPO w połączeniu z COM może się okazać korzystne dla otrzymania kontrolowanego systemu dostarczania ibuprofenu.



Rys. 5.2.34. Zależność temperatury zeszklenia E-RLPO (a) od stężenia ibuprofenu w układach E-RLPO/IBU oraz E-RLPO/IBU/COM, (b) od stężenia naproksenu w układzie E-RLPO/NAP, (c) od stężenia diklofenaku sodu w układach E-RLPO/Dic-Na oraz E-RLPO/Dic-Na/COM oraz d) od stężenia chlorku potasu w układach E-RLPO/KCl oraz E-RLPO/KCl/COM.

Dodatkowo, wyznaczono T_m Compritol 888ATO w układach trójskładnikowych (rys. 5.2.35 a), ze względu na różnice jej wartości w zależności od składu kompozycji. Wartości tego parametru mieszczą się w granicach 58°C - 77°C, przy czym otrzymana zależność wydaje się wykazywać tendencję malejącą ze wzrostem stężenia API w układzie. Natomiast trudno jest wytłumaczyć znacznie wyższą wartość T_m dla układu zawierającego 20% mas. IBU. Obniżenie temperatury topnienia COM może oznaczać zmniejszanie zawartości fazy krystalicznej, a to z kolei sugerowałoby, że IBU poprawia kompatybilność COM z matrycą.

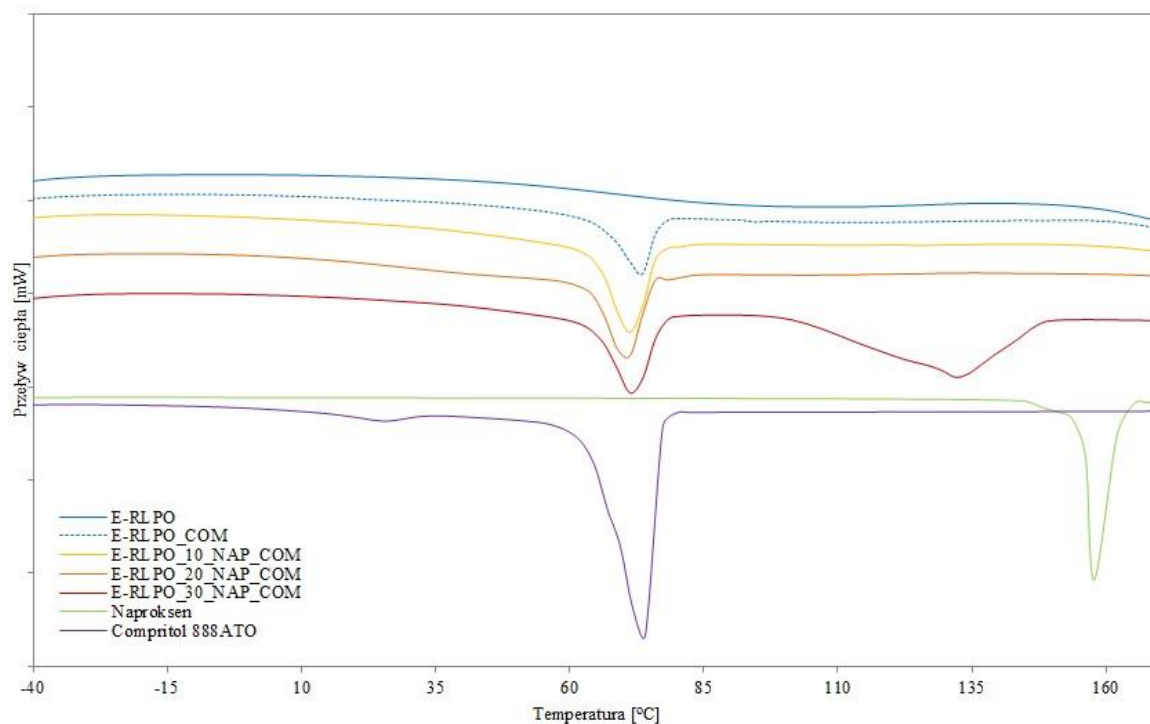


Rys. 5.2.35. Zależność temperatury topnienia Compritol 888ATO od stężenia (a) ibuprofenu, (b) naproksenu w układzie E-RLPO/API/COM.

Analogiczne zależności T_g od stężenia API otrzymano w układach E-RLPO/NAP, tj. spadek tego parametru ze wzrostem stężenia NAP (rys. 5.2.34 b), przy czym w układach zawierających powyżej 30% mas. NAP obserwuje się pik topnienia substancji aktywnej (rys. 5.2.36), co wskazuje na jej częściową krystalizację. T_m naproksenu ulega obniżeniu do 131°C w matrycy polimerowej, w stosunku do 158,1°C dla czystego związku. W układach trójskładnikowych wyznaczenie T_g było niemożliwe ze względu na nachodzenie się na siebie dwóch przemian fazowych, tj. T_g polimeru i T_m COM, który częściowo występuje w fazie krystalicznej mieszaniny (rys. 5.2.36). Temperatura topnienia COM zmienia się nieznacznie ze zmianą stężenia naproksenu w układzie badanym (rys. 5.2.35).

Nieco inny wpływ na polimer E-RLPO wywiera diklofenak sodu (rys. 5.2.34 c), który w przeciwieństwie do poprzednich API jest solą. Obniża on T_g polimeru, gdy jego zawartość w polimerze wynosi 0 – 20% mas. Następnie, dla wyższych stężeń, T_g układu rośnie i osiąga wartość bliską T_g niemodyfikowanego nośnika polimerowego. Dodatek 10% mas. plastyfikatora wywiera prawie taki sam efekt na T_g polimeru jak dodatek 10% mas. Dic-Na. Efekt ten nie ulega zmniejszeniu w obecności API, przy czym T_g zaczyna rosnąć dla zawartości Dic-Na powyżej 35% mas., co może wskazywać na usztywnianie materiału przez COM. Pomimo rozpuszczenia Dic-Na w matrycy polimerowej nie wywiera on silnego efektu

plastyfikującego (jak IBU czy NAP), co może być związane z silnymi oddziaływaniami pomiędzy składnikami kompozycji (potwierdzone badaniami FTIR-ATR, rys. 5.2.10) zmniejszającymi ruchliwość łańcuchów polimeru. Plastyfikator może nieco zakłócać te oddziaływania i sprzyjać silniejszej plastyfikacji układu. T_m plastyfikatora w obecności API w mieszaninie ulega obniżeniu o ok. 2°C w badanym zakresie stężeń API.



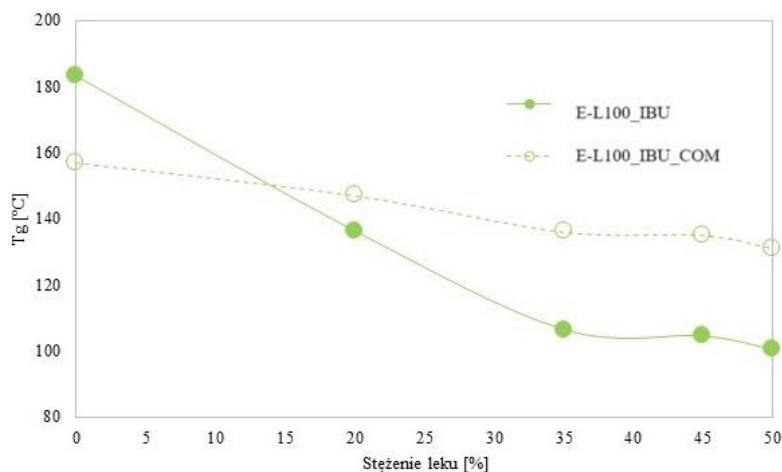
Rys. 5.2.36. Termogramy DSC układu trójskładnikowego E-RLPO/NAP/COM.

Natomiast KCl właściwie nie wpływa na T_g matrycy polimerowej, powodując niewielkie obniżenie tego parametru o ok. 5°C w całym zakresie stężeń. Dodatek COM powoduje nieco większe usztywnienie materiału i w układzie trójskładnikowym zawierającym 20% - 50% mas. KCl T_g wzrasta o 18°C (rys. 5.2.34 d).

Układy z Eudragit L100

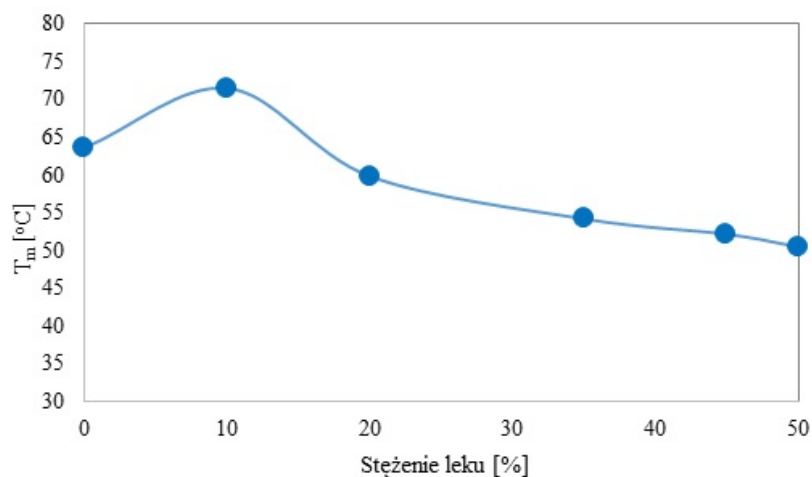
W przypadku mieszanin polimer E-L100/API dodatek ibuprofenu w zakresie 0 – 35% mas. znacząco obniża T_g polimeru, a następnie nie obserwuje się dalszych zmian tego parametru ze wzrostem stężenia API w mieszaninie. Wartość T_g samego E-L100 wynosi 183°C, natomiast T_g próbki zawierającej 50% mas. IBU wynosi 100°C (rys. 5.2.37). Wprowadzenie COM do polimeru E-L100 obniża wartość T_g aż o około 20°C, a więc COM wywiera efekt plastyfikujący na badaną matrycę polimerową. Natomiast dodatek plastyfikatora do układu dwuskładnikowego E-L100/API powoduje otrzymanie mieszanin o

wyższej temperaturze zeszklenia niż bez dodatku plastyfikatora COM, a więc zahamowany zostaje plastyfikujący wpływ API na matrycę E-L100.



Rys. 5.2.37. Zależność temperatury zeszklenia E-L100 od stężenia API w układach E-L100/IBU oraz E-L100/IBU/COM.

Podobnie jak w poprzednich badanych mieszaninach, na termogramach układów z plastyfikatorem zaobserwowano pik topnienia zawiązany z COM, co świadczy o jego niecałkowitym rozpuszczeniu w układzie E-L100/IBU. Temperatura ta maleje ze wzrostem zawartości IBU w układzie (rys. 5.2.37). T_m COM w mieszaninie z samym E-L100 wynosi 63,5°C, natomiast w układzie E-L100/COM/50% mas. IBU T_m wynosi 50,4 °C.

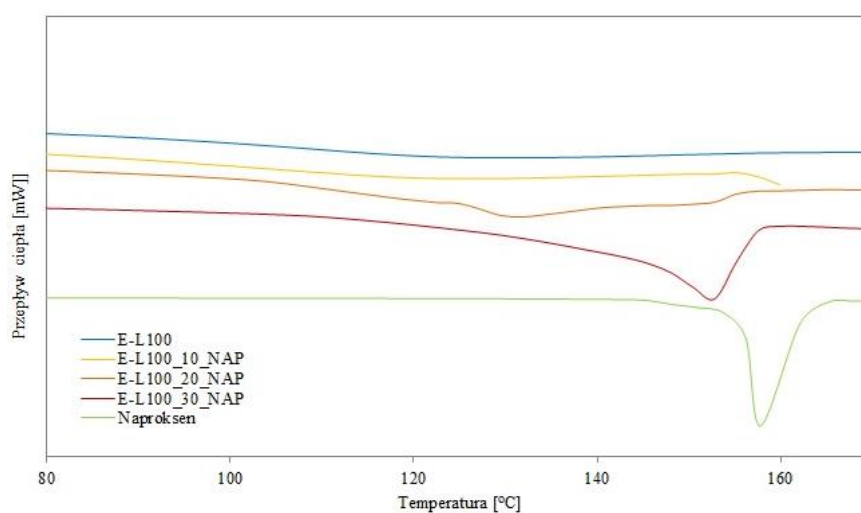


Rys. 5.2.38. Zależność temperatury topnienia Compritol 888ATO od stężenia ibuprofenu w układach E-L100/IBU/COM.

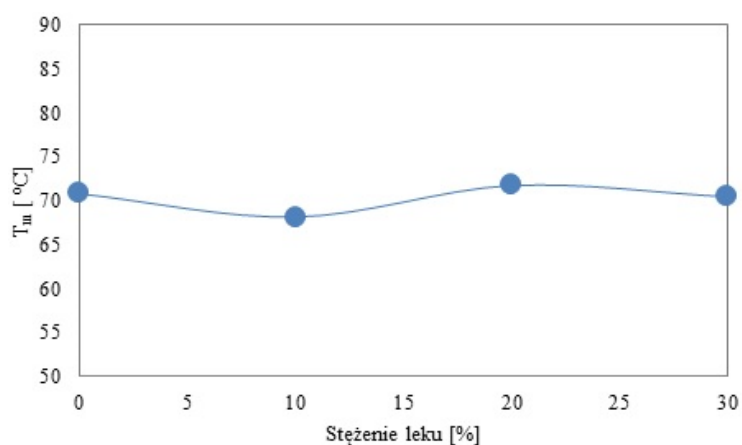
Jak wspomniano wyżej, spadek wartości T_m COM może oznaczać mniejszą zawartość fazy krystalicznej tego związku w układzie, co może wskazywać, że ibuprofen wpływa na zwiększenie kompatybilności pomiędzy plastyfikatorem i nośnikiem polimerowym.

Naproksen rozpuszcza się w badanej matrycy w ilości do 10% mas., a następnie występuje w fazie krystalicznej, której temperatura topnienia T_m nakłada się z temperaturą

zeszlenia T_g polimeru, co uniemożliwia wyznaczenie temperatury zeszczenia otrzymanych mieszanin (rys. 5.2.39 a). Temperatura topnienia API przesuwa się w kierunku niższych wartości temperatury. Dodatkowo w układach trójskładnikowych pojawia się pik topnienia od plastyfikatora, którego temperatura zmienia się nieznacznie ze zmianą stężenia API w układzie (rys. 5.2.39 b). Wystąpienie szerokiego pik topnienia wraz z obniżeniem temperatury topnienia dla czystego związku – NAP może wskazywać na zanieczyszczenia w powstałych kryształach API, co może powodować, iż powstałe kryształy są drobne, z zaburzeniami struktury, lub że występują inne formy krystaliczne. W przypadku polimeru E-L100 piki pochodzące od leku są najbardziej wyraźne i ostre w porównaniu z pozostałymi badanymi polimerami, co potwierdza, iż API najgorzej rozpuszcza się właśnie w tym polimerze (E-L100).



(a)

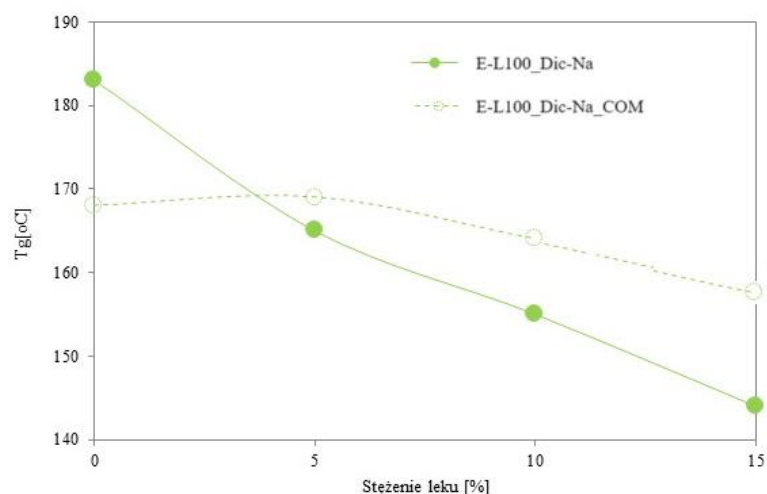


(b)

Rys. 5.2.39. (a) Termogramy DSC układu dwuskładnikowego E-L100/NAP. (b) zależność temperatury topnienia COM w układach trójskładnikowych E-L100/NAP/COM w zależności od stężenia NAP w układzie.

Natomiast diklofenak sodu wywiera, podobnie jak IBU, plastyfikujący wpływ na polimer E-L100, tym silniejszy im większe jest stężenie Dic-Na w układzie (rys. 5.2.40).

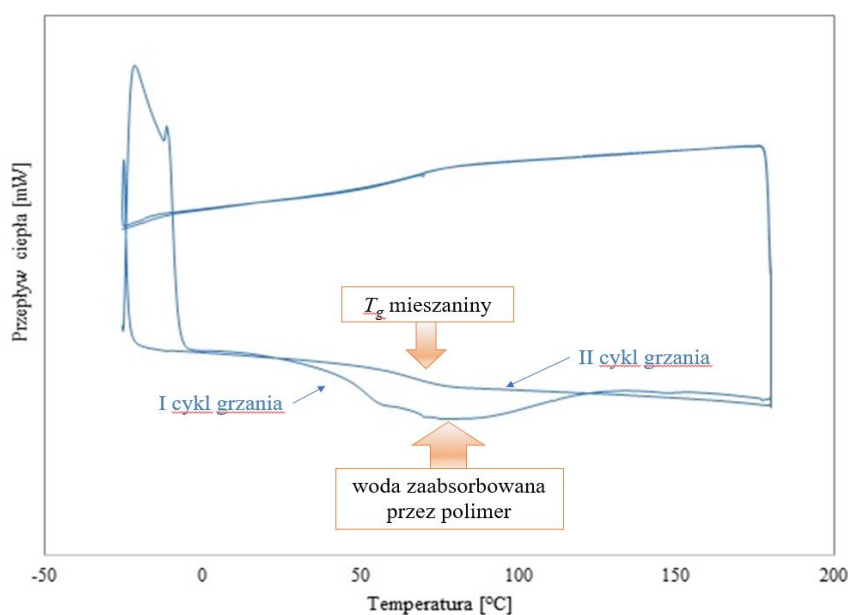
Również COM powoduje spadek T_g polimeru, jednak gdy wprowadzimy dodatkowo API do układu E-L100/COM efekt plastyfikujący się nie zwiększa, co wskazuje że COM znosi plastyfikujący efekt Dic-Na.



Rys. 5.2.40. Zależność temperatury zeszklenia E-L100 od stężenia API w układach E-L100/Dic-Na oraz E-L100/Dic-Na/COM.

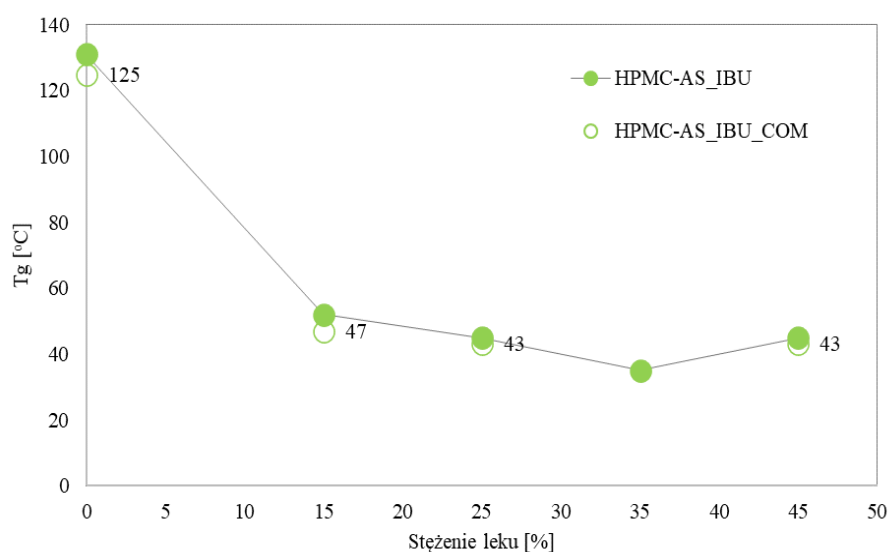
Układy HPMC-AS/ibuprofen

W przypadku badania mieszanin zawierających jako nośnik polimerowy HPMC-AS na termogramach DSC zawierających 0%, 15% oraz 25% mas. IBU podczas pierwszego grzania można zaobserwować szerokie pasmo (w zakresie ok. 25 – 125°C) związane z obecnością wody w układzie. Jego występowanie jednoznacznie wskazuje na konieczność suszenia polimeru przed procesem przetwórstwa. Przykładowy termogram DSC otrzymany dla układu zawierającego 15% mas. IBU pokazano na rysunku 5.2.41.

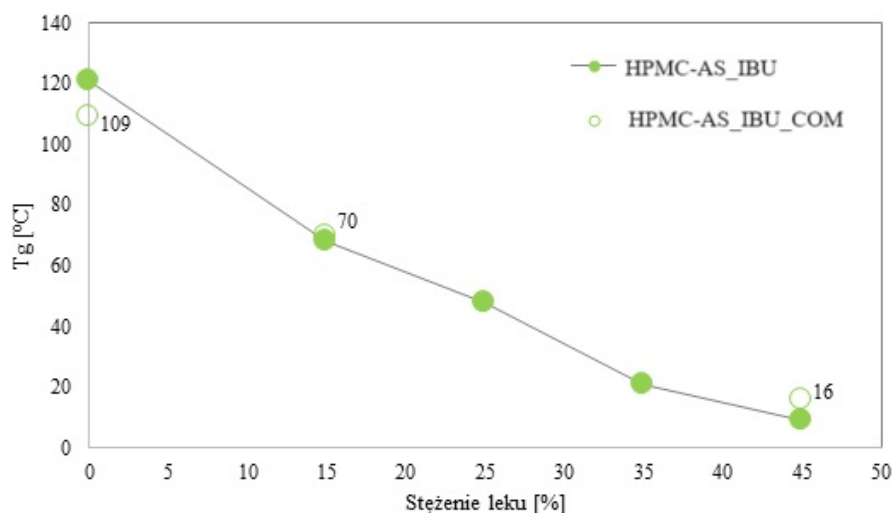


Rys. 5.2.41. Termogram DSC układu HPMC-AS/IBU dla próbki zawierającej 15% mas. ibuprofenu.

Dodatkowo, dla próbek zawierających 35% mas. i 45% mas. IBU zaobserwowano pik topnienia pochodzący od IBU. Dowodzi to, że API nie rozpuścił się całkowicie w matrycy polimerowej HPMC-AS. Pik topnienia pojawia się w temperaturze ok. 76°C, co jest zgodne z przeprowadzonymi badaniami (rys. 5.1.15), jak i danymi literaturowymi, według których temperatura topnienia ibuprofenu wynosi od 75 do 77°C [47, 93, 163]. Brak obecności pików topnienia ibuprofenu w drugim przebiegu oznacza, że lek rozpuścił się całkowicie podczas pierwszego cyklu grzania, co powoduje zwiększenie jego stężenia w matrycy polimerowej i ma wpływ na dalsze obniżenie T_g . Dlatego w przypadku tego układu wyznaczono T_g zarówno z I jak i II cyklu grzania (rys. 5.2.42).



(a)

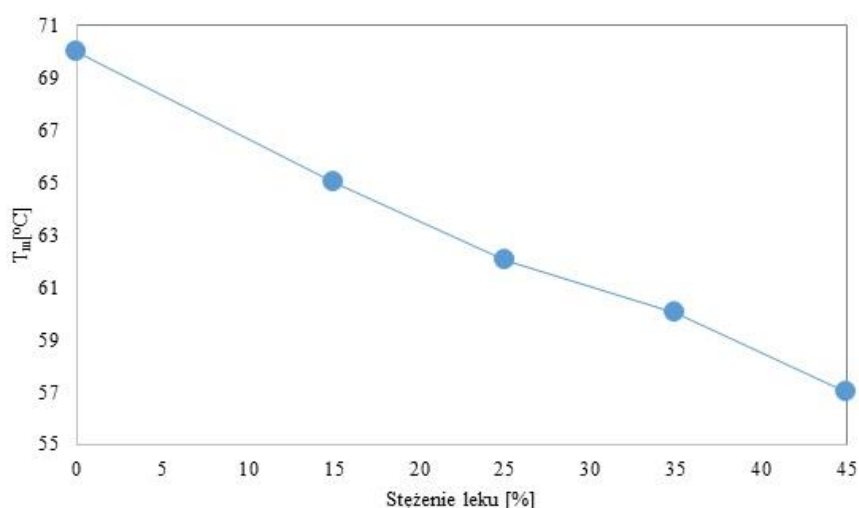


(b)

*Nie można było wyznaczyć T_g dla układów HPMC-AS/API/COM zawierających 35% w przypadku I cyklu grzania oraz 25 i 35% mas. API w przypadku II cyklu grzania – odczytane wyniki pozostałych dodatkowo z etykieta liczbowa.

Rys. 5.2.42. Zależność temperatury zeszklenia HPMC-AS wyznaczonej dla układu dwuskładnikowego HPMC-AS/IBU oraz układu trójskładnikowego HPMC-AS/IBU/COM od stężenia IBU w układach (a) dla I cyklu grzania oraz (b) dla II cyklu grzania.

Dla nośnika polimerowego uprzednio niewygrzewanego (I cykl grzania) T_g maleje wraz ze wzrostem stężenia API w zakresie do 35% mas. IBU osiągając odpowiednio wartości $T_g = 131^\circ\text{C}$ dla czystego polimeru oraz $T_g = 35^\circ\text{C}$ dla układu zawierającego 35% mas. IBU. Jednakże spadek ten zostaje zahamowany przy dalszym wzroście stężenia API, a od jego zawartości 45% mas. T_g matrycy zaczyna rosnąć. Związane jest to z obecnością nierozpuszczonego ibuprofenu w nośniku polimerowym (jego pik topnienia pojawia się już przy zawartości 30% mas. IBU). Nierozpuszczone kryształy API mogą działać jak napełniacz zmniejszając ruchliwość łańcuchów polimeru i w ten sposób wpływać na wzrost T_g . Wzrost ten jest niewielki i T_g układu zawierającego 45% mas. IBU jest identyczne jak T_g układu zawierającego 25% mas. IBU. Natomiast, T_g wyznaczone z termogramów z II cyklu grzania maleje wraz ze wzrostem stężenia ibuprofenu w całym zakresie stężeń, zmniejszając się z 121°C do 9°C . Jak wspomniano wyżej, podczas ogrzewania IBU topi się i rozpuszcza w matrycy polimerowej, stąd całkowicie rozpuszczony API wywiera wyłącznie działanie plastyfikujące. Podobnie jak w poprzednich badanych układach COM nie ulega całkowitemu rozpuszczeniu w układzie nośnik polimerowy/API i w obu cyklach grzania pojawia się pik topnienia charakterystyczny dla tego plastyfikatora [164]. T_m maleje ze wzrostem zawartości API w układzie (rys. 5.2.42, II cykl grzania). Obniżenie T_m związku wynika z pojawienia się zanieczyszczeń, co może wskazywać że kryształy stopionego i wykrystalizowanego ponownie Compritol 888ATO w układzie nośnik polimerowy/API były zanieczyszczone, a co za tym idzie posiadały bardziej zakłóconą strukturę, co wpływa na oddziaływania międzycząsteczkowe w różnych obszarach ciała stałego.

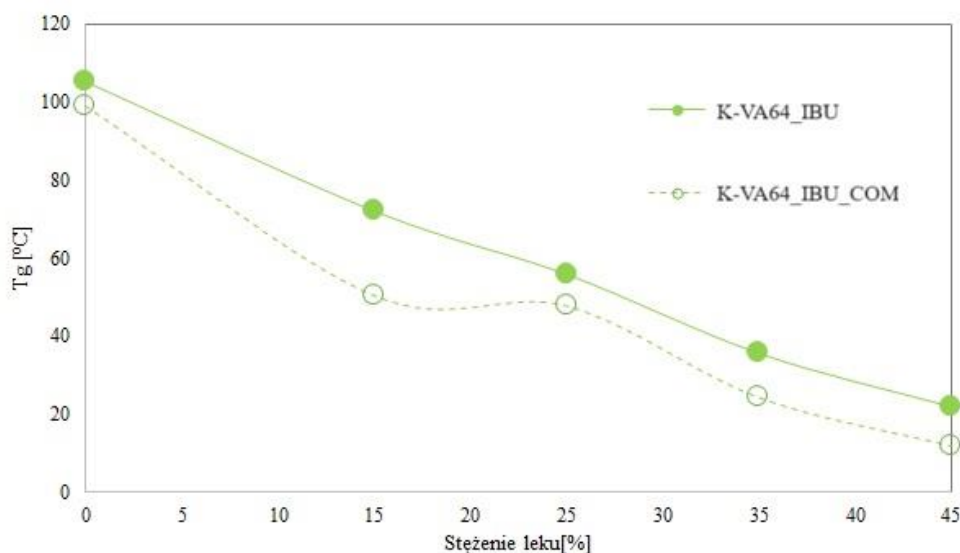


Rys. 5.2.43. Zależność temperatury topnienia Compritol 888ATO (wyznaczonej z II cyklu grzania) od zawartości API w układzie HPMC-AS/IBU/COM.

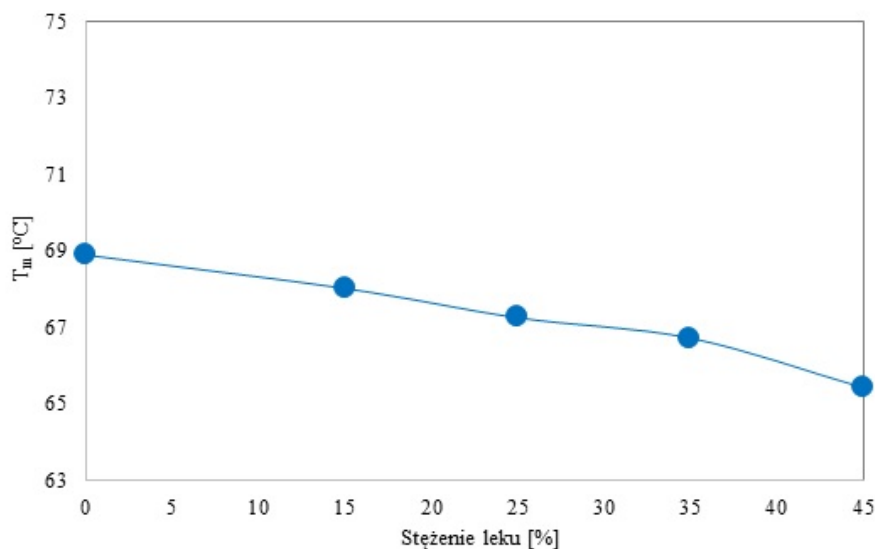
Podobnie jak w układach bez dodatku plastyfikatora na termogramach z I cyklu grzania obecny jest pik topnienia ibuprofenu dla układów zawierających 25 - 45% mas. IBU. Dla II drugiego cyklu grzania pik topnienia API pojawia się już tylko w układzie zawierającym 45% mas. IBU. Wystąpienie pików topnienia ibuprofenu oznacza, iż API nie rozpuścił się całkowicie w polimerze podczas przygotowywania mieszanin. Częściowo rozpuszczony Compritol 888ATO powoduje niewielkie obniżenie T_g mieszaniny i T_g układów polimer/API jest minimalnie niższe niż T_g układów polimer/API/plastyfikator (rys. 5.2.42). Zatem dodany plastyfikator nie wpływa znacznie na obniżenie temperatury zeszklenia matrycy. Dominujący wpływ na plastyfikację układu wywiera IBU.

Układy Kollidon VA64/ibuprofen

Podobnie jak w poprzednich przypadkach, dodatek ibuprofenu do polimeru Kollidon VA64 powoduje spadek T_g , tym większy im większe jest stężenie IBU w mieszaninie, a dodatek Compritol 888ATO przyczynia się do dodatkowej niewielkiej plastyfikacji układu (Rys. 5.2.44), tj. obniżenia T_g polimeru o kilka stopni Celsjusza. Wynika z tego, że IBU działa na K-VA64 silnie plastyfikująco. Dodatkowo COM występuje w fazie krystalicznej, której T_m nieznacznie maleje ze wzrostem API w układzie badanym (rys. 5.2.45).



Rys. 5.2.44. Zależność temperatury zeszklenia K-VA64 od stężenia ibuprofenu w układach K-VA64/IBU oraz K-VA64/IBU/COM.



Rys. 5.2.45. Zależność temperatury topnienia T_m plastyfikatora w funkcji stężenia substancji aktywnej w układzie K-VA64/IBU/COM.

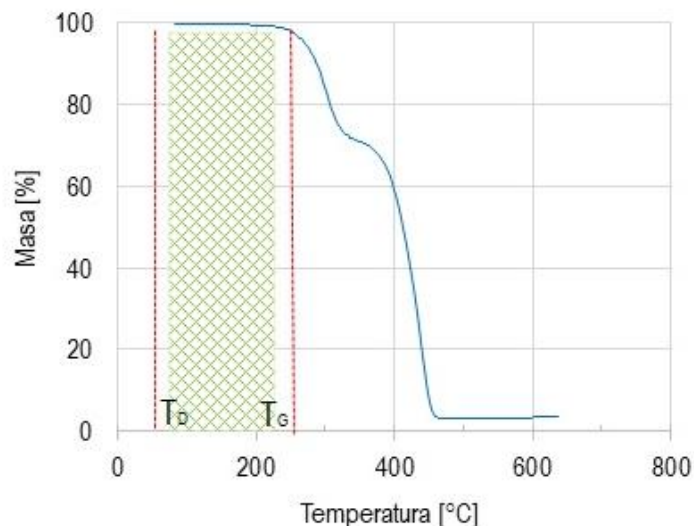
2.1.4. Wyznaczenie zakresu temperatury przetwórstwa

Metoda różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) oraz analiza termogravimetryczna (TGA) posłużyły określeniu tzw. okna przetwórczego (z ang. *processing window*, ΔT_P), czyli zakresu temperatury, w którym można przetwarzać materiał lub wykonywać badania reologiczne przy zminimalizowanym ryzyku wystąpienia efektów degradacyjnych wynikających z rozkładu termicznego polimeru czy API. Zakres temperatury definiowany na podstawie T_g oraz temperatury degradacji (T_d) jest wskaźnikiem zakresu wytłaczania co wykazał Kolter i współpracownicy [223].

Wszystkie zastosowane nośniki polimerowe występują w formie amorficznej i w badanym zakresie temperatury (od -30 do 220°C) wykazują obecność przejścia szklistego, tj. przemiany fazowej II rodzaju, ze stanu wysokoelastycznego do szklistego. Temperaturę przejścia szklistego (T_g) można oznaczyć na podstawie punktu przegięcia krzywej DSC, gdyż zjawisko to wiąże się ze zmianą ciepła właściwego badanego materiału [176]. Ta temperatura może być brana pod uwagę jako dolna graniczna temperatura procesu HME, przy czym proces prowadzi się zwykle w temperaturze wyższej o 10°C – 20°C od temperatury zeszklenia, aby zapewnić odpowiedni przepływ materiału w ekstruderze [224].

Temperaturę 5% ubytku masy ($T_{5\%}$) polimeru oznaczoną metodą TGA zastosowano jako kryterium doboru górnej granicznej temperatury przetwórstwa rozpatrywanych materiałów. Wyznaczono zatem odpowiednio dolną granicę (T_D) okna przetwórczego, którą oszacowano jako wartość $T_g+20^\circ\text{C}$ oraz górną granicę (T_G), która odpowiada wartości $T_{5\%}-20^\circ\text{C}$. Wszystkie charakterystyczne wartości temperatury zastosowanych do badań

materiałów, oznaczone przy użyciu metod analizy termicznej DSC i TGA, zestawiono w tabeli 5.2.1. Graficzne przedstawienie procedury wyznaczania zakresu temperatury przetworstwa zaprezentowano na rysunku 5.2.46, na przykładzie E-EPO.



Rys.5.2.46. Krzywa rozkładu termicznego nośnika polimerowego Eudragit EPO z zaznaczonym na zielono zakresem temperaturowym odpowiadającym oknu przetwórczemu.

Tabela 5.2.1. Temperaty charakterystyczne: T_g – temperatura zeszklenia, $T_{5\%}$ – temperatura 5% ubytku masy, T_D – dolna granica okna przetwórczego, T_G – górna granica okna przetwórczego oraz ΔT_P – zakres temperaturowy okna przetwórczego.

Substancja badana	T_g [°C]	$T_{5\%}$ [°C]	T_D [°C]	T_G [°C]	ΔT_P [°C]
Eudragit EPO	45	271	65	251	186
Eudragit RLPO	60	217	80	197	117
Eudragit RSPO	62	285	82	265	183
Eudragit L-100	183	197*	183	197	14
Kollidon VA64	105	286	125	266	141
HPMC-AS	131	186	151	166	15
Compritrol 888ATO	73**	275	93	255	162

*Dla Eudragit L-100 pierwszy etap degradacji termicznej określony na podstawie pierwszej pochodnej krzywej TG rozpoczyna się tuż po osiągnięciu T_g , dlatego też okno przetwórcze wyznaczone na podstawie temperatury odczytanej dla $T_{5\%}$ bez korekcji.

**Compritrol 888ATO nie posiada T_g tylko temperaturę topnienia i dla niej wyznaczono dolną granicę degradacji $T_m+20^\circ\text{C}$.

Na podstawie analizy termicznej, tj. badań prowadzonych metodą DSC i TGA, wyznaczono temperaturę zeszklenia, topnienia, jak i początku degradacji polimerów oraz plastyfikatora, co pozwoliło określić zakres temperatury przetwarzania badanych mieszanin metodą HME (tabela 5.2.1). W przypadku Eudragit EPO wyznaczono średni zakres temperatury przetwarzania obejmujący 186°C (z dolną granicą temperatury 65°C), podobnie w przypadku Eudragit RSPO, zakres ten obejmuje 183°C (z nieco wyższą dolną granicą temperatury 82°C), natomiast w przypadku Eudragit RLPO (analogiczną T_D jak E-RSPO),

zakres ten jest nieco węższy i obejmuje 117°C. Również szeroki zakres temperatury, tj. ok. 141°C wyznaczono dla polimeru Kollidon VA64, z wyjątkiem tego, że zaczyna się on przy wyższej wartości temperatury, tj. 125°C. Okna przetwórcze dla Eudragit L100 oraz HPMC-AS wykazały wąski zakres ΔT_P ok. 15°C, odpowiednio 183 – 193°C oraz 151 – 166°C. Stanowi to przesłankę, będącą podstawą do wykluczenia tych materiałów jako nośników polimerowych w opracowywanych mieszaninach. W procesie HME jednym z najistotniejszych zagadnień jest odpowiedni dobór temperatury przetwarzania materiałów. Związane jest to m.in. z koniecznością stosowania możliwie niskich wartości temperatury przetwarzania, ze względu na niestabilność termodynamiczną API, których temperatura degradacji termicznej jest zbliżona do temperatury topnienia [225]. Dodatkowo w trakcie procesu HME, ze względu na występowanie efektu samonagrzewania się przetwarzanych materiałów w wyniku tarcia, bezwładności układu regulacji temperatury oraz niewielkiej przewodności cieplnej samego materiału, zwiększony zakres dopuszczalnych wartości temperatury przetwarzania, pozwala na wytworzenie produktu końcowego przy zmniejszonym ryzyku wystąpienia zjawiska degradacji procesowej. Oznaczone metodami analizy termicznej zakresy ΔT_P badanych nośników polimerowych, stanowią również informacje wejściowe umożliwiające dobór odpowiednich warunków do realizacji pomiarów reologicznych.

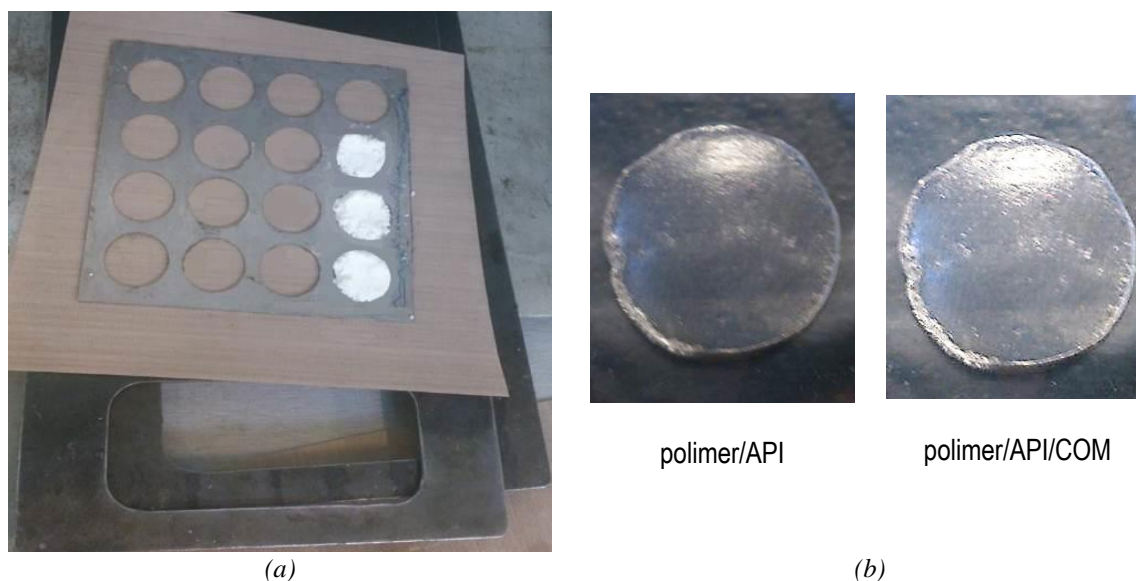
2.2. Metoda prasowania płytowego

Metoda odparowania rozpuszczalnika pozwoliła na wstępne wytypowanie układów mieszalnych, które mogą się charakteryzować lepszymi właściwościami, tj. lepszą rozpuszczalnością trudno rozpuszczalnych w wodzie API. Mogą one zatem prowadzić do otrzymania amorficznych stałych dyspersji. Stąd w kolejnym etapie prac wybrane układy, na podstawie przesiewowych badań metodą OR, poddano prasowaniu płytowemu, podczas którego wykorzystuje się działanie wysokiej temperatury oraz ciśnienia. Takie parametry w większym stopniu mogą odzwierciedlać proces ekstruzji na gorąco, HME (z pominięciem działania sił ścinających), a tym samym zmniejszyć ryzyko powiększenia skali.

W procesie prasowania płytowego przygotowano folie w kształcie dysków z układów dwuskładnikowych polimer/API oraz trójskładnikowych polimer/API/plastyfikator, aby ocenić wpływ temperatury i ciśnienia na właściwości badanych mieszanin. Zbadano zarówno właściwości termiczne (DSC, TGA), jak i reologiczne przygotowanych materiałów. Proces prasowania prowadzono w temperaturze 130°C, pod ciśnieniem 50 barów przez czas 4 min. Parametry procesu dobrano na podstawie danych literaturowych [216], jak i wstępnie

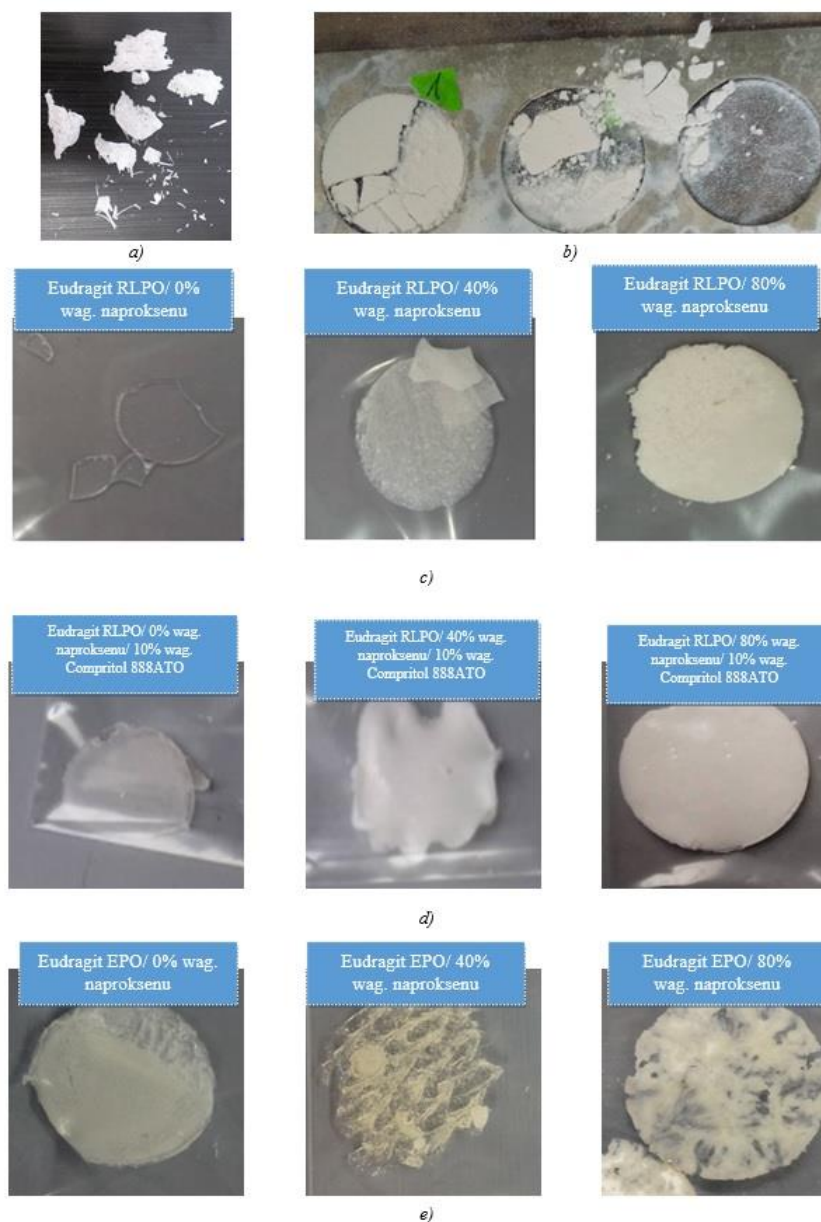
przeprowadzonych testów. Na rysunku 5.2.47 *a* oraz *b* przedstawiono mieszaniny fizyczne polimer/API oraz polimer/API/COM umieszczone w otworach formy metalowej o wymiarach: \varnothing 25 mm i grubości 2.0 mm, przygotowane do prasowania.

W wyniku przeprowadzonego procesu prasowania płytowego mieszanin zawierających jako nośnik polimerowy Eudragit EPO, Eudragit RLPO lub Eudragit RSPO otrzymano folie zarówno homogeniczne – przezroczyste (rys. 5.2.47 *b*) jak i z separacją faz – opalizujące, białe (rys. 5.2.48). W przypadku układów niejednorodnych doszło do otrzymania folii, dlatego polimery te wybrano jako nośniki polimerowe do dalszych badań.



Rys. 5.2.47. (a) Kompozycja polimer/API przygotowana do procesu prasowania płytowego, (b) folie otrzymane w wyniku prasowania układów dwuskładnikowych i trójskładnikowych.

Natomiast w przypadku anionowego Eudragit L100 nie otrzymano folii po procesie prasowania, i próbki ulegały rozpadowi po procesie (rys. 5.2.48 *a* oraz rys. 5.2.48 *b*), to uniemożliwiało dalsze zbadanie tych układów. Podjęto próbę zmiany warunków procesowych dla tego nośnika polimerowego, tj. temperatury, ciśnienia, czasu trwania cyklu, ale nie uzyskano produktów o pożądanym właściwościach. Z tego powodu Eudragit L100 wykluczono z dalszych badań. Eudragit L100 nie jest z reguły stosowany w metodzie HME, ze względu na wysoką temperaturę zeszklenia polimeru ($T_g^{E-L100} = 183^{\circ}\text{C}$), ponieważ stosowanie wysokiej temperatury przetwórstwa i jednocześnie działanie sił ścinających podczas procesu może doprowadzić do degradacji składników mieszaniny. Dlatego dąży się do uzyskania jak najniższych wartości temperatury przetwórstwa. Badania przeprowadzone metodą OR wykazały, że stosowane API wywierają efekt plastyfikujący na ten nośnik polimerowy (rys. 5.2.37 - rys. 5.2.40) obniżając temperaturę zeszklenia polimeru o kilkadziesiąt stopni Celsjusza. Dlatego podjęto próbę otrzymania folii metodą prasowania płytowego również z wykorzystaniem tego nośnika polimerowego – jednak bez powodzenia.

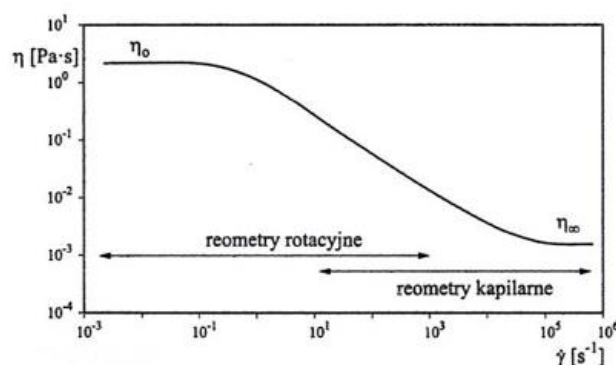


Rys. 5.2.48. Folie otrzymane w wyniku prasowania płytowego mieszanin (a) E-L100/API, (b) E-L100/API/COM, c) E-RLPO/NAP, d) E-RLPO/NAP/COM, e) E-EPO/NAP.

2.3. Pomiary reologiczne

Reologia pozwala przewidzieć zachowanie się materiału podczas przepływu w procesie przetwórczym, zrozumieć oddziaływania pomiędzy składnikami mieszaniny, jak również wyznaczyć stabilność termiczną. Pomiary reologiczne płynów nienewtonowskich powinny być wykonywane w zakresie szybkości ścinania ($\dot{\gamma}$) tożsamym z warunkami panującymi w docelowym procesie technologicznym. W przypadku wytłaczania polimerów termoplastycznych, przepływ materiału może być realizowany w zakresie szybkości ścinania od 10^0 do 10^3 s^{-1} . Wartości te, pomimo odmiennej geometrii przepływu, obejmują w swym zakresie możliwości pomiarów reologicznych realizowanych dla małych wartości $\dot{\gamma}$ przy

użyciu reometrów rotacyjnych, a także wartości w wyższym zakresie $\dot{\gamma}$ badane dzięki zastosowaniu reometrów kapilarnych (rys. 5.2.49). Reometria kapilarna naśladuje przepływ polimeru przez dyszę wylączarki, ponieważ stopiony polimer jest przetłaczany przy znanym natężeniu przepływu objętościowego przez dyszę kapilarną o ustalonej geometrii. Metodą tą mierzy się przepływ w rzeczywistych warunkach procesu, a zatem zapewnia ona dobre wskazanie, jak materiał zachowa się w procesie [226] W ramach pracy wykonano pomiary na reometrze kapilarnym dla wybranych mieszanin oraz na reometrze rotacyjnym w trybie rotacyjnym oraz oscylacyjnym dla wszystkich badanych mieszanin.



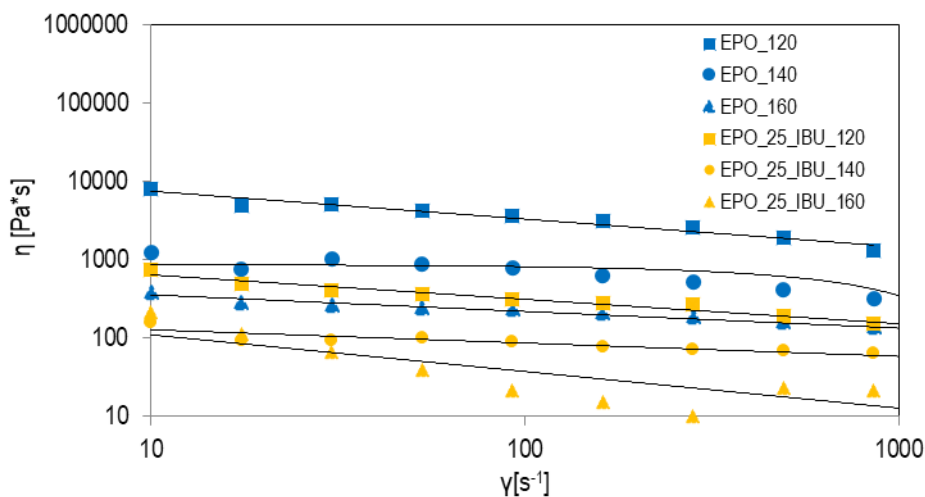
Rys. 5.2.49. Zakresy pomiarowe dla reometrów rotacyjnych i kapilarnych [61].

Pomiary takie mogą dostarczyć wielu informacji pozwalających lepiej zrozumieć dynamikę przemiany mieszaniny proszków w stop z zawieszonymi cząstkami API, czy plastyfikatora oraz ich rozpuszczania się w nośniku polimerowym.

2.3.1. Reometr kapilarny

Zastosowanie reometrii kapilarnej, jak wspomniano wyżej, spośród wszystkich stosowanych metod pomiarów reologicznych pozwala na odwzorowanie warunków najbardziej zbliżonych do procesów przetwórstwa (wylączania, wtryskiwania) [225,226]. Biorąc pod uwagę wyznaczony zakres temperaturowy okna przetwórczego ΔT_P dla nośnika polimerowego E-EPO wybrano trzy temperatury, tj. 120, 140 oraz 160°C, w których przeprowadzono pomiary z użyciem reometru kapilarnego. Następnie przeprowadzono pomiary w analogicznych warunkach dla mieszanin z substancją aktywną farmaceutycznie IBU w ilości 25% mas. W kolejnym etapie badano wpływ dodatku plastyfikatora COM w ilości 5, 10, 15% mas. na właściwości reologiczne polimeru, by ostatecznie zbadać wpływ zarówno plastyfikatora jak i substancji aktywnej na reologię polimeru w układzie trójskładnikowym E-EPO/IBU/COM.

Na rysunku 5.2.50 przedstawiono przebieg krzywych lepkości w skali podwójnie logarytmicznej dla polimeru E-EPO oraz mieszanin E-EPO/IBU (25% mas. API) w zastosowanej temperaturze pomiaru.



Rys. 5.2.50. Lepkość η w funkcji szybkości ścinania γ dla polimeru E-EPO oraz mieszanin E-EPO/25% mas. IBU w temperaturze pomiaru pomiaru: 120, 140, 160°C.

Wraz ze wzrostem szybkości ścinania obserwuje się spadek lepkości polimeru i mieszanin polimer/API, a zatem są to materiały rozrzedzane ścinaniem. Takie zachowanie polimerów jest typowe dla polimerów termoplastycznych, co pozwala wytłoczyć – precyzyjnie stopiony materiał przez dyszę ekstrudera. Ze wzrostem szybkości ścinania dochodzi do rozciągania splątanych łańcuchów polimeru do stanu zorientowanego i ich rozdzielania, co zmniejsza odporność materiału na płynięcie. Ze wzrostem temperatury prowadzenia procesu lepkość badanych materiałów (polimer, polimer/API) maleje. Spadek lepkości polimeru powoduje również dodatek API – ibuprofenu, który wywiera zatem efekt plastyfikujący na polimer (co zostało również potwierdzone badaniami metodą DSC, rys. 5.2.32). Lepkość polimeru przy małej szybkości ścinania 10 s^{-1} w temperaturze 120°C wynosi ok. $20\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, podczas gdy lepkość mieszaniny zawierającej 25% mas. IBU wynosi poniżej $1\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

Wyznaczono wartości wykładnika płynięcia n z równania (2.5.2) opisującego prawo potęgowe Ostwalda – de Waelea, które przedstawiono w tabeli 5.2.2. Wartość tego parametru pozwala określić rodzaj płynu, tj. dla $n=1$ jako płyn newtonowski, dla $n<1$ jako płyn nienewtonowski rozrzedzany ścinaniem oraz dla $n>1$ jako płyn nienewtonowski zagęszczany ścinaniem [56]. Wraz ze wzrostem temperatury pomiaru wykładnik płynięcia n dla polimeru maleje (od 0,356 do 0,213), co można wiązać ze wzrostem udziału właściwości lepkich badanego materiału. Ponadto w tabeli 5.2.2 zestawiono współczynnik konsystencji m oraz współczynnik korelacji danych pomiarowych z dopasowanym modelem R^2 . Dodatek IBU

spowodował spadek wartości parametru n jak i m , wykazując w przypadku mieszanin E-EPO/IBU, podobnie jak w przypadku czystego polimeru istotny, korzystny wpływ temperatury przetwarzania na właściwości reologiczne – płynięcie materiału. Odnosząc się do pracy C. R. Santi i innych [227], opisujących wpływ dodatku środka poślizgowego do kompozytów polimerowo-drzewnych, można wnioskować, że jednoczesne obniżenie wartości obydwóch parametrów opisujących krzywą lepkości może być spowodowane nie tylko zmianą warunków przyściennych na granicy faz stopiony polimer/węglík wolframu (materiał dyszy), ale również zmianami właściwości reologicznych wynikających ze zdyspergowania środka aktywnego IBU w całej objętości nośnika polimerowego. Dodatek 10% mas. plastyfikatora COM do mieszaniny E-EPO/IBU spowodował dalsze zmniejszenie wartości wykładnika płynięcia n (temperatura pomiaru 120°C), jak i współczynnika konsystencji m .

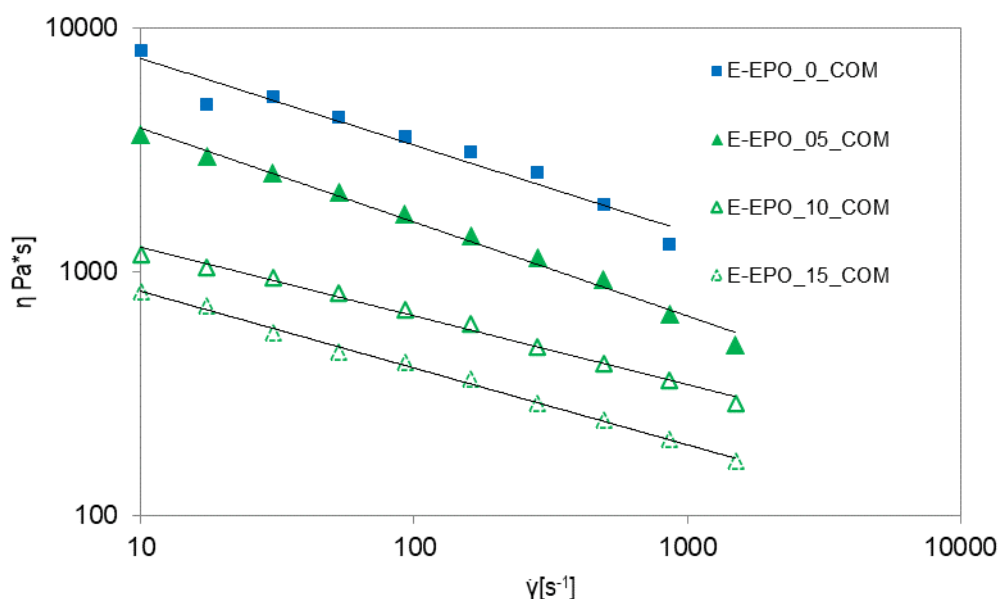
Tabela 5.2.2. Wartości parametrów prawa potęgowego Ostwalda – de Waelea (n_r – wykładnik płynięcia, m – współczynnik konsystencji) dla polimeru E-EPO oraz mieszanin E-EPO/IBU i E-EPO/IBU/COM.

Materiał badany	T, [°C]	m , [Pa*s ⁿ]	n_r , [-]	R^2 , [-]
E-EPO	120	17031	0,356	0,9301
E-EPO	140	2461	0,289	0,8353
E-EPO	160	582	0,213	0,9497
E-EPO_25_IBU	120	1316	0,312	0,9397
E-EPO_25_IBU	140	188	0,170	0,7987
E-EPO_25_IBU	160	322	0,467	0,8539
E-EPO_25_IBU_10_COM	120	199	0,167	0,5332
E-EPO_25_IBU_10_COM	140	171	0,609	0,8491

W celu uzupełnienia danych dotyczących wpływu dodatku plastyfikatora na zmiany właściwości reologicznych E-EPO przeprowadzono pomiary w temperaturze 120°C, dla mieszanin E-EPO/COM zawierających 5, 10 i 15% mas. COM. Wyniki przedstawiono w postaci krzywych zależności lepkości pozornej od nieskorygowanej szybkości ścinania (rys. 5.2.51) oraz wyznaczonych parametrów modelu potęgowego Ostwalda – de Waelea (n_r , m , R^2) przedstawionych w tabeli 5.2.3.

Na podstawie uzyskanych wyników można jednoznacznie stwierdzić korzystny wpływ wprowadzenia plastyfikatora do nośnika polimerowego. Wraz ze zwiększającym się jego udziałem odnotowano stopniowe obniżanie się lepkości pozornej w całym rozpatrywanym zakresie szybkości ścinania. Należy podkreślić, że nie wykazano istotnych zmian wartości wykładnika płynięcia polimeru E-EPO spowodowanego wprowadzeniem COM, co świadczy o braku zmian w charakterze zachowania się płynu w trakcie przepływu przez dyszę kapilarną. Odnotowano natomiast znaczące zmniejszenie się wartości współczynnika konsystencji m , co można interpretować jako korzystny efekt oddziaływania plastyfikatora z

polimerem, który potwierdza celowość jego zastosowania. Wzrost temperatury pomiaru powoduje dostarczenie cząsteczkom polimeru większej energii, dzięki czemu mają one większą ruchliwość i stop polimeru może swobodniej przepływać.



Rys. 5.2.51. Zależność lepkości η od szybkości ścinania γ dla polimeru E-EPO oraz mieszanin E-EPO/COM. Liczby na wykresie oznaczają zawartość plastyfikatora w mieszaninie. Temperatura pomiaru: 120°C.

Natomiast zarówno substancja aktywna IBU jak i plastyfikator COM wpływają na zmniejszenie wewnętrznego oporu stopionego polimeru podczas przepływu, dzięki zmniejszeniu tarcia pomiędzy cząsteczkami i zwiększaniu wolnej objętości, tj. zmniejszaniu oddziaływań pomiędzy makrocząsteczkami. Podobne efekty odnotowane zostały przez Maru i in. [228] dla układów celulozowych plastyfikowanych przy użyciu cytrynianu trietylu (TEC) oraz poli(glikolu etylenowego) (PEG). Ponadto zauważalne są znaczące różnice dla wartości osiąganych przy dodaniu 5% oraz 10% mas. dla Compritolu 888ATO, a niewielkie proporcjonalnie przy dodaniu 15% mas. tego składnika. Dlatego zasadne staje się zastosowanie 10% stężenia dla badanych układów ze względu na optymalny efekt jaki jest oczekiwany wobec celowości stosowania plastyfikatorów.

Tabela 5.2.3. Wartości parametrów prawa potęgowego Ostwalda – de Waelea (n – wykładnik płynięcia, m – współczynnik konsystencji) dla polimeru E-EPO i mieszanin E-EPO/COM.

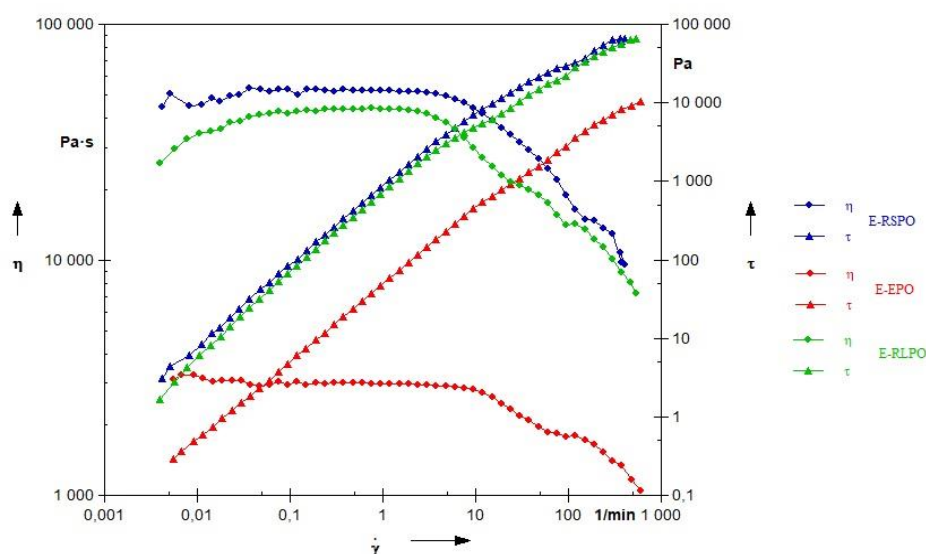
Material badany	T, [°C]	m, [Pa*s ⁿ]	n, [-]	R ² , [-]
E-EPO	120	17031	0,356	0,9301
E-EPO_05_COM	120	9427	0,345	0,9939
E-EPO_10_COM	120	2411	0,282	0,9885
E-EPO_15_COM	120	1718	0,315	0,9953

2.3.2. Reometria rotacyjna

Badania reologiczne przeprowadzono dla wybranych mieszanin, tj. na nośnikach polimerowych E-EPO, E-RLPO i E-RSPO z różnymi substancjami aktywnymi farmaceutycznie: IBU, NAP, Dic-Na oraz KCl również z dodatkiem plastyfikatora. Badaniu nie poddano układów z nośnikiem polimerowym E-L100, ze względu na wyniki badań przesiewowych prowadzonych metodą prasowania płytowego, jak również HPMC-AS ze względu na wyznaczone na podstawie badań DSC i TGA wąskie okno przetwórcze dla tego nośnika polimerowego ($\Delta T_P = 15^\circ\text{C}$), czy Kollidon VA64 ze względu na brak oddziaływań nośnika z substancją aktywną. Badania przeprowadzono na reometrze rotacyjnym, co pozwoliło na przeprowadzenie pomiarów w zakresie szybkości ścinania $10^{-3} - 10^2 \text{ s}^{-1}$. W pierwszym etapie wykonano badania dla polimerów, a następnie dla mieszanin z API i z plastyfikatorem.

Nośniki polimerowe

Na początku reologicznym badaniom rotacyjnym poddano czyste nośniki polimerowe E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, a otrzymane krzywe lepkości i płynięcia dla pomiarów przeprowadzonych w temperaturze 140°C przedstawiono na rysunku 5.2.52.



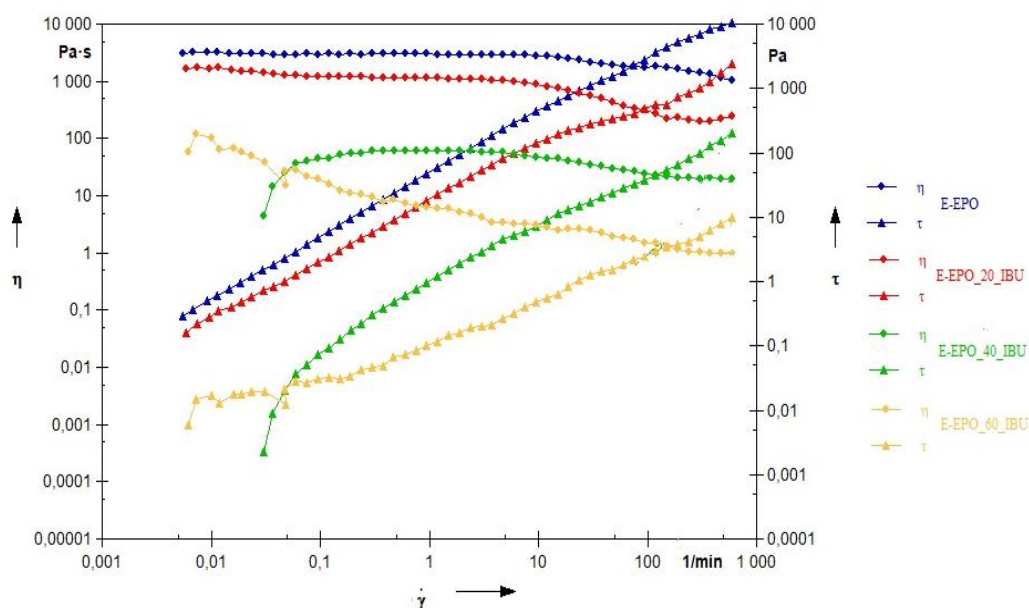
Rys. 5.2.52. Zależność lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ polimerów. Temperatura pomiaru: 140°C .

Na podstawie krzywych lepkości otrzymanych dla polimerów zauważalne jest, że w zakresie małych szybkości ścinania, tj. od $0,001 \text{ s}^{-1}$ do około $0,1 \text{ s}^{-1}$, we wszystkich przypadkach odpowiedź materiału na zadawane ścinanie charakteryzuje się stałą wartością

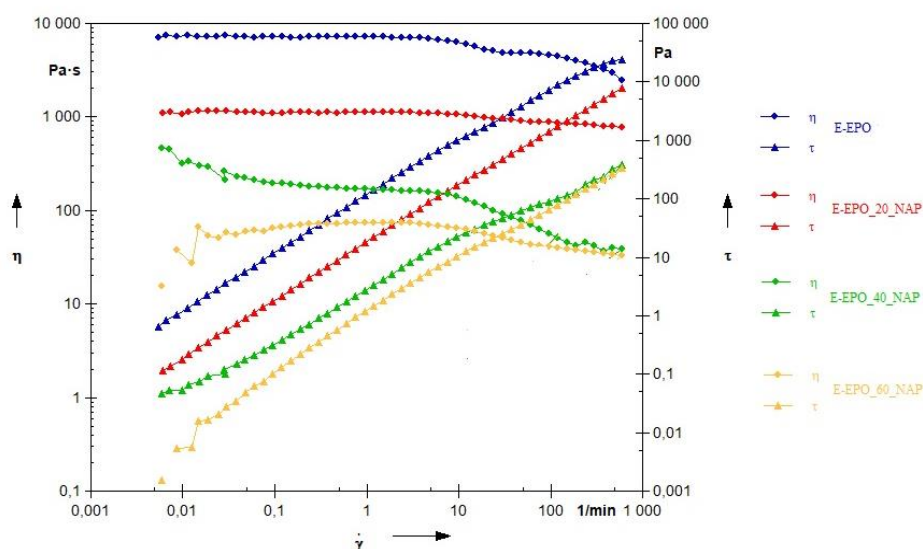
lepkości, co jest charakterystyczne dla płynu newtonowskiego. Jest to obszar lepkości granicznej zwanej lepkością zerową, która dla poszczególnych materiałów wynosi: η_0^{E-EPO} ok. 5 000 Pa·s, η_0^{E-RSPO} ok. 65 000 Pa·s i η_0^{E-RLPO} ok. 100 000 Pa·s. Dla polimerów E-RLPO oraz E-RSPO I plateau newtonowskie kończy się przy mniejszych wartościach ścinania (tj. odpowiednio 0,06 i 0,09 s⁻¹) niż dla matrycy E-EPO (tj. 0,25 s⁻¹). Następnie w zakresie średnich szybkości ścinania (do 10 s⁻¹) badane polimery zachowują się jak płyny nienewtonowskie, których lepkość maleje wraz ze wzrostem szybkości ścinania. Takie zachowanie jest charakterystyczne dla lepkosprężystych materiałów jakimi są polimery. Wszystkie badane polimery, tj. Eudragit EPO, Eudragit RLPO oraz RSPO, zachowują się jak ciecze pseudoplastyczne (Binghama) tzn. posiadają liniową zależność pomiędzy naprężeniem i odkształceniem, z granicą płynięcia w zadanym zakresie szybkości ścinania [229]. W całym zakresie szybkości ścinania odpowiedź materiałów określają stale wzrastające wartości naprężenia. Obserwowane zależności związane są ze splątaniem łańcuchów makrocząsteczek. To przyczynia się do osiągnięcia dużej lepkości przez stopione polimery, jak i silnej zależności lepkości od szybkości ścinania. Splątania te podczas ścinania ulegają rozplątaniu i ponownemu splątaniu, w dynamice, która zależy od szybkości ścinania. Przy małych szybkościach ścinania, poniżej krytycznej szybkości ścinania dla rozpoczęcia ścinania, łańcuchy polimeru mają wystarczająco dużo czasu na rozplątanie i ponowne splątanie, ponieważ istnieje między nimi mała szybkość względna. Dlatego gęstość splątania łańcuchów makrocząsteczek pozostaje stała, co powoduje, że obserwowana jest lepkość Newtona – lepkość graniczna, zerowa. Jednak przy szybkościach powyżej krytycznej szybkości ścinania gęstość splątania zaczyna maleć, ponieważ czas kontaktu między łańcuchami makrocząsteczek jest zbyt krótki, aby doszło do efektywnych oddziaływań. Ze wzrostem szybkości ścinania gęstość tych splątania maleje proporcjonalnie do spadku lepkości. Lepkość stopionych polimerów zależy również od wolnej przestrzeni łańcuchów i jest skorelowana z temperaturą zeszklenia [230].

Układy z Eudragit EPO

Na kolejnych rysunkach 5.2.53 – 5.2.56 przedstawiono wykresy zależności naprężenia i lepkości od szybkości ścinania dla mieszanin E-EPO/IBU, E-EPO/NAP, E-EPO/Dic-Na oraz E-EPO/KCl zawierających 0, 20, 40 lub 60 % mas. API, a także dodatkowo 10% mas. API w przypadku diklofenaku sodu oraz chlorku potasu. Pomiary przeprowadzono w temperaturze 140°C.



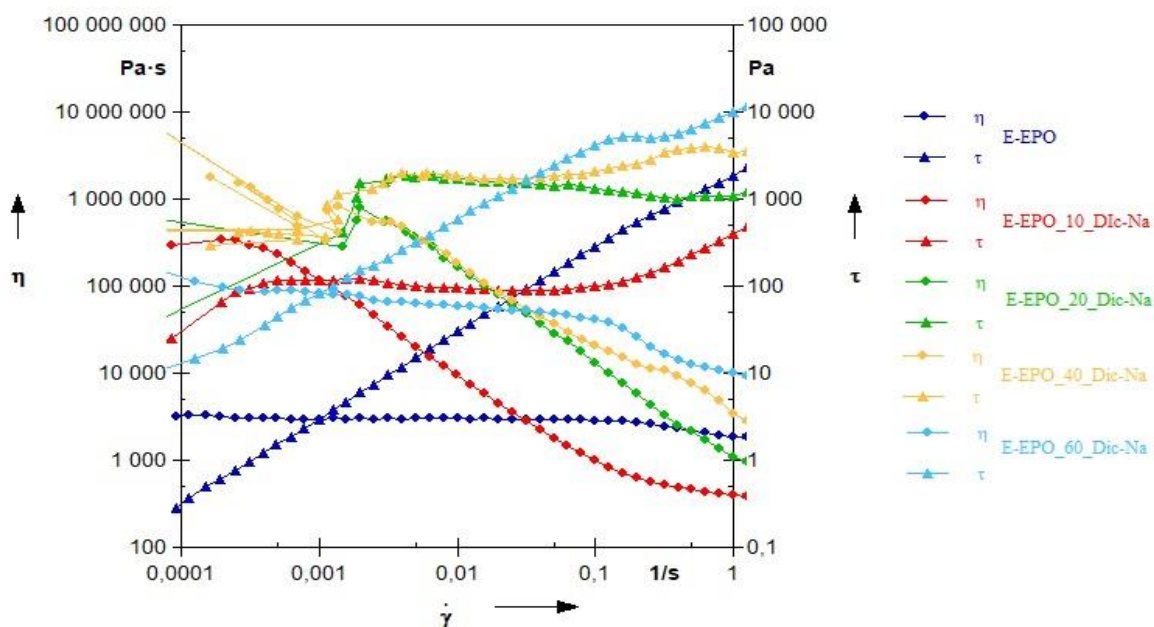
Rys. 5.2.53. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania γ dla mieszanin E-EPO/ibuprofen zawierających 20, 40, 60% mas. IBU. Pomiary prowadzono w temperaturze 140°C.



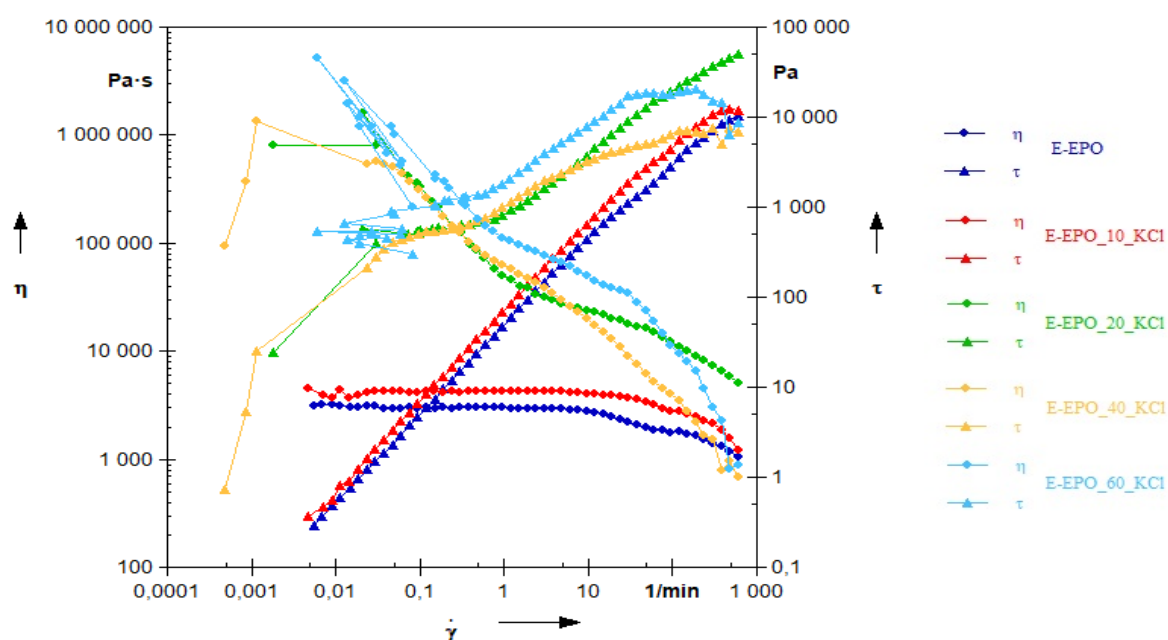
Rys. 5.2.54. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania γ dla mieszanin E-EPO/naprosken zawierających 20, 40, 60% mas. NAP. Pomiary prowadzono w temperaturze 140°C.

Krzywe płynięcia dla wszystkich badanych mieszanin charakteryzują się podobnym przebiegiem, tj. wraz ze wzrostem szybkości ścinania następuje wzrost naprężenia – liniowa zależność pomiędzy naprężeniem i odkształceniem. Dla mieszanin polimeru z IBU (Rys. 5.2.53) oraz NAP (Rys. 5.2.54) wraz ze wzrostem zawartości API w kompozycji obserwuje się spadek wartości naprężeń w stosunku do czystego polimeru podczas procesu ścinania w danym zakresie szybkości ścinania. Ibuprofen charakteryzuje się niską temperaturą topnienia ($T_m^{IBU} = 76^\circ\text{C}$) i pomiar wykonywany powyżej tej temperatury może znacząco zwiększyć jego rozpuszczalność w nośniku polimerowym, co przyczynia się do znacznego efektu

plastyfikacji. Podobne zależności zachowania układu, który jest rozrzedzany pod wpływem ścinania po wprowadzeniu laktozy do nośnika polimerowego zaobserwowali Bahareh Bahramian i współpracownicy [231]. Pod wpływem silnego ścinania łańcuchy molekularne ulegają orientacji i zmniejszą się liczba splątń co powoduje spadek lepkości [229].



Rys. 5.2.55. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-EPO/diklofenak sodu zawierających 10, 20, 40, 60% mas. Dic-Na. Pomiary prowadzono w temperaturze 140°C.

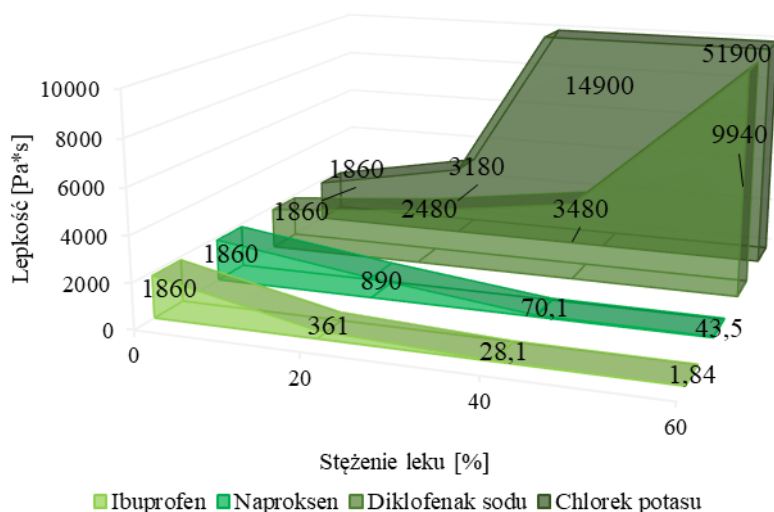


Rys. 5.2.56. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-EPO/chlorek potasu zawierających 10, 20, 40, 60% mas. KCl. Pomiary prowadzono w temperaturze 140°C.

Natomiast mieszaniny zawierające Dic-Na (Rys. 5.2.55) lub KCl (Rys. 5.2.56) wykazują odwrotną zależność, tj. wraz ze wzrostem stężenia badanych API w nośniku polimerowym osiągane są wyższe wartości naprężeń – polimer ulega usztywnieniu.

Badane mieszaniny, podobnie jak czyste polimery, należą do płynów rozrzedzanych ścinaniem, które charakteryzują się spadkiem lepkości wraz ze wzrostem szybkości ścinania, w zakresie średnich wartości tego parametru. Przy małych szybkościach ścinania dla większości mieszanin (z wyjątkiem mieszanin z Dic-Na i z zawartością 10% ma. KCl) obserwujemy zakres prostoliniowy, który odpowiada lepkości zerowej (I plateau). Pojawienie się większych sił ścinających powoduje orientację cząsteczek polimeru w kierunku przepływu i zmniejszenie oporów tarcia, co przejawia się spadkiem lepkości, tj. zachowanie płynu rozrzedzanego ścinaniem. Dodatkowo parametr ten maleje ze wzrostem zawartości IBU i NAP w mieszaninie, podczas gdy dla mieszanin z Dic-Na i KCl wraz ze wzrostem stężenia API obserwujemy jego wzrost. Spadek lepkości związany jest z osłabieniem oddziaływań pomiędzy makrocząsteczkami polimeru w wyniku oddziaływania z API, jego rozpuszczeniem i homogenicznym zdyspergowaniem w nośniku polimerowym. Natomiast wzrost lepkości może być związany z dużą różnicą temperatury pomiędzy temperaturą topnienia API ($T_m^{Dic-Na} = 288^\circ\text{C}$, $T_m^{KCl} = 770^\circ\text{C}$) a temperaturą prowadzenia procesu (140°C), co może powodować niedostateczne rozpuszczenie API w stopie polimeru. API może wówczas zachowywać się jak napełniacz, co potwierdzają również obserwacje zależności lepkości od szybkości ścinania. Im większa szybkość ścinania, tym obserwuje się mniejszy wpływ Dic-Na czy KCl na lepkość. Przy małych szybkościach ścinania ($0 - 1 \text{ s}^{-1}$) ilość dodanego Dic-Na czy KCl ma większy wpływ na lepkość, niż przy wyższych szybkościach ścinania. Przy szybkości ścinania 100 s^{-1} dodatek substancji aktywnej przestaje już wpływać na lepkość polimeru. Zależności te wskazują zachowanie się mieszaniny E-EPO/Dic-Na oraz E-EPO/KCl jaką obserwuje się w układach polimer/napełniacz, w których napełniacz zwiększa tarcie pomiędzy łańcuchami polimeru. Xun Chen i pozostali autorzy pracy [232] wykazali, że wysokie stężenie krzemionki koloidalnej jako napełniacza powoduje powstawanie nietrwałej sieci o czym świadczyło wzrastające naprężenie. Wzrastająca zawartość zdyspergowanego API przy małych szybkościach ścinania wywołuje coraz większy opór, czego wynikiem jest obserwowany wzrost lepkości. Im większe siły ścinające tym łatwiejsze pokonanie oporu wywołanego obecnością napełniacza (API), i obserwowany spadek lepkości.

Ze względu na zależność lepkości od stężenia API w nośniku polimerowym wykonano dodatkowy wykres zależności $\eta = f(\% \text{mas. API})$ pokazany na rysunku 5.2.57, który w przejrzysty sposób ukazuje omówione zależności.

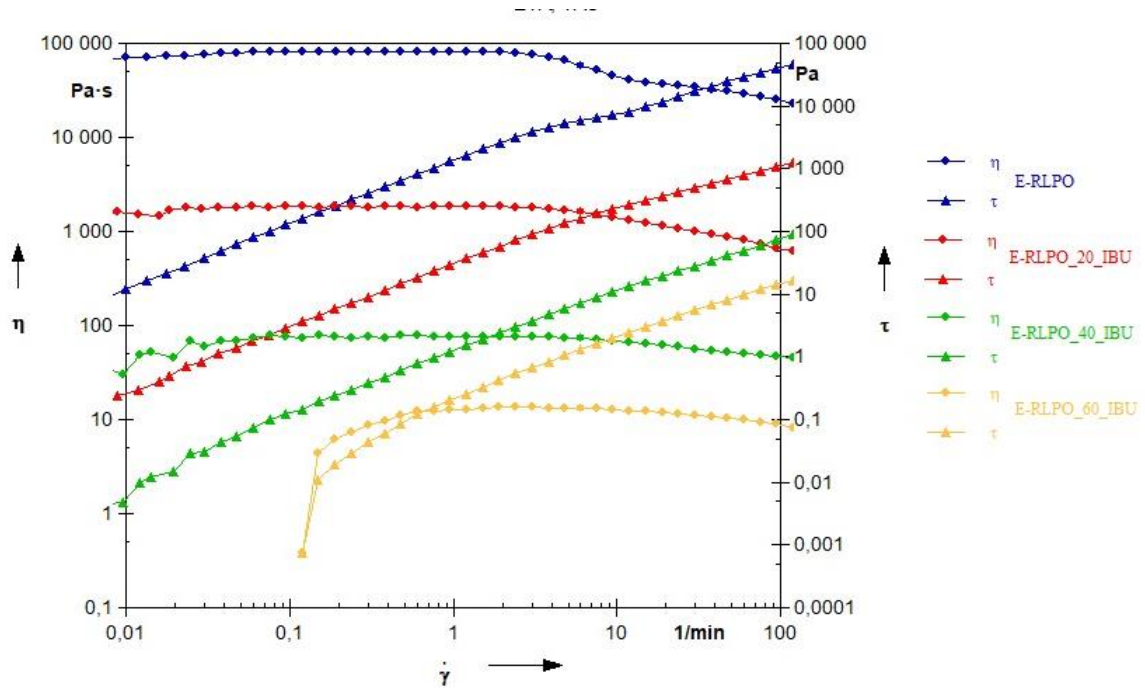


Rys. 5.2.57. Zależność lepkości η od stężenia IBU, NAP, Dic-Na, oraz KCl w nośniku polimerowym E-EPO przy szybkości ścinania 1 s^{-1} w temperaturze 140°C .

Na podstawie przeprowadzonych analiz, można stwierdzić, że ibuprofen oraz naproksen wpływają na poprawę przetwarzalności nośnika polimerowego E-EPO. Ponadto, mniejsze lepkości mieszanin polimer/API w stosunku do czystego polimeru wskazują, że IBU oraz NAP rozpuszczają się w nośniku polimerowym Eudragit EPO. Jako związki małowcząstkowe zmniejszają tarcie między łańcuchami makrocząsteczek polimeru. W przypadku układów z Dic-Na oraz z KCl obserwuje się z kolei wpływ dodatku tych substancji aktywnych na pogorszenie przetwarzalności mieszanin w stosunku do wyjściowego nośnika polimerowego w wyniku wzrostu lepkości.

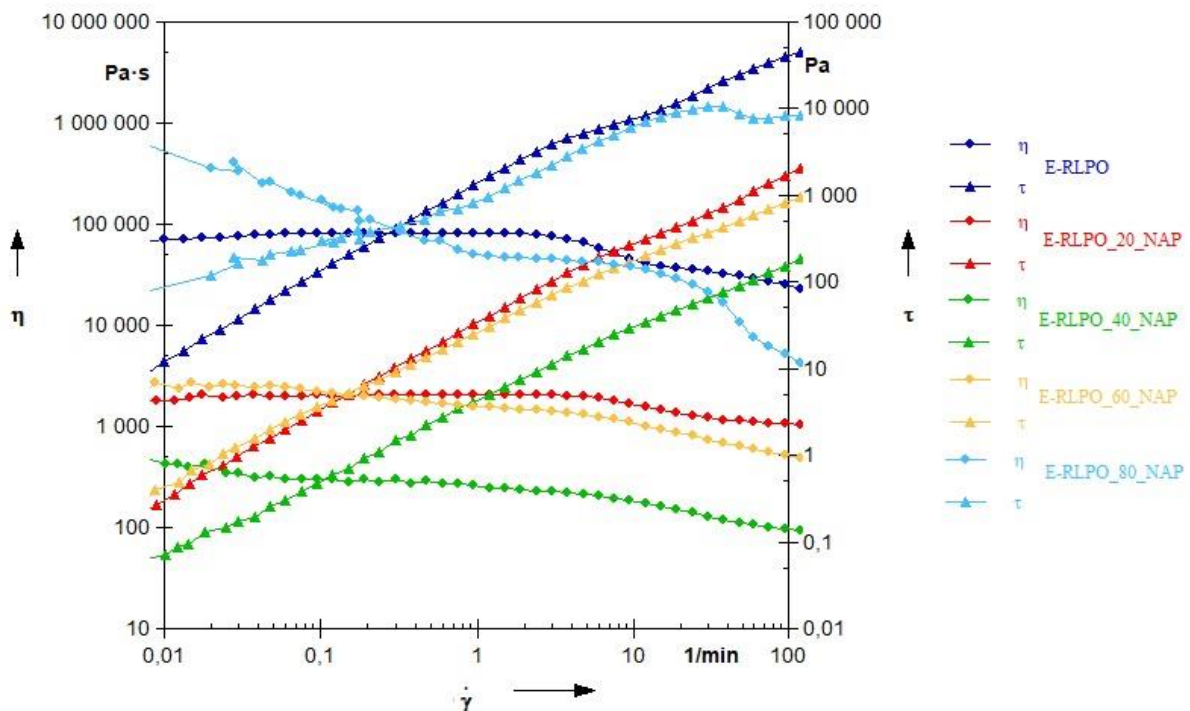
Układy z Eudragit RLPO

W przypadku mieszanin Eudragit RLPO/IBU (rys. 5.2.58) obserwuje się podobny przebieg krzywych lepkości i płynięcia jak w przypadku E-EPO/IBU (rys. 5.2.53). Ponownie układ zachowuje się jak ciecz binghamowska, która charakteryzuje się krzywą płynięcia opisaną funkcją liniową przecinającą oś rzędnych w punkcie o wartości dodatniej. Punkt ten stanowi granicę płynięcia układu. Wzrost zawartości IBU w mieszaninie powoduje spadek jej lepkości, przy czym już dla zawartości 25% mas. obserwuje się pewne zaburzenia w liniowości I plateau odpowiadającemu wartości lepkości zerowej i dla mieszaniny zawierającej 50% mas. API zakres ten już nie występuje. Dla mieszanin zawierających od 10 do 25% mas. IBU napężenie w małym stopniu zależy od szybkości ścinania.



Rys. 5.2.58. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania γ dla mieszanin E-RLPO/IBU zawierających 20, 40, 60% mas. IBU. Temperatura pomiaru: 140°C.

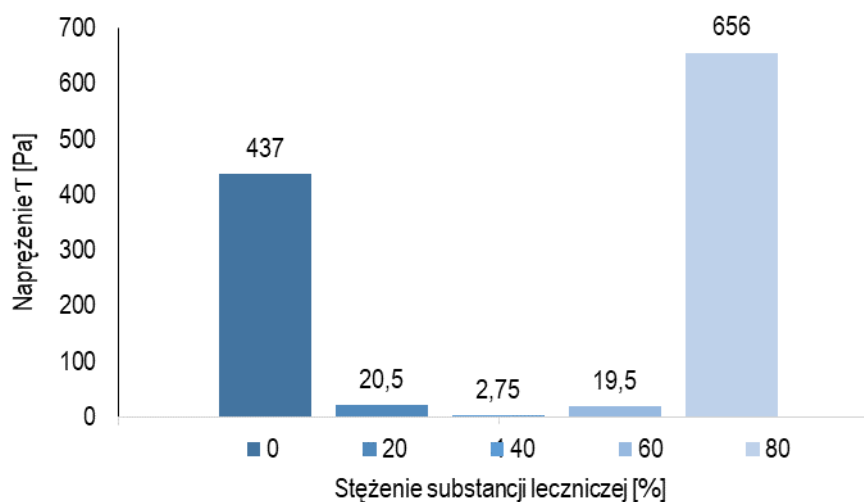
Analiza wykresów zależności lepkości oraz naprężenia od szybkości ścinania dla mieszanin E-RLPO/NAP (rys. 5.2.59) wskazuje na spadek lepkości mieszaniny w zakresie stężeń 0 – 40% mas. NAP.



Rys. 5.2.59. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania γ dla mieszanin E-RLPO/NAP zawierających 20, 40, 60, 80% mas. NAP. Temperatura pomiaru: 140°C.

Natomiast dla mieszanin zawierających większe stężenie substancji aktywnej farmaceutycznie tj. 60% i 80% dochodzi do wzrostu lepkości. Ponadto dla układu zawierającego 80% mas. NAP widoczne są znaczne odchylenia krzywych zależności dla większych szybkości ścinania opuszczenie szczeliny pomiarowej przez materiał badany. W dalszych rozważaniach dla tej próbki analizowano tylko zakres szybkości ścinania w zakresie od $0,01$ do $0,10 \text{ s}^{-1}$.

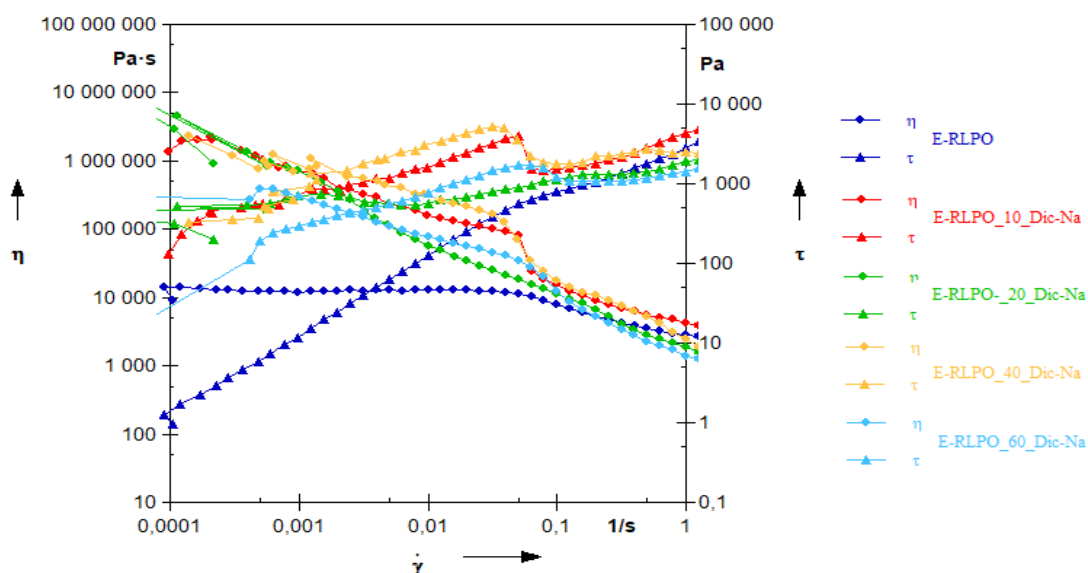
Ze wzrostem stężenia NAP w badanych mieszaninach, przy wzroście zadawanej szybkości ścinania obserwuje się niższe wartości naprężenia. Wyższe stężenia naproksenu (60% mas. oraz 80% mas.) wpływają natomiast na wzrost sztywności materiału, co objawia się wzrostem naprężeń. Dla lepszej analizy zależności naprężeń od zawartości NAP w mieszaninie na rysunku 5.2.60 pokazano wykres $\tau = f(\% \text{mas. NAP})$ dla wybranej szybkości ścinania $0,01 \text{ s}^{-1}$. Większe zawartości NAP nie ulegają już rozpuszczeniu w nośniku polimerowym, co prowadzi do występowania środka aktywnego w postaci krystalicznej, i API zaczyna działać jak napęczniacz, powodując wzrost sztywności materiału. Z drugiej strony, część API jest rozpuszczona w układzie, co wywołuje również efekt plastyfikacji polimeru.



Rys. 5.2.60. Wartość naprężenia w zależności od zawartości NAP w mieszaninie E-RLPO/NAP dla szybkości ścinania $\dot{\gamma} = 0,01 \text{ s}^{-1}$.

W przypadku zastosowania diklofenaku sodu, widoczne są dwa obszary na wykresie zależności lepkości od szybkości ścinania (rys. 5.2.61). W zakresie szybkości ścinania od $0,0001 \text{ s}^{-1}$ do $0,5 \text{ s}^{-1}$ dodatek Dic-Na powoduje wzrost lepkości polimeru, a dla $\dot{\gamma} > 0,5 \text{ s}^{-1}$ lepkość mieszanin jest mniejsza niż lepkość czystego polimeru. Efektu takiego nie

obserwowano w przypadku wcześniej omówionego układu E-EPO/Dic-Na (rys. 5.2.55), w przypadku którego lepkość mieszanin była większa od lepkości polimeru w całym zakresie szybkości ścinania. Otrzymana zależność dla mieszanin E-RLPO/Dic-Na może wskazywać na poprawę rozpuszczalności Dic-Na w tym polimerze ze wzrostem sił ścinających. Przy wzroście szybkości ścinania może dochodzić do lepszego mieszania dystrybucyjnego API w polimerze, a tym samym jego rozpuszczenia, co może wpływać na obniżenie lepkości. Efekt plastyfikujący świadczący o rozpuszczeniu API w polimerze, potwierdzono badaniami termicznymi, które wykazały spadek temperatury zeszklenia polimeru w mieszaninach z Dic-Na (rys. 5.2.34 c), przy czym efekt plastyfikujący maleje ze wzrostem stężenia API w mieszaninie. Naprężenia rosną w badanym zakresie szybkości ścinania, przy czym dla mieszanin zawierających 20% mas. i 40% mas. Dic-Na wzrost ten jest niewielki (rys. 5.2.61).

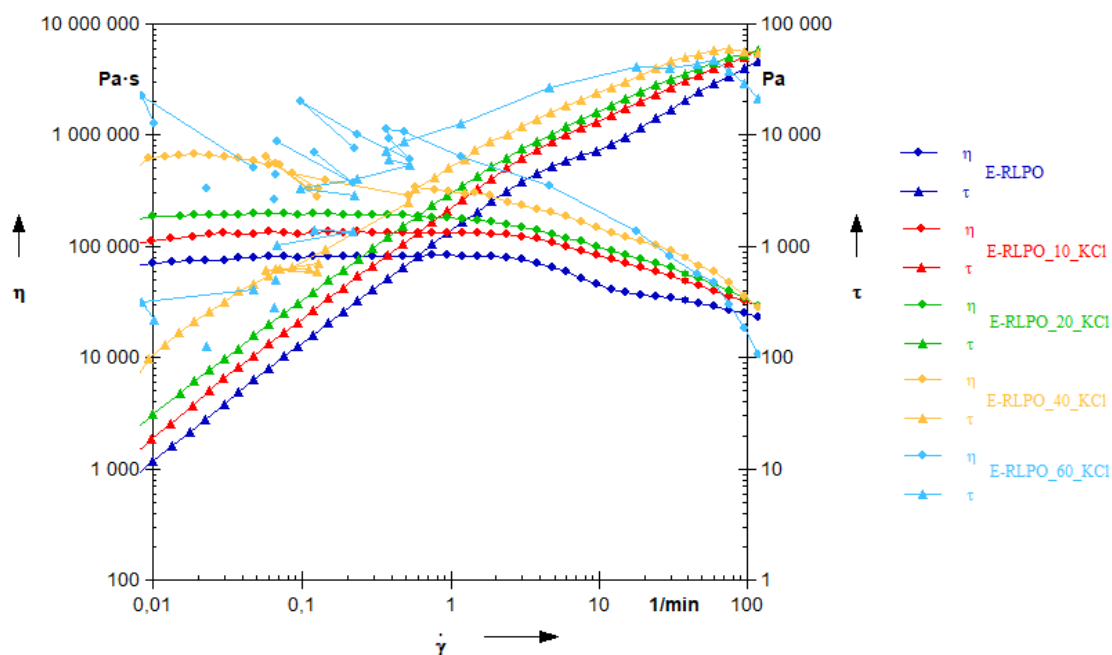


Rys. 5.2.61. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RLPO/Dic-Na zawierających 10, 20, 40, 60% mas. Dic-Na. Temperatura pomiaru: 140°C.

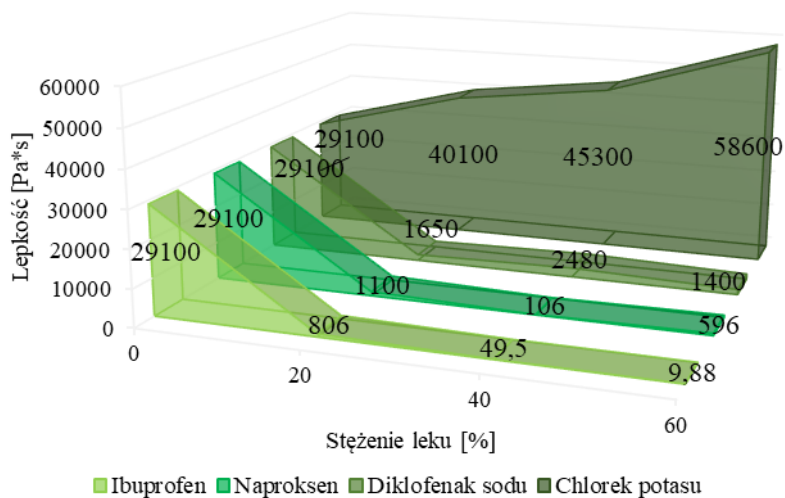
Krzywe lepkości oraz płynięcia (rys. 5.2.62) otrzymane dla mieszanin Eudragit RLPO/KCl zawierających 10%, 30% lub 50% mas. substancji leczniczej KCl, przebiegają bardzo podobnie jak w przypadku mieszanin z nośnikiem polimerowym E-EPO. Dodanie KCl do polimeru powoduje wzrost lepkości, podobnie jak miało to miejsce z polimerem E-EPO, przy czym dla szybkości ścinania $\dot{\gamma} > 1 \text{ s}^{-1}$ lepkość przestaje być zależna od stężenia KCl w polimerze. Wpływ na ten parametr ma sama obecność KCl w mieszaninie, niezależnie od jego stężenia. Plateau występujące na krzywej zależności $\eta=f(\dot{\gamma})$ świadczące o newtonowskim zachowaniu badanego materiału występuje tylko w przypadku polimeru i mieszaniny zawierającej 10% mas. KCl, przy czym dla mieszaniny występuje w węższym zakresie

szybkości ścinania. Większe stężenia API powodują spadek lepkości już od najmniejszych szybkości ścinania (brak I plateau). Otrzymane wyniki wskazują zatem, że badane mieszaniny zachowują się jak płyny nienewtonowskie rozrzedzane ścinaniem.

Wartości osiąganych lepkości dla mieszaniny chlorku potasu na każdym nośniku polimerowym wyraźnie wzrastają wraz ze zwiększaniem %mas. API. (rys. 5.2.63). Udział pozostałych substancje aktywne (IBU, NAP, Dic-Na) przyczynia się do spadku lepkości polimeru.



Rys. 5.2.62. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RLPO/KCl zawierających 10, 20, 40, 60% mas. KCl. Temperatura pomiaru: 140°C.

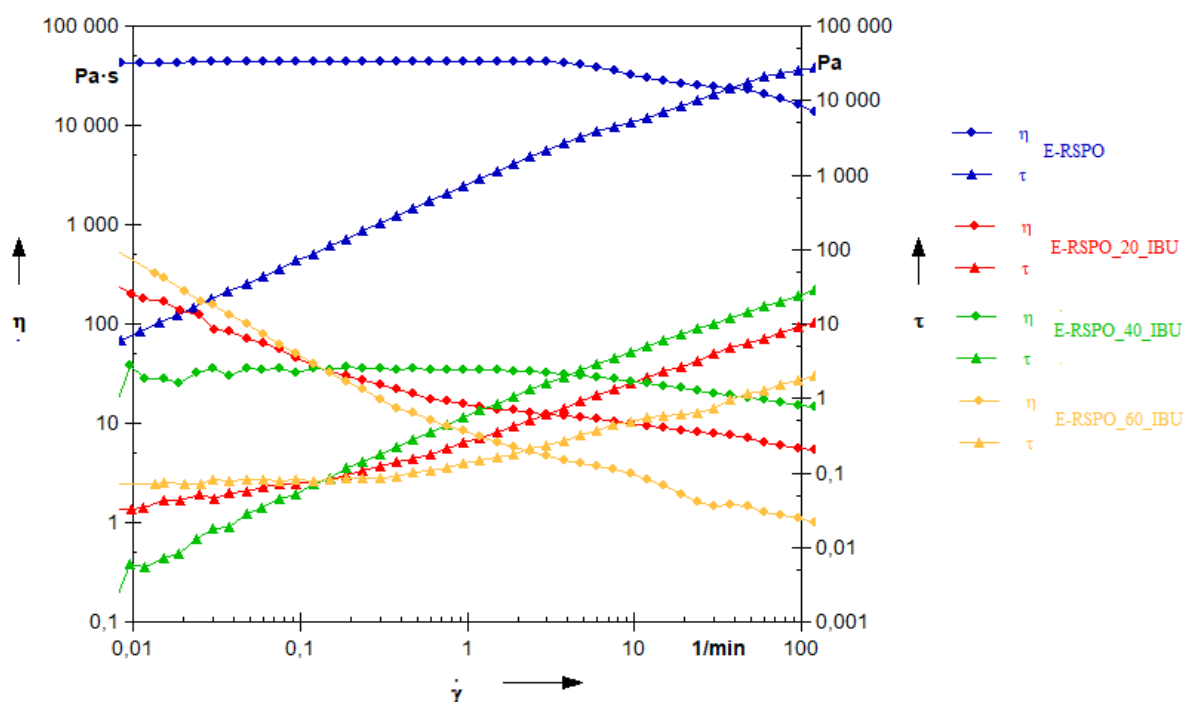


Rys. 5.2.63. Zależność lepkości od stężenia API: IBU, NAP, Dic-Na oraz KCl w nośniku polimerowym E-RLPO przy szybkości ścinania 1 s^{-1} w temperaturze 140°C.

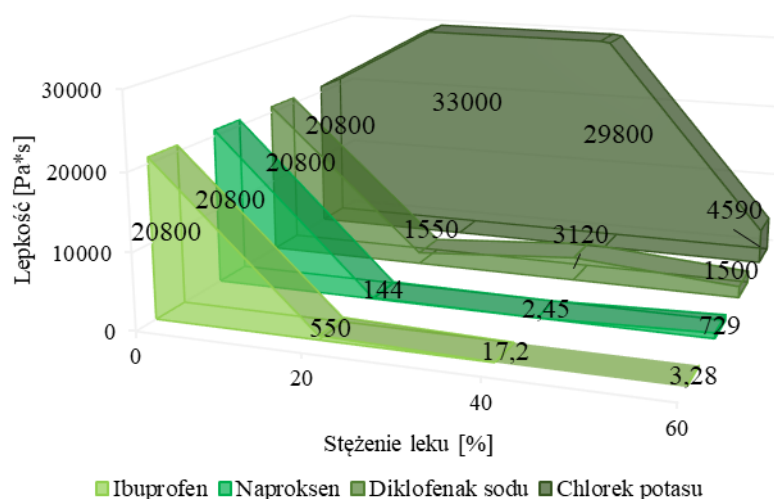
Układy z Eudragit RSPO

Nośnik polimerowy E-RSPO różni się od E-RLPO udziałem molowym komonomeru aminowego, tj. 0,1 zamiast 0,2. Ta niewielka zmiana w strukturze polimeru wpływa jednak znacząco na oddziaływania pomiędzy składnikami mieszaniny polimer/API. Obserwuje się spadek lepkości do mniejszych wartości w przypadku układów z E-RSPO, przy czym ze wzrostem szybkości ścinania zmiany te są bardziej gwałtowne dla mieszanin z E-RLPO.

Analizując krzywe lepkości dla mieszanin E-RSPO/IBU (rys. 5.2.64), można zauważyć że tylko mieszanina zawierająca 20% mas. IBU charakteryzuje się występowaniem lepkości granicznej, pozostałe dwie mieszaniny charakteryzują się spadkiem lepkości już od najmniejszych szybkości ścinania ($\dot{\gamma} = 0,001 \text{ s}^{-1}$). Trzeba tu zaznaczyć, że lepkości badanych mieszanin pomimo dużych zmian stężenia API nie różnią się znacząco (rys. 5.2.65). Naprężenie rośnie liniowo z szybkością ścinania oraz spadkiem zawartości API w mieszaninie (rys. 5.2.64). Krzywe płynięcia przedstawiają zachowanie cieczy binghamowskiej – wprowadzenie IBU powoduje wyraźny spadek wartości naprężenia.

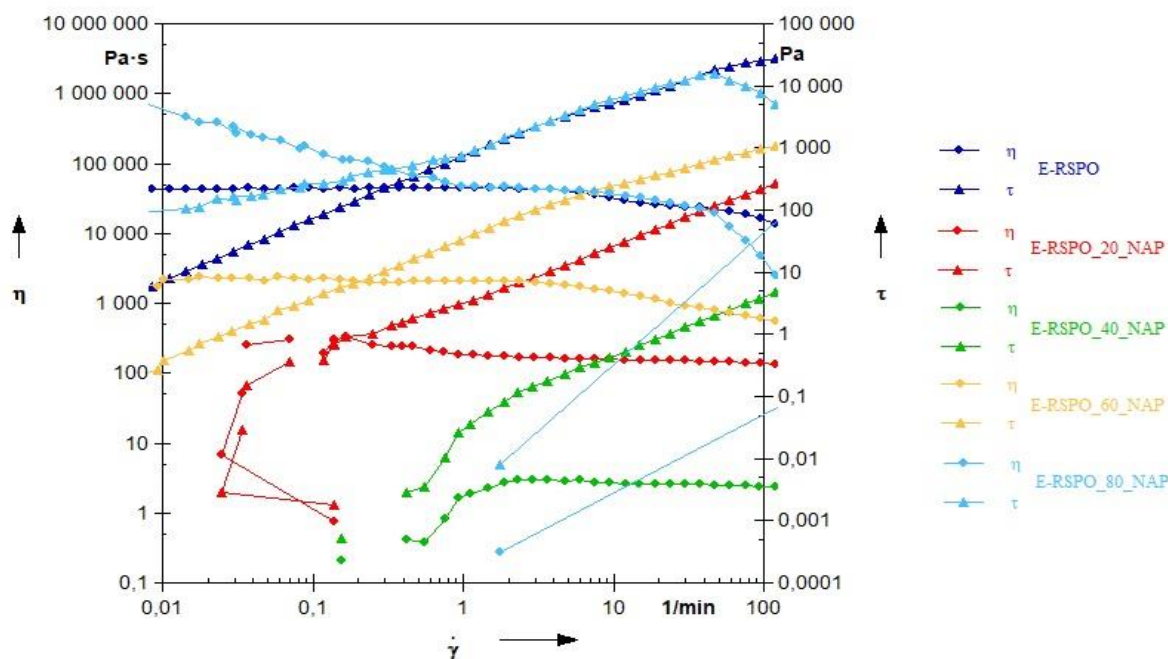


Rys. 5.2.64. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RSPO/IBU zawierających 20, 40, 60% mas. IBU. Temperatura pomiaru: 140°C.



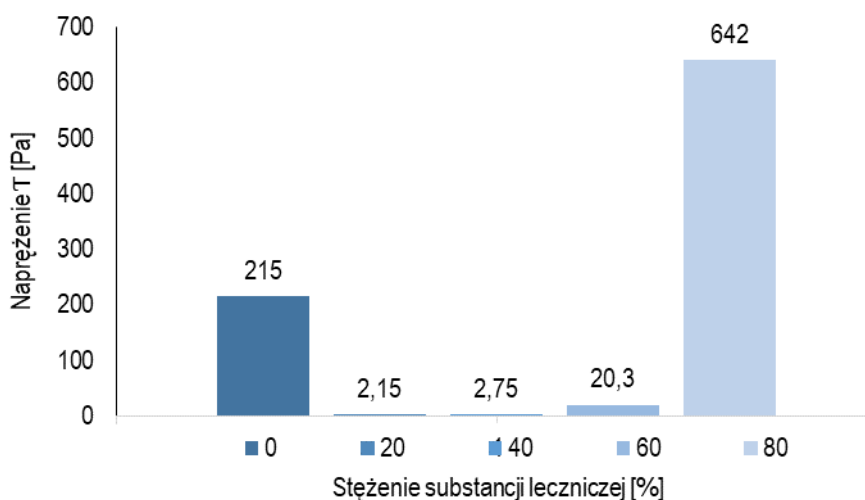
Rys. 5.2.65. Zależność lepkości mieszanin E-RSPO/IBU od stężenia substancji leczniczej w polimerze dla szybkości ścinania $\dot{\gamma} = 1 \text{ s}^{-1}$.

Dla mieszanin z naprokselem charakter krzywych lepkości i płynięcia (rys. 5.2.66) jest analogiczny jak opisywany w przypadku nośnika polimerowego E-RLPO, dla których wysokie napełnienie NAP oddziałuje na układ usztywniająco (rys.5.2.60). Plastyfikujący wpływ API obserwowany jest dla układów zawierających 20% - 40% mas. NAP, natomiast dodatek większego stężenia, tj. 80% mas. NAP, wywołuje efekt odwrotny, tj. wzrost lepkości powyżej lepkości czystego polimeru. Dochodzi zatem do efektu usztywnienia materiału, co może się wiązać z brakiem całkowitej rozpuszczalności NAP w polimerze. Wzrost lepkości jest obserwowany już dla 60% mas. NAP, gdyż ta mieszanina charakteryzuje się większą lepkością niż te zawierające 20% i 40% mas. NAP, przy czym niższą niż czysty polimer. API wywiera nieznaczny wpływ na lepkość mieszanin w badanym zakresie szybkości ścinania. Widoczny jest również zakres I plateau, czyli wystąpienie lepkości granicznej przy małych szybkościach ścinania. Kompozycje badane należą do grupy płynów rozrzedzanych ścinaniem z granicą płynięcia. Podobnie jak dla matrycy E-RLPO przebieg krzywej lepkości w wyższych szybkościach ścinania charakteryzuje się odchyleniem spowodowanym wypłynięciem próbki ze szczeliny pomiarowej (układ analizowany w zakresie $\dot{\gamma}$ od $0,001 \text{ s}^{-1}$ do $1,0 \text{ s}^{-1}$).



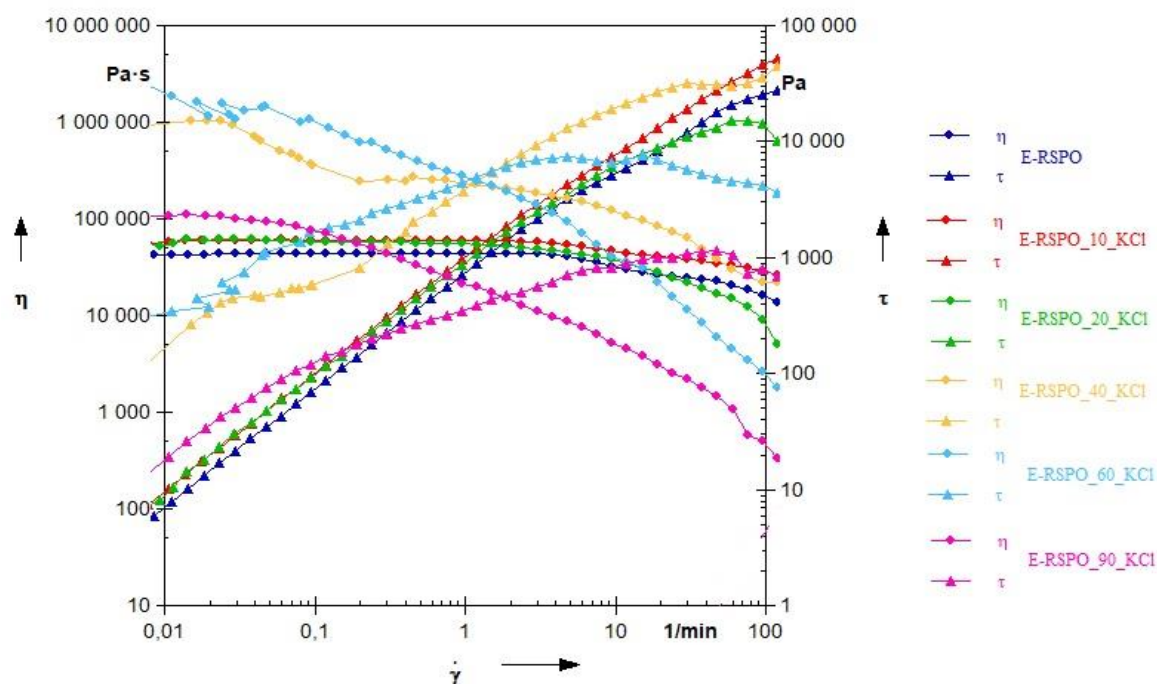
Rys. 5.2.66. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RSPO/NAP zawierających 20, 40, 60, 80% mas. NAP. Temperatura pomiaru: 140°C.

Naprężenie rośnie ze wzrostem szybkości ścinania w przybliżeniu prostoliniowo i podobnie jak lepkość zależy od zawartości NAP w mieszaninie. Na rysunku 5.2.67 pokazano wartość naprężenia dla szybkości ścinania $\dot{\gamma} = 0,01 \text{ s}^{-1}$ dla badanych mieszanin i polimeru. Wyraźnie widać pozytywny wpływ substancji aktywnej NAP dla małych stężeń i pogorszenie właściwości dla mieszaniny zawierającej 80% mas. NAP.



Rys. 5.2.67. Naprężenie τ od zawartości NAP w mieszaninach E-RSPO/NAP zawierających 0, 20, 40, 60, 80% mas. naproksenu przy wartości ścinania $\dot{\gamma} = 0,01 \text{ s}^{-1}$. Temperatura pomiaru: 140 °C.

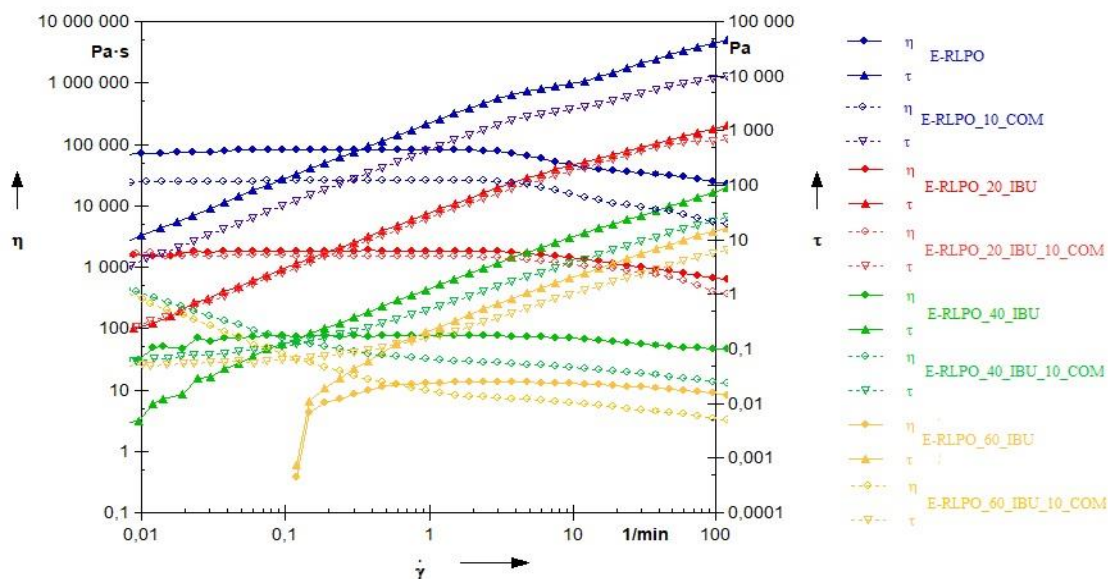
Krzywe lepkości i płynięcia przedstawione dla mieszanin zawierających KCl przedstawiono na rysunku 5.2.68. Układy te wykazują podobne właściwości takich samych stężeń przy zadawanych wartościach szybkości ścinania badanych układów jak w przypadku Eudragit RLPO. Zatem analizując krzywe płynięcia można zauważyć, że w przypadku kompozycji bez leku oraz kompozycji zawierającej 10% mas. KCl krzywe wykazują właściwości płynów binghamowskich,; natomiast krzywe układów zawierających powyżej 10% mas. substancji aktywnej mają charakter płynów nienewtonowskich rozrzedzanych ścinaniem z granicą płynięcia.



Rys. 5.2.68. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RSPO/KCl zawierających 10, 20, 40, 60, 90% mas. NAP. Temperatura pomiaru: 140°C.

Układy polimer/API/plastyfikator

W kolejnym etapie badań analizowano wpływ plastyfikatora COM na właściwości reologiczne badanych mieszanin polimer/API. Dodatek plastyfikatora stanowił 10% mas. mieszanin. Jak można zauważyć z przykładowych wykresów zależności lepkości i naprężenia od szybkości ścinania dla mieszanin E-RLPO/IBU i E-RLPO/IBU/COM zawierających różne stężenia IBU oraz 10% mas. COM, pokazanych na rysunku 5.2.69 dodatek plastyfikatora powoduje spadek wartości obu parametrów dla polimeru i mieszanin polimer/API.



Rys. 5.2.69. Wykres zależności lepkości η oraz naprężenia τ od szybkości ścinania $\dot{\gamma}$ dla mieszanin E-RLPO/IBU i E-RLPO/IBU/COM zawierających 20, 40, 60, % mas. IBU oraz 10 % mas. COM. Temperatura pomiaru: 140°C.

Warto też dodać, że przejście do układu rozrzedzanego ścinaniem dla mieszanin z COM występuje przy tej samej szybkości ścinania dla zawartości 0% i 20% mas. IBU w polimerze. Z kolei dla 40% i 60% mas. API krzywe z Comprito 888ATO stają się rozrzedzane ścinaniem już przy zadawanych najmniejszych szybkościach ścinania. Krzywe płynięcia i lepkości układów polimer/IBU oraz polimer/IBU/COM we wszystkich przypadkach mają podobny przebieg i obserwuje się przejście z układu niezależnego od szybkości ścinania (stężenie 0% - 20% mas.) do układów rozrzedzanych ścinaniem dla wyższych stężeń zarówno z udziałem jak i bez udziału plastyfikatora. W tabeli 5.2.4 przedstawiono wartości lepkości wszystkich badanych materiałów przy wybranej szybkości ścinania $\dot{\gamma} = 0,1 \text{ s}^{-1}$, wyznaczonych na podstawie badań przeprowadzonych w temperaturze 140°C.

Dodatek Compritol 888ATO zarówno dla polimerów jak i mieszanin polimer/API w badanym zakresie szybkości ścinania znacznie obniża ich wartości lepkości. A zatem wywiera efekt plastyfikujący w przypadku każdego badanego układu (z wyłączeniem mieszanin E-RSPO/NAP). Na lepkość oraz naprężenie znaczący wpływ ma stężenie substancji aktywnej farmaceutycznie. W mieszaninach, w których API nie ulega całkowitemu rozpuszczeniu i działa jak napełniacz (Dic-Na, KCl lub NAP w wyższych stężeniach), plastyfikator łagodzi efekt usztywnienia mieszaniny. Natomiast w mieszaninach, w których sam dodatek API działa plastyfikująco, wywierany efekt plastyfikacji jest pogłębiony. Wprowadzenie plastyfikatora do mieszanin polimer/API skutkuje spadkiem naprężeń bez

zmiany charakteru odpowiedzi materiałów na zadawane szybkości ścinania co zaobserwowane zostało również w pracy, gdzie plastykatorem był m. in PEG [233].

Tabela 5.2.4. Lepkość badanych mieszanin nośnik polimerowy/API/plastyfikator dla polimerów (P) E-EPO, E-RLPO oraz E-RSPO, różnych API: IBU, NAP, Dic-Na, KCl, przy szybkości ścinania $\dot{\gamma}=0,1 \text{ s}^{-1}$ dla badań przeprowadzonych w temperaturze 130°C

API [% mas.]	IBU		NAP		Dic-Na		KCl*	
	$\eta_{P/API}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API/COM}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API/COM}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API/COM}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API}$ [Pa*s]	$\eta_{P/API/COM}$ [Pa*s]
Eudragit EPO $\eta_{E-EPO} = 2870,00 \text{ Pa*s} / \eta_{E-EPO/COM} = 692,00 \text{ Pa*s}$								
20	978,00	44,80	1020,00	113,00	24500,00	18600,00	4180,00	24,90
40	52,30	9,39	154,00	78,80	20600,00	15400,00	2210,00	9690,00
60	3,18	1,75	68,20	24,20	41300,00	12600,00	26100,00	-
Eudragit RLPO $\eta_{E-RLPO} = 58600,00 \text{ Pa*s} / \eta_{E-RLPO/COM} = 37900,00 \text{ Pa*s}$								
20	1610,00	1240,00	1910,00	780,00	15900,00	2930,00	101000,00	20800,00
40	72,60	25,00	204,00	104,00	17900,00	4800,00	119000,00	40000,00
60	11,20	6,78	1230,00	988,00	12200,00	4280,00	184000,00	-
Eudragit RSPO $\eta_{E-RSPO} = 44300,00 \text{ Pa*s} / \eta_{E-RSPO/COM} = 7430,00 \text{ Pa*s}$								
20	904,00	197,00	160,00	334,00	16600,00	3130,00	42700,00	15300,00
40	28,70	17,4	2,96	87,80	18600,00	5100,00	149000,00	7670,00
60	3,73	3,49	1730,00	406,00	13400,00	4870,00	71400,00	-

Dane w tabeli 5.2.4. potwierdzają aktywność Compritol 888ATO jako modyfikatora lepkości - obniżenie parametru dla wszystkich badanych układów. Właściwości lepkie związane są z siłami tarcia między przesuwającymi się warstwami stopionego polimeru. Plastyfikator zmniejsza zatem tarcie pomiędzy makrocząsteczkami polimeru przez ich smarowanie – zmniejszanie oddziaływań pomiędzy nimi. Compritol 888ATO sprawdził się jako środek poślizgowy w metodzie z ang. *hot melt coating*, do której zastosowali go w swojej pracy Jannin V. i jego współpracownicy [234].

2.3.3. Analiza lepkości zerowej

Na podstawie otrzymanych wyników badań przeprowadzonych na reometrze rotacyjnym wyznaczono lepkości zerowe badanych układów z wykorzystaniem modelu Carreau-Yasuda. Wykorzystany model oraz pojęcie lepkości zerowej zostały szerzej omówione w części literaturowej w rozdziale II. 5.8. *Opis pomiarów reometrycznych*).

Wyniki analiz dla układów, dla których z powodzeniem przeprowadzono obliczenia zestawiono w formie tabeli (tabela 5.2.5).

Tabela 5.2.5. Lepkość zerowa η_0 oraz parametr R^2 modelu Carreau-Yasudy dla nośników polimerowych oraz mieszanin zawierających API (IBU, NAP, Dic-Na) z dodatkiem lub bez Compritol 888ATO.

polimer	Materiał			$\eta_0, \text{Pa}\cdot\text{s}$	R^2
	typ	API	plastyfikator		
		$C_{\text{API}}, \% \text{ mas.}$	$C_{\text{COM}}, \% \text{ mas.}$		
E-EPO	IBU	20	-	1 352	0,96230
		20	10	68	0,95782
		40	-	807	0,97830
		40	10	21	0,95644
		60	-	1,6	0,98928
		60	10	0,5	0,95670
	Dic-Na	20	-	267 620	0,27502
		40	-	604 650	0,92780
		40	10	548 500	0,98781
	NAP	20	-	1 119	0,99270
		20	10	158	0,97890
		40	10	102	0,89078
		60	10	26	0,88790
		80	10	329	0,50657

Analizując zestawione dane obserwuje się charakter malejący monotoniczności otrzymanych wartości lepkości zerowej od stężenia API (z wyjątkiem Dic-Na). API oraz plastyfikator Compritol wpływają na obniżenie lepkości nośnika polimerowego jakim jest Eudragit EPO. Zjawisko to sugeruje, że układ jest całkowicie mieszalny w zakresie badanych mieszanin zawierających 20-60% mas. IBU, 20-60% mas. NAP, a sam lek małowcząsteczkowy działa jak plastyfikator. Podobne zjawisko na nośniku polimerowym jakim jest E-EPO z substancją czynną indometacyną przedstawił Huiju Liu z współpracownikami [235]. Plastyfikator z kolei wywiera silniejszy wpływ na omawiany parametr niż zastosowane do badań substancje aktywne IBU i NAP. Osiągane wartości lepkości zerowej przy jednoczesnej wysokim współczynniku korelacji danych pomiarowych (np. dla E-EPO w zakresie $R^2 \sim 0,95-0,98$) z zastosowanym modelem oddają liczbowo zasadność udziału COM w badanych mieszaninach.

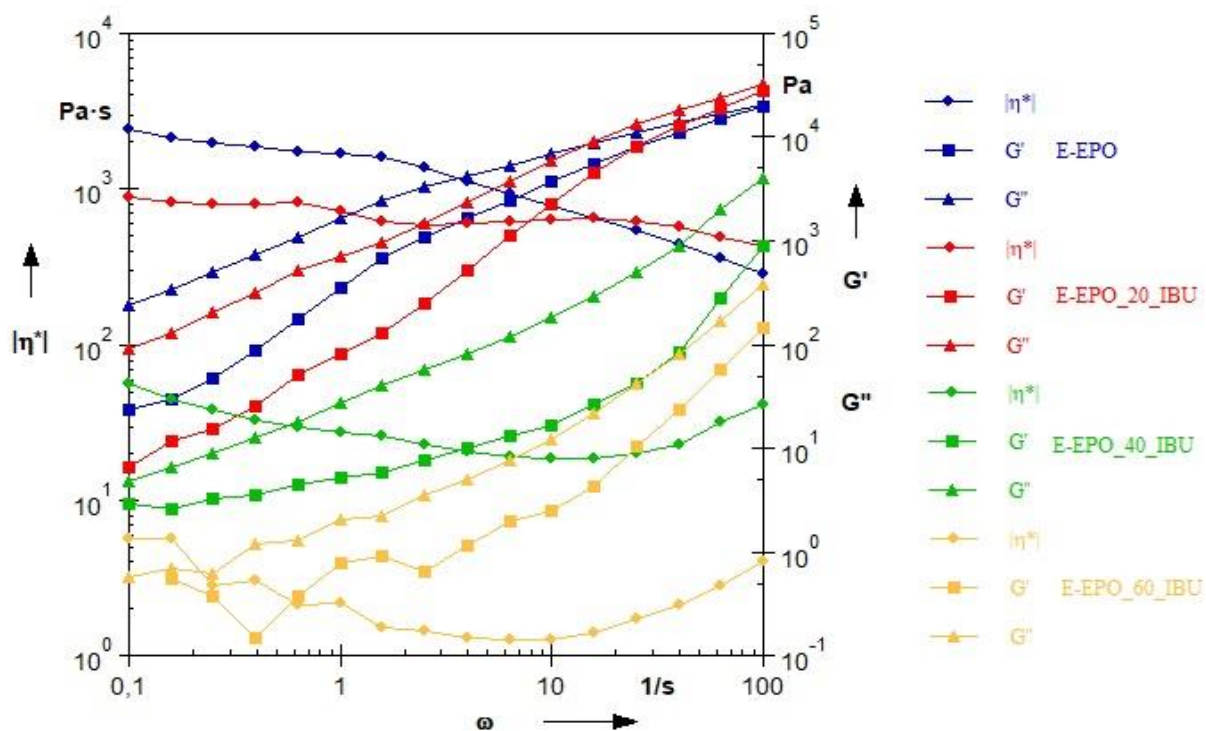
2.3.4. Reometr oscylacyjny

W poprzednim podrozdziale omówione zostały krzywe reologiczne otrzymane w warunkach pomiaru metodą rotacyjną. W tym natomiast omówione zostaną krzywe reologiczne wyznaczone metodą oscylacyjną, w zakresie częstotliwości kątowej ω od 1 do

100 rad·s⁻¹. Wszystkie badania wykonano jak poprzednio w temperaturze 140°C. Wyniki przedstawiono w skali podwójnie logarytmicznej.

Układy z Eudragit EPO

Uzyskane wyniki pomiarów lepkości zespolonej η^* metodą oscylacyjną potwierdzają zależności otrzymane podczas pomiarów w trybie rotacyjnym. Wraz ze wzrostem zawartości substancji aktywnej farmaceutycznie IBU w mieszaninie wartości lepkości zespolonej maleją. Na rysunku 5.2.70 przedstawiono przebieg zmian lepkości zespolonej w funkcji częstotliwości kątowej. Warto wspomnieć, iż nośnik polimerowy powinien charakteryzować się wartością lepkości w granicach 1000 – 10000 Pa·s zmierzoną dla częstotliwości kątowej 0,1 rads⁻¹, aby uzyskać optymalne warunki dla ekstruzji [236]. Z wykresu można odczytać, że zastosowany nośnik polimerowy E-EPO spełnia ten warunek.



Rys. 5.2.70. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-EPO/IBU zawierających 0%, 20%, 40%, 60% mas. IBU.

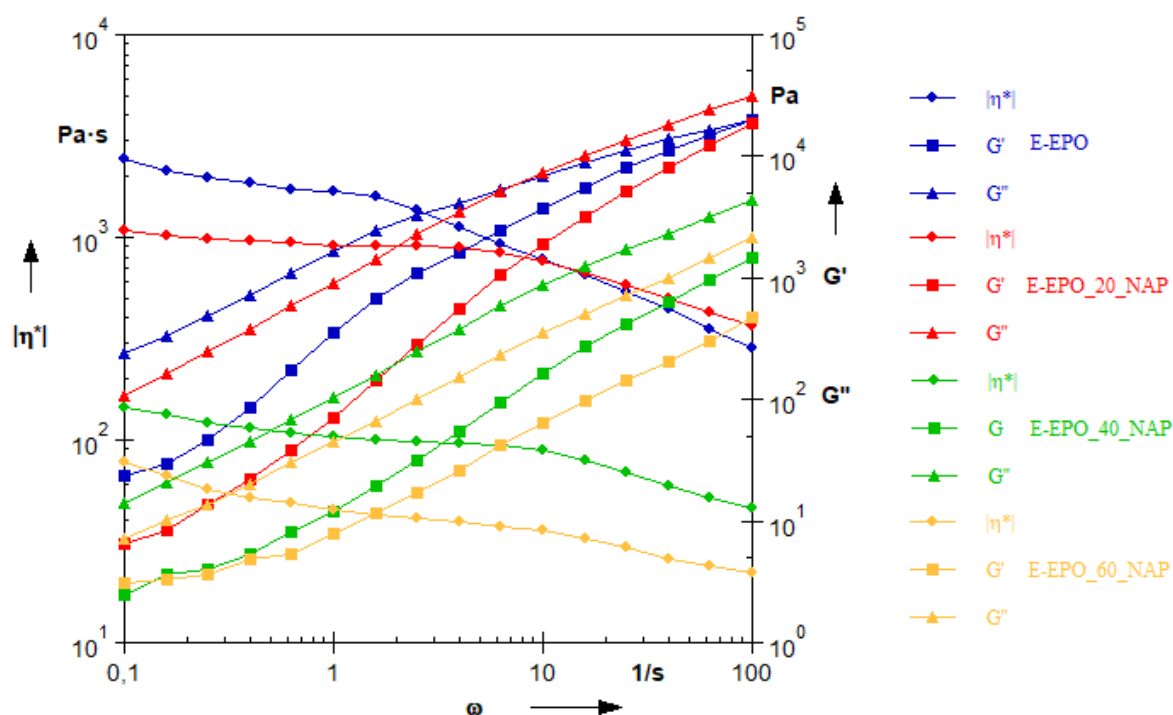
Lepkość zespolona, wyznaczona dla częstotliwości kątowej 1 rad·s⁻¹ dla czystego polimeru wynosi 1680 Pa·s, podczas gdy dla mieszaniny E-EPO/IBU zawierającej 60% mas. API 2,15 Pa·s. Parametr ten dla czystego polimeru maleje ze wzrostem częstotliwości kątowej w całym zakresie badanych ω , dla mieszanin zawierających > 20% mas. maleje zaś w zakresie od 0,1 rad·s⁻¹ do 10 rad·s⁻¹, a następnie zaczyna rosnąć dla większych ω . Wyniki

badan potwierdzają więc, że dodatek ibuprofenu do kompozycji znacznie polepsza warunki przetwarzalności. Spadek lepkości, jak wspomniano wcześniej, spowodowany jest (i) rozcieńczeniem splątanych łańcuchów polimeru, co wskazuje na rozpuszczenie API w nośniku polimerowym i jego jednorodne zdyspergowanie, a co za tym idzie (ii) zwiększeniem wolnej przestrzeni, która rośnie po dodaniu małowcząsteczkowego IBU, co jest również skorelowane z temperaturą zeszklenia, która maleje ze wzrostem zawartości API w polimerze, co potwierdzono badaniami DSC (rys. 5.2.31). Wielkość wzrostu wolnej przestrzeni zależna jest od rozpuszczalności API w polimerze, co wiąże się z strukturą API, temperaturą procesu, i oddziaływaniami międzycząsteczkowymi. Prowadzenie pomiaru w temperaturze 140°C, powoduje, że IBU może ulec stopieniu i ze względu na silne oddziaływania z polimerem rozpuszczeniu, co przyczynia się do silnych efektów plastyfikacji.

Pomiary oscylacyjne pozwoliły także na wyznaczenie modułu zachowawczego G' , który określa zdolność materiału do gromadzenia energii i charakteryzujący sprężystą reakcję materiału oraz modułu stratności G'' , określającego zdolność do rozpraszania energii – reakcję lepka. W omawianym przypadku, tj. mieszanin E-EPO/IBU, przebieg zmian modułu zachowawczego (G') oraz stratności (G'') w funkcji częstotliwości kątowej (rys. 5.2.70) dla czystego polimeru i mieszaniny zawierającej 20% mas. IBU, w analizowanym zakresie małych częstotliwości kątowych, dominuje odpowiedź lepka ($G'' > G'$), czyli zachowanie charakterystyczne dla cieczy. Przy częstotliwości kątowej wynoszącej ok. 100 rad·s⁻¹, moduł G' zaczyna osiągać większe wartości od modułu G'' , zatem zaczyna dominować zachowanie sprężyste ciała stałego – odpowiedź materiału na zadaną częstotliwość kątową przekształca się w odpowiedź sprężystą układu. Natomiast w całym zakresie częstotliwości kątowej dla mieszanin zawierających 40% lub 60% mas. IBU przeważa zachowanie cieczy – odpowiedź lepka $G'' > G'$. Mieszaniny badane zachowują się więc plastycznie w analizowanym zakresie częstotliwości kątowych. Przewaga właściwości lepkich nad sprężystymi wynika z rozpuszczenia ibuprofenu w matrycy polimerowej, dzięki czemu następuje jej uplastycznienie. Przy większych zawartościach IBU rozcieńczenie splątanych łańcuchów polimeru obecnością związku małowcząsteczkowego powoduje, że lepka odpowiedź przeważa w szerszym zakresie częstotliwości kątowej.

W przypadku naproksenu w mieszaninie z polimerem E-EPO wyniki badań lepkości zespolonej przeprowadzonych metodą oscylacyjną (Rys. 5.2.71) potwierdzają relację otrzymaną podczas pomiarów rotacyjnych (Rys. 5.2.54). Jest to zgodne z regułą Coxa-Merza (równanie (2.5.16))[60, 237], która zakłada, że $\eta(\gamma) = \eta(\omega)$ dla tych samych częstotliwości. Wraz ze wzrostem stężenia API lepkość zespolona maleje, co wynika z coraz mniejszego

stężenia splątanych łańcuchów, coraz większej wolnej przestrzeni. To wskazuje na rozpuszczenie naproksenu w badanym polimerze. W całym zakresie stosowanej częstotliwości kątowej i stężenia naproksenu dominuje odpowiedź lepka nad sprężystą ($G'' > G'$) (rys. 5.2.7). Dodatek 60% mas. NAP nie wywołuje już tak znaczącego spadku lepkości zespolonej jak dodatek 20% czy 40% mas. substancji aktywnej. To może wskazywać, że dalsze rozcieńczanie polimeru nie jest już tak efektywne, przez niecałkowitą rozpuszczalność naproksenu, który dodatkowo ma wyższą temperaturę topnienia niż temperatura prowadzenia procesu ($T_m^{NAP} = 158^\circ\text{C} > T_{reo} = 140^\circ\text{C}$) – a więc nie ulega stopieniu. Nie ma już zatem tak istotnego wpływu na splątanie łańcuchów i wolną przestrzeń, w której łańcuchy te mogą się poruszać. Przewaga właściwości lepkich nad sprężystymi wynika zatem z faktu uplastycznienia matrycy przez substancję leczniczą w wyniku jej rozpuszczenia.

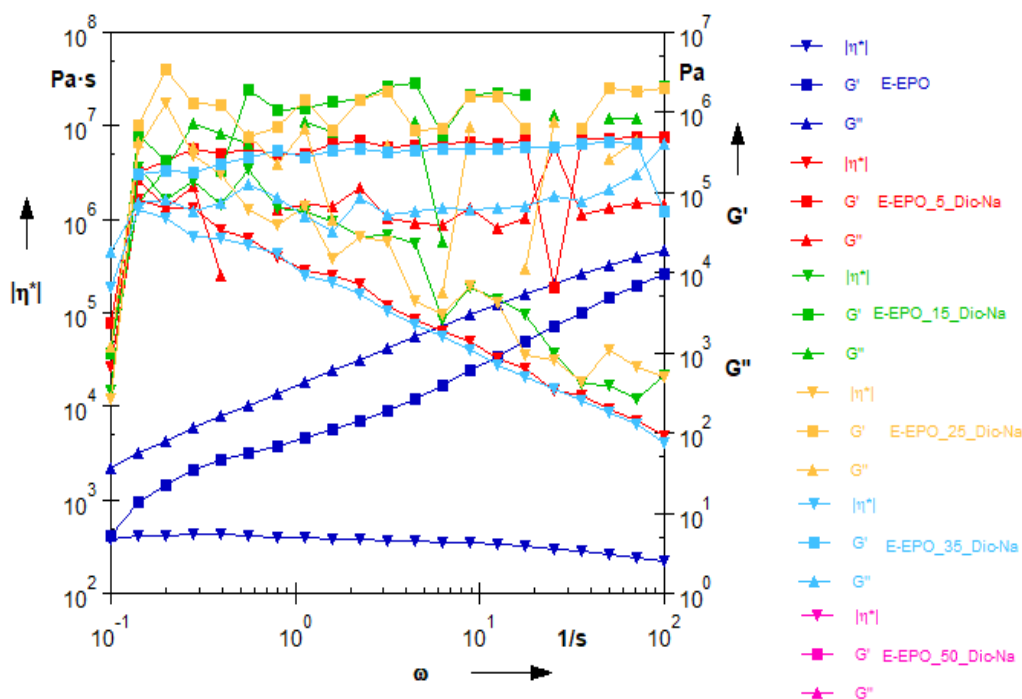


Rys. 5.2.71. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-EPO/NAP zawierających 0% - 60% mas. NAP.

Również w przypadku mieszanin zawierających polimer E-EPO oraz diklofenak sodu sprawdziła się reguła Coxa-Merza $\eta(\gamma) = \eta(\omega)$. Jak widać na rysunku 5.2.72 dodatek API powoduje wzrost lepkości polimeru. Taki wynik wskazuje, że Dic-Na nie rozpuścił się w nośniku polimerowym i jego cząstki działają jak napełniacz, przy czym wzrost zawartości Dic-Na w zakresie 0% - 35% mas. powoduje wzrost lepkości, a jego większe dodatki spadek tego parametru, który jednak nadal osiąga większe wartości niż dla samego polimeru. To

może wskazywać, że pewna ilość substancji aktywnej jednak rozpuszcza się w polimerze (co potwierdzają badania DSC – rys. 5.2.33 b), lub że dyspersja API jest niejednorodna.

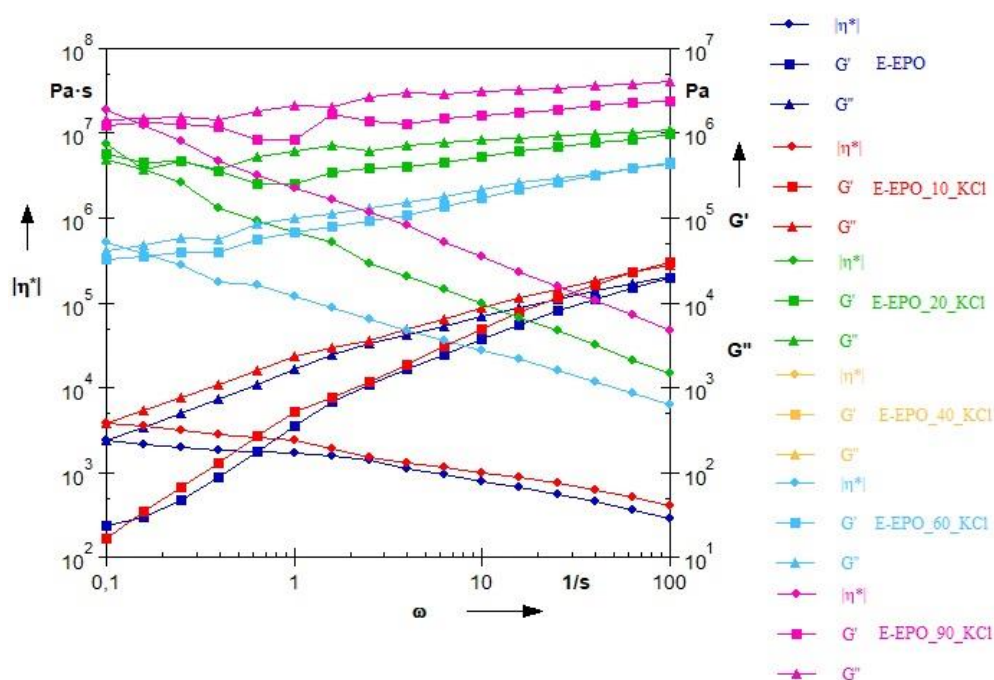
Przebieg opisujący moduł stratności G'' w całym zakresie zadawanych częstotliwości dla samej matrycy Eudragit EPO przyjmuje wyższe wartości od modułu zachowawczego G' – dominują cechy lepkie nad sprężystymi (rys. 5.2.72). Natomiast w kompozycjach E-EPO/Dic-Na w całym zakresie częstotliwości kątowej, dominują właściwości sprężyste. ($G' > G''$), co może być wynikiem silnych oddziaływań API z nośnikiem polimerowym. Zbliżanie się krzywych do siebie przy większych częstotliwościach kątowych może wynikać z rozbijania agregatów API na cząstki o mniejszych rozmiarach. Potwierdza to wcześniejsze wnioski, iż diklofenak sodu zachowuje się jak napełniacz, a cały układ jak kompozyt, stąd przeważają cechy ciała stałego.



Rys. 5.2.72. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-EPO/Dic-Na zawierających 0% - 50% mas. Dic-Na.

Przedstawiono również wykres zależności lepkości zespolonej η^* od częstotliwości kątowej dla układów z chlorkiem potasu (rys. 5.2.73), które również jak w przypadku poprzednich układów potwierdzają badania rotacyjne (rys. 5.2.56). Wraz ze zwiększeniem zawartości API wzrastają wartości osiąganych wartości lepkości zespolonej. Im większa wartość lepkości przy wzroście zawartości substancji leczniczej, tym gorsze są warunki

reologiczne, procesowe. KCl, podobnie jak Dic-Na, wpływa na warunki przetwórcze polimeru E-EPO – powoduje ich pogorszenie. W przypadku krzywych lepkości zespolonej w funkcji częstotliwości kątovej otrzymanych w wyniku badań oscylacyjnych brak jest zakłóceń pomiarowych takich jak w przypadku analizy lepkości w zależności od szybkości ścinania w badaniach rotacyjnych. Dzięki pomiarom w trybie oscylacyjnym wyznaczono lepkości nawet dla układów wysoce napełnionych (zawierających 70% i 90% mas. KCl).



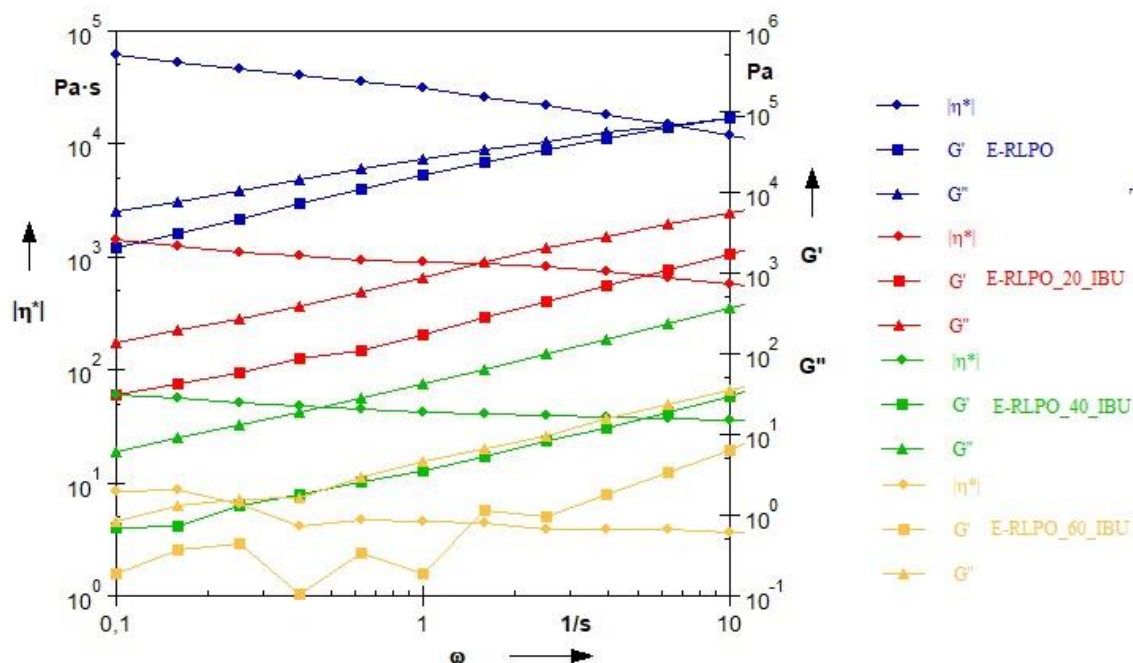
Rys. 5.2.73. Zależność a) lepkości zespolonej η^* , b) modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątovej ω dla mieszanin E-EPO/KCl zawierających 0% - 90% mas. KCl.

Otrzymane wartości modułu zachowawczego G' oraz modułu sprężystości G'' w funkcji częstotliwości kątovej zostały przedstawione na rysunku 5.2.73. Analizując wykres możemy zauważyć, że dla tego układu dominują właściwości lepkie nad sprężystymi ($G'' > G'$) w badanym zakresie częstotliwości, nawet w przypadku wysoko napełnionych układów, co może być związane z małą masą cząsteczkową zastosowanego API.

Układy z Eudragit RLPO

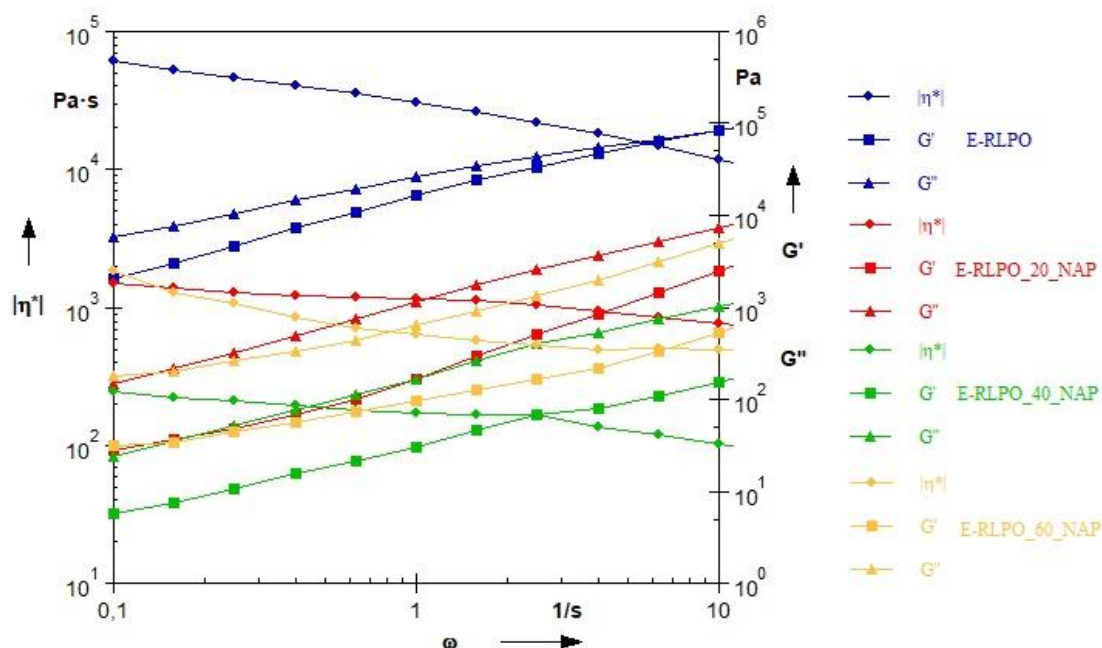
Podobnie jak w przypadku mieszanin zawierających polimer E-EPO, IBU powoduje spadek lepkości η^* stopu polimeru E-RLPO (rys. 5.2.74), przy czym w przypadku polimeru E-RLPO spadek lepkości jest znacznie większy. Stop czystego polimeru E-RLPO charakteryzuje się znacznie większą lepkością zespoloną (ok. 100 000 dla $\omega = 0,1 \text{ s}^{-1}$, a zatem zbyt dużą dla przeprowadzenia ekstruzji w warunkach optymalnych) niż stop polimeru E-EPO (ok. 5 000 dla $\omega = 0,1 \text{ s}^{-1}$), a mieszaniny zawierające tą samą ilość dodatku substancji

aktywnej charakteryzują się podobną lepkością. Lepkość zespolona dla mieszaniny E-RLPO/IBU z największą zawartością IBU spada o kilka rzędów wielkości w stosunku do lepkości czystego polimeru, co wpłynie pozytywnie na warunki ekstruzji. Spadek lepkości wskazuje na rozpuszczenie substancji aktywnej w polimerze i jej jednorodne zdyspergowanie.



Rys. 5.2.74. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/IBU zawierających 0% - 60% mas. IBU.

Przebieg krzywych modułu zachowawczego i stratności pokazuje, że podobnie jak w przypadku stopu polimeru E-EPO dla polimeru E-RLPO w przypadku małych częstotliwości kątowych dominuje odpowiedź lepka ($G'' > G'$). Natomiast wraz ze wzrostem częstotliwości kątowej, po przekroczeniu punktu przecięcia, przekształca się w odpowiedź sprężystą układu ($G' > G''$), przy czym dla polimeru E-RLPO ta zmiana, w której zaczyna przeważać odpowiedź sprężysta polimeru, zachodzi przy niższej częstotliwości kątowej, co może wynikać z różnej budowy chemicznej kopolimerów zastosowanych do badań. Dodatek 20% i 40% mas. IBU do polimeru E-RLPO powoduje przewagę właściwości lepkich w całym zakresie badanych częstotliwości kątowych. Natomiast w przypadku mieszaniny zawierającej 60% mas. IBU przejście to następuje przy częstotliwości kątowej równej ok. 30 - 50 $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$. Początkowe zaburzenie krzywej zależności $\eta^* = f(\omega)$ dla tej mieszaniny może wynikać z błędów pomiarowych.

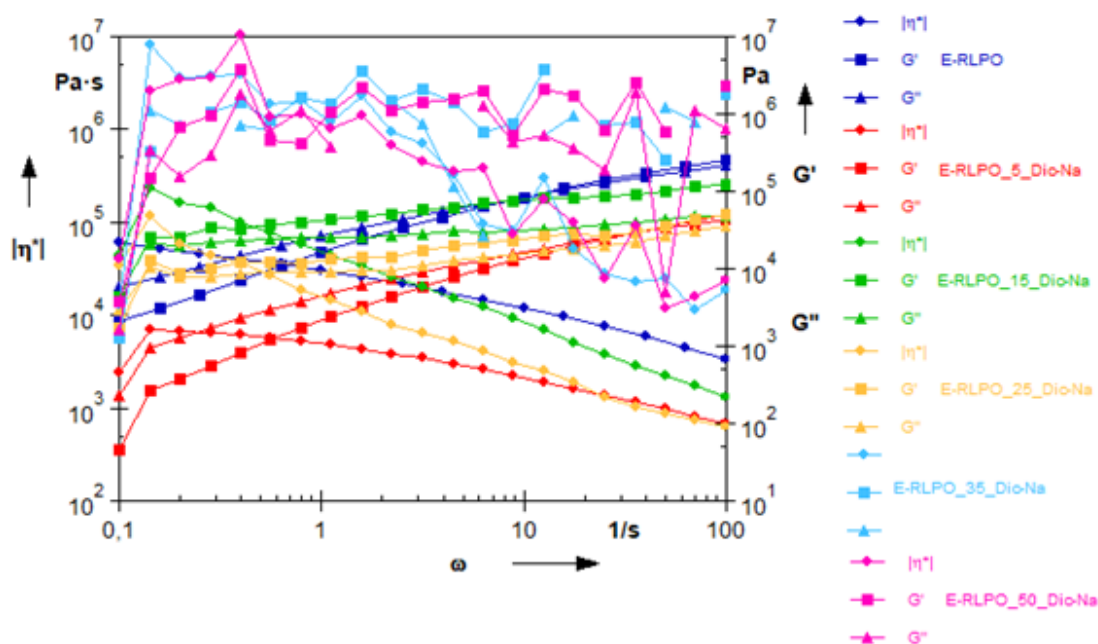


Rys. 5.2.75. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/NAP zawierających 0% - 60% mas. NAP.

Przedstawiono również wykres zależności lepkości zespolonej η^* od częstotliwości kątowej dla układów z naproksenem (rys. 5.2.75), które również jak w przypadku poprzednich układów potwierdzają badania rotacyjne (rys. 5.2.59). Obserwuje się spadek lepkości, η^* stopu polimeru, który jest skorelowany z ze zwiększaniem zawartość i NAP do wartości 40%mas.. Dla układu zawierającego 60% mas. NAP następuje wzrost osiąganych wartości lepkości względem układów o mniejszej zawartości naproksenu -następuje usztywnienie.

Wykonano także badania oscylacyjne dla mieszanin polimeru Eudragit RLPO z diklofenakiem sodu (0 – 50% mas. Dic-Na). Na rysunku 5.2.76 przedstawiono krzywe zależności lepkości zespolonej i modułów G' i G'' od częstotliwości kątowej dla badanych mieszanin E-RLPO/Dic-Na.

Dodatek 15% mas. diklofenaku sodu powoduje niewielki spadek lepkości zespolonej (w zakresie niskiej częstotliwości kątowej) w stosunku do czystego polimeru, co wskazuje na rozpuszczenie, chociaż częściowe, API w polimerze (rys. 5.2.76). Natomiast większe zawartości Dic-Na wpływają na wzrost lepkości η^* w stosunku do lepkości zespolonej czystego polimeru, co wynika z częściowego braku rozpuszczalności API w nośniku polimerowym i cząstki substancji aktywnej działają jak napełniacz. Na wykresie nie można jednak dostrzec zależności lepkości zespolonej od stężenia Dic-Na w mieszaninie.



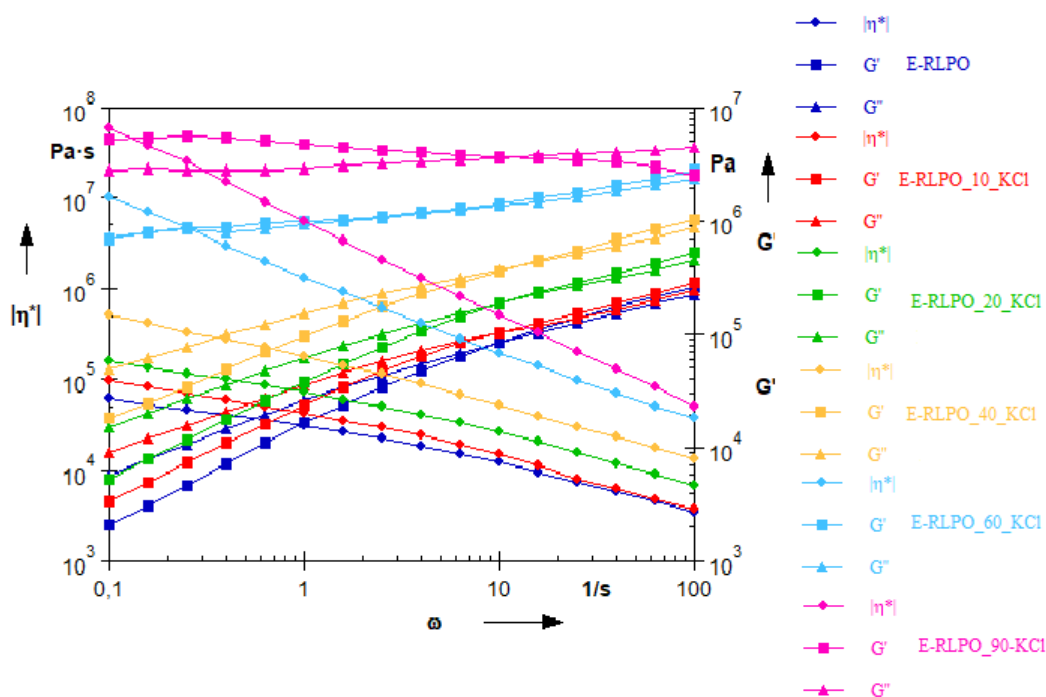
Rys. 5.2.76. Zależność a) lepkości zespolonej η^* , b) modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/Dic-Na zawierających 0% - 50% mas. Dic-Na.

Dodatkowo, lepkość ta dla wszystkich badanych układów maleje ze wzrostem częstotliwości kątowej. W przypadku mieszanin polimeru E-RLPO zawierających $\geq 15\%$ mas. diklofenaku sodu dominują właściwości sprężyste ($G' > G''$) w całym zakresie częstotliwości (rys. 5.2.75). Dla kompozycji zawierających 5% mas. Dic-Na i dla samego nośnika polimerowego E-RLPO, zaobserwowano, że przy $\omega = \text{ok. } 4 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ zaczynają przeważać właściwości sprężyste materiału nad lepkiemi. Ponownie potwierdza to częściową rozpuszczalność Dic-Na w nośniku polimerowym E-RLPO, co zwiększa właściwości lepkie układu.

Dodatek KCl do polimeru E-RLPO wywiera taki sam efekt na lepkość zespoloną η^* (rys. 5.2.77) jak w przypadku polimeru E-EPO co obserwuje się jako wzrost lepkości zespolonej wraz ze wzrostem zawartości KCl w mieszaninie E-RLPO/KCl. Dostrzega się wpływ chlorku potasu na nośnik polimerowy jak dzieje się w przypadku zastosowania napelnacza, a więc wnioskuje się, że posiada słabą rozpuszczalność w polimerze E-RLPO

W mieszaninach E-RLPO/KCl zawierających od 10% do 50% mas. KCl (rys. 5.2.77), przy małych częstotliwościach kątowych ω , przeważa odpowiedź lepka układu ($G'' > G'$), która po przekroczeniu punktu przecięcia zmienia się w odpowiedź sprężystą ($G' > G''$). Inaczej natomiast dzieje się w przypadku mieszanin zawierających 70% i 90% mas. API – obserwuje się przejście od przeważającej odpowiedzi sprężystej do lepkiej. Przesunięcie się

punktu przecięcia dwóch modułów (G' z G'') wraz ze wzrostem stężenia KCl w mieszaninie w kierunku mniejszych częstotliwości kątowych może świadczyć o usztywnieniu łańcuchów polimerowych przez API, który nie rozpuszcza się w polimerze i ma charakter napelnacza.

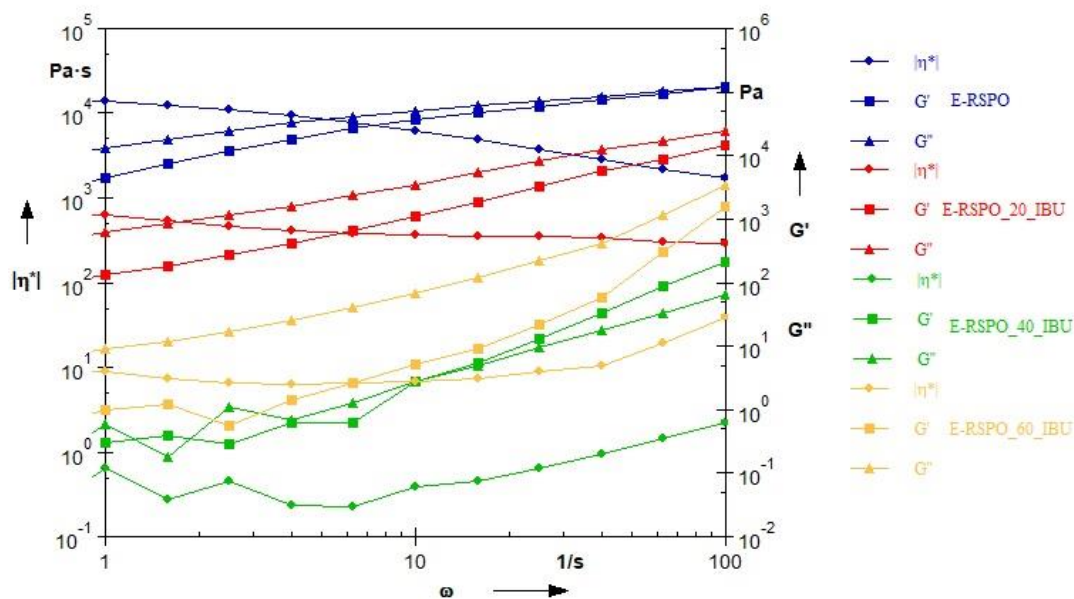


Rys. 5.2.77. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/KCl zawierających 0% - 90% mas. KCl.

Układy z Eudragit RSPO

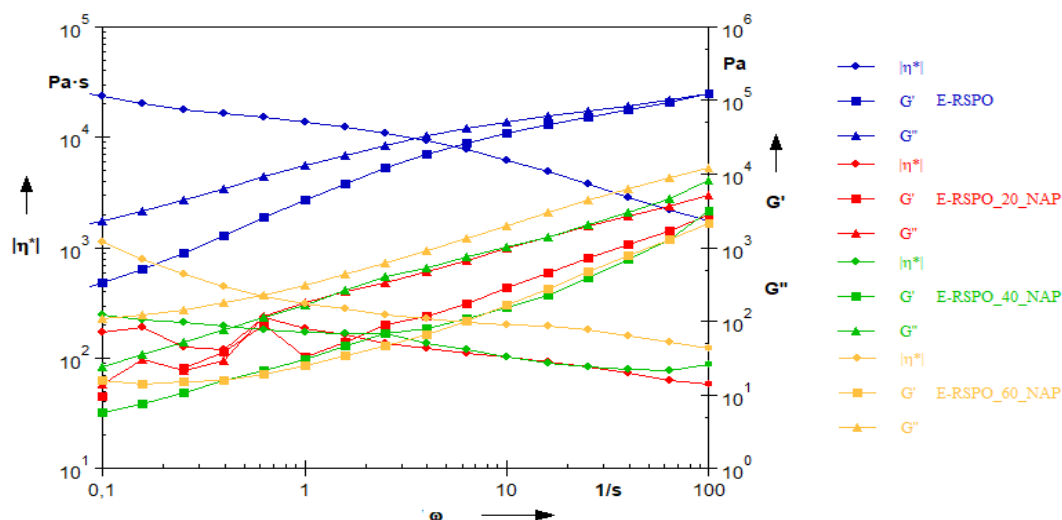
W przypadku nośnika polimerowego E-RSPO otrzymano podobne zależności omawianych parametrów (lepkość zespolona, moduły zachowawczy i stratności) jak w przypadku wcześniej omówionego nośnika polimerowego E-RLPO, przy czym E-RSPO ma mniejszą lepkość. Wynika to z ich analogicznej budowy chemicznej różniącej się jedynie stężeniem komeru aminowego.

Mieszanki E-RSPO/IBU (rys. 5.2.78) charakteryzują się mniejszymi wartościami lepkości niż wartości mieszaniny E-RLPO/IBU i dodatkowo mieszanina zawierająca 60% mas. IBU posiada wyższą lepkość niż mieszanina zawierająca 40% mas. IBU, co wskazuje na wzrost lepkości mogący być spowodowany niecałkowitym rozpuszczeniem większej zawartości API w nośniku polimerowym E-RSPO. Dodatkowo właściwie nie obserwuje się punktu przecięcia modułów G' i G'' (z wyjątkiem czystego polimeru i mieszaniny zawierającej 40% mas. IBU), co wskazuje na przewagę właściwości lepkich nad sprężystymi w całym zakresie badanych częstotliwości kątowych.

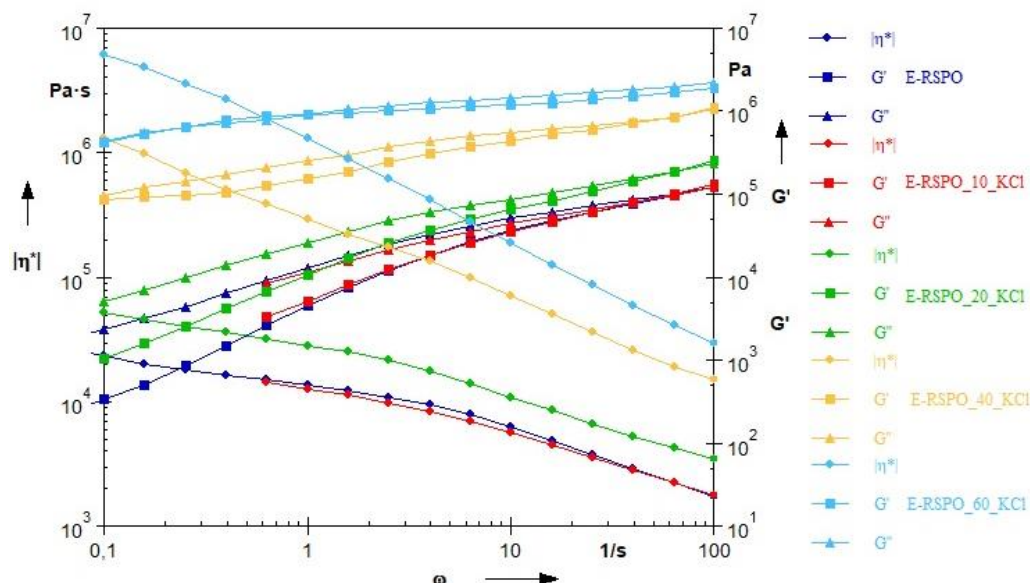


Rys. 5.2.78. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RSPO/IBU zawierających 0% - 60% mas. ibuprofenu.

Również wpływ naproksenu (rys. 5.2.79) jest podobny w obu nośnikach polimerowych, przy czym dla mieszanin E-RSPO lepkość rośnie ze wzrostem zawartości NAP już od 40% mas. substancji aktywnej, co wskazuje na silniejsze oddziaływania pomiędzy składnikami mieszaniny, lub większy brak rozpuszczalności API działającej jak wypełniacz. Zastosowanie soli KCl również wpływa analogicznie na oba nośniki polimerowe, i ze względu na mniejszą lepkość polimeru E-RSPO (rys. 5.2.80), mieszaniny charakteryzują się mniejszą lepkością niż w przypadku E-RLPO/KCl.



Rys. 5.2.79. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RSPO/NAP zawierających 0% - 60% mas. naproksenu.

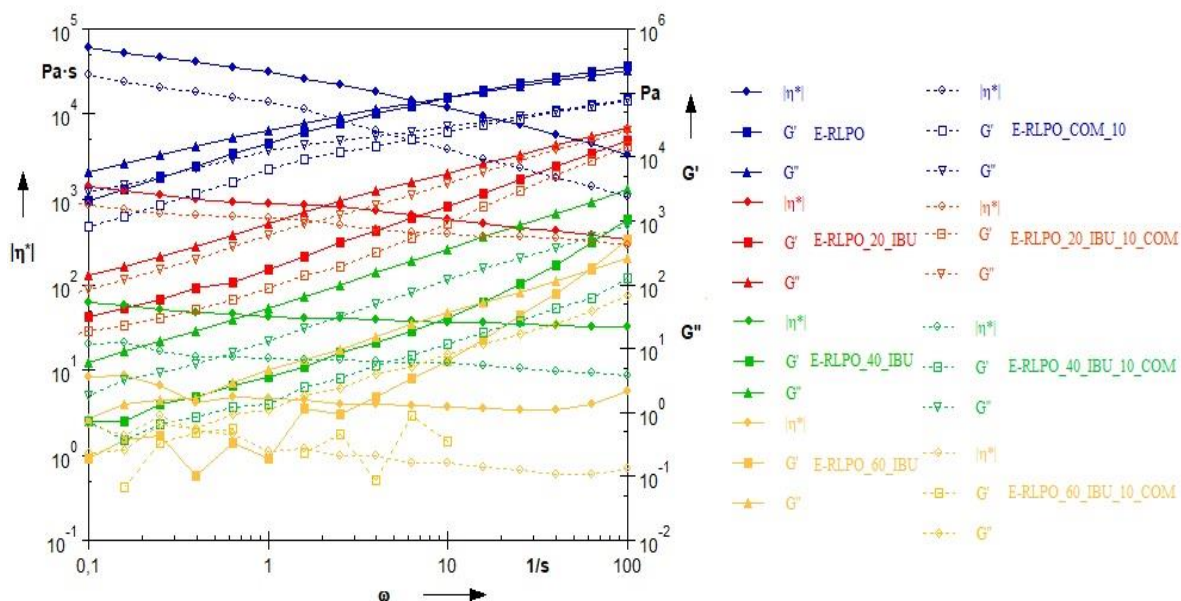


Rys. 5.2.80. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RSPO/KCl zawierających 0% - 60% mas. chlorku potasu.

Układy polimer/API/plastyfikator

Kolejnym etapem prowadzonych badań było określenie wpływu plastyfikatora Compritol 888ATO na właściwości reologiczne, tj. lepkość zespoloną, moduł zachowawczy G' i moduł stratności G'' mieszanin polimer Eudragit/API. Dodatek plastyfikatora wynosił we wszystkich badanych mieszaninach 10% mas. Wyniki przedstawiono dla wybranych mieszanin.

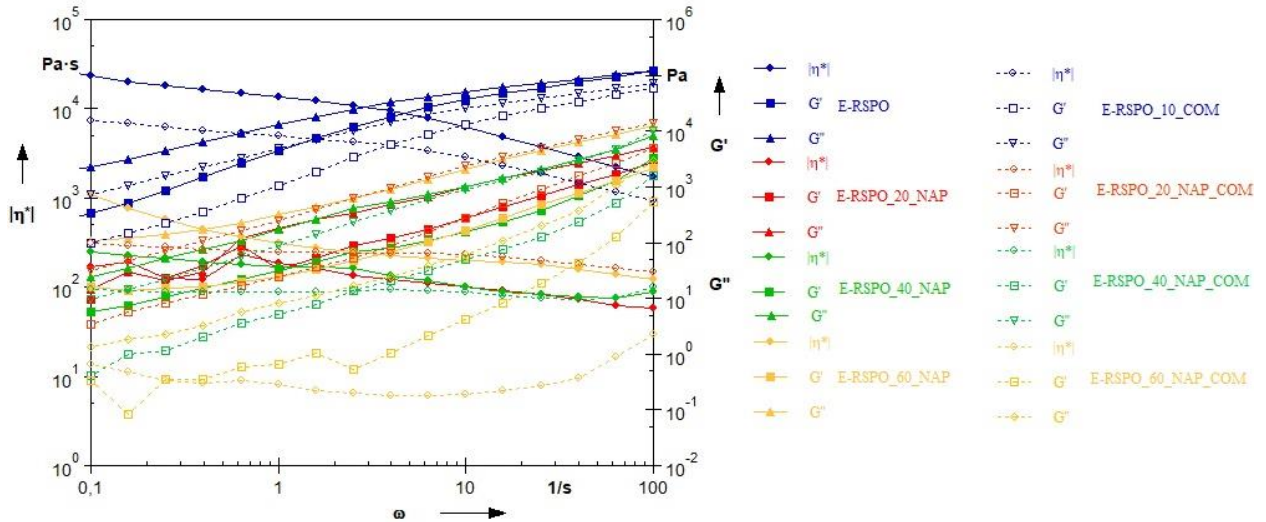
Dodatek 10% mas. Compritol 888ATO dla dwuskładnikowej mieszaniny E-RLPO/IBU wpływa na dodatkowe obniżenie lepkości polimeru (rys. 5.2.81). A zatem wpływa, obok API, na polepszenie warunków procesu przetwórczego polimeru E-RLPO. Dzięki zmniejszeniu lepkości mieszaniny, a także obniżeniu temperatury T_g polimeru (badania przesiewowe metodą rozpuszczalnikową, rys. 5.2.34 a)), plastyfikator wpływa na poszerzenie zakresu temperatury, w których E-RLPO może być przetwarzany, szczególnie w kierunku niższej temperatury. Obniżenie temperatury prowadzenia procesu HME w przypadku wrażliwych termicznie substancji aktywnych, jak i polimerów, jest istotne w przypadku technologii farmaceutycznej, ponieważ zapobiega degradacji materiału i tworzeniu związków ubocznych (zanieczyszczeń), mogących mieć szkodliwe działanie na zdrowie pacjenta [238].



Rys. 5.2.81. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/IBU oraz E-RLPO/IBU/COM zawierających 0% - 60% mas. IBU oraz 10% mas. COM.

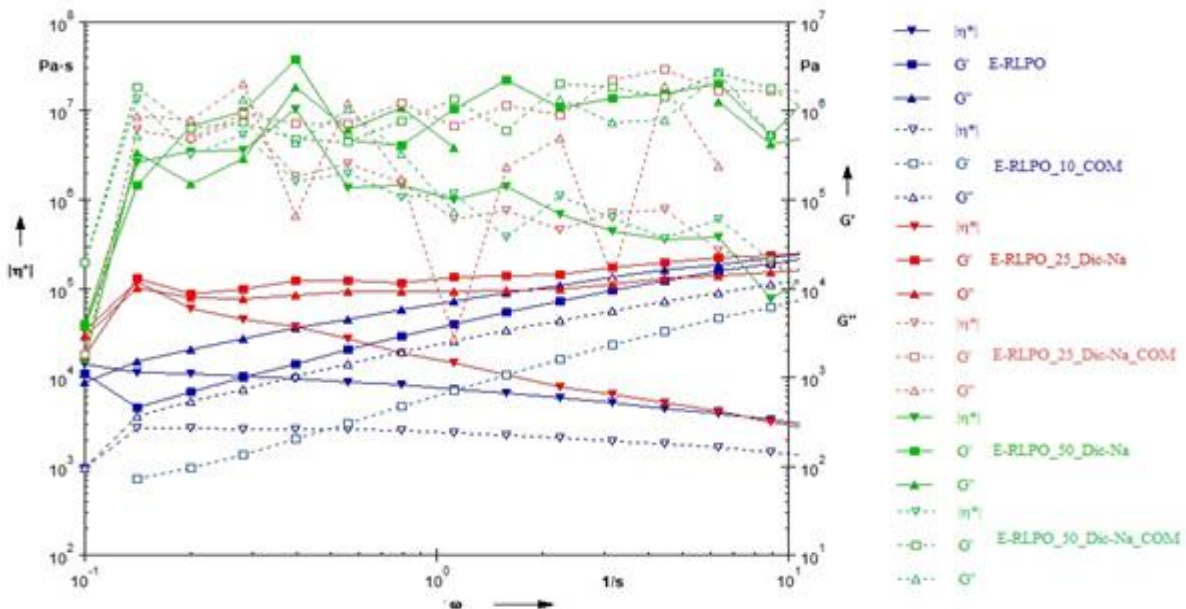
Na rysunku 5.2.81 przedstawiono moduł zachowawczy G' i stratności G'' w funkcji częstotliwości kątowej dla wszystkich badanych mieszanin trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM. W badanym zakresie częstotliwości ω przebieg zależności jest analogiczny jak w układach dwuskładnikowych E-RLPO/IBU (bez dodatku plastyfikatora), tzn. dominuje odpowiedź lepka ($G'' > G'$). Nie następuje przecięcie się krzywych reprezentujących moduły G' oraz G'' , co świadczy o tym, że nastąpiło uplastycznienie badanych układów. Właściwości lepkie układów trójskładnikowych dominują nad sprężystymi, a zatem następuje dodatkowe uplastycznienie polimeru przez COM, który ulega zatem częściowemu rozpuszczeniu w nośniku polimerowym. Natomiast tylko w przypadku czystego polimeru dochodzi do przecięcia krzywych $G'=f(\omega)$ z $G''=f(\omega)$, po osiągnięciu częstotliwości $\omega > 30 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$ przy czym nie dochodzi do wyraźnej przewagi właściwości sprężystych, co wskazuje, że COM plastyfikuje sam polimer (bez dodatku IBU).

Podobnie w przypadku zastosowania naproksenu wyniki badań mieszanin trójskładnikowych E-RSPO/NAP/COM (rys. 5.2.82) są analogiczne jak w układach dwuskładnikowych E-RSPO/NAP, bez dodatku plastyfikatora. W układach z plastyfikatorem obserwowany jest również wpływ stężenia granicznego dla mieszanin zawierających $> 40\%$ mas. NAP, dla którego następuje wzrost wartości lepkości zespolonej w porównaniu z układami zawierającymi $< 40\%$ mas. NAP przy takiej samej częstotliwości kątowej.



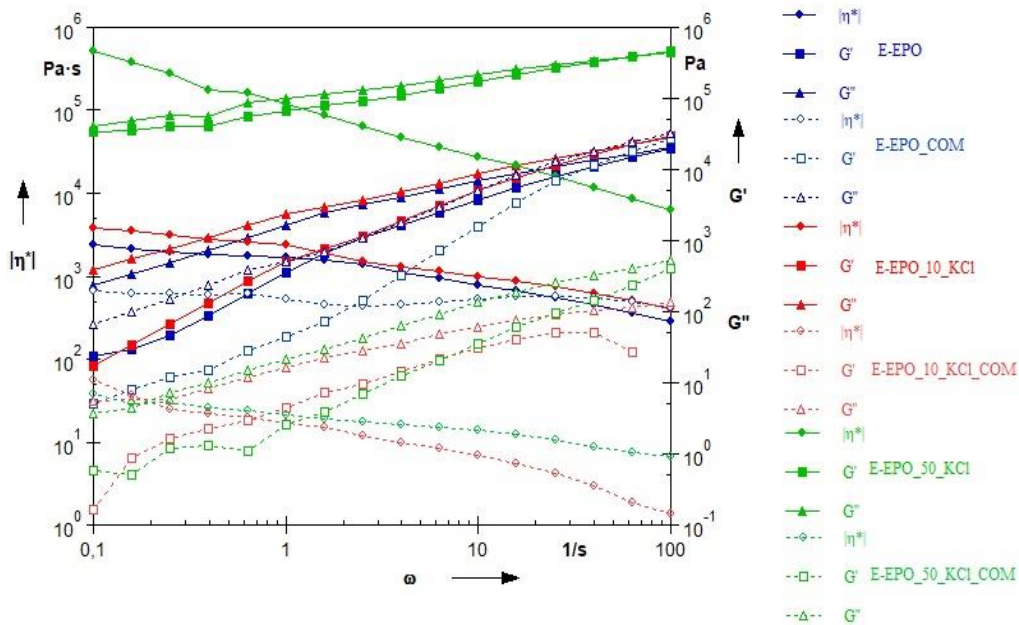
Rys. 5.2.82. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RSPO/NAP oraz E-RSPO/NAP/COM zawierających 0% - 60% mas. NAP oraz 10% mas. COM ($T=130^\circ\text{C}$).

Dla mieszanin E-RLPO/Dic-Na/Compritol 888ATO lepkość zespolona przyjmuje wartości wyższe niż dla czystego nośnika polimerowego oraz mieszanin dwuskładnikowych E-RLPO/Dic-Na. Jest to spowodowane najprawdopodobniej brakiem całkowitej rozpuszczalności COM w E-RLPO, jak i mieszaninie E-RLPO/COM, co przyczynia się do występowania plastyfikatora w formie domen działających jak napelniacz.



Rys. 5.2.83. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-RLPO/Dic-Na oraz E-RLPO/Dic-Na/COM zawierających 0% - 50% mas. Dic-Na oraz 10% mas. COM ($T=130^\circ\text{C}$).

Na rys. 5.2.83 pokazano krzywe zależności modułów G' oraz G'' w funkcji częstotliwości kątowej. Cechuje je duży rozrzut uzyskanych wyników przy znacznych zawartościach leku w matrycy. W przypadku mieszanin matrycy E-RLPO zawierających $\geq 25\%$ Dic-Na dominują właściwości sprężyste ($G' > G''$) w całym zakresie częstotliwości. Dodatek diklofenaku sodu powoduje wzrost lepkości zespolonej w niskich częstotliwościach kątowych, natomiast wraz ze wzrostem częstotliwości kątowej lepkość spada i ma wartości niższe niż dla samej matrycy. Analiza krzywych zależności pokazanych na rysunku 5.2.84 pozwala wnioskować, że dodatek Compritol 888 ATO obniża wartości lepkości oraz modułów zachowawczych G' i stratności G'' w stosunku do mieszanin dwuskładnikowych E-EPO/KCl. Dodatkowo wartości tych parametrów są niższe niż dla czystego nośnika polimerowego (odwrotnie niż w układach dwuskładnikowych E-EPO/KCl), a zatem COM wywiera istotny efekt plastyfikujący na badane mieszaniny.



Rys. 5.2.84. Zależność lepkości zespolonej η^* , modułu zachowawczego G' i stratności G'' od częstotliwości kątowej ω dla mieszanin E-EPO/KCl oraz E-EPO/KCl/COM zawierających 10% lub 50% mas. KCl oraz 10% mas. COM ($T=140^\circ\text{C}$).

Ogólne podsumowanie badań reologicznych prowadzonych w trybie oscylacyjnym dla wszystkich układów z oraz bez dodatku plastyfikatora można opisać następująco: obserwowany jest nieznaczny spadek wartości modułów G' i G'' z dominującym charakterem lepkiem nad sprężystym w całym zakresie zadawanej częstotliwości kątowej. Takie zachowanie reologiczne sugeruje, że badane materiały bez względu na stężenie leku czy opory przepływu nie będą charakteryzowały się ograniczoną przetwarzalnością. Do takich

samych wniosków sprowadziły się badania reologiczne mieszaniny paracetamolu i tlenu polietylenu Hermana Suwardie i innych [239].

2.3.5 Analiza przejść fazowych

Kolejny etap badań polegał na ocenie temperatury charakterystycznej dla przejść fazowych folii przygotowanych metodą prasowania płytowego, w celu określenia wpływu zarówno podwyższonej temperatury jak i ciśnienia na właściwości termiczne układów dwuskładnikowych (polimer/API) jak i trójskładnikowych (polimer/API/plastyfikator). Badanie to powinno pomóc w określeniu możliwości zastosowania wybranych układów w procesie przetwórstwa. Badanie temperatury przejść fazowych wykonano również dla próbek po badaniach reologicznych, aby ocenić wpływ procesu ścinania na właściwości termiczne otrzymanych materiałów. W tabeli 5.2.6 zestawiono T_g folii uzyskanych po procesie prasowania płytowego (z ang. *before rheological test*, BRT) i po badaniach reologicznych (z ang. *after rheological test*, ART) dla badanych nośników polimerowych (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO) oraz API (IBU, NAP, Dic-Na, KCl) z dodatkiem lub bez plastyfikatora (COM). Wyniki pokazano dla wybranych stężeń API.

Tabela 5.2.6. Temperatury zeszklenia folii otrzymanych w wyniku prasowania płytowego matryc polimerowych i układów polimer/API, polimer/COM oraz polimer/API/COM przed (BRT) i po badaniu (ART) reologicznym.

Układ badany	T_g , °C							
	API 40% mas. IBU		API 60% mas. NAP		API 25% mas. Dic-Na		API 30% mas. KCl	
	BRT	ART	BRT	ART	BRT	ART	BRT	ART
E-RLPO	63,0	65,6	63,0	65,6	63,0	65,6	63,0	65,6
E-RLPO/API	-6,9	-1,0	38,4	40,5	52,4	59,3	51,7	66,8
E-RLPO/COM	22,2	41,3	22,2	41,3	22,2	41,3	22,2	41,3
E-RLPO/API/COM	-18,0	-6,5	26,3	38,6	45,9	32,5	41,1	14,8
E-RSPO	55,0	63,7	55,0	63,7	55,0	63,7	55,0	63,7
E-RSPO/API	-15,4	-11,5	34,6	34,0	-	-	56,5	67,1
E-RSPO/COM	20,4	48,2	20,4	48,2	-	-	20,4	48,2
E-RSPO/API/COM	-13,2	-9,4	32,6	32,1	-	-	55,5	46,5
E-EPO	46,3	47,1	46,3	47,1	46,3	47,1	46,3	47,1
E-EPO/API	8,1	12,3	35,6	33,8	43,6	31,4	46,3	23,8
E-EPO/COM	25,3	23,6	25,3	23,6	25,3	23,6	25,3	23,6
E-EPO/API/COM	7,1	5,9	31,3	30,6	24,5	25,3	15,1	22,3

Folie otrzymane w wyniku prasowania układów polimer/API poddane dodatkowemu badaniu reologicznemu (ART) charakteryzują się wyższymi wartościami T_g , niż folie nie poddane takiemu badaniu (BRT). Świadczy to o zmniejszeniu ruchliwości łańcuchów, co

może być związane z dodatkowymi procesami sieciującymi lub procesami degradacyjnymi. Procesy te mogą powodować wystąpienie sieciowania polimeru w wyniku pęknięcia jego łańcuchów i rekombinacji powstałych makrorodników lub w wyniku innych reakcji chemicznych, jak np. wymiany estrowej lub deestryfikacji. Należy jednak pamiętać, że badanie reologiczne było prowadzone w dłuższym czasie niż czas przebywania materiału w ekstruderze, zatem było poddawane działaniu wysokiej temperatury w znacznie dłuższym czasie, co mogło przyczynić się do procesów degradacyjnych. Dodatkowo z uwagi na uzyskane wyniki, ponowne przetwórstwo półproduktu może być utrudnione.

W przypadku nośnika polimerowego E-EPO wzrost T_g po badaniu reologicznym jest wyraźnie mniejszy niż w przypadku nośnika E-RLPO i E-RSPO. Może to wskazywać na większą odporność temperaturową i na naprężenia ścinające polimeru E-EPO, co powoduje, że procesy sieciowania zachodzą w mniejszym stopniu niż w przypadku E-RLPO i E-RSPO.

Następnie analizie poddano układy polimer/plastyfikator i polimer/API/plastyfikator, żeby ocenić wpływ dodatku plastyfikatora na właściwości termiczne kompozycji. W przypadku nośnika polimerowego E-RLPO wprowadzenie plastyfikatora spowodowało spadek wartości T_g o 41°C, dla polimeru E-RSPO o ok. 35°C, a dla E-EPO o ok. 20°C. Dodatek COM do układu dwuskładnikowego polimer/API powoduje dalszy spadek T_g polimeru wywołany obecnością API (z wyjątkiem układów E-RSPO/IBU), ale nie jest on już tak znaczący jak w przypadku układów dwuskładnikowych polimer/API. Wpływ ten jest widoczny dla próbek zarówno badanych bezpośrednio po prasowaniu jak i po reologii. Zatem w badanych układach dochodzi do rozpuszczenia dodatków (całkowitego lub częściowego), dzięki czemu mogą one wpływać na osłabienie oddziaływań pomiędzy łańcuchami polimeru.

W większości przypadków ogólne zależności są analogiczne jak w przypadku próbek otrzymanych metodą OR. Jednak w przypadku zastosowania KCl jako API, w przeciwieństwie do wcześniej otrzymanych zależności dla matryc E-EPO i E-RLPO, próbki po procesie prasowania charakteryzują się niższymi temperaturami T_g , zarówno układów dwu- jak i trójskładnikowych, co wskazuje na lepszą rozpuszczalność tego API w wyższej temperaturze procesu, i jego zdolności do plastyfikacji polimeru.

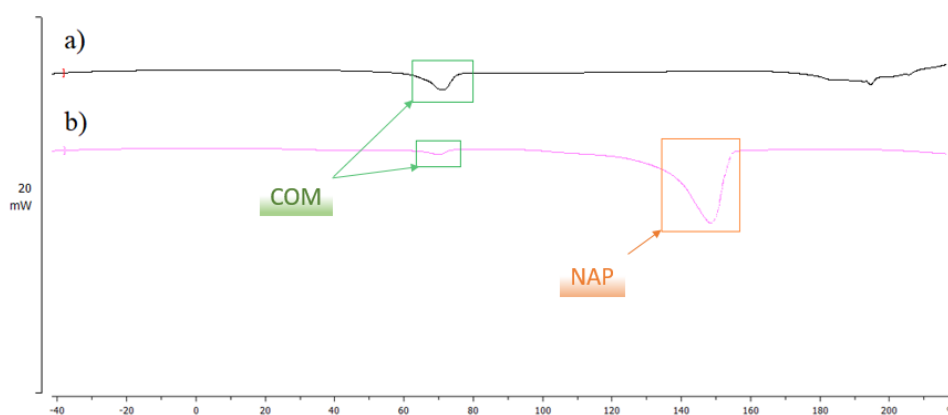
Na termogramach układów z plastyfikatorem zaobserwowano piki topnienia związane z jego fazą krystaliczną (rys. 5.2.85 i rys. 5.2.86). Świadczy to o jedynie częściowej rozpuszczalności plastyfikatora w matrycy polimerowej poddanej procesowi prasowania. Podobne wyniki otrzymano stosując metodę odparowania rozpuszczalnika. A zatem zastosowanie zarówno podwyższonej temperatury jak i ciśnienia nie poprawiło rozpuszczalności COM w badanych nośnikach polimerowych. Podczas analizy próbek z

E-RLPO zauważono, że wartość temperatury topnienia COM maleje po dodaniu IBU (tabela 5.2.7). Temperatura topnienia fazy krystalicznej COM w układzie z E-RLPO wynosi 72,1°C, natomiast układ zawierający dodatkowo 40% mas. IBU charakteryzuje się $T_m = 58,5^\circ\text{C}$. Mieszanka, poddana wcześniejszym badaniom reologicznym miała niemal identyczną T_m dla układu bez IBU, natomiast odnotowano wzrost T_m o ok. 4°C dla układu z 40% mas. API. Zmiany te mogą sugerować wystąpienie reakcji termicznych w COM w obecności IBU. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku układów z E-RSPO. Znaczny spadek T_m COM w układach z E-RLPO i E-RSPO może oznaczać zmniejszanie zawartości fazy krystalicznej i/lub zmniejszenie i pogorszenie jakości kryształów, a to z kolei mogłoby sugerować, że IBU poprawia kompatybilność COM z nośnikami polimerowymi. W przypadku układów zawierających E-EPO dodatek API nie wpływa znacząco na T_m plastyfikatora.

Tabela 5.2.7. Temperatury topnienia Compritol 888ATO w układach otrzymanych w wyniku prasowania płytowego matryc polimerowych i układów polimer/COM oraz polimer/API/COM przed (BRT) i po badaniu (ART) reologicznym. Zawartość IBU wynosiła 40% mas.

Układ badany	$T_m, ^\circ\text{C}$	
	BRT	ART
E-RLPO/COM	72,1	72,2
E-RLPO/API/COM	58,4	62,6
E-RSPO/COM	71,9	73,0
E-RSPO/API/COM	59,0	61,5
E-EPO/COM	70,5	68,9
E-EPO/API/COM	68,0	68,3

Dodatkowo na rysunku 5.2.85 pokazano termogramy mieszanin E-RLPO/COM oraz E-RLPO/NAP/COM.

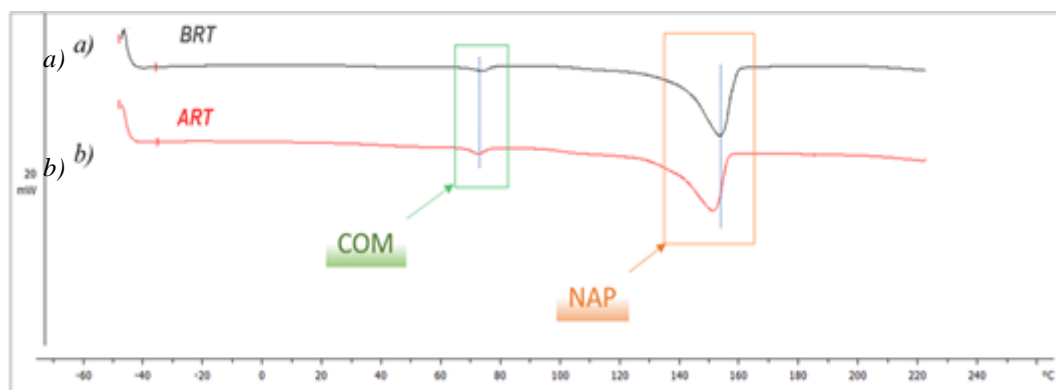


Rys. 5.2.85. Termogramy DSC układów a) E-RLPO/COM i b) E-RLPO/NAP (60% mas.)/COM. Zielonym prostokątem zaznaczono obszar topnienia Compritolu 888 ATO, natomiast pomarańczowym – Naproksenu.

W obu przypadkach można zauważyć obszar topnienia plastyfikatora COM, co sugeruje, że nie jest on do końca rozpuszczalny w nośniku polimerowym. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w kompozycji z substancją aktywną NAP pik ten jest mniejszy (przy zbliżonych naważkach próbki), co wskazuje na jego częściową rozpuszczalność. Można więc wnioskować, iż API poprawia rozpuszczalność COM, więc zyskuje się lepszą kompatybilność z polimerem. Na termogramie układu trójskładnikowego można również zauważyć obszar topnienia pochodzący od naproksenu, co pozwala stwierdzić, że API nie rozpuszcza się całkowicie w badanym układzie.

Analizując termogramy przedstawione na rysunku 5.2.86, otrzymane dla kompozycji przed i po badaniu reologicznym, można zauważyć występowanie pików topnienia naproksenu (153°C). Zatem dodatkowe procesy ścinania, obok podwyższonej temperatury, nie przyczyniają się do całkowitego rozpuszczenia NAP w nośniku polimerowym.

O częściowej rozpuszczalności NAP świadczy natomiast obniżenie T_g nośnika z 63°C do 37°C, a zatem API wywiera wpływ plastyfikujący na polimer. Po badaniu reologicznym T_m API uległ obniżeniu, z 153°C do 149°C. Niewielka zmiana wartości tego parametru może wynikać z błędu pomiarowego bądź z faktu, iż podczas badania reologicznego, na skutek działania naprężeń, regularna struktura kryształów NAP została zaburzona czy zanieczyszczona. Ponadto po wykonaniu badań reologicznych T_g polimeru nieznacznie wzrosło (z 37°C do 40°C), co może świadczyć o wystąpieniu procesów sieciowania termicznego i/lub reakcji chemicznych w Eudragit. Naprężenia jakie są wywoływane podczas pomiaru reologicznego wraz z podwyższoną temperaturą procesu mogły wpłynąć na zmianę struktury mieszaniny powodując tym samym wzrost T_g – oscylacje mogły spowodować rozbijanie agregatów API i COM powodując tym samym większe stężenie cząstek, bardziej jednorodne ich rozproszenie, co spowodowało usztywnienie polimeru.



Rys. 5.2.86. Termogramy DSC układu E-RLPO/NAP/COM a) przed (BRT) i b) po reologii (ART). Zielonym prostokątem zaznaczono obszar topnienia COM, natomiast pomarańczowym – NAP. ($C_{NAP} = 60\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.)

Analizując termogramy zestawione na rysunku 5.2.86 przedstawiające układy trójskładnikowe przed (BRT) i po badaniu (ART) reologicznym, można zauważyć, iż po badaniu reologicznym obszar topnienia NAP przesunął się w kierunku niższej temperatury, natomiast COM pozostał bez zmian. Można więc stwierdzić, że naprężenia ścinające wraz z podwyższoną temperaturą wpłynęły tylko na strukturę krystaliczną API – nastąpiło prawdopodobnie zanieczyszczenie struktury kryształów naproksenu.

3. Badania właściwe – ekstruzja na gorąco

Badania przesiewowe, przeprowadzone zarówno metodą rozpuszczalnikową jak i prasowania płytowego, pozwoliły wytypować mieszaniny polimer/API i polimer/API/COM do badań właściwych prowadzonych metodą ekstruzji na gorąco, w celu uzyskania amorficznych stałych dyspersji polimerowych o polepszonym uwalnianiu trudno rozpuszczalnych w wodzie API. Jak wspomniano wcześniej, pozwala to na lepszą biodostępność substancji aktywnej w organizmie pacjenta. Do badań ekstruzji na gorąco wybrano dwa nośniki polimerowe E-EPO, E-RLPO, E-L100-55, K-VA64 oraz substancję aktywną ibuprofen. Jak wykazały badania przesiewowe ta substancja aktywna rozpuszcza się w badanych polimerach w szerokim zakresie stężeń. To powinno sprzyjać otrzymaniu amorficznych stałych dyspersji. Naproksen, w metodach przesiewowych, wykazuje duże podobieństwo do ibuprofenu, jednak charakteryzuje się gorszą rozpuszczalnością w badanych nośnikach polimerowych. Podobnie jak Dic-Na oraz KCl, które są solami wykazującymi słabą rozpuszczalność w badanych nośnikach polimerowych.

Z przeprowadzonych badań literaturowych [159, 161, 162, 165] wynika, że otrzymanie amorficznych stałych roztworów (ASS) lub amorficznych stałych dyspersji (ASD) nośnik polimerowy/substancja aktywna farmaceutycznie jest możliwe zarówno w ekstruderach jedno- jak i dwuślimakowych, dla szybkości obrotowej ślimaków 25 – 200 obr·min⁻¹. Jednakże autorzy publikowanych prac często pomijają podania parametrów charakteryzujących proces HME (jak szybkość podawania materiału, konfiguracja ślimaków, temperatury wszystkich stref grzewczych, czy moment obrotowy ślimaków i czas przebywania materiału w cylindrze ekstrudera) dlatego trudno jest przeprowadzić analizę wpływu poszczególnych parametrów procesu na jego przebieg. Dlatego też w ramach pracy badano przede wszystkim możliwość otrzymania ASD lub ASS przy zastosowaniu dużej szybkości obrotowej ślimaków ekstrudera, jak również wpływ szybkości podawania ekstrudera, konfiguracji ślimaków na przebieg procesu i właściwości otrzymywanych materiałów. Szybkość podawania jest jednym z głównych parametrów wpływających na czas

przebywania materiału w ekstruderze, co jest bardzo ważne ze względu na termiczną wrażliwość stosowanych do badań substancji. Na parametr ten, jak również moment obrotowy ślimaków i dyspersję API w polimerze, wpływają szybkość obrotowa ślimaków i ich konfiguracja. W prowadzonych badaniach stosowano duże szybkości obrotów ślimaków, tj. do 300 obr·min⁻¹, jak również trzy rodzaje konfiguracji - bez strefy mieszania oraz z jedną lub dwiema takimi strefami.

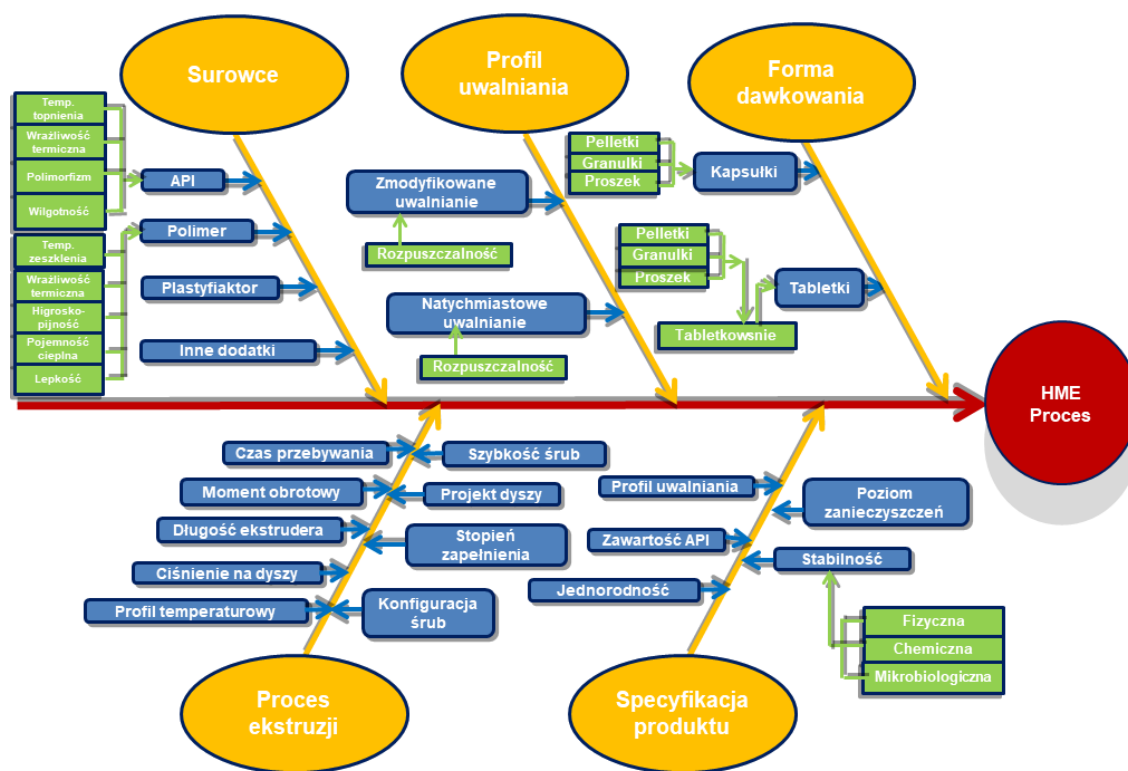
Proces ekstruzji na gorąco prowadzono na ekstruderze Pharma 11 Thermo Scientific zgodnie z metodyką badawczą opisaną w rozdziale IV.4.2. *Otrzymanie materiałów metodą HME*. Następnie scharakteryzowano otrzymane materiały pod względem potencjalnych oddziaływań metodą FTIR, występowania fazy krystalicznej metodą XRPD oraz przejść fazowych metodą DSC. Badania metodą XRPD oraz DSC pozwoliły ocenić, czy w wyniku przeprowadzonego procesu HME otrzymano amorficzne stałe dyspersje. W kolejnych etapach otrzymano tabletki i badano proces uwalniania substancji aktywnej. Zbadano również stabilność otrzymanych materiałów w przyspieszonych badaniach starzeniowych. Przeskalowano najbardziej obiecującą formułację na większy ekstruder - Pharma 16 Thermo Scientific.

3.1. Jakość w procesie

Jakość otrzymanego w danym procesie technologicznym produktu farmaceutycznego jest bardzo istotna w praktyce produkcyjnej i jest poddawana rygorystycznej ocenie. Wiąże się to z farmakoterapią i odpowiedzialnością za życie i zdrowie pacjentów. Obecnie podczas prowadzenia prac nad nowymi środkami leczniczymi zaleca się stosowanie podejścia biorącego pod uwagę nie tylko jakość produktu końcowego i jej testowania, ale zrozumienia i monitorowania całego procesu technologicznego. Jest to koncepcja jakości przez projektowanie – QbD (z ang. *Quality by Design*) [240]. Podczas planowania wytwarzania amorficznych stałych dyspersji metodą ekstruzji na gorąco w niniejszej pracy starano się zastosować elementy tej koncepcji, aby dogłębnie zrozumieć wszelkie aspekty procesu HME, a także określić zależności procesowe. Zgodnie z założeniami wbudowywania jakości w rozwijany produkt już na etapie badawczo-rozwojowym stosuje się elementy takie jak:

- określenie profilu jakościowego produktu (z ang. *Quality Target Profile, QTTP*), czyli właściwości produktu o kluczowym znaczeniu dla pacjentów,
- określenie krytycznych atrybutów jakości produktu (z ang. *Critical Quality Attributes, CQAs*), czyli zdefiniowanie cech postaci leku,
- określenie krytycznego wpływu jakości materiałów wyjściowych (z ang. *Critical Material Attributes, CMAs*), czyli dobór odpowiednich składników leku,

- określenie krytycznych parametrów procesowych (z ang. *Critical Process Parameters*, CPPs), opracowanie procesu i wytypowanie newralgicznych punktów. [241]:

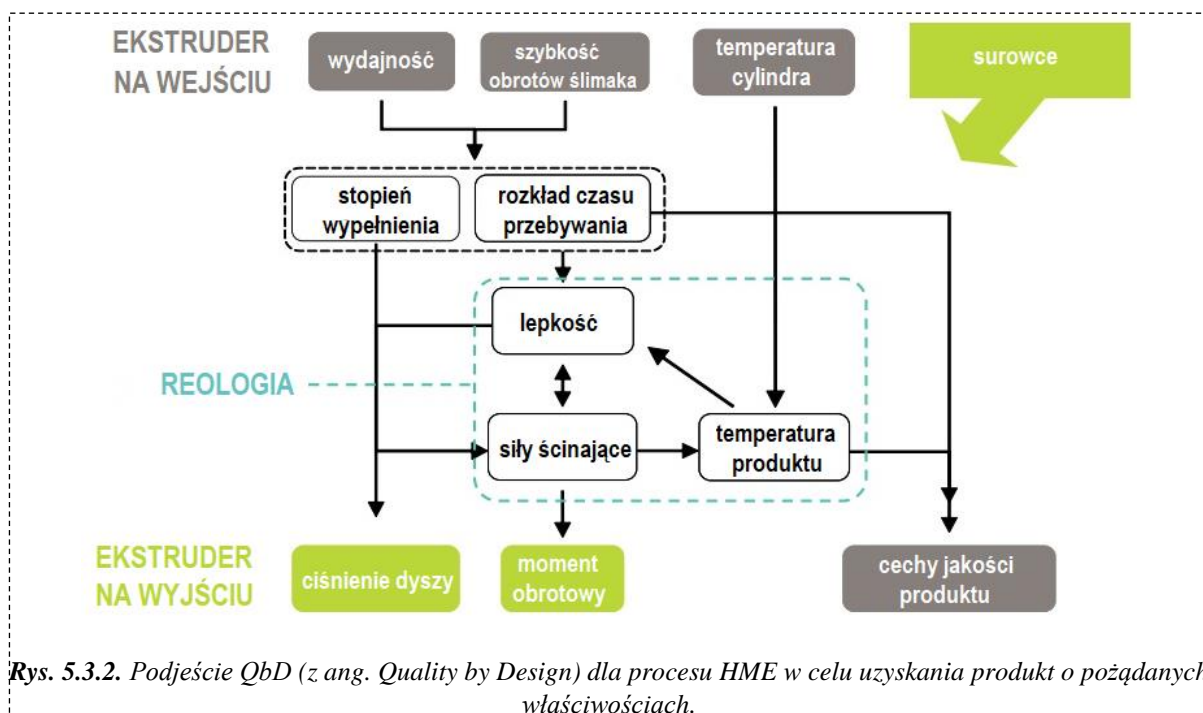


Rys. 5.3.1. Przyczynowo-skutkowy diagram Ishikawy, który pokazuje czynniki mające wpływ na końcową postać leku w HME.

Przed przystąpieniem do realizacji badań określono wszystkie czynniki, nazywane zmiennymi procesowymi, w systemach dostarczania leków opartych na stałych dyspersjach otrzymywanych metodą ekstruzji na gorąco. W oparciu o przegląd literaturowy, jak i wstępne prace doświadczalne, opracowano diagram Ishikawy pokazany na rysunku 5.3.1 oraz schemat realizacji procesu HME w oparciu o koncepcję QbD (w celu uzyskania materiału końcowego o pożądanych właściwościach) pokazany na rysunku 5.3.2. Na rysunkach wyodrębniono główne obszary oraz zmienne w procesie HME. Graficzna forma diagramu pozwoliła na rozpoznanie i uważne studiowanie zagadnień dotyczących procesu, które mają wpływ na końcową postać produktu otrzymanego na drodze HME. Identyfikacja punktów krytycznych pozwoliła na wnikliwą ocenę i określenie istotnych etapów prac związanych z procesem powstawania leku.

Ustalając wybraną szybkość obrotów ślimaków oraz zakładając wydajność procesu ma się wpływ na wypełnienie ekstrudera oraz czas przebywania materiału w urządzeniu. Te parametry związane są z reologią badanych układów, czyli parametrem lepkości oraz

wpływem sił ścinania na układ - mieszaninę. Siły ścinania, którym jest poddawany materiał w procesie HME przekładają się na temperaturę produktu, na którą wpływ ma również zadany profil temperaturowy. Wynikowo z procesu otrzymujemy wartości ciśnienia oraz osiąganego momentu obrotowego, które są istotnymi parametrami, które należy śledzić podczas prowadzenia procesu.



Rys. 5.3.2. Podjęcie QbD (z ang. Quality by Design) dla procesu HME w celu uzyskania produkt o pożądanych właściwościach.

Zgodnie z wyżej opisanym podejściem do prowadzenia procesu HME oraz w oparciu o przyczynowo - skutkowy diagram Ishikawy (rys. 5.3.1) przygotowano kartę kontrolną procesu zawierającą wszystkie istotne dla prowadzenia procesu zmiennie procesowe (tabela 5.3.1). Dzięki temu w prosty sposób można analizować i korelować zmienne procesu z wynikami dotyczącymi badań ekstrudatu/produktu.

Tabela 5.3.1. Karta kontrolna procesu (KKP) ekstruzji na gorąco (HME) stosowana podczas prowadzenia badań

Data eksp.	Numer eksperymentu	Konfiguracja ślimaków oraz typ ekstrudera*	Formulacja**				Dysza (TAK/NIE, jeśli tak podać rozmiar dyszy)		Odciąg próżniowy (TAK/NIE)		Pas chłodzący (TAK/NIE)		Peletyzer (TAK/ NIE, jeśli tak podać długość pelletek)			Cel eksperymentu
			Temp. produktu	Ciśnienie	Strefa dyszy	Strefa 8	Strefa 7	Strefa 6	Strefa 5	Strefa 4	Strefa 3	Strefa 2				
Etap	Czas procesu	Szybkość podawania	Szybkość ślimaków	Moment obrotowy	Temp. produktu	Ciśnienie	Strefa dyszy	Strefa 8	Strefa 7	Strefa 6	Strefa 5	Strefa 4	Strefa 3	Strefa 2	Uwagi:***	
	min	rpm	rpm	%	°C	bar	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C		
Początek																

*Umieścić rysunek stosowanej konfiguracji zawsze z matrycą kontrolną

**Wpisać dokładny skład ekstrudowanej formulacji oraz masę wytwarzanej serii

*** Zapisać wszystkie obserwacje procesowe, a także m. in. pobierane próbki

Wszystkie eksperymenty przeprowadzono posługując się wymienionymi założeniami w karcie kontrolnej procesu, tak aby w sposób powtarzalny przeprowadzić próby, i następnie móc przeprowadzić analizę wpływu zastosowanych parametrów procesu HME na właściwości (jakość) otrzymanego produktu – amorficznej stałej dyspersji.

3.2. Zaprojektowanie eksperymentów

W pierwszej części prowadzonych prac badawczych wykonano badania przesiewowe, które pozwoliły ustalić obszar związany z doбором surowców (polimery, API, plastyfikator). Przebadano je pod względem fizyko-chemicznym, tj. zarówno zastosowane do badań surowce jak i otrzymane w wyniku prowadzonych badań mieszaniny (polimer/API, polimer/API/plastyfikator). Na tej podstawie wybrano substancję aktywną ibuprofen oraz nośniki polimerowe E-EPO oraz E-RLPO, jako materiały które można będzie przetwarzać metodą HME bez problemów związanych z ich reologiczną charakterystyką. Wybrane polimery stosowane są w formulacjach dożołądkowych (Eudragit EPO) oraz kontrolowanego uwalniania (Eudragit RLPO). Podczas prowadzonych badań wykluczono, ze względu wąskie „okno przetwórcze”, jak i negatywne wyniki podczas prowadzenia badań metodą prasowania płytowego, nośnik polimerowy Eudragit L100 stosowany w systemach dojelitowych. Na podstawie danych literaturowych, na tym etapie badań, dodano również nośnik polimerowy L100-55, który jest stosowany w ekstruzji, a który w badaniach uzupełnia lukę związaną z dojelitowym dostarczaniem. Zatem stosując polimery E-EPO (formulacje dożołądkowe), E-RLPO (kontrolowane uwalnianie), E-L100-55 (formulacje dojelitowe) przeprowadzono badania dla całego wachlarza stałych, doustnych form dawkowania leku opartych na polimetakrylanach. Dla porównania przeprowadzono również badania HME dla ibuprofenu z nośnikiem polimerowym Kollidon VA64, dla którego zostały również przeprowadzone badania przesiewowe, z wyłączeniem badań reologicznych.

W oparciu o elementy z diagramu Ishikawy, dla obszaru dotyczącego ekstruzji na gorąco, zaprojektowano plan eksperymentów, który uwzględniał konfigurację ślimaków, szybkość obrotową ślimaków, temperaturę procesu oraz szybkość podawania materiału jako parametry, które można zmieniać podczas prowadzonych prac badawczych.

Zgodnie z wytyczonymi oknami przetwórczymi (tabela 5.2.1) oraz danymi z przeprowadzonych badań reologicznych dla układów z E-EPO, E-RLPO oraz K-VA64 ustalono profil temperatury prowadzenia procesów HME, tj. w zakresie 90 – 160°C, podany w tabeli 5.3.2. Istotne jest dobranie optymalnej temperatury ze względu na warunki panujące podczas procesu, gdzie generowana jest dodatkowo znaczna ilość energii mechanicznej

(tarcie) na styku ślimaka, procesowanego materiału i ścianki cylindra w wyniku czego wytwarzane jest ciepło na co wskazują autorzy Kapp i Palmer [242].

Tabela 5.3.2. Profile temperatury zastosowane w procesie HME.

Numer profilu temperatury	T, °C							
	Strefa dyszy	Strefa 8	Strefa 7	Strefa 6	Strefa 5	Strefa 4	Strefa 3	Strefa 2
A	90	90	90	90	90	70	60	40
B	100	100	100	100	100	80	60	40
C	120	120	120	120	120	90	60	40
D	140	140	140	140	140	100	60	40
E	160	160	160	160	160	120	60	40

Istotnym czynnikiem, wpływającym na przebieg procesu HME, jest szybkość podawania materiału, którą zmieniano w zakresie od 10 do 50 g·min⁻¹ dla ekstrudera 11 Pharma oraz 0,5 do 3,2 kg·h⁻¹ dla Pharma 16

Kolejnym aspektem była geometria ślimaków, której charakterystycznym parametrem jest iloraz długości ślimaka (L) do jego średnicy (D), tj. L/D (rys.. 2.7.5). Podczas prowadzonych badań we wszystkich przypadkach zastosowano wartość L/D = 40. Długość ta jest typowym rozwiązaniem stosowanym z powodzeniem w celu uzyskania układów ASD, które prezentowane były w pracach Crowleya [243] oraz Dreiblatt [244], gdzie rozwiązanie to było podyktowane reżimem zwiększenia solubilizacji oraz mieszalności wytworzonych produktów.

Ustalono również zakres szybkości obrotowej ślimaków, którą zmieniano w zakresie 10 – 300 obr·min⁻¹ (Pharma 11) oraz w zakresie 100 – 350 obr·min⁻¹ (Pharma 16).

Zastosowano konfigurację ślimaków, której zmianę uzyskano poprzez zastosowanie transportujących oraz mieszających elementów budowy ślimaka, zgodnie z rysunkami 2.7.3 – 2.7.4 pokazanymi w Części literaturowej (punkt II.7.2.1. Konfiguracja ślimaków). W I konfiguracji ślimaków zastosowano tylko elementy transportujące, w II konfiguracji zastosowano jedną strefę sprężania z elementami mieszającymi 0° oraz 90°, a w III konfiguracji dwie strefy sprężania z elementami mieszającymi zgodnie z rysunkami pokazanymi w Metodzie badawczej (punkt IV.4.2. Otrzymanie materiałów metodą HME).

3.3. Charakterystyka badanych mieszanin do HME

W celu określenia zdolności badanych materiałów do płynięcia wyznaczono szereg parametrów, jak gęstość nasypowa, gęstość po ubiciu, współczynnik Hausnera, indeks w skali

Carra, kąt usypu [245]. Wyznaczenie parametrów reologicznych proszków jest istotnym aspektem przy rozwoju produktów farmaceutycznych, której efektem może być brak problemów technologicznych związanych z podawaniem lub sklejeniem się materiału podczas procesowania. Joseph Saddik oraz Rutesh Dave wykazali pozytywny wpływ na reologię proszków uzyskany dzięki zastosowaniu substancji pomocniczych [246]. Przeprowadzone badania pozwoliły na określenie zdolności do płynięcia zgodnie z metodyką badawczą (w rozdziale IV. 4.8 *Charakterystyka mieszanin do wytłaczania*). Otrzymane wyniki pokazano w tabeli 5.3.3.

Tabela 5.3.3. Wartości parametrów gęstości nasypowej (ρ_L), gęstości po ubiciu (ρ_U), współczynnika Hausnera (I_H), ineksu Carra (I_C) oraz kąta usypu (α_Z) otrzymanych dla mieszanin przygotowanych do procesu wytłaczania (ZD – zdolność do płynięcia).

Mieszaniny	C_{API} , %mas	ρ_L , g·ml ⁻¹	ρ_U , g·ml ⁻¹	I_H	I_C , %	ZD(ρ_L, ρ_U, I_H, I_C)	α_Z , °	ZP $_{\alpha_Z}$
IBU	100	0,53	0,74	1,40	28,4	Słabe	48,5	Słabe
Dic-Na	100	0,52	0,69	1,32	24,6	Dostateczne	46,8	Słabe
COM	0	0,36	0,53	1,47	32,1	Bardzo słabe	54,2	Słabe
EPO	0	0,56	0,73	1,30	23,3	Dostateczne	44,0	Dostateczne
EPO/COM	0	0,52	0,69	1,33	24,6	Dostateczne	39,8	Dość dobre
EPO/IBU	25	0,55	0,70	1,27	21,4	Dostateczne	42,0	Dostateczne
	50	0,59	0,75	1,27	21,3	Dostateczne	43,0	Dostateczne
EPO/IBU/COM	25	0,56	0,71	1,26	21,1	Dostateczne	38,4	Dość dobre
	50	0,58	0,72	1,24	19,4	Dość dobre	40,2	Dość dobre
EPO/ Dic-Na	25	0,43	0,68	1,58	36,8	Bardzo słabe	49,5	Słabe
	50	0,42	0,67	1,59	37,3	Złe	50,7	Słabe
EPO/Dic-Na/ COM	25	0,44	0,68	1,55	35,3	Bardzo słabe	46,6	Słabe
	50	0,43	0,68	1,58	36,8	Bardzo słabe	47,9	Słabe
RLPO	0	0,54	0,68	1,26	20,6	Dostateczne	40,7	Dostateczne
RLPO/ COM	0	0,50	0,69	1,38	27,5	Słabe	38,5	Dość dobre
E-RLPO/ IBU	25	0,52	0,64	1,23	18,8	Dość dobre	37,6	Dość dobre
	50	0,54	0,67	1,24	19,4	Dość dobre	38,2	Dość dobre
E-RLPO/ IBU/ COM	25	0,52	0,63	1,21	17,5	Dość dobre	33,9	Dobre
	50	0,53	0,65	1,22	18,5	Dość dobre	35,1	Dobre
E-RLPO/Dic-Na	25	0,49	0,71	1,44	31,0	Słabe	44,6	Dostateczne
	50	0,48	0,69	1,43	30,4	Słabe	46,9	Słabe
E-RLPO/ Dic- Na/COM	25	0,50	0,66	1,32	24,2	Dostateczne	44,1	Dostateczne
	50	0,51	0,68	1,33	25,0	Dostateczne	44,9	Dostateczne
E-100-55	0	0,48	0,47	1,05	4,38	Bardzo dobre	33,1	Dobre
E100-55/ COM	0	0,45	0,53	1,17	15,1	Dobre	35,3	Dobre
E100-55/ IBU	25	0,47	0,56	1,19	16,1	Dość dobre	34,1	Dobre
	50	0,49	0,59	1,20	16,9	Dość dobre	35,1	Dobre
E100-55/ IBU/COM	25	0,46	0,54	1,18	14,8	Dobre	30,2	Bardzo dobre
	50	0,49	0,58	1,18	15,5	Dobre	30,1	Bardzo dobre
K-VA64	0	0,49	0,56	1,14	12,5	Dobre	32,5	Dobre
K-VA64/COM	0	0,47	0,59	1,25	20,3	Dość dobre	30,5	Dobre
K-VA64/ IBU	25	0,48	0,61	1,27	21,3	Dostateczne	41,1	Dostateczne
	50	0,49	0,63	1,28	22,2	Dostateczne	43,3	Dostateczne
K- VA64/IBU/COM	25	0,47	0,58	1,23	18,9	Dość dobre	37,2	Dość dobre
	50	0,48	0,60	1,25	20,0	Dość dobre	38,5	Dość dobre

W przypadku mieszanin z Dic-Na dodatek API w ilości 25% mas. nie wpłynął znacząco na zdolność mieszaniny do płynięcia, natomiast zwiększenie tego dodatku do 50% mas. pogarszało zdolności płynięcia oceniane zarówno na podstawie otrzymanych wartości współczynnika Hausnera i indeksu Carra, jak i pod względem otrzymanych wartości dla kąta usypu. Dla Dic-Na dodatek COM wpłynął nieznacznie na właściwości związane z płynięciem osiągając tym samym ocenę jako dostateczne z możliwością do zawieszania się.

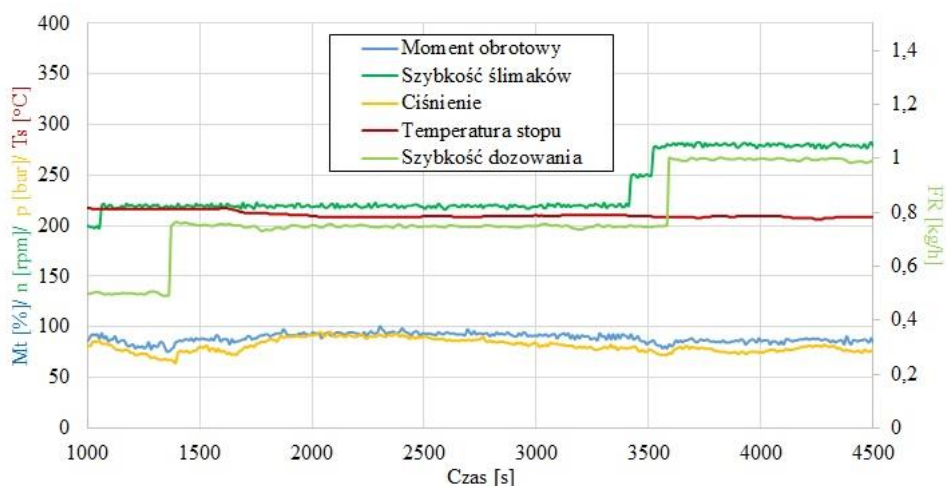
Badane nośniki polimerowe pod względem płynięcia materiału wykazywały różnice, które nie były znaczące podczas interpretacji, gdyż mieściły się w podobnych zakresach ocenianych właściwości zdolności płynięcia. Plastyfikator Compritol 888ATO nieznacznie poprawił zdolność płynięcia wszystkich badanych mieszanin z ibuprofenem w skali oceny zdolności do płynięcia dla przypadku:

- E-EPO, E-RLPO oraz K-VA64 z poziomu dostatecznego (gdzie możliwe jest zawieszanie się) do poziomu dość dobrego (niewymagającego wspomagania);
- E100-55 z poziomu dobrego do poziomu bardzo dobrego.

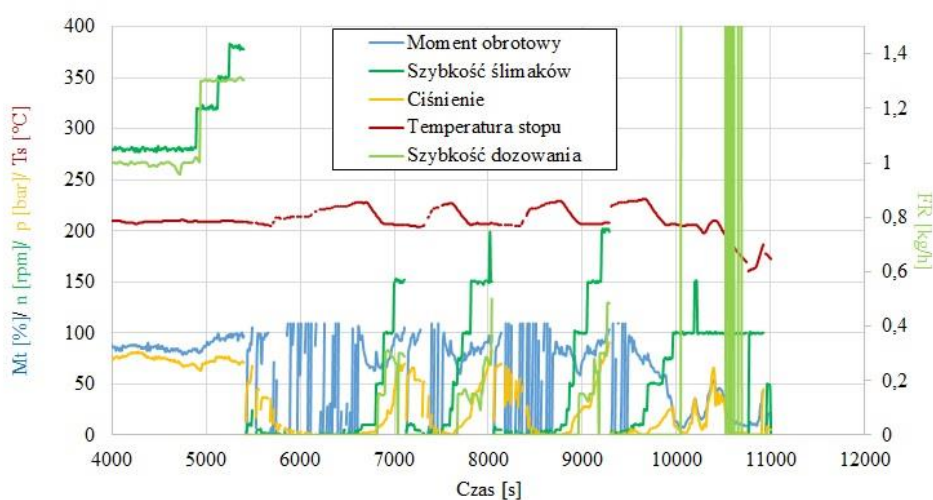
3.4. Określenie czasu przebywania

W pierwszym etapie badań skupiono się na wyznaczeniu podstawowych parametrów procesu HME, czyli szybkości obrotowej ślimaków i szybkości dozowania materiału dla poszczególnych nośników polimerowych. Te dwa parametry są niezależne, ale oba wpływają na czas przebywania materiału w wylączarce. Prowadzenie procesu przy dużych szybkościach obrotowych ślimaków i małej szybkości podawania materiału, może doprowadzić do sytuacji, w której jest zbyt mało materiału, aby wypełnić ślimaki. Wówczas mamy do czynienia z tak zwanym głodującym zasilaniem (z ang. *starve fed*) ekstrudera, które skutkuje dłuższym czasem przebywania materiału w cylindrze ekstrudera, i tym samym intensywniejszym wymieszaniem składników mieszaniny. Natomiast jeśli szybkość dozowania materiału będzie zbyt duża – zasilanie zalewowe (z ang. *flood fed*), i przekroczy szybkość przenoszenia materiału przez ślimaki, dojdzie do występowania nadmiaru materiału w cylindrze ekstrudera. To zaś może przyczynić się do wzrostu momentu obrotowego ślimaków. [247]. Ten pierwszy sposób zasilania jest zwykle stosowany w ekstruzji na gorąco ze względu na wydajniejsze mieszanie w stosunku do zasilania zalewowego, przy czym wymaga zastosowania podajników grawimetrycznych lub wolumetrycznych. Takie rozwiązanie ułatwia podawanie materiału bezpośrednio na ślimaki i zapobiega gromadzeniu się materiału w leju zasilającym. Stąd w niniejszej pracy stosowano podajnik grawimetryczny. Nośniki polimerowe różnią się budową chemiczną, ciężarami

cząsteczkowymi, jak również charakterystyką termiczną (przemiany fazowe, degradacja), co powoduje, że mogą wymagać różnych parametrów pracy urządzenia, aby uzyskać pożądany produkt, tj. amorficzną stałą dyspersję API w danym nośniku polimerowym. Określano czas przebywania (R) badanego polimeru wewnątrz cylindra ekstrudera w zależności od konfiguracji ślimaków. Dla wybranej konfiguracji ślimaków, zadanej szybkości podawania materiału (FR, z ang. *feed rate*) i szybkości obrotowej ślimaków (n), wyznaczano moment obrotowy ślimaków (M_t) oraz czas przebywania materiału. Śledzenie momentu obrotowego podczas pracy ekstrudera jest bardzo istotne, gdyż nadmierne obciążenie urządzenia może spowodować jego uszkodzenie. Dodatkowo urządzenie powinno pracować ze stałym momentem obrotowym, co wskazuje na prawidłowo przebiegający proces, bez zakłóceń co było obserwowane podczas prowadzenia badań (rys. 5.3.3 oraz rys. 5.3.4). Dla ekstrudera Pharma 11 maksymalny moment obrotowy (100%) wynosi 12 N·m, a dla Pharma 16 24Nm.

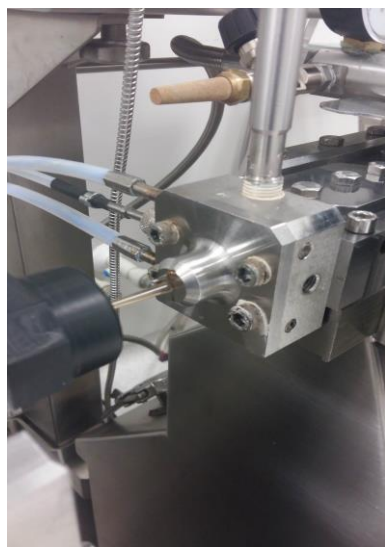


Rys.5.3.5.. Zapis parametrów procesu wytłaczania dla układu E-EPO/IBU przebiegającego bez zakłóceń (ekstruder Pharma 16).



Rys.5.3.6. Zapis parametrów procesu wytłaczania dla układu E-RLPO/Dic-Na przebiegającego z zakłóceniami (ekstruder Pharma 11).

Czas przebywania powinien być jak najkrótszy, aby nie doprowadzić do degradacji nośnika polimerowego, a w mieszaninach dodatkowo substancji aktywnej czy plastyfikatora. Na rysunku 5.3.7. przedstawiono ekstrudaty na wyjściu z urządzenia po czterech różnych czasach przebywania materiału w ekstruderze, tj. 60 s, 180 s, 420 s i 600 s. Ekstrudaty po czasie przebywania 420 s (Rys. 5.3.7 c) oraz 600 s (Rys. 5.3.7 d) charakteryzują się ciemną, brązową barwą co wskazuje, że podczas procesu uległy degradacji.



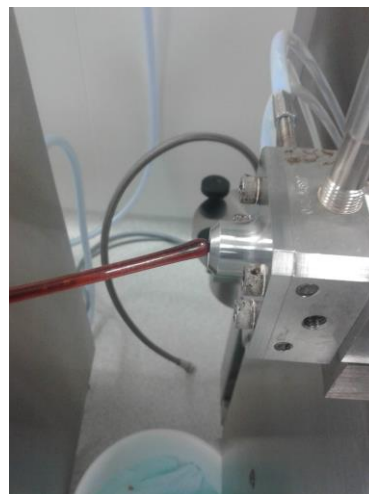
(a)



(b)



(c)



(d)

.Rys.5.3.7. Materiał wytłaczany w temperaturze 160°C w czasie przebywania (a) 60 s, (b) 180 s, (c) 420 s oraz (d) 600 s.

W kolejnym etapie procesowi ekstruzji, dla wybranych parametrów pracy urządzenia, poddano mieszaniny polimer/API oraz polimer/API/plastyfikator, aby otrzymać amorficzne stałe dyspersje API w nośniku polimerowym, przy jednoczesnym braku degradacji badanych substancji. Podczas badań z ibuprofenem zrezygnowano z zastosowania stężenia 50% mas.

API ze względu na zbyt niską wartość temperatury zeszklenia stopu, co powodowało zlewanie się materiału po wyjściu z dyszy – nie formował się ekstrudat w kształcie pręta, lecz otrzymywano materiał w formie bryły (rys. 5.3.8). Nie udało się schłodzić materiału w takiej postaci na tyle efektywnie, aby móc go pociąć i dodatkowo po ochłodzeniu materiał nie kwalifikował się do dalszej obórki rozdrabniającej (zbyt duża elastyczność ekstrudatu). Dlatego zrezygnowano z tego stężenia IBU dla wszystkich badanych układów.



Rys.5.3.8. Materiał zawierający 50% mas. IBU po procesie wytłaczania przeprowadzonego w 120°C. Jako nośnik polimerowy zastosowano E-EPO.

Układy z nośnikiem polimerowym E-EPO

Przeprowadzono proces HME dla nośnika polimerowego E-EPO, przy czym badano wpływ szybkości obrotowej ślimaków, ich konfiguracji i szybkości dozowania materiału do ekstrudera na moment obrotowy oraz czas przebywania materiału w urządzeniu. Badania prowadzono w jednej temperaturze, tj. 120°C, a więc znacznie powyżej temperatury zeszklenia wybranego polimeru ($T_g^{E-EPO} = 45^\circ\text{C}$), który przetwarzany jest w stanie stopionym. Stąd nie obserwowano zakłóceń w przepływie materiału podczas pracy urządzenia. W tabelach 5.3.4 – 5.3.6 pokazano wpływ parametrów pracy ekstrudera na czas przebywania polimeru E-EPO w przypadku konfiguracji ślimaka bez stref mieszania (I, tabela 5.3.4) z jedną strefą mieszania (II, tabela 5.3.5) i z dwiema takimi strefami (III, tabela 5.3.6).

Przy stałej szybkości dozowania polimeru E-EPO ($FR = 10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) i rosnącej szybkości obrotowej ślimaków (n w zakresie od 100 do 300 obr. $\cdot\text{min}^{-1}$) moment obrotowy ślimaka jak i czas przebywania materiału w ekstruderze maleją dla wszystkich trzech badanych konfiguracji ślimaków (np. konfiguracja I: $M_{t10,100} = 44\% \rightarrow M_{t10,300} = 40\%$ oraz $t_{10,100} = 1\text{min}22\text{s} \rightarrow t_{10,300} = 1\text{min}12\text{s}$, konfiguracja II: $M_{t10,100} = 55\% \rightarrow M_{t10,300} = 46\%$ oraz

$t_{10,100} = 3\text{min}32\text{s} \rightarrow t_{10,300} = 2\text{min}20\text{s}$, konfiguracja III: $M_{t_{10,100}} = 68\% \rightarrow M_{t_{10,300}} = 48\%$ oraz $t_{10,100} = 5\text{min}51\text{s} \rightarrow t_{10,300} = 4\text{min}25\text{s}$). Zatem szybkość dozowania jest wystarczająca. Jak można zauważyć wartości te rosną wraz ze wzrostem liczby stref mieszania w ekstruderze i w przypadku konfiguracji III wartości tych parametrów są najwyższe. Jest to związane z zatrzymaniem materiału w dwóch strefach mieszania, w których zachodzi mieszanie dyspersyjne.

Tabela 5.3.4. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-EPO przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n): I konfiguracja ślimaków (bez stref mieszania), $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$.

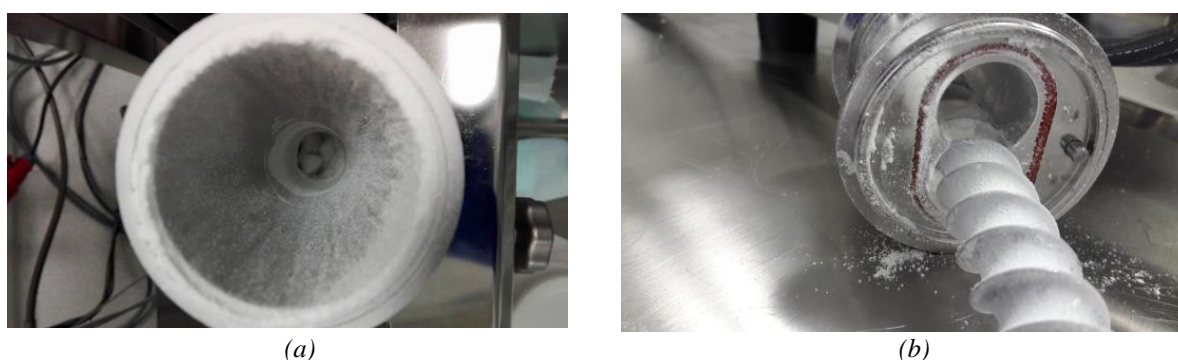
FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t}
10	100	44	1min22s
10	150	43	1min18s
10	200	43	1min15s
10	250	42	1min14s
10	300	40	1min12s
25	250	49	33s
50	250	52	28s
25	300	47	30s
50	300	54	24s

Tabela 5.3.5. Czas przebywania (t) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-EPO przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n): II konfiguracja ślimaka (z jedną strefą mieszania), $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$.

FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t}
10	100	55	3min32s
10	150	50	3min1s
10	200	48	2min58s
10	250	47	2min56s
10	300	46	2min50s
25	250	61	1min42s
50	250	71	1min35s
25	300	55	1min38s
50	300	51	1min25s

Wzrost szybkości dozowania polimeru E-EPO, przy zadanej szybkości obrotowej ślimaków, wpływa na wzrost wartości momentu obrotowego oraz spadek czasu przebywania polimeru w ekstruderze. Przy czym zmiana szybkości dozowania z 25 g·min⁻¹ na 50 g·min⁻¹,

czy szybkości obrotowej ślimaków z 250 obr·min⁻¹ na 300 obr·min⁻¹ nie wpływa w znaczący sposób na zmianę wartości pożądanych parametrów (M_t i \bar{t}), dlatego do badania procesu ekstruzji dla mieszanin polimer/API i polimer/API/COM wybrano szybkość dozowania 25 g·min⁻¹ oraz szybkość obrotową ślimaków 250 obr·min⁻¹. Materiał dozowany trójskładnikowy, tj. nośnik polimerowy/API/COM, charakteryzował się dobrym płynięciem (nie sklejał się, nie zaklejał leja zasypowego) i brakiem adhezji do elementów podających. Natomiast układy dwuskładnikowe: nośnik polimerowy/API, miały tendencję do oklejania elementów podających, co niekiedy powodowało zalepanie leja zasypowego i utrudniało podawanie materiału (rys. 5.3.9).



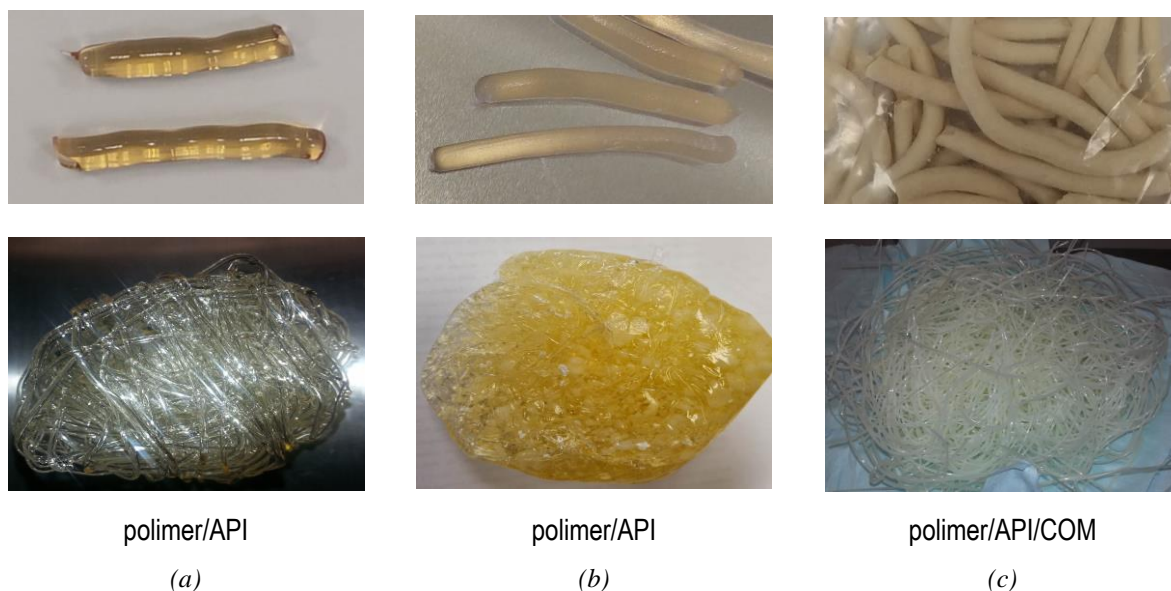
Rys.5.3.9. Elementy układu dozującego (a) lej zasypowy na ekstruder oraz (b) ślimak podający dozownika po procesie ekstruzji układu dwuskładnikowego nośnika polimerowy/API bez dodatku plastyfikatora.

Tabela 5.3.6. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-EPO przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n): III konfiguracja ślimaków (z dwiema strefami mieszania), $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$.

FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M_t , %	\bar{t}
10	100	68	5min51s
10	150	61	4min34s
10	200	49	4min36s
10	250	48	4min29s
10	300	48	4min25s
25	250	62	3min
50	250	75	2min32s
25	300	57	2min21s
50	300	65	1min55s

W kolejnym etapie, stosując wybrane parametry pracy urządzenia ($M_t = 250$ obr·min⁻¹, i $\bar{t} = 25$ g·min⁻¹) przeprowadzono proces HME dla nośnika polimerowego E-EPO, mieszanin dwuskładnikowych E-EPO/IBU oraz trójskładnikowych E-EPO/IBU/COM w trzech

konfiguracjach ślimaków. Dodatkowo oceniano wygląd ekstrudatów po procesie. Jeśli produkty dwuskładnikowe polimer/API po ekstruzji były przezroczyste (rys. 5.3.10 a) to istniało duże prawdopodobieństwo otrzymania ASD lub ASS. Natomiast jeśli otrzymane ekstrudaty nie były przezroczyste (rys. 5.3.10 b), to wskazywało to na brak rozpuszczenia API w nośniku polimerowym i jego występowanie w fazie krystalicznej. W przypadku układów trójskładnikowych, ze względu na obecność COM, który nie rozpuszcza się całkowicie w badanych układach (rys. 5.3.8 c), taka ocena nie była możliwa. Dlatego też ekstrudaty dwuskładnikowe transparentne (rys. 5.3.8 a) oraz trójskładnikowe poddawano dodatkowemu badaniu metodą DSC i XRPD, na podstawie którego można było ocenić czy otrzymano produkty amorficzne czy krystaliczne.



Rys. 5.3.10. Otrzymane ekstrudaty: a) dwuskładnikowy przezroczysty b) dwuskładnikowy z niecałkowicie rozpuszczonym API, c) trójskładnikowy.

Podobnie jak w przypadku procesu HME prowadzonego dla samego nośnika polimerowego, również w przypadku układów polimer/API i polimer/API/COM, proces dla I konfiguracji ślimaków charakteryzuje się najmniejszym momentem obrotowym i najkrótszym czasem przebywania materiału w cylindrze ekstrudera (tabela 5.3.7). Jednakże w wyniku przeprowadzenia tego procesu nie otrzymano układów amorficznych a krystaliczne. Dwie pozostałe konfiguracje ślimaków poprawiły proces mieszania dyspersyjnego i w układzie z jedną strefą mieszania udział fazy krystalicznej znacząco zmalał, natomiast w przypadku konfiguracji z dwiema strefami mieszania otrzymano materiały amorficzne. Moment obrotowy nieznacznie wzrasta wraz ze zmianą konfiguracji od I do III, przy jednoczesnym wzroście czasu przebywania. Natomiast dodatek API do nośnika polimerowego znacząco

obniża moment obrotowy ślimaków o 24% – 34%, a zatem potwierdza to wywierany przez API efekt plastyfikujący na polimer. Wprowadzenie dodatkowo plastyfikatora do mieszaniny przyczynia się do dalszego spadku momentu obrotowego o kilka % (6% – 8%), co może wynikać z nieznacznego efektu plastyfikującego wywieranego przez COM (potwierzonego badaniami DSC, rys. 5.2.31 oraz rys. 5.2.32) jak również efektu poślizgowego wywołwanego ze względu na lipidowy charakter tego związku. Podobnie jest z czasem przebywania materialu w cylindrze ekstrudera, który ulga skróceniu po wprowadzeniu API do E-EPO, a następnie po wprowadzeniu COM.

Tabela 5.3.7. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-EPO przy stałej szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) i zmiennej konfiguracji ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$. (K – IBU krystaliczne, A – IBU amorficzne).

Material badany	Konfiguracja ślimaków	FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t}	XRPD
E-EPO	I (bez stref mieszania)	25	250	58	1min15s	K
E-EPO/IBU				24	1min4s	K
E-EPO/IBU/COM				18	48s	K
E-EPO	II (z jedną strefą mieszania)	25	250	61	1min42s	K
E-EPO/IBU				35	1min32s	K
E-EPO/IBU/COM				27	1min27s	K
E-EPO	III (z dwiema strefami mieszania)	25	250	62	3min	A
E-EPO/IBU				38	2min25s	A
E-EPO/IBU/COM				30	2min13s	A

Następnie zbadano wpływ temperatury procesu HME, którą zmieniano w zakresie 90°C – 160°C, na moment obrotowy ślimaków oraz na postać otrzymanego produktu (tabela 5.3.8). Dodatkowo podano temperaturę stopu w ekstruderze. Wzrost temperatury prowadzenia procesu HME powoduje spadek momentu obrotowego (np. dla E-EPO: T = 90°C → M_t = 67%, oraz T = 160°C → M_t = 46%), bardziej znaczący dla układów wieloskładnikowych (np. dla E-EPO/IBU: T = 90°C → M_t = 53%, oraz T = 160°C → M_t = 26%). Dla każdej zastosowanej temperatury, w przypadku układów dwuskładnikowych, otrzymano transparentne ekstrudaty, natomiast w przypadku układów trójskładnikowych, ze względu na obecność COM, ekstrudaty niejednorodne, z separacją faz.

Tabela 5.3.8. Zależność momentu obrotowego ślimaka (M_t) od temperatury procesu (T) dla nośnika polimerowego E-EPO i mieszanin E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM (zawartość IBU 25% mas., COM 10% mas.) przy stałej szybkości dozowania ($FR = 25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) oraz szybkości obrotowej ślimaków ($n = 250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) dla III konfiguracji ślimaka (z dwiema strefami mieszania) (T_s – temperatura stopu, Tr – ekstrudaty transparentny, NJ – ekstrudaty niejednorodny, z separacją faz).

Material badany	T, °C	M_t , %	T_s , °C	Ocena wizualna
E-EPO	90 (A)	67	92	Tr
E-EPO/ IBU		53	102	Tr
E-EPO/IBU/COM		51	108	NJ
E-EPO	100 (B)	64	116	Tr
E-EPO/ IBU		43	111	Tr
E-EPO/IBU/COM		48	115	NJ
E-EPO	120 (C)	62	128	Tr
E-EPO/ IBU		38	120	Tr
E-EPO/IBU/COM		30	129	NJ
E-EPO	130 (D)	60	132	Tr
E-EPO/ IBU		34	127	Tr
E-EPO/IBU/COM		26	137	NJ
E-EPO	140 (E)	55	152	Tr
E-EPO/ IBU		30	150	Tr
E-EPO/IBU/COM		23	153	NJ
E-EPO	160 (F)	46	169	Tr
E-EPO/ IBU		26	163	Tr
E-EPO/IBU/COM		19	162	NJ

Mieszanki z nośnikiem polimerowym E-RLPO

W przypadku nośnika polimerowego E-RLPO uzyskano podobne zależności momentu obrotowego i czasu przebywania od szybkości dozowania materiału i szybkości obrotowej ślimaków (tabela 5.3.9) jak dla poprzedniego układu. Obserwuje się spadek czasu przebywania dla $FR = 10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ (o 6 s, 26 s i 37 s odpowiednio dla I, II i III konfiguracji), jak i momentu obrotowego ślimaków (o 12%, 18% i 12% odpowiednio dla I, II i III konfiguracji) wraz ze wzrostem szybkości obrotowej ślimaków dla wszystkich trzech ich konfiguracji (I – III). Natomiast zwiększenie szybkości dozowania materiału z $10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ do $25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ wpływa na wzrost momentu obrotowego (o 23% dla I konfiguracji oraz 6% dla II i III konfiguracji ślimaków) oraz spadek czasu przebywania (o 19 s, 1 s oraz 72s odpowiednio dla I, II i III konfiguracji ślimaków) ze względu na wzrost ciśnienia w ekstruderze. Przy tej samej szybkości obrotowej ślimaka przetwarzane jest więcej materiału w krótszym czasie.

Podobnie jak dla poprzedniego nośnika polimerowego wybrano następujące parametry pracy ekstrudera: $FR = 25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ oraz $n = 250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$.

Tabela 5.3.9. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-RLPO przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) dla I konfiguracji (bez stref mieszania), II konfiguracji (z jedną strefą mieszania) i III konfiguracji (z dwiema strefami mieszania) ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$.

FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	I konfiguracja		II konfiguracja		III konfiguracja	
		M _t , %	\bar{t} , s	M _t , %	\bar{t}	M _t , %	\bar{t}
10	100	62	48	80	1min30s	84	2min53s
10	150	58	46	78	1min12s	81	2min46s
10	200	54	45	73	1min9s	77	2min33s
10	250	52	44	69	1min6s	75	2min25s
10	300	50	42	62	1min4s	72	2min16s
25	250	75	23	75	1min5s	81	1min13s
50	250	81	18	81	57s	87	1min5s
25	300	72	21	72	59s	76	1min9s
50	300	84	16	84	50s	87	58s

Następnie przeprowadzono proces HME dla mieszanin dwu- i trójskładnikowych dla trzech konfiguracji ślimaków i wybranych parametrów procesu HME, aby dobrać konfigurację ślimaków pozwalającą uzyskać amorficzne stałe dyspersje IBU w nośniku polimerowym E-RLPO. Wyniki pokazano w tabeli 5.3.10. Ponownie ASD ibuprofenu w nośniku E-RLPO uzyskano tylko dla III konfiguracji ślimaków z dwiema strefami mieszania. Jedna strefa mieszania (II kś) znacznie poprawiła właściwości otrzymanych ekstrudatów w stosunku do konfiguracji bez stref mieszania (I), jednak zawierały one jeszcze niewielką ilość IBU w formie krystalicznej. Ponownie IBU, ze względu na plastyfikujący efekt jaki wywiera na nośnik E-RLPO (rys. 5.2.34 a), powoduje zmniejszenie momentu obrotowego jak i skrócenie czasu przebywania materiału w urządzeniu. Natomiast pomimo braku wywierania dodatkowego efektu plastyfikującego przez COM na badany układ obserwujemy również spadek M_t i \bar{t} po wprowadzeniu COM do układu dwuskładnikowego E-RLPO/IBU. To może wskazywać na działanie behenianu glicerolu jako środka poślizgowego, ułatwiającego proces przetwórczy. Porównując HME materiałów z nośnikiem E-RLPO i E-EPO można zauważyć, że w przypadku tego pierwszego czasy przebywania w ekstruderze są krótsze (np. III konfiguracja, $FR = 10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$, $n = 100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$ E-EPO: t zmienia się w zakresie 5min31s – 4min25s, a dla E-RLPO: t zmienia się w zakresie 2min53s – 2min16s), natomiast momenty obrotowe ślimaków, zwłaszcza dla samego nośnika polimerowego większe (np. III

ks, $FR = 10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$, $n = 100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$ E-EPO: M_t zmienia się w zakresie 68 – 48%, a dla E-RLPO: M_t zmienia się w zakresie 89 – 54%) (tabela 5.3.II). Wynika to z większej o kilka rzędów lepkości stopu E-RLPO od lepkości stopu E-EPO (tabela. 5.2.4), która związana jest z różnicą w budowie struktury chemicznej badanych polimerów.

Tabela 5.3.I0. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-RLPO przy stałej szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) i zmiennej konfiguracji ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$. (K – IBU krystaliczne, A – IBU amorficzne).

Material badany	Konfiguracja ślimaków	FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t}	XRPD
E-RLPO	I (bez stref mieszania)	25	250	69	46s	K
E-RLPO/ IBU				25	35s	K
E-RLPO/IBU/COM				16	28s	K
E-RLPO	II (z jedną strefą mieszania)	25	250	75	1min5s	K
E-RLPO/ IBU				32	1min2s	K
E-RLPO/IBU/COM				25	58s	K
E-RLPO	III (z dwiema strefami mieszania)	25	250	81	1min13s	A
E-RLPO/ IBU				35	1min8s	A
E-RLPO/IBU/COM				29	1min4s	A

Tabela 5.3.II. Zależność momentu obrotowego ślimaka (M_t) od temperatury procesu (T) dla nośnika polimerowego E-RLPO i mieszanin E-RLPO/IBU oraz E-RLPO/IBU/COM (zawartość IBU 25% mas., COM 10% mas.) przy stałej szybkości dozowania ($FR = 25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) oraz szybkości obrotowej ślimaków ($n = 250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) dla III konfiguracji ślimaka (z dwiema strefami mieszania) (T_s – temperatura stopu, Tr – ekstrudaty transparentny, NJ – ekstrudaty niejednorodny, z separacją faz).

Material badany	T, °C	M _t , %	T _s , °C	Ocena wizualna
E-RLPO	90 (A)	84	106	Tr
E-RLPO/ IBU		41	116	Tr
E-RLPO/IBU/COM		32	105	NJ
E-RLPO	100 (B)	82	107	Tr
E-RLPO/ IBU		38	117	Tr
E-RLPO/IBU/COM		31	110	NJ
E-RLPO	120 (C)	81	123	Tr
E-RLPO/ IBU		35	126	Tr
E-RLPO/IBU/COM		29	124	NJ
E-RLPO	130 (D)	76	132	Tr
E-RLPO/ IBU		31	133	Tr
E-RLPO/IBU/COM		23	136	NJ
E-RLPO	140 (E)	72	145	Tr
E-RLPO/ IBU		27	148	Tr
E-RLPO/IBU/COM		18	148	NJ
E-RLPO	160 (F)	67	159	Tr
E-RLPO/ IBU		23	159	Tr
E-RLPO/IBU/COM		16	162	NJ

Mieszanki z nośnikiem polimerowym E-L100-55

Kolejne badania przeprowadzono dla nośnika polimerowego E-L100-55. Otrzymano podobne zależności jak dla dwóch poprzednio omówionych nośników polimerowych (tabela 5.3.12), tj. (i) spadek momentu obrotowego i czasu przebywania ze wzrostem szybkości obrotowej ślimaków, (ii) wzrost momentu obrotowego i spadek czasu przebywania ze wzrostem szybkości podawania materiału do ekstrudera oraz (iii) najdłuższe czasu przebywania i największej momenty obrotowe dla ślimaków w III konfiguracji. Uzyskane czasy przebywania są najkrótsze dla tego nośnika polimerowego spośród przebadanych. Ze względu na włączenie go do badań na tym etapie prac (na podstawie przeprowadzonych badań literaturowych) nie przeprowadzono jego charakterystyki reologicznej. Podobnie jak poprzednio, wybrano do prowadzenia dalszych badań szybkość dozowania $25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ oraz szybkość obrotów ślimaków $250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$.

Tabela 5.3.12. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-L100-55 przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) dla I konfiguracji (bez stref mieszania), II konfiguracji (z jedną strefą mieszania) i III konfiguracji (z dwiema strefami mieszania) ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$.

FR, $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$	n, $\text{obr}\cdot\text{min}^{-1}$	I konfiguracja		II konfiguracja		III konfiguracja	
		M_t , %	\bar{t} , s	M_t , %	\bar{t} , s	M_t , %	\bar{t}
10	100	60	37	83	56	89	1min39s
10	150	57	36	77	53	83	1min34s
10	200	54	36	67	50	73	1min32s
10	250	53	35	54	48	58	1min30s
10	300	52	33	49	46	54	1min28s
25	250	70	21	70	42	76	1min4s
50	250	76	19	87	32	95	55s
25	300	67	20	68	39	73	59s
50	300	73	17	84	29	98	48s

Amorficzne dyspersje układów E-L100-55/IBU oraz E-L100-55/IBU/COM otrzymano prowadząc proces ekstruzji na gorąco dla konfiguracji ślimaków z dwiema strefami mieszania. Podobnie jak dla nośników polimerowych E-EPO i E-RLPO jedna strefa mieszania okazała się być niewystarczająca dla otrzymania amorficznej dyspersji API w polimerze. Dodatek ibuprofenu powoduje spadek momentu obrotowego jak również czasu przebywania, ze względu na efekt plastyfikujący (tabela 5.3.13). Dodatkowo powoduje on również zmniejszenie lepkości stopu nośnika polimerowego, a to wpływa na zmniejszenie oporów przepływu. Dodatek plastyfikatora behenianu glicerolu dodatkowo zmniejsza moment

obrotowy oraz skraca czas przebywania materiału w ekstruderze. Jak wspomniano wcześniej związane jest to z efektem plastyfikującym i poślizgowym tego związku. W ostatnim etapie badań analizowano wpływ temperatury procesu na moment obrotowy (tabela 5.3.14).

Tabela 5.3.13. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego E-L100-55 przy stałej szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) i zmiennej konfiguracji ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$. (K – IBU krystaliczne, A – IBU amorficzne).

Materiał badany	Konfiguracja ślimaków	FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t} , s	XRPD
E100-55	I (bez stref mieszania)	25	250	65	38	K
E100-55/IBU				32	27	K
E100-55/IBU/COM				19	21	K
E100-55	II (z jedną strefą mieszania)	25	250	70	42	K
E100-55/IBU				49	39	K
E100-55/IBU/COM				26	36	K
E100-55	III (z dwiema strefami mieszania)	25	250	76	64	A
E100-55/IBU				57	61	A
E100-55/IBU/COM				36	58	A

Wraz ze wzrostem temperatury prowadzenia procesu moment obrotowy ślimaków maleje dla wszystkich trzech rodzajów przetwarzanych materiałów, tj. E-L100-55, mieszaniny E-L100-55/IBU oraz E-L100-55/IBU/COM. Natomiast obserwuje się duże rozbieżności pomiędzy temperaturą zadaną procesu a temperaturą stopu, tj. nawet o kilkadziesiąt stopni, szczególnie dla mieszanin. W przypadku prowadzenia procesu dla zadanej temperatury 90°C temperatura stopu polimeru wynosi 111°C, a mieszaniny dwuskładnikowej 147°C, i trójskładnikowej 142°C. W pierwszym przypadku różnica wynosi 21°C, natomiast w drugim 57°C i w trzecim 52°C. Dla poprzednio omówionych nośników polimerowych nie obserwowano takich rozbieżności temperaturowych. Taki wzrost temperatury stopu w stosunku do zadanej temperatury ekstruzji może powodować degradację wrażliwych na temperaturę substancji. Zatem efekt taki jest niepożądany. Ciśnienie na dyszy dla czystego nośnika polimerowego nieznacznie rośnie z temperaturą procesu, natomiast dla mieszanin maleje. Zatem dzięki zmniejszeniu lepkości stopu, w wyniku dodatku substancji aktywnej i plastyfikatora, które wywierają efekt plastyfikujący opory przepływu przez dyszę maleją.

Tabela 5.3.14. Zależność momentu obrotowego ślimaka (M_t) od temperatury procesu (T) dla nośnika polimerowego E-L100-55 i mieszanin E-L100-55/IBU oraz E-L100-55/IBU/COM (zawartość IBU 25% mas., COM 10% mas.) przy stałej szybkości dozowania ($FR = 25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) oraz szybkości obrotowej ślimaków ($n = 250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) dla III konfiguracji ślimaka (z dwiema strefami mieszania) (T_s – temperatura stopu, Tr – ekstrudat transparentny, NJ – ekstrudat niejednorodny, z separacją faz, p – ciśnienie na dyszy).

Materiał badany	T, °C	M_t , %	T_s , °C	p, bar	Ocena wizualna
E100-55	90 (A)	82	111	33	Tr
E100-55/ IBU		62	147	30	Tr
E100-55/IBU/COM		39	142	32	NJ
E100-55	100 (B)	79	121	35	Tr
E100-55/ IBU		57	159	28	Tr
E100-55/IBU/COM		37	138	31	NJ
E100-55	120 (C)	76	132	43	Tr
E100-55/ IBU		57	162	27	Tr
E100-55/IBU/COM		36	128	30	NJ
E100-55	130 (D)	76	143	44	Tr
E100-55/ IBU		56	169	23	Tr
E100-55/IBU/COM		33	141	16	NJ
E100-55	140 (E)	75	154	43	Tr
E100-55/ IBU		55	173	22	Tr
E100-55/IBU/COM		31	157	17	NJ
E100-55	160 (F)	75	175	42	Tr
E100-55/ IBU		52	179	20	Tr
E100-55/IBU/COM		26	173	16	NJ

Mieszanki z nośnikiem polimerowym Kollidon VA64

Przeprowadzono również proces dla nośnika polimerowego Kollidon VA64 z ibuprofenem. Materiał procesowany był w temperaturze 120°C i proces charakteryzował się tymi samymi zależnościami jakie zostały opisane wyżej dla polimerów z grupy Eudragit. W tabeli 5.3.15 przedstawiono wartości wykazujące tendencję do osiągania niższych wartości dla momentu obrotowego oraz czasu przebywania wraz ze wzrostem szybkości dozowania materiału do ekstrudera. Zarejestrowano w tym przypadku zbliżone parametry przetwórcze do Eudragit L100-55 i największy moment obrotowy dla ślimaków w III konfiguracji spośród wszystkich stosowanych nośników polimerowych. Przy stałej szybkości dozowania polimeru K-VA64 ($FR = 10 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) i rosnącej szybkości obrotowej ślimaków (n w zakresie od 100 do

300 obr·min⁻¹) moment obrotowy ślimaka jak i czas przebywania materiału w ekstruderze maleją dla wszystkich trzech badanych konfiguracji ślimaków (np. konfiguracja I: $M_{t10,100} = 63\% \rightarrow M_{t10,300} = 53\%$ oraz $t_{10,100} = 36s \rightarrow t_{10,300} = 31s$, konfiguracja II: $M_{t10,100} = 78\% \rightarrow M_{t10,300} = 74\%$ oraz $t_{10,100} = 52s \rightarrow t_{10,300} = 48s$, konfiguracja III: $M_{t10,100} = 81\% \rightarrow M_{t10,300} = 78\%$ oraz $t_{10,100} = 2min04s \rightarrow t_{10,300} = 1min56s$).

Tabela 5.3.15 Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego Kollidon VA64 przy zmiennych parametrach szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) dla I konfiguracji (bez stref mieszania), II konfiguracji (z jedną strefą mieszania) i III konfiguracji (z dwiema strefami mieszania) ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ C$.

FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	I konfiguracja		II konfiguracja		III konfiguracja	
		M_t , %	\bar{t} , s	M_t , %	\bar{t} , s	M_t , %	\bar{t}
10	100	63	36	78	52	81	2min04s
10	150	61	35	76	50	80	2min02s
10	200	56	34	76	49	79	1min58s
10	250	54	33	74	49	79	1min57s
10	300	53	31	74	48	78	1min56s
25	250	71	26	81	39	86	1min25s
50	250	86	20	92	32	97	1min06s
25	300	69	25	79	38	85	1min19s
50	300	84	18	89	28	99/100	59s

Tabela 5.3.16. Czas przebywania (\bar{t}) oraz moment obrotowy ślimaka (M_t) dla nośnika polimerowego Kollidon VA64 przy stałej szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) i zmiennej konfiguracji ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ C$. (K – IBU krystaliczne, A – IBU amorficzne).

Materiał badany	Konfiguracja ślimaków	FR, g·min ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M_t , %	\bar{t} , s	XRPD
K-VA64	I (bez stref mieszania)	25	250	71	26	K
K-VA64/IBU				44	22	K
K-VA64/IBU/COM				39	19	K
K-VA64	II (z jedną strefą mieszania)	25	250	81	39	K
K-VA64/IBU				56	31	K
K-VA64/IBU/COM				48	28	K
K-VA64	III (z dwiema strefami mieszania)	25	250	86	85	K
K-VA64/IBU				72	74	K
K-VA64/IBU/COM				66	69	K

Zatem szybkość dozowania jest wystarczająca. Jak można zauważyć wartości te rosną wraz ze wzrostem liczby stref mieszania w ekstruderze i w przypadku konfiguracji III wartości tych parametrów są najwyższe. Materiały te charakteryzowały się dużą sztywnością, a po wychłodzeniu dużą kruchością.

Tabela 5.3.17. Zależność momentu obrotowego ślimaka (M_t) od temperatury procesu (T) dla nośnika polimerowego Kollidon VA64 i mieszanin K-VA64/IBU oraz K-VA64/IBU/COM (zawartość IBU 25% mas., COM 10% mas.) przy stałej szybkości dozowania ($FR = 25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) oraz szybkości obrotowej ślimaków ($n = 250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) dla III konfiguracji ślimaka (z dwiema strefami mieszania) (T_s – temperatura stopu, Tr – ekstrudat transparentny, NJ – ekstrudat niejednorodny, z separacją faz, p – ciśnienie na dyszy).

Materiał badany	T, °C	M_t , %	T_s , °C	p, bar	Ocena wizualna
K-VA64	90 (A)	99	103	61	Tr
K-VA64/IBU		92	105	44	Tr
K-VA64/IBU/COM		87	101	39	NJ
K-VA64	100 (B)	96	110	37	Tr
K-VA64/IBU		88	109	34	NJ
K-VA64/IBU/COM		87	110	32	NJ
K-VA64	120 (C)	86	129	36	Tr
K-VA64/IBU		72	132	26	NJ
K-VA64/IBU/COM		66	138	23	NJ
K-VA64	130 (D)	84	134	22	Tr
K-VA64/IBU		53	144	20	NJ
K-VA64/IBU/COM		49	121	19	NJ
K-VA64	140 (E)	72	139	20	Tr
K-VA64/IBU		48	143	18	Tr
K-VA64/IBU/COM		39	149	17	NJ
K-VA64	160 (F)	68	168	18	Tr
K-VA64/IBU		43	174	16	Tr
K-VA64/IBU/COM		28	179	15	NJ

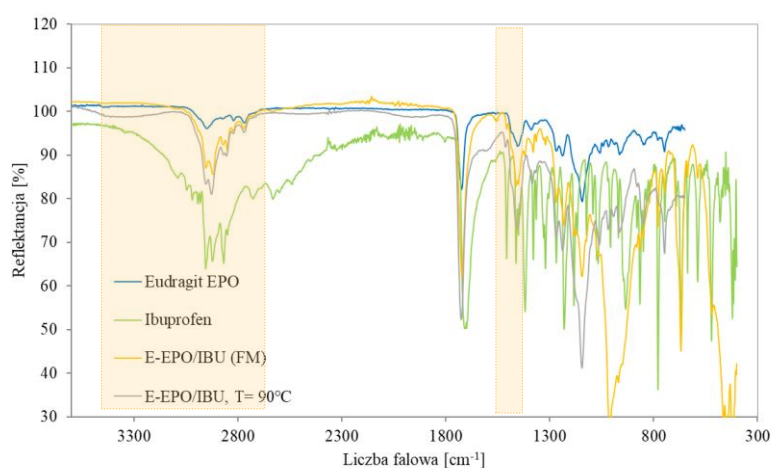
3.5. Charakterystyka otrzymanych ekstrudatów

3.5.1. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-EPO

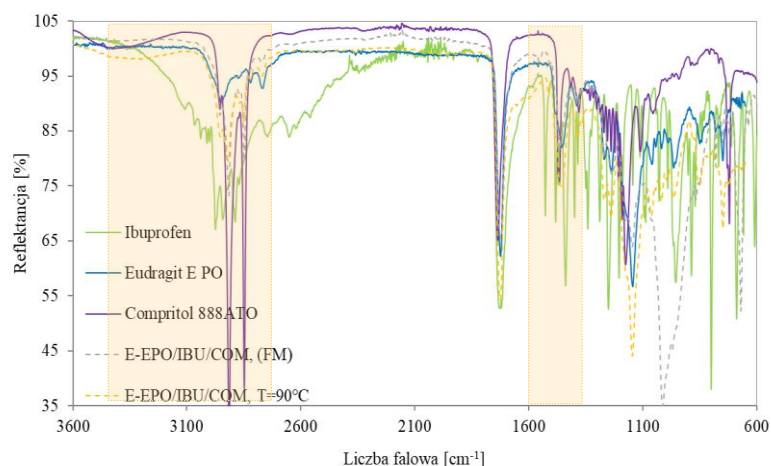
Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych metodą FTIR-ATR

Dokładna analiza zestawionych widm pozwala zauważyć wystąpienie oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy składnikami kompozycji analogicznych jak dla mieszanin otrzymanych metodą OR (rys. 5.2.4). Rysunek 5.3.11 przedstawia widma FTIR-ATR

czystych składników Eudragit EPO i IBU oraz ekstrudatu E-EPO/IBU otrzymanego w 90°C. Podobnie jak miało to miejsce w widmach z metody OR również dla ekstrudatu, obserwuje się pojawienie się szerokiego pasma absorpcji w zakresie liczb falowych 3600 cm⁻¹ – 3200 cm⁻¹, które może pochodzić od drgań rozciągających grupy NH, powstałych na skutek protonowania trzeciorzędowej grupy aminowej Eudragit EPO – to wskazywałoby na wystąpienie oddziaływań pomiędzy grupą karboksylową IBU a grupą aminową nośnika polimerowego. Dodatkowym potwierdzeniem jest niewielki pik pojawiający się przy liczbie falowej ok. 1590 cm⁻¹. Pasma to odpowiada drganiom anionu karboksylanowego i sugeruje utworzenie soli API z nośnikiem polimerowym.



Rys. 5.3.11. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, IBU) oraz ekstrudatu E-EPO/IBU, $T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$.

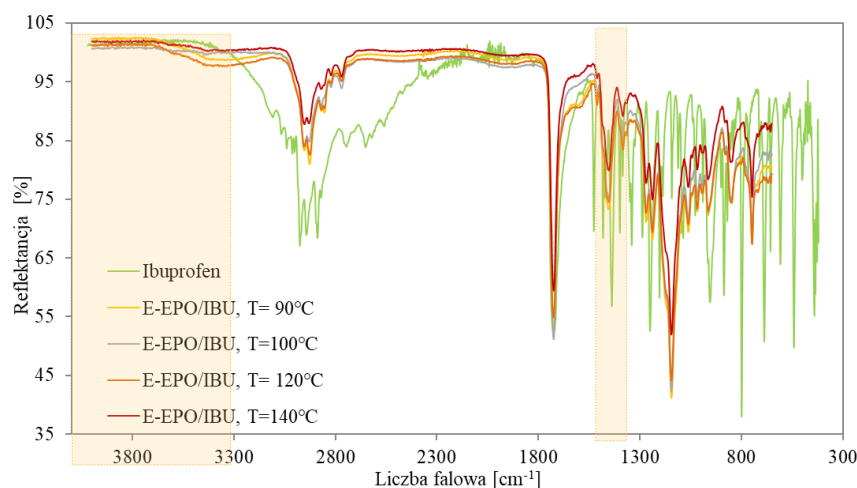


Rys. 5.3.12. Widma FTIR-ATR czystych składników (E-EPO, IBU) oraz ekstrudatu E-EPO/IBU/COM otrzymanego w 90°C.

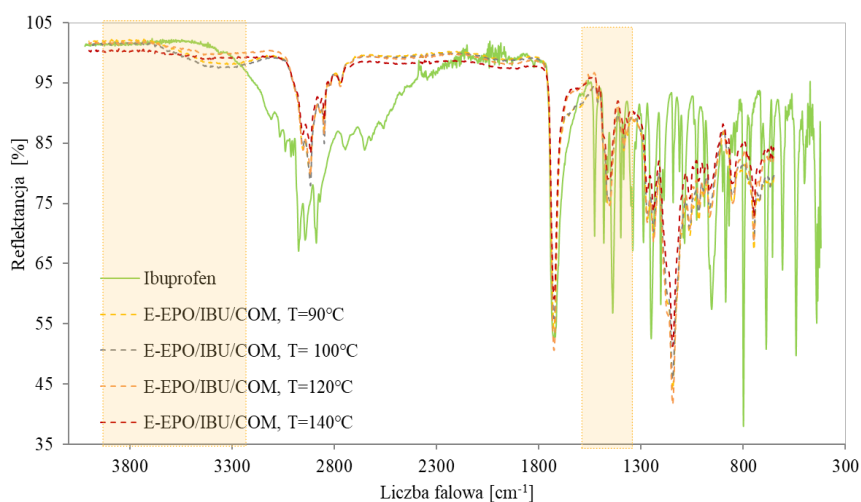
Przedstawione na rysunku 5.3.12 widmo FTIR ekstrudatu nośnik polimerowy/IBU/COM, które zostało zestawione wraz z krzywymi charakteryzującymi Eudragit EPO oraz ibuprofen, widoczne są pasma wskazujące na reakcję pomiędzy składnikami kompozycji. Mimo nakładania się pasma grupy hydroksylowej Compritol

888ATO na pasmo drgań rozciągających grupy NH, które powstało w wyniku protonowania trzeciorzędowej grupy aminowej Eudragit EPO. Reakcje nośnik polimerowy/ ibuprofen potwierdza się pasmem absorpcji, które występuje przy liczbie falowej 1590 cm^{-1} . Nośnik polimerowy oraz behenian glicerolu nie oddziałują ze sobą co powiela się z przebiegu badań metodą OR.

Na kolejnych rysunkach 5.3.13 i 5.3.14 pokazano widma otrzymanych w pracy ekstrudatów E-EPO/IBU oraz ekstrudatów E-EPO/IBU/COM, wyłoczonych w różnych temperaturach ($T_{HME}=90,100,102,140^{\circ}\text{C}$). Dokładna analiza obu tych rysunków wskazuje, że warunki technologiczne zastosowane podczas procesu wyłaczania prawdopodobnie nie mają istotnego wpływu na uzyskany materiał. Widma poszczególnych układów nie różnią się między sobą w znaczący sposób. Pasma w większości przypadków pokrywają się, jedynie ich intensywność ulega niewielkiej zmianie. Nie zauważono jednak żadnej korelacji pomiędzy wielkością pików odpowiadających zawartości powstającej soli a temperaturą przetwórstwa.



Rys. 5.3.13. Widma FTIR-ATR ekstrudatów E-EPO/IBU otrzymanych w różnych temperaturach procesu.

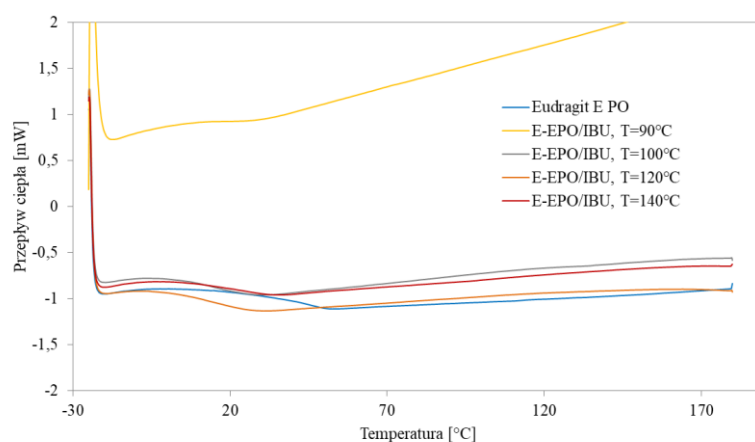


Rys. 5.3.14. Widma FTIR-ATR ekstrudatów E-EPO/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach procesu.

W przypadku pozostałych badanych układów uzyskano analogiczne zależności jak dla mieszanin otrzymanych metodą OR. W badaniach zastąpiono nośnik polimerowy E-L100 nośnikiem E-L100-55. Nie różnią się one znacząco budową chemiczną, posiadając analogiczne grupy funkcyjne, stąd oddziaływania z IBU są również analogiczne w przypadku porównania tych dwóch układów. Ze względu na omówienie oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji w mieszaninach otrzymanych metodą przesiewową, w dalszej części pracy zrezygnowano z opisu badań oddziaływań międzycząsteczkowych dla ekstrudatów.

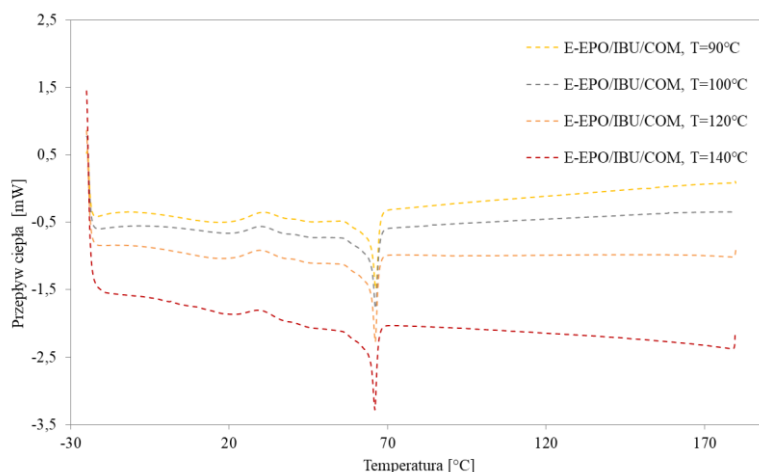
Analiza termogramów DSC

Następnie otrzymane ekstrudaty badano metodą DSC oraz XRPD w celu określenia czy otrzymano amorficzne stałe dyspersje (ASD, ASS) substancji aktywnej farmaceutycznie w nośniku polimerowym. Jak wspomniano wcześniej badaniu temu poddano próbki dwuskładnikowe transparentne, oraz trójskładnikowe, ze względu na występowanie COM w fazie krystalicznej, co uniemożliwiało stwierdzenie czy API występuje w formie krystalicznej czy amorficznej. Transparentność próbki, również nie oznacza, że otrzymano ASD, gdyż krystalicy API mogą być na tyle małe, że nie rozpraszają światła. Zestawienie termogramów uzyskanych dla układów nośnik polimerowy/API oraz układów nośnik polimerowy/API/plastyfikator, które przetwarzano w różnych warunkach technologicznych, przedstawiono na rysunkach 5.3.15 oraz 5.3.16. Dodatkowo na każdym z rysunków umieszczono termogram charakteryzujący ekstrudat zawierający czysty Eudragit EPO..



Rys. 5.3.15. Termogramy DSC (II cykl grzania) badanych ekstrudatów E-EPO oraz E-EPO/IBU otrzymanych w różnych temperaturach ekstruzji ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

Wszystkie zaprezentowane krzywe zostały zarejestrowane dla drugiego cyklu grzania badania prowadzonego metodą DSC. Na podstawie uzyskanych termogramów wyznaczono temperaturę zeszklenia (T_g) metodą punktu przegięcia, a także temperatury topnienia (T_m) z pików topnienia

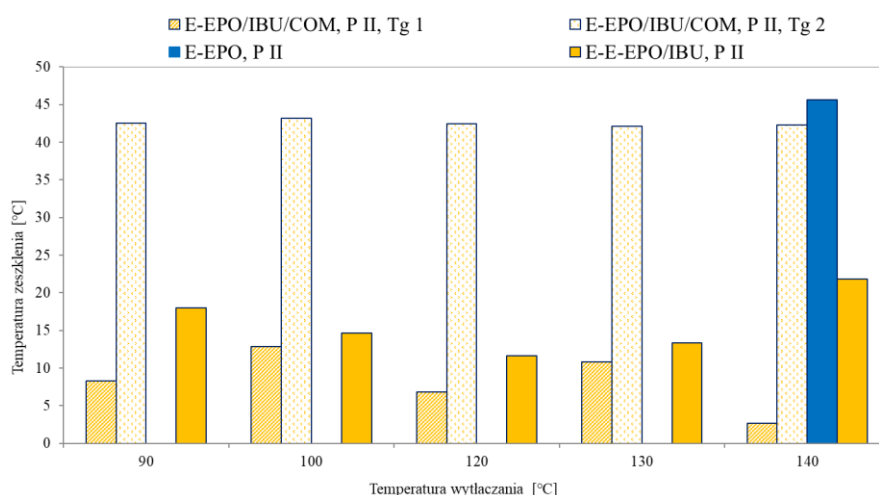


Rys. 5.3.16. Termogramy DSC (II cykl grzania) badanych ekstrudatów E-EPO/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach ekstruzji ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

Z rysunku 5.3.15 wynika, że kompozycje zawierające nośnik polimerowy oraz substancję aktywną wykazują tylko jedno przejście szkliste, a zatem możemy je zaliczyć do amorficznych roztworów stałych (ASS), w których API jest molekularnie rozproszone w amorficznym nośniku polimerowym [248, 249]. Pojawia się ono w okolicach około 15°C. Nie występuje na nich pik topnienia ibuprofenu, co świadczy, iż API całkowicie rozpuścił się w polimerze, a więc jest w postaci o lepszej biodostępności. Natomiast analizując rysunek 5.3.16 zauważyć można, iż ekstrudaty trójskładnikowe Eudragit EPO/ibuprofen/Compritol 888ATO wykazują zmiany linii bazowej, które prawdopodobnie odpowiadają dwóm przejściom szklistym. Pierwsze przejście występuje w okolicach $T_{g1} = 10^{\circ}\text{C}$, natomiast drugie około $T_{g2} = 45^{\circ}\text{C}$. Wskazuje to na występowanie dwóch faz: plastyfikowanego nośnika polimerowego, oraz czystego nośnika polimerowego. Zatem mamy układ amorficzny nośnik polimerowy/API jednak nie jest to amorficzny roztwór stały (ASS) charakteryzujący się jedną temperaturą zeszklenia a suspensją amorficzna. Dodatkowo na omawianych termogramach pojawia się pik topnienia z maksimum w temperaturze około 66°C. Zarówno czysty behenian glicerolu jak i IBU mają wyższe temperatury topnienia, tj. odpowiednio 73°C i 76°C. Obniżenie temperatury krystalizacji, jak pisano wcześniej, wiąże się z zanieczyszczeniami w strukturze krystalicznej. Zatem na podstawie termogramów nie można jednoznacznie stwierdzić, czy pik ten pochodzi od IBU czy COM. Ze względu na otrzymanie ASS w przypadku układów dwuskładnikowych, wydaje się, że może być on związany z dodatkiem COM. Badania przesiewowe potwierdziły, że pik ten pochodzi od COM. Ale w przypadku ekstrudatów należy tą hipotezę potwierdzić dodatkową metodą, jaką jest XRPD.

Analogiczne zależności dla układów dwu- i trójskładnikowych uzyskano w przypadku przeprowadzenia badań przesiewowych, tj. przygotowania mieszanin metodą rozpuszczalnikową. A zatem metoda przesiewowa sprawdziła się w przypadku tego układu badanego.

Porównanie temperatury zeszklenia, wyznaczonych dla wszystkich analizowanych w pracy układów E-EPO/IBU i E-EPO/IBU/COM, otrzymanych w różnych warunkach przetwórstwa, zaprezentowano na rysunku 5.3.17. Podano również wartość temperatury zeszklenia nośnika polimerowego, wytłoczonego w 140°C. Wyznaczona temperatura zeszklenia E-EPO wynosi 45°C. Jest bardzo zbliżona do wartości literaturowej, co oznacza, iż przetwórstwo i zastosowane w nim parametry nie wpłynęły w znaczący sposób na przejście szkliste polimeru.

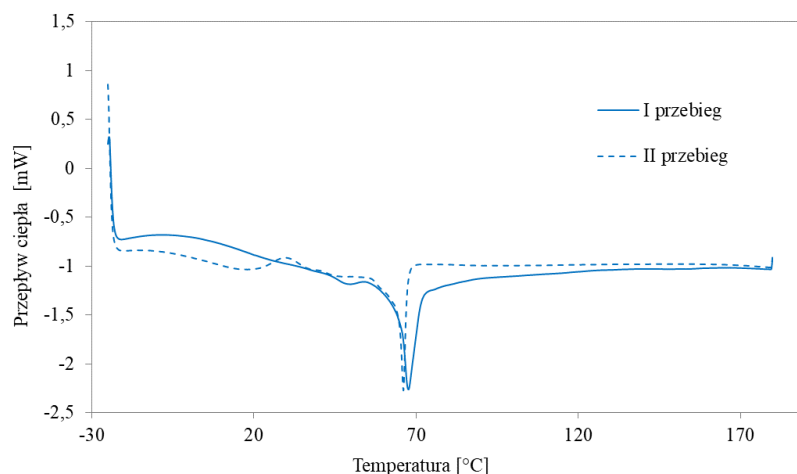


Rys. 5.3.17. Temperatury zeszklenia T_g (II cykl grzania) analizowanych w pracy ekstrudatów E-EPO, E-EPO/IBU i E-EPO/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach ekstruzji ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.)

Ibuprofen wywiera wyraźny efekt plastyfikujący na Eudragit EPO (rys. 5.3.117). Po wprowadzeniu do nośnika polimerowego API temperatura zeszklenia układu obniża się z 45°C do wartości średnio około 15°C, przy zawartości ibuprofenu równej 25% mas. Obserwuje się wystąpienie minimum tego parametru dla ekstrudatu otrzymanego w 120°C, zatem ze wzrostem temperatury ekstruzji (90°C – 120°C) początkowo T_g maleje, a następnie dla ekstrudatów otrzymanych w temperaturze powyżej 120°C (130°C – 140°C) zaczyna ponownie rosnąć. Dodatek COM powoduje dalszy spadek temperatury zeszklenia (do wartości około 5-10°C), co świadczy o przynajmniej częściowym rozpuszczeniu plastyfikatora w matrycy. Druga temperatura zeszklenia jest natomiast zbliżona do temperatury zeszklenia zarejestrowanej dla samego nośnika polimerowego, a w takim wypadku dodanie plastyfikatora skutkuje zaistnieniem większej ilości faz w materiale.

Jedną stanowią domeny czystego polimeru, drugą polimer z plastyfikatorem, a trzecią nierozpuszczona część krystalicznej formy Compritolu 888ATO.,

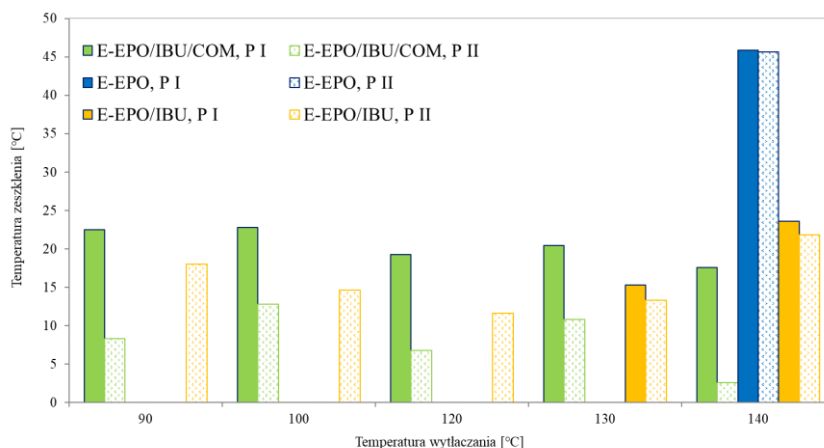
Przedstawione na rysunku 5.3.17 termogramy wykazują również przejście fazowe w temperaturze około 30°C. Podjęto próbę identyfikacji tej przemiany analizując dodatkowo termogramy z I cyklu grzania. Przykładowe termogramy I i II cyklu grzania dla ekstrudatu otrzymanego w temperaturze 120°C pokazano na rysunku 5.3.18.



Rys. 5.3.18. Termogramy DSC dla I i II cyklu grzania dla ekstrudatu E-EPO/IBU/COM otrzymanego w temperaturze 120°C.

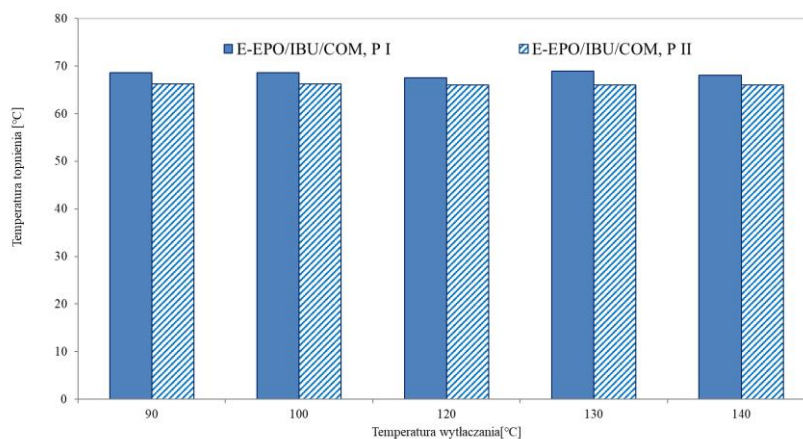
Termogram DSC otrzymany z I cyklu grzania wskazuje na występowanie dwóch temperatur zeszklenia oraz pikę topnienia bez omawianego pikę egzotermicznego. Pojawia się on zatem dopiero w II cyklu grzania i można przypuszczać, że jest związany z zimną krystalizacją Compritolu 888ATO co zostało również zaobserwowane w pracy [250]. Widoczna jest również temperatura topnienia COM w kierunku niższej temperatury w drugim cyklu grzania. Dodatkowo widać wyraźne przesunięcie temperatury związanej z przejściem szklistym (zarówno pierwszym jak i drugim) w II cyklu grzania względem I cyklu grzania. Analogiczną sytuację obserwuje się dla ekstrudatów dwuskładnikowych bez dodatku Compritol 888ATO. Wartości temperatury zeszklenia T_{g1} z pierwszego i drugiego cyklu grzania przedstawiono na rysunku 5.3.19.

W drugim cyklu grzania temperatury zeszklenia ekstrudatów E-EPO/IBU mają nieco niższe wartości, co wskazuje na wzrost efektu plastyfikującego po dodatkowym poddaniu ekstrudatów działaniu podwyższonej temperatury. To wskazuje na dodatkowe rozsuniecie łańcuchów polimeru przez rozpuszczony w nim ibuprofen.



Rys. 5.3.19. Temperatura zeszklenia (T_{g1}) ekstrudatów E-EPO oraz E-EPO/IBU z Compritolem 888ATO oraz bez niego, wyznaczone na podstawie termogramów DSC z pierwszego (P I) i drugiego (P II) cyklu grzania.

W przypadku ekstrudatów trójskładnikowych efekt ten jest znacznie bardziej zaznaczony, i wartości T_{g1} po wygrzewaniu obniżają się o ok. 5 – 15°C, co może wskazywać, jak pisano wyżej, na dodatkowe rozpuszczenie COM w mieszaninie i wywołanie silniejszego efektu plastyfikującego. Po drugie, różnica ta może wynikać z niedokładności wyznaczenia temperatury zeszklenia, ze względu na pojawienie się pików rekrytalizacji behenianu glicerolu..

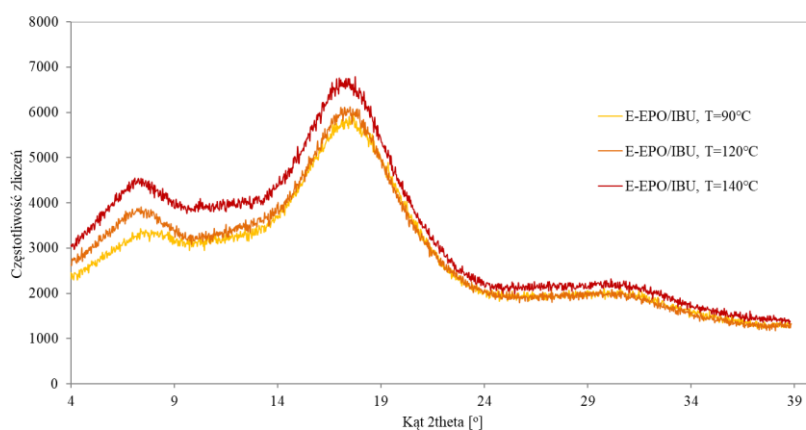


Rys. 5.3.20. Temperatury topnienia Compritol 888ATO wyznaczone z pierwszego i drugiego cyklu grzania dla ekstrudatów E-EPO/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach przetwórstwa ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.). P I – pierwszy przebieg, P II – drugi przebieg.

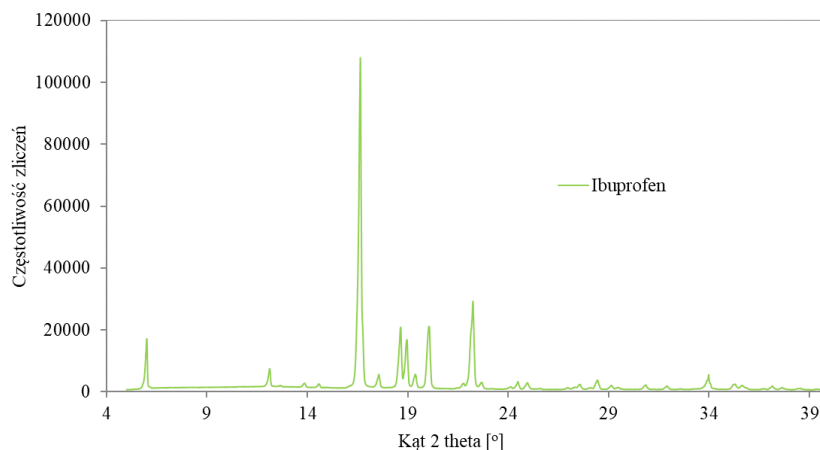
Istnieje możliwość, iż przesunięcie to jest związane ze zmianą struktury krystalicznej Compritol 888ATO [251] zwłaszcza, że w drugim przebiegu badania pojawia się pik rekrytalizacji. Uzyskane wyniki przedstawiają wartości temperatury charakterystycznej, która nie zmienia się znacznie. Dla układów dwuskładnikowych potwierdzono otrzymanie amorficznych stałych dyspersji o czym świadczy brak pików topnienia IBU. Potwierdzeniem na obecność amorficznej stałej dyspersji będzie przeprowadzenie badania XRPD.

Analiza dyfraktogramów XRPD

Dyfraktogramy dla badanych układów zostały przedstawione na rysunku 5.3.21 a. Dodatkowo pokazano dyfraktogram substancji aktywnej farmaceutycznie IBU (5.3.22 b). Dyfraktogramy na rysunkach posiadają trzy charakterystyczne pasma amorficzne, które zgodnie z doniesieniami literaturowy pochodzą od nośnika polimerowego jakim jest E-EPO.. Brsk pików chrakterytsycznych pochodzących od ibuprofenu świadczy o jego rozpuszczeniu się w nośniku polimerowym. .



(a)



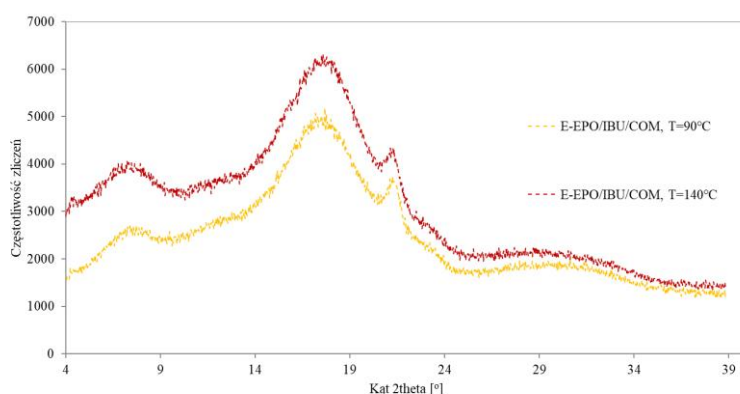
(b)

Rys. 5.3.21. (a) Dyfraktogramy ekstrudatów E-EPO/IBU otrzymanych w różnych temperaturach przetwórstwa, (b) dyfraktogram substancji aktywnej ibuprofenu.

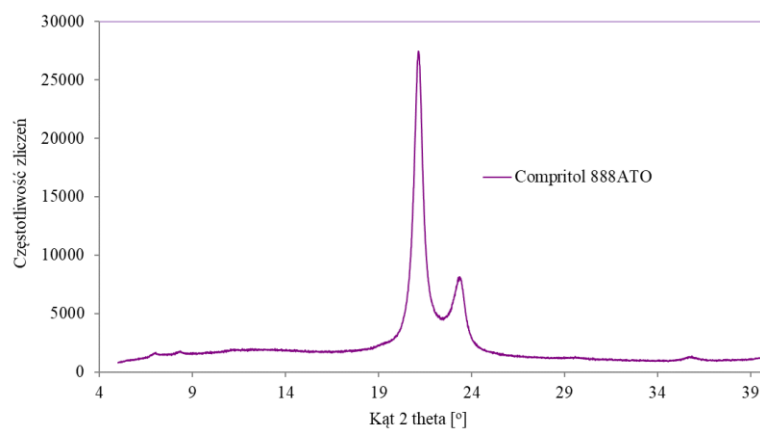
Badaniu metodą XRPD poddano również ekstrudaty trójskładnikowe E-EPO/IBU/COM, a otrzymane wyniki dla próbek otrzymanych w temperaturze ekstruzji 90°C i 140°C pokazano na rysunku 5.3.21. Na dyfraktogramie 5.3.21 a) dla układów trójskładnikowych widoczny jest pik przy wartości kąta 2θ o położeniu 21,22°, który odpowiada formie krystalicznej behenianu glicerolu. Sam Compritol 888 ATO. daje sygnał w postaci dwóch pików – pierwszego, bardziej intensywnego, przy 21,22° kąta 2θ i drugiego o

mniejszej intensywności, przy $23,43^\circ$ kąta 2θ , które świadczą o jego krystaliczności. (rys. 5.3.22 b). Dane te potwierdzają, iż pik obecny na uzyskanych dyfraktogramach pochodzi od Compritol 888ATO, który przynajmniej częściowo występuje w stanie krystalicznym co jest zgodne z literaturą [29]. Obecność tylko jednego piku może wynikać z faktu jego niewielkiej zawartości w udziale masowym układu (10%). Z kolei dla trzech ekstrudatów nie widać piku pochodzącego od Ibuprofenu co świadczy przejściu Ibuprofenu z formy krystalicznej do amorficznej. na drodze ekstruzji. „Nie dostrzega się natomiast zależności otrzymania ASD od temperatury procesu, ponieważ wszystkie badane układy otrzymano w formie stałej dyspersji amorficznej.

Otrzymane ekstrudaty trójskładnikowe oraz dwuskładnikowe można scharakteryzować jako stałe dyspersje ibuprofenu w nośniku polimerowym E-EPO. Stąd można stwierdzić, że dobór parametrów przetwórstwa pozwolił z powodzeniem otrzymać pożądane ASD, i że duże szybkości obrotowe ślimaków ($250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$), jak i zastosowanie Compritol 888ATO jako plastyfikatora, pozwoliły osiągnąć zamierzony w pracy cel.



(a)



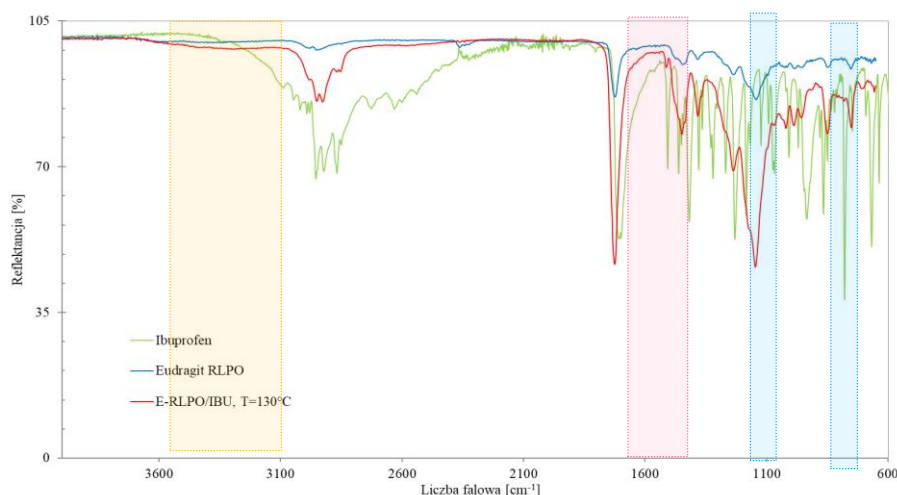
(b)

Rys. 5.3.22. (a) Dyfraktogramy ekstrudatów E-EPO/IBU/COM otrzymanych dla różnej temperatury przetwórstwa, (b) dyfraktogram plastyfikatora Compritol 888ATO.

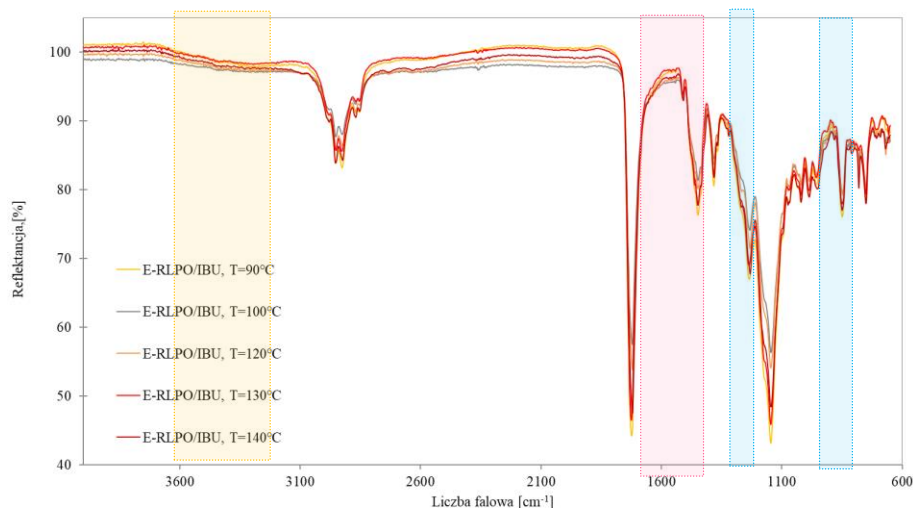
3.5.2. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-RLPO

Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych metodą FTIR-ATR

Analiza widm wykonanych metodą spektroskopii w podczerwieni dla ekstrudatów dwuskładnikowych nośnik polimerowy E-RLPO/IBU otrzymanych w różnej temperaturze przetwórstwa wskazuje na występowanie oddziaływań pomiędzy składnikami kompozycji, podobnie jak miało to miejsce w przypadku mieszanin otrzymanych na etapie badań przesiewowych (Rys. 5.2.8). Dla lepszej analizy pasm absorpcji charakterystycznych grup funkcyjnych na rysunku 5.3.23 pokazano widmo IBU, E-RLPO oraz wybranego ekstrudatu E-RLPO/IBU otrzymanego w 130°C. Podobnie jak poprzednio (dla mieszanin otrzymanych metodą rozpuszczalnikową) widoczne jest przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej zarówno w stosunku do pasma absorpcji grupy karbonylowej pochodzącej od IBU jak i E-RLPO. Widoczny jest również zanik pasm absorpcji w zakresie liczb falowych 2800 – 2400 cm⁻¹, oraz pasma absorpcji przy liczbie falowej 779 cm⁻¹ jak również poszerzenie i przesunięcie pasma absorpcji przy liczbie falowej 1507 cm⁻¹, co wskazuje na przejście IBU w strukturę amorficzną. Widma FTIR-ATR ekstrudatów otrzymanych w pozostałych temperaturach przetwórstwa (90°C – 120°C, 140°C) (Rys. 5.3.24) są analogiczne jak w przypadku widma omówionego ekstrudaty otrzymanego w 130°C. Jednakże w przypadku ekstrudatów otrzymanych w 120°C i 140°C widoczne są piki o niewielkiej absorbancji przy liczbie falowej 779 cm⁻¹, co mogłoby sugerować obecność pewnej ilości IBU w fazie krystalicznej.

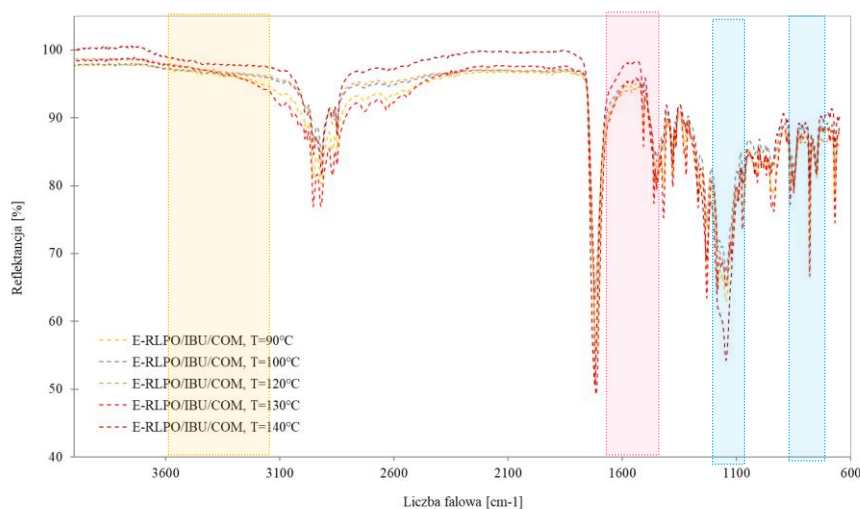


Rys. 5.3.23. Widma FTIR-ATR czystych składników (IBU, E-RLPO) oraz ekstrudatu E-RLPO/IBU otrzymanego w temperaturze 130°C, ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).



Rys. 5.3.24. Widma FTIR-ATR ekstrudatów E-RLPO/IBU otrzymanych w różnej temperaturze przetworstwa ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

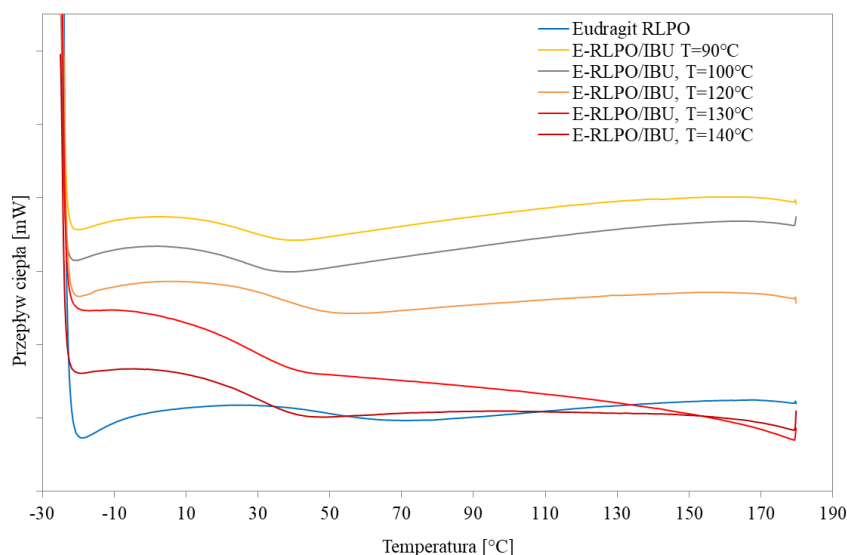
Następnie analizie poddano widma FTIR-ATR ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach ekstruzji (rys. 5.3.25). Widma te, są analogiczne jak w przypadku ekstrudatów dwuskładnikowych, z wyjątkiem ekstrudatów E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w 90°C i 130°C. W tych przypadkach widoczne są pasma absorpcji związane z krystaliczną formą IBU, tj. w zakresie liczb falowych 2800 – 2400 cm⁻¹, oraz pasmo absorpcji przy liczbie falowej 779 cm⁻¹. Na wszystkich widmach obserwuje się natomiast poszerzenie i przesunięcie pasma absorpcji przy liczbie falowej 1507 cm⁻¹, oraz przesunięcie pasma absorpcji grupy karbonylowej, co wskazuje na oddziaływania międzycząsteczkowe pomiędzy składnikami mieszaniny, co powinno sprzyjać stabilizacji ASD. Otrzymanie ASD będzie można zatem potwierdzić dodatkowymi badaniami, tj. metodą DSC i XRPD.



Rys. 5.3.25. Widma FTIR-ATR ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze przetworstwa ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

Analiza termogramów DSC

Na otrzymanych termogramach DSC ekstrudatów dwuskładnikowych otrzymanych w różnych temperaturach ekstruzji (rys. 5.3.26) nie występują piki związane z topnieniem fazy krystalicznej IBU, natomiast obserwuje się występowanie jednej temperatury zeszklenia wynoszącej $T_g = 19,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Taki wynik wskazuje na otrzymanie amorficznych stałych roztworów nośnik polimerowy/substancja aktywna farmaceutycznie. Temperatury zeszklenia ekstrudatów dwuskładnikowych są znacznie niższe od temperatury zeszklenia ekstrudatu czystego nośnika polimerowego ($T_g^{E-RLPO} = 60^{\circ}\text{C}$), a zatem również w tym przypadku obserwujemy efekt plastyfikacji E-RLPO wywierany przez IBU. Dodatkowo temperatura ekstruzji nie wpływa na temperaturę zeszklenia otrzymanych ekstrudatów.

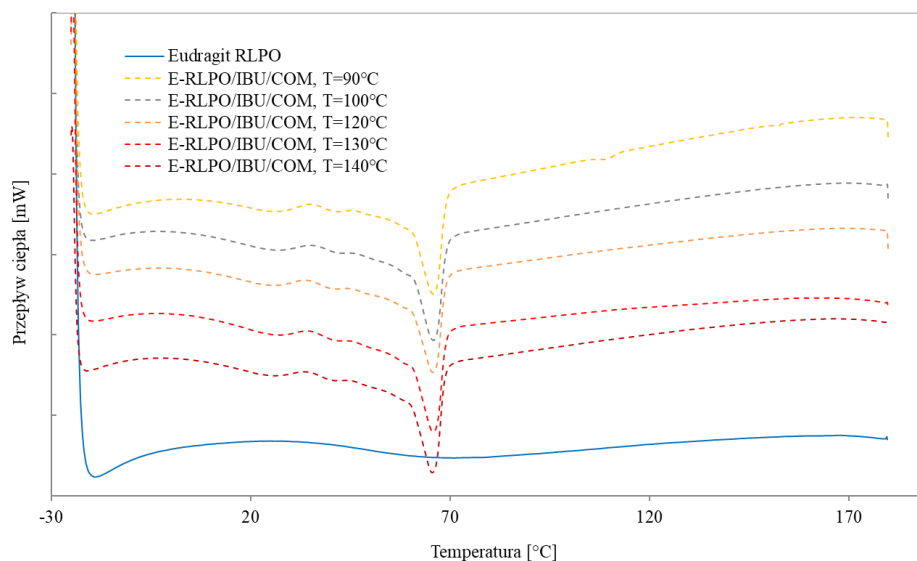


Rys. 5.3.26. Termogramy DSC ekstrudatów dwuskładnikowych E-RLPO/IBU otrzymanych w różnej temperaturze przetwórstwa ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

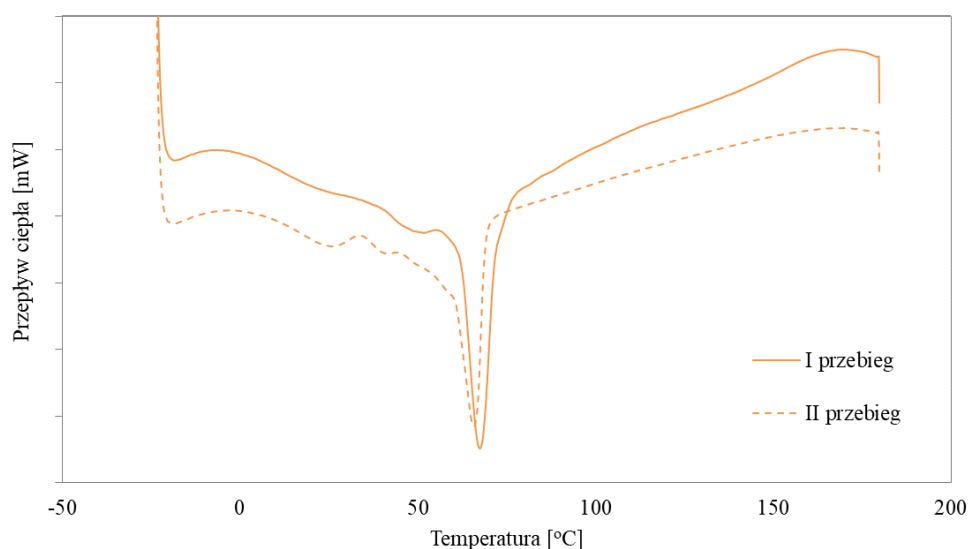
Termogramy otrzymane dla ekstrudatów trójskładnikowych (rys. 5.3.26) charakteryzują się większą liczbą przemian fazowych w stosunku do termogramów ekstrudatów dwuskładnikowych. Obserwuje się dwa przejścia związane z temperaturą zeszklenia oraz jedno odpowiadające temperaturze topnienia. A zatem uzyskano podobne zależności jak w przypadku badań przesiewowych. Taki wynik wskazuje na obecność, podobnie jak w przypadku nośnika E-EPO, fazy krystalicznej COM. Jednakże wynik ten nie jest jednoznaczny (dopiero po dodaniu COM do układu dwuskładnikowego pojawił się pik topnienia) i może oznaczać również występowanie IBU w fazie krystalicznej. Stąd należy przeprowadzić dodatkową analizę metodą XRPD.

Analiza termogramów DSC zarówno I jak i II cyklu grzania otrzymanych dla ekstrudatu E-RLPO/IBU/COM otrzymanego w 120°C (rys. 5.3.27) prowadzi do podobnych

wniosków jak w przypadku ekstrudatów otrzymanych na nośniku polimerowym E-EPO. W pierwszym cyklu grzania widoczne są przemiany związane z dwiema temperaturami zeszklenia oraz temperaturą topnienia. Natomiast w drugim cyklu grzania dodatkowo pojawia się przemiana egzotermiczna związana z zimną krystalizacją COM. Dodatkowo widoczne jest przesunięcie temperatury topnienia w II cykl grzania względem temperatury topnienia w I cyklu grzania w kierunku niższych wartości. Również T_g zmienia się po ogrzaniu próbki (w II cyklu grzania)

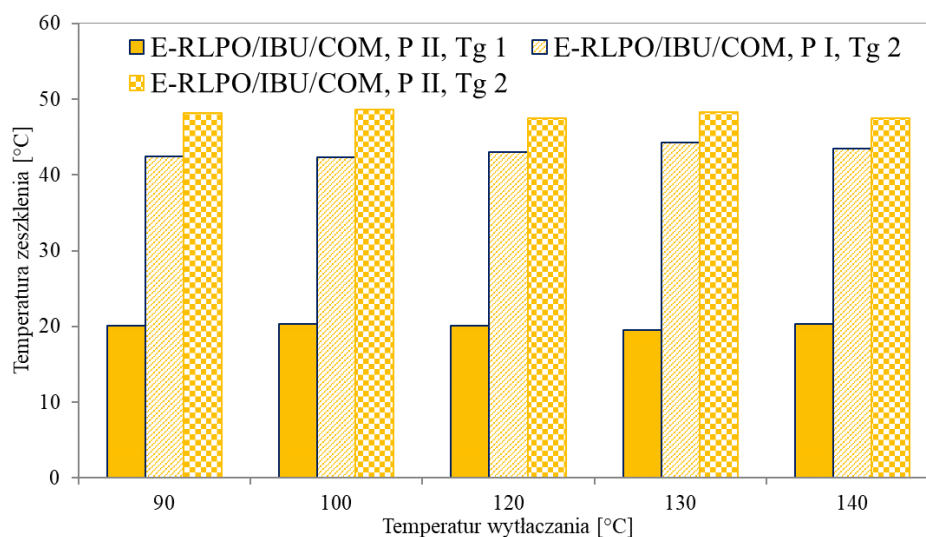


Rys. 5.3.27. Termogramy DSC ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze przetworstwa ($C_{IBU} = 25\% \text{ mas.}$, $C_{COM} = 10\% \text{ mas.}$).

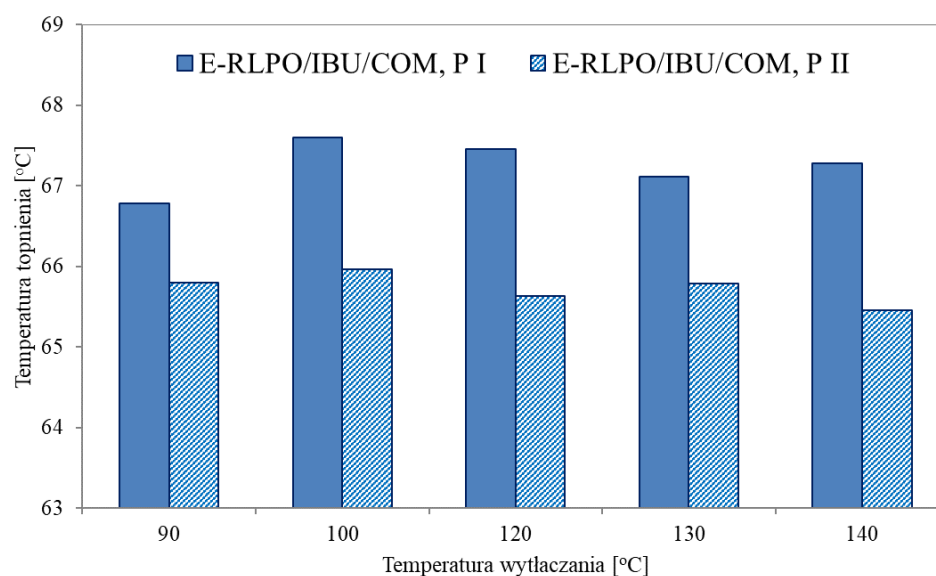


Rys. 5.3.28. Termogramy DSC z I i II cyklu grzania dla ekstrudatu trójskładnikowego E-RLPO/IBU/COM otrzymanego w temperaturze przetworstwa $T = 120^\circ\text{C}$ ($C_{IBU} = 25\% \text{ mas.}$, $C_{COM} = 10\% \text{ mas.}$).

Na kolejnych wykresach 5.3.29 – 5.3.30 pokazano wyznaczoną z termogramów DSC temperaturę charakterystycznych przemian fazowych. Temperatura zeszklenia ekstrudatów nie zależy od temperatury przetwórstwa, i wynosi $42^{\circ}\text{C} \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ w pierwszym cyklu ogrzewania i $58^{\circ}\text{C} \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ w drugim cyklu ogrzewania. Podobnie w przypadku temperatury topnienia, która dla ekstrudatu po przetwórstwie wynosi $67^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, a dla ekstrudatu poddanemu dodatkowemu grzaniu (II cykl grzania podczas badania DSC) $65,7^{\circ}\text{C} \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Przesunięcie T_m w kierunku niższej temperatury wskazuje na dodatkowe rozpuszczenie COM podczas ogrzewania w trakcie prowadzenia pomiaru DSC, co wiąże się ze zwiększeniem jego kompatybilności ze składnikami mieszaniny i większym zanieczyszczeniem kryształów Compritol 888ATO.



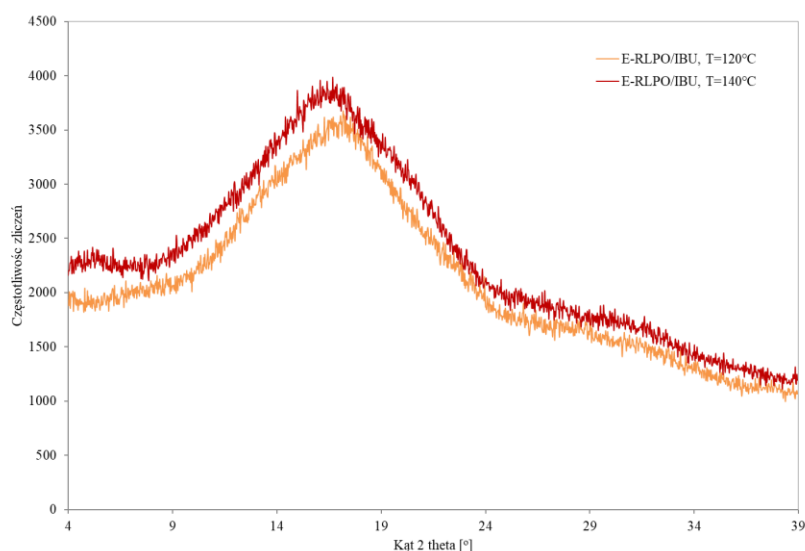
Rys. 5.3.29. Temperatura zeszklenia trójskładnikowych ekstrudatów E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze przetwórstwa wyznaczone z I i II cyklu grzania ($C_{IBU} = 25\% \text{ mas.}$, $C_{COM} = 10\% \text{ mas.}$).



Rys. 5.3.30. Temperatura topnienia trójskładnikowych ekstrudatów E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze przetwórstwa wyznaczone z I i II cyklu grzania ($C_{IBU} = 25\% \text{ mas.}$, $C_{COM} = 10\% \text{ mas.}$).

Analiza dyfraktogramów XRPD

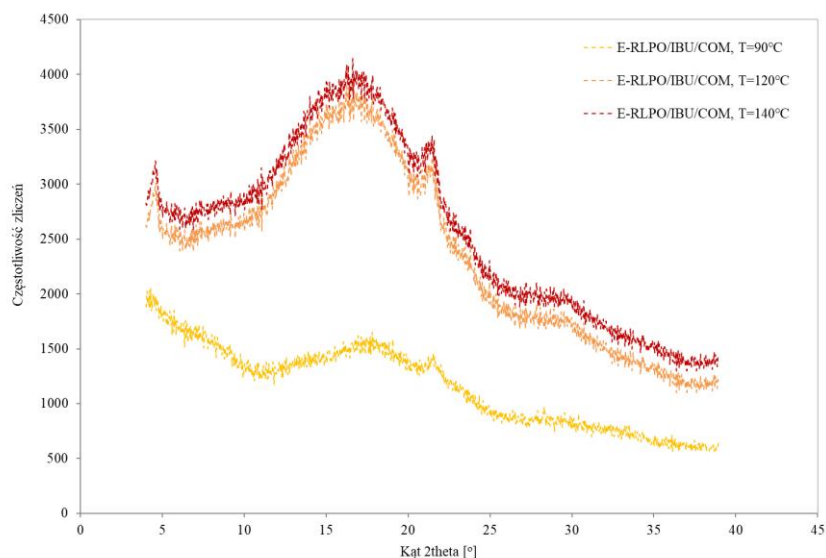
Dyfraktogramy XRPD otrzymane dla ekstrudatów dwuskładnikowych w różnych temperaturze przetwórstwa wskazują na całkowicie amorficzny materiał – brak jest pików pochodzących od krystalicznej formy IBU. Potwierdza to otrzymanie amorficznych stałych roztworów, ponieważ na termogramach DSC zarejestrowano jedną temperaturę zeszklenia, co jest charakterystyczne dla molekularnie zdyspergowanej substancji aktywnej farmaceutycznie w nośniku polimerowym. Przykładowe dyfraktogramy ekstrudatów otrzymanych w 120°C i 140°C pokazano na rysunku 5.3.31. Wybrano te materiały, ponieważ na widmach FTIR-ATR obserwowano pasma absorpcji związane z strukturą krystaliczną API. Jednakże obecność krystalicznej formy IBU nie została potwierdzona ani na termogramach DSC ani na dyfraktogramach XRPD.



Rys. 5.3.31. Dyfraktogramy XRPD ekstrudatów dwuskładnikowych E-RLPO/IBU otrzymanych w 120°C i 140°C ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

W przypadku ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM potwierdzono, iż faza krystaliczna występująca w tym materiale związana jest z Compritol 888ATO. Jak można zauważyć na dyfraktogramach pokazanych na rysunku 5.3.32, w stosunku do dyfraktogramów układów dwuskładnikowych pojawia się dodatkowy pik, przy $2\theta = 21^\circ$, świadczący o fazie krystalicznej COM.

Charakterystyka otrzymanych ekstrudatów potwierdziła otrzymanie amorficznych stałych dyspersji nośnik polimerowy E-RLPO/substancja aktywna farmaceutycznie IBU, niezależnie od temperatury procesu HME. Temperatura przetwarzania ma niewielki wpływ na temperaturę charakterystyczną przemian fazowych.

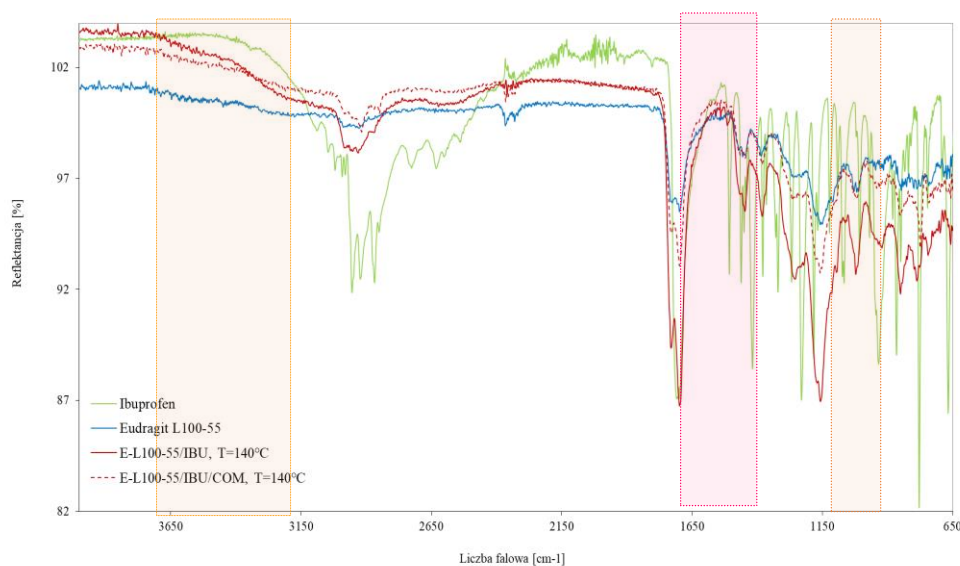


Rys. 5.3.32. Dyfraktogramy XRPD ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM otrzymanych w 90°C, 120°C oraz 140°C ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

3.5.3. Ekstrudaty na nośniku polimerowym E-L100-55

Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych metodą FTIR-ATR

Na rysunku 5.3.33 pokazano widmo nośnika polimerowego E-L100-55, substancji aktywnej IBU oraz ekstrudatu dwuskładnikowego otrzymanego w temperaturze przetwórstwa $T = 140^{\circ}\text{C}$.

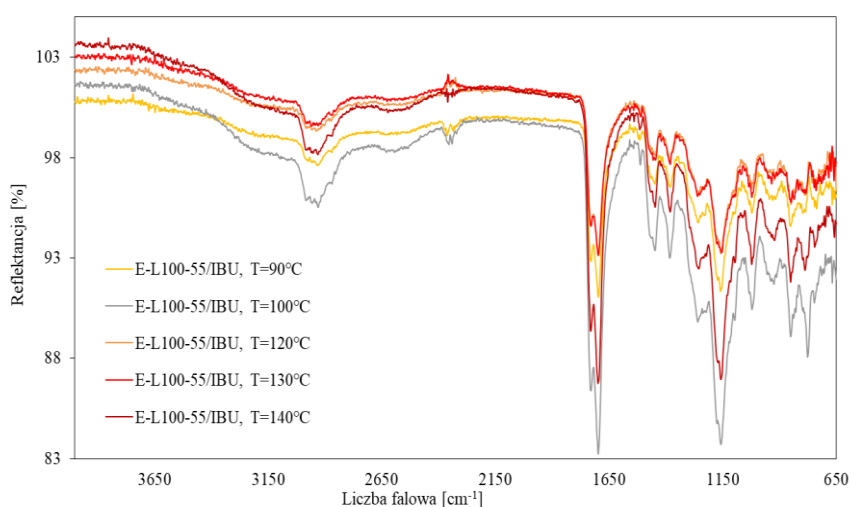


Rys. 5.3.33. Widma FTIR-ATR czystych składników E-L100-55, IBU oraz dwuskładnikowego ekstrudatu E-L100-55/IBU otrzymanego w 140°C. ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

Analiza widm FTIR-ATR wskazuje na istnienie słabych oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy składnikami ekstrudatu ponieważ obserwuje się nieznaczne przesunięcie pasma absorpcji karbonylu (podobnie jak w badaniach przesiewowych z

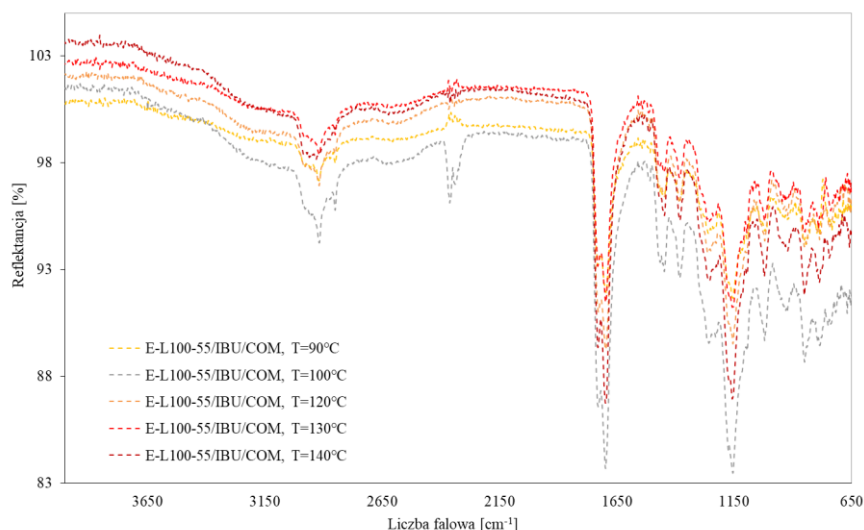
zastosowaniem nośnika polimerowego Eudragit L-100, Rys. 5.2.12) w kierunku wyższych liczb falowych. Dodatkowo pasma absorpcji IBU nie występują lub mają bardzo małą intensywność, co może wskazywać na przejście z fazy krystalicznej w amorficzną.

Celem pracy było zbadanie wpływu temperatury przetwórstwa, w zakresie 90°C – 140°C, na właściwości mieszaniny E-L100-55/IBU. Dlatego też na rysunku 5.3.34 zestawiono widma wszystkich układów nośnik polimerowy/API ekstrudowanych w różnych temperaturach. Jak można zauważyć wszystkie widma charakteryzują się występowaniem takich samych pasm charakterystycznych. A zatem temperatura przetwórstwa nie wpływa na oddziaływania pomiędzy składnikami ekstrudatów.



Rys. 5.3.34. Widma FTIR-ATR dwuskładnikowych ekstrudatów E-L100-55/IBU otrzymanych w różnych temperaturach procesu ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

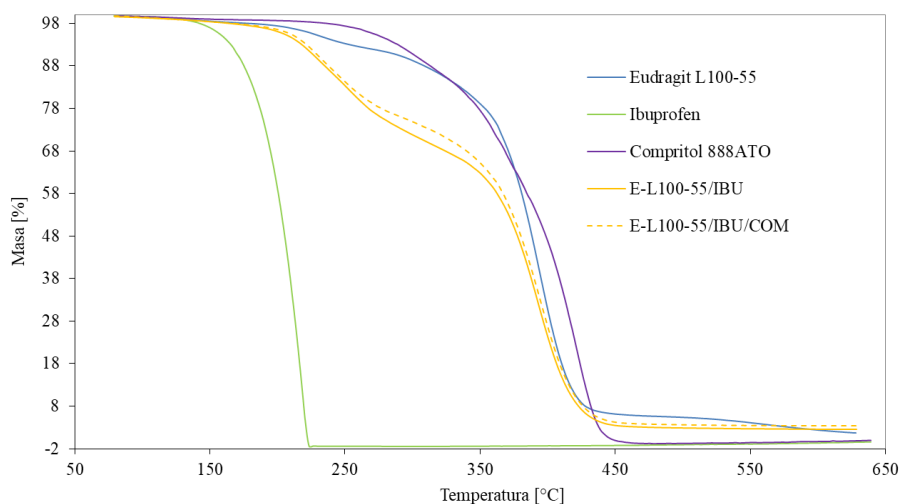
Natomiast na rysunku 5.3.35 przedstawiono widma FTIR-ATR ekstrudatów trójskładnikowych E-RLPO/IBU/COM otrzymanych temperaturach różnej temperaturze przetwórstwa. Analizując wykres można stwierdzić, iż temperatura przetwórstwa materiałów nie wpływa na właściwości badanych mieszanin. Widać pasma absorpcji tych samych grup funkcyjnych. W żadnym przypadku nie powstało dodatkowe pasmo, bądź nie nastąpiło przesunięcie pasma absorpcji któregoś z ugrupowań.



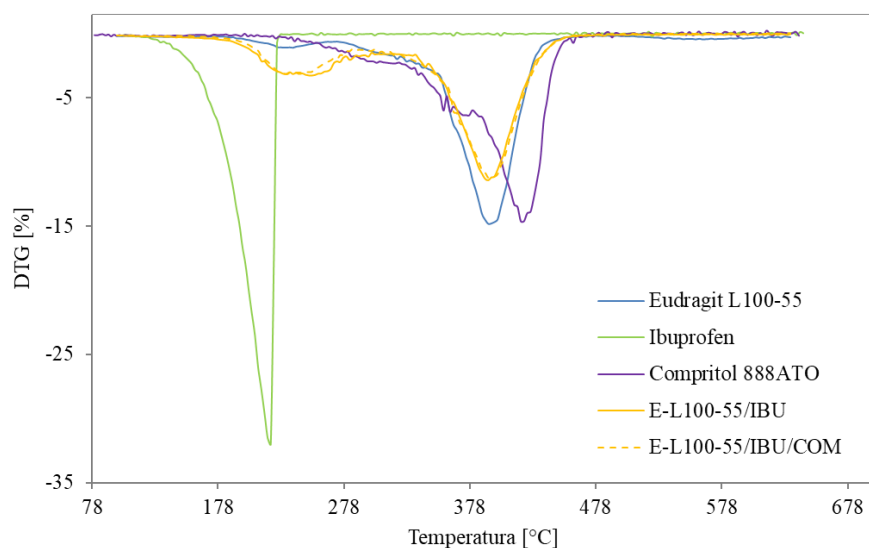
Rys. 5.3.35. Widma FTIR-ATR trójskładnikowych ekstrudatów E-L100-55/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach procesu ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

Analiza termograwimetryczna TGA

Nośnik polimerowy E-L100-55 włączono do badań na etapie prowadzenia prac nad procesem ekstruzji na gorąco. Postanowiono zatem uzupełnić badania odporności termicznej dla ekstrudatów dwuskładnikowych i trójskładnikowych z nośnikiem z tego polimeru. Na rysunku 5.3.36 pokazano krzywe rozkładu termicznego czystych substancji oraz ekstrudatów. Dodatkowo w tabeli 5.3.15 przedstawiono ubytki masy podczas ogrzewania w wysokich temperaturach ekstrudatu otrzymanego w temperaturze 140°C. Czysty ibuprofen jest najmniej stabilny termicznie, tj. początek jego rozpadu (2% ubytku masy) występuje w temperaturze $T_{2\%} = 141,7^{\circ}\text{C}$. Całkowita degradacja IBU zachodzi w temperaturze ok. 220°C, przy czym rozpad jest jednostopniowy. Natomiast najbardziej odporną na temperaturę substancją jest Compritol 888 ATO: początek jego rozpadu występuje w temperaturze 233,5°C, a całkowity rozpad w temperaturze około 420°C. Kształt krzywej TG wskazuje na jednostopniowy rozkład. Ekstrudat z nośnikiem polimerowym E-L100-55, jak i czysty nośnik polimerowy, nie degradują w 100%, pozostają po nich substancje nieorganiczne pochodzące od Eudragitu L 100-55, które nie uległy całkowitemu spalaniu do produktów lotnych. Eudragit L 100-55 ma największą odporność termiczną w porównaniu do ekstrudatów nośnik polimerowy/IBU oraz nośnik polimerowy/IBU/COM. Rozpad matrycy rozpoczyna w temp. 177,7°C, natomiast układ E-L100-55/IBU w 164,5°C, a ekstrudat E-L100-55/IBU/COM w temperaturze niewiele wyższej, 166,2°C.



(a)



(b)

Rys. 5.3.36. (a) Krzywe TGA (b) krzywe DTG czystych składników IBU, COM, E-L100-55 oraz ekstrudatów dwuskładnikowego E-L100-55/IBU i trójskładnikowego E-L100-55/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze procesu ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

Tabela 5.3.15. Temperatura ubytków masy badanych substancji

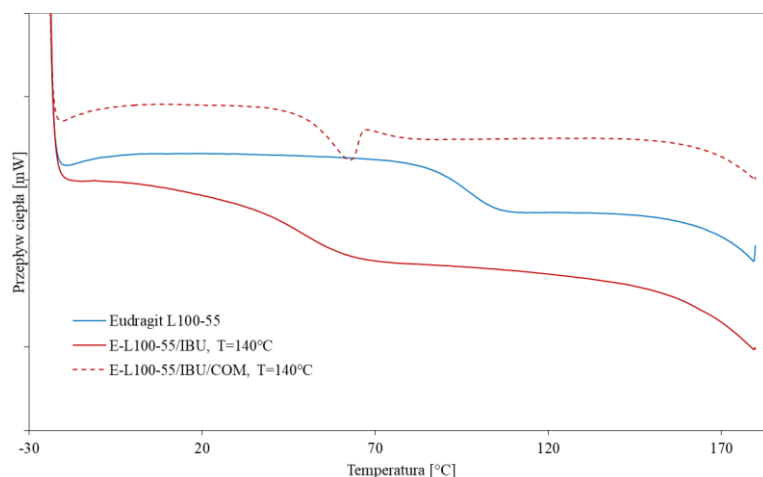
ubytek masy, %	T, °C			
	IBU	E-L100-55	E-L100-55 / 25% mas. IBU	67,5% mas. E-L100-55 / 25% mas. IBU / 10% mas. COM
2	141,7	177,7	164,5	166,2
3	149,5	208,0	188,8	193,1
5	159,1	231,7	208,4	212,6
10	171,7	294,3	228,5	231,1

Na rysunku przedstawiającym pochodne rozkładu termicznego, DTG (Rys. 5.3.36 b), w przypadku ekstrudatów E-L100-55/IBU oraz E-L100-55/IBU/COM pik z maksimum w temperaturze 248°C związany jest z rozpadem ibuprofenu. Przesunięcie rozpadu substancji

czynnej w kierunku wyższej temperatury świadczy o stabilizującym wpływie nośnika polimerowego na API. Z kolei stabilność termiczna nośnika polimerowego po wprowadzeniu zarówno ibuprofenu, jak i Compritol 888ATO nie zmienia się, gdyż główny rozpad przebiega w tych samych wartościach temperatury. Natomiast stabilność termiczna COM zmniejsza się po wprowadzeniu go do nośnika polimerowego (nie obserwuje się piku związanego z jego rozpadem, który prawdopodobnie przesunął zakres temperatury rozpadu polimeru).

Analiza termogramów DSC

Na rysunku 5.3.37 pokazano termogramy otrzymane z II cyklu grzania dla trzech układów: samego Eudragit L100-55, ekstrudatu nośnik polimerowy/IBU oraz ekstrudatu nośnik polimerowy/IBU/plastyfikator, wyłoczonych w 140°C.

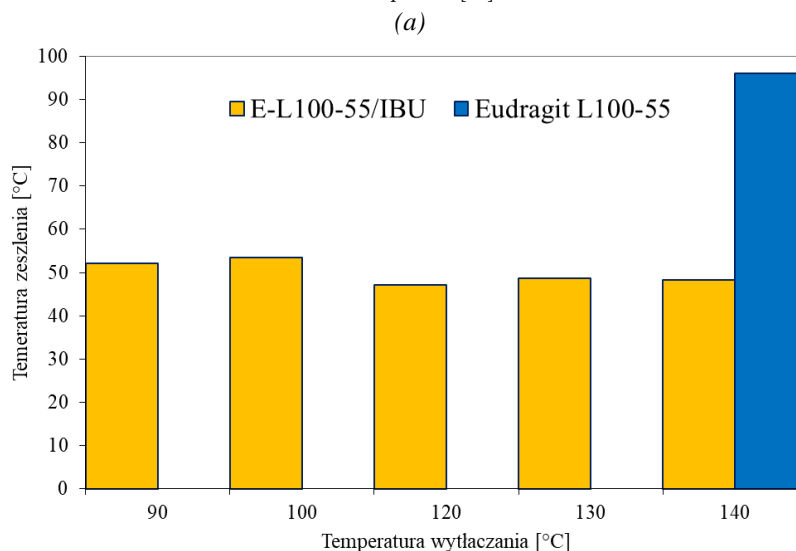
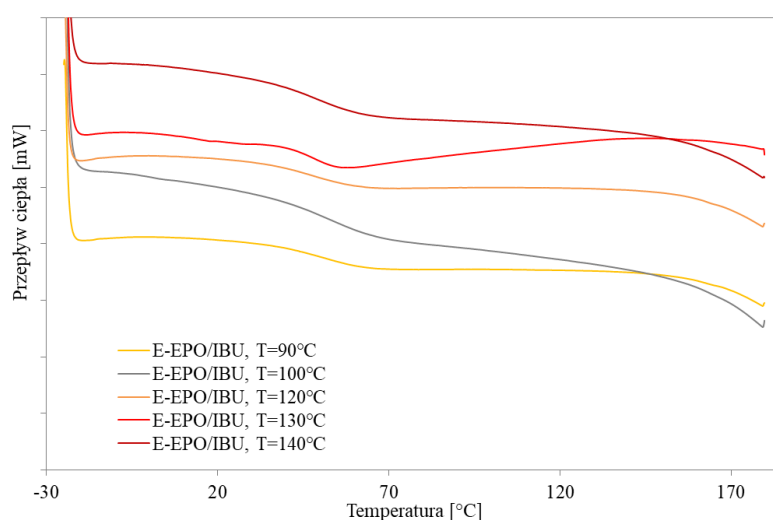


Rys. 5.3.37. Termogramy DSC z II cyklu grzania Eudragit L100-55, ekstrudatu nośnik polimerowy/IBU oraz ekstrudatu nośnik polimerowy/IBU/plastyfikator, otrzymanych w 140°C ($C_{IBU} = 25\% \text{ mas.}$, $C_{COM} = 10\% \text{ mas.}$).

Temperatura zeszklenia nośnika polimerowego E-L100-55 wyznaczona z termogramu DSC wynosi 96°C. Wprowadzenie 25% mas. ibuprofenu wywołuje znaczące obniżenie temperatury zeszklenia do wartości 48°C. Podobny efekt plastyfikujący IBU wywiera na wcześniej omówione nośniki polimerowe E-EPO oraz E-RLPO. Dodatkowo na uwagę zasługuje to, iż na termogramie ekstrudatu E-L100-55/IBU nie obserwuje się piku topnienia ibuprofenu ($T_m^{IBU} = 76^\circ\text{C}$, rys.5.1.15.), co świadczy, iż ibuprofen rozpuścił się w nośniku polimerowym i/lub występuje w niej w postaci amorficznej. Znaczne obniżenie temperatury zeszklenia świadczy o dobrej rozpuszczalności substancji aktywnej farmaceutycznie w Eudragit L 100-55. Natomiast wprowadzony do układu plastyfikator nie ulega całkowitemu rozpuszczeniu w matrycy, ponieważ na termogramie widoczny jest pik topnienia przy około

62°C (rys. 5.3.37. Pik ten występuje przy nieco niższych temperaturach niż T_m^{COM} . Może to wskazywać na występowanie mniejszych i gorzej wykształconych kryształów lub zmianę formy krystalicznej plastyfikatora ze względu na zanieczyszczenia jakie w nich występują [11]. Na zanieczyszczenie kryształów wskazuje nie tylko przesunięcie pik topnienia, ale również jego znaczne poszerzenie. Na termogramie układu trójskładnikowego E-L100-55/IBU/COM nie zauważono zmian charakterystycznych dla przejścia szklistego. Prawdopodobnie pik topnienia plastyfikatora nachodzi się z przejściem szklistym ekstrudatu. Zmiana linii bazowej wskazuje na nałożenie się tych dwóch przemian fazowych na siebie.

Na kolejnym rysunku 5.3.38 pokazano termogramy II cyklu grzania ekstrudatów E-L100-55/IBU otrzymanych w różnej temperaturze przetwórstwa 90°C – 140°C.

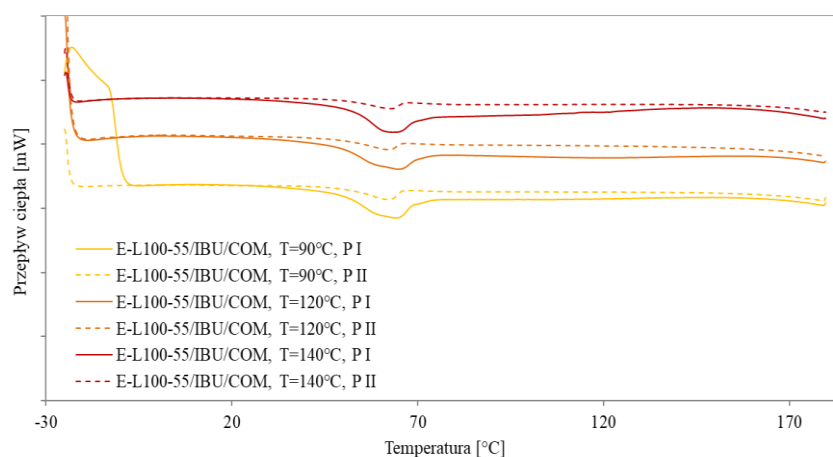


Rys. 5.3.38. (a) Termogramy DSC z II cyklu grzania ekstrudatów dwuskładnikowych E-L100-55/IBU otrzymanych w różnych temperaturach procesu HME ($C_{IBU} = 25\%$ mas.) oraz (b) temperatury zeszczenia wyznaczone na ich podstawie.

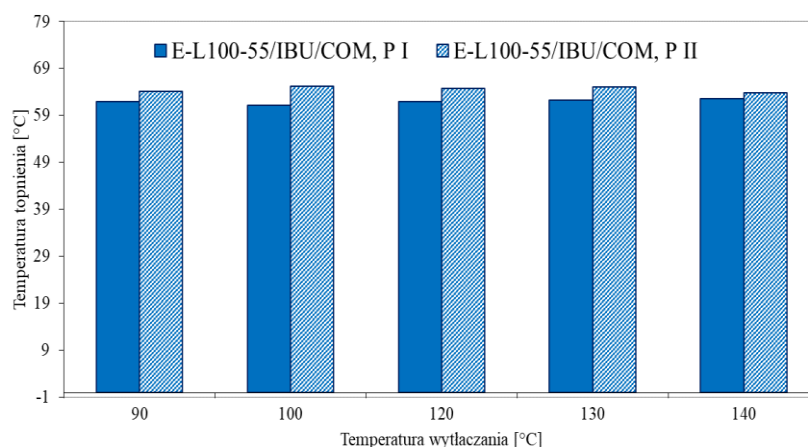
Jak można zauważyć wszystkie charakteryzują się obecnością jednego przejścia fazowego związanego z przejściem szklistym, które zmienia się z temperaturą prowadzenia

procesu HME. Stąd na rysunku 5.3.36 b pokazano wyznaczone na ich podstawie T_g . Z wykresu wynika, że temperatura przetwórstwa nie wpływa w większym stopniu na temperaturę zeszklenia ekstrudatów, i wynosi ona dla każdego z układów ok. 50°C . Przy czym widoczne są nieco wyższe wartości temperatury T_g w przypadku ekstrudatów otrzymanych w niższej temperaturze prowadzenia procesu HME. Przypomnijmy, że temperatura zeszklenia czystego nośnika polimerowego wynosi 96°C , a zatem te dwa procesy prowadzone są w temperaturze nieznacznie poniżej i nieznacznie powyżej T_g polimeru. To może wpływać na nieco gorszą dyspersję IBU w masie stopionego nośnika polimerowego, co przekłada się na mniejsze odseparowanie łańcuchów makrocząsteczek i wyższą T_g o kilka stopni.

W przypadku ekstrudatów trójskładnikowych E-L100-55/IBU/COM na termogramach DSC widoczne jest przejście fazowe związane z topnieniem plastyfikatora (rys. 5.3.39), który nie ulega całkowitemu rozpuszczeniu w nośniku polimerowym – ekstrudaty są białe.



(a)



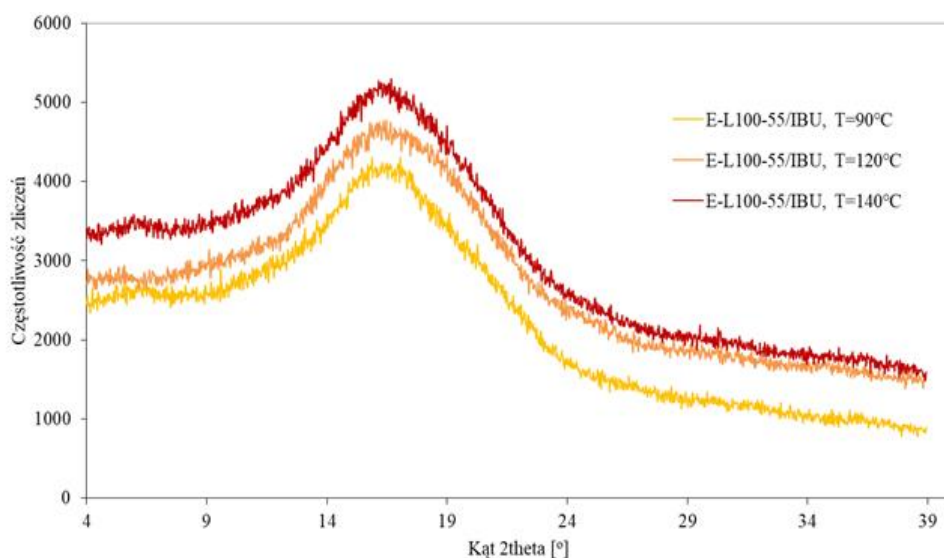
(b)

Rys. 5.3.39. (a) Termogramy DSC z I i II cyklu grzania ekstrudatów trójskładnikowych E-L100-55/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze procesu HME ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.) oraz (b) temperatury topnienia wyznaczone na ich podstawie.

Temperatura występowania pików nie zależy od temperatury przetworstwa, co pokazano na rysunku 5.3.39 b. W przypadku termogramów z I cyklu grzania widoczne jest nakładanie się dwóch przemian, może to być związane zarówno z temperaturą zeszklenia ekstrudatu jak i dwiema wartościami dla temperatury topnienia, co by mogło wskazywać na występowanie różnych odmian polimorficznych kryształów COM [251]. Dodatkowo z przedstawionego zestawienia wyraźnie widać, że wysokość pików w drugim przebiegu znacząco zmalała, co może sugerować, że w znacznie podwyższonej temperaturze Compritol 888ATO rozpuścił się w nośniku polimerowym w większym stopniu lub przeszedł w formę amorficzną – mniejszy stopień krystaliczności.

Analiza dyfraktogramów XRPD

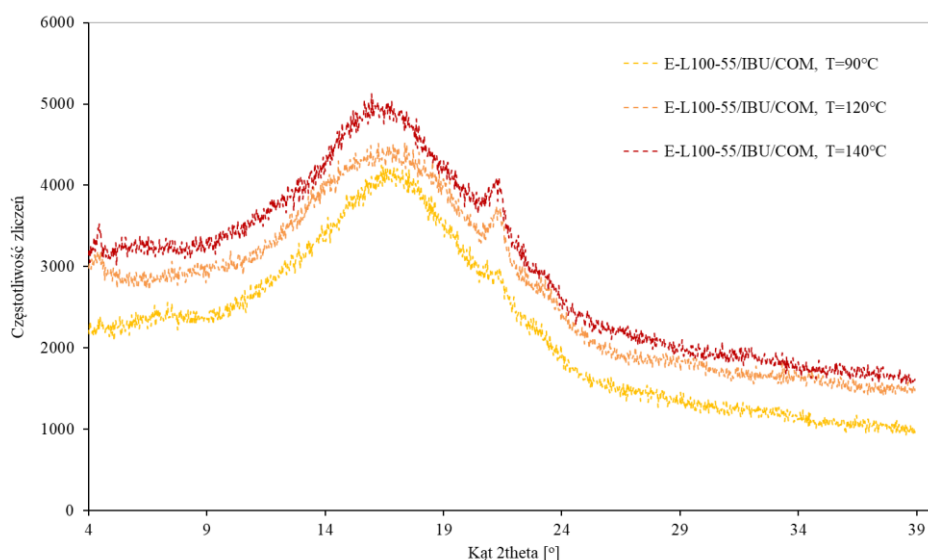
Na rysunkach 5.3.40 i 5.3.41 przedstawiono dyfraktogramy ekstrudatów dwuskładnikowych E-L100-55/IBU i trójskładnikowych E-L100-55/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze prowadzenia procesu HME.



Rys.5.3.40. Dyfraktogramy XRPD ekstrudatów dwuskładnikowych E-L100-55/IBU otrzymanych w różnej temperaturze procesu HME ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

Dyfraktogramy ekstrudatów nośnik polimerowy/API charakteryzują się występowaniem szerokiego pasma co wskazuje, że są to układy amorficzne. A zatem również stosując nośnik polimerowy Eudragit L 100-55 uzyskano amorficzne stałe dyspersje polimer/IBU. Położenie pasm zgadza się z danymi literaturowymi dla Eudragit L 100-55 ([252]), a brak pików krystalicznych pochodzących od ibuprofenu świadczy, że lek rozpuścił się całkowicie w nośniku polimerowym. Potwierdzeniem tego, iż są to substancje amorficzne jest również analiza DSC (brak pików pochodzącego od topnienia substancji aktywnej, IBU (rys. 5.3.21. b)).

Dyfraktogramy ekstrudatów trójskładnikowych (rys. 5.3.41) wykazują charakterystyczne pasmo amorficzne pochodzące od Eudragit L 100-55. Jednak przy kącie 2θ wynoszącym około $21,5^\circ$ we wszystkich układach widoczny jest pik pochodzący od formy krystalicznej plastyfikatora – Compritol 888ATO. Wynik ten potwierdza wnioski wysunięte na podstawie termogramów DSC o braku całkowitego rozpuszczenia plastyfikatora COM w Eudragit L 100-55.



Rys. 5.3.41. Dyfraktogramy XRPD ekstrudatów trójskładnikowych E-L100-55/IBU/COM otrzymanych w różnych temperaturach procesu HME ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

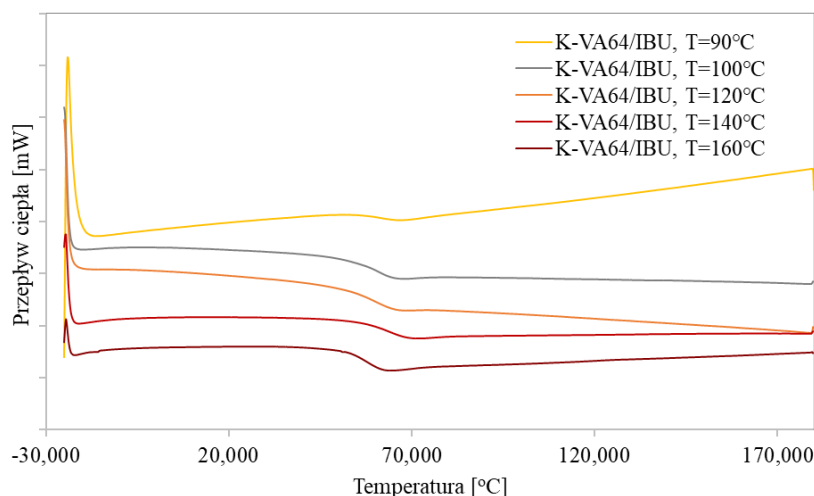
Ibuprofen rozpuścił się całkowicie w badanym nośniku polimerowym niezależnie od temperatury prowadzenia procesu HME oraz zastosowania lub nie plastyfikatora. Substancja aktywna farmaceutycznie w każdym przypadku występuje w fazie amorficznej, będzie zatem lepiej przyswajalna w organizmie człowieka. Metoda XRPD wraz z metodą DSC uzupełniają się, co daje przejrzysty obraz budowy układów. Z powyższych wykresów wynika również, że stosowane temperatury przetwórstwa materiałów nie mają istotnego wpływu na właściwości termiczne otrzymanych ekstrudatów.

3.5.4. Ekstrudaty na nośniku polimerowym Kollidon VA64

Analiza termogramów DSC

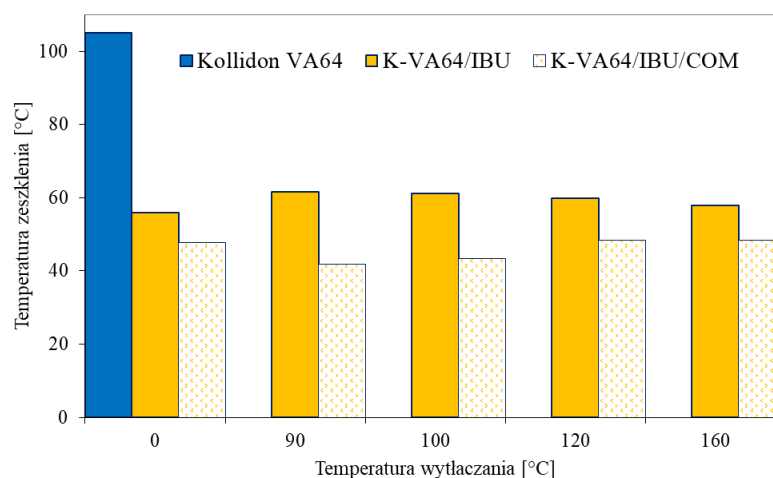
Zbadano również mieszaninę IBU/A-64, której to termogram został przedstawiony na rysunku 5.3.42. Dla nośnika polimerowego jakim jest Kollidon VA64 również otrzymano amorficzne stałe dyspersje podobnie jak na nośnikach z grupy Eudragit. Na krzywych DSC widoczna jest tylko jedna przemiana fazowa, która jest przejściem szklistym ekstrudatów. Obserwowana jest niewielka zmiana tego przejścia wraz ze wzrostem temperatury

przetwórstwa materiału i w celu analizy tych zmian, wyznaczono T_g poszczególnych ekstrudatów, i przedstawiono je na kolejnym rysunku 5.3.43.



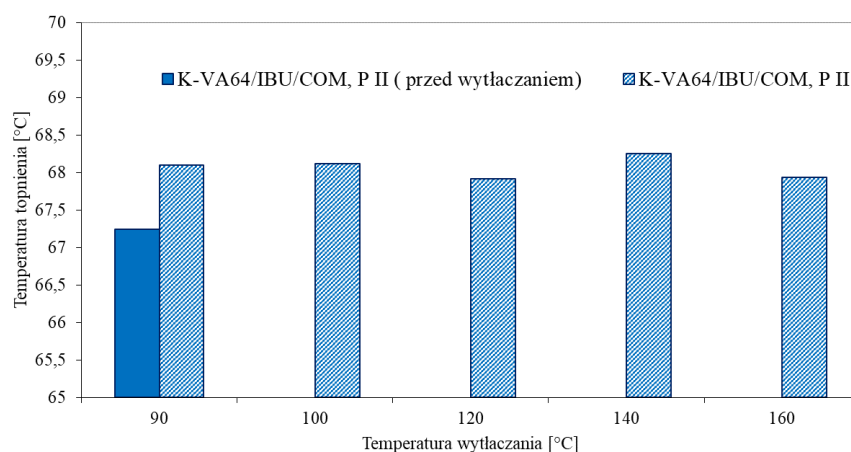
Rys. 5.3.42. Termogramy DSC ekstrudatów dwuskładnikowych K-VA64/IBU otrzymanych w różnych temperaturach procesu HME ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

Wytłoczenie materiału powoduje wzrost T_g o ok. 3°C. Temperatura, podczas gdy temperatura zeszklenia dla K-VA64 wynosi ok. 105°C (punkt brązowy na osi y dla $x = 0$), natomiast dla K-VA64 poddanego procesowi HME w temperaturze 140°C wynosi ok. 108°C (punkt czerwony na osi y dla $x = 140$). Po dodaniu ibuprofenu następuje znaczne obniżenie wartości wyznaczonej T_g do wartości ok. 60°C, przy czym wzrost wartości układów dwuskładnikowych po procesie przetwórstwa jest praktycznie taki sam bez względu na twardość temperatury przetwórstwa. Zbyt wysoka temperatura ekstruzji może powodować pękanie wiązań i tworzenie się wiązań poprzecznych, co zmniejsza ruchliwość łańcuchów i tym samym prowadzi do wzrostu T_g .



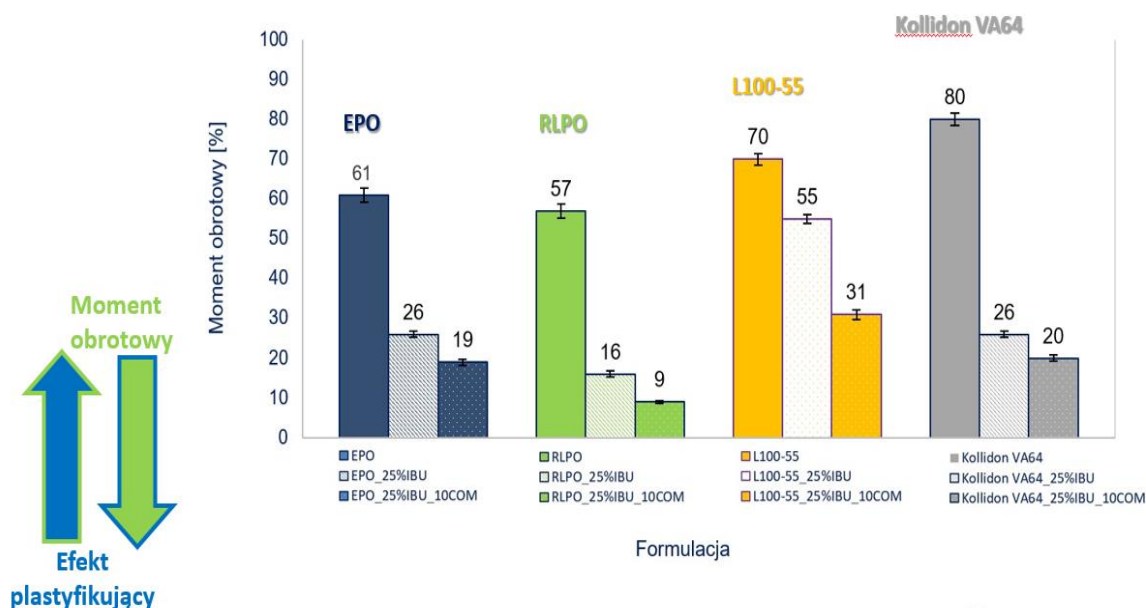
Rys. 5.3.43. Temperatury zeszklenia ekstrudatów dwuskładnikowych K-VA64/IBU oraz trójskładnikowych K-VA64/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze prowadzenia procesu HME wyznaczone z termogramów DSC – II cykl grzania ($C_{IBU} = 25\%$ mas.).

Analogicznie do rozpatrywanych nośników polimerowych z grupy Eudragit w w układach trójskładnikowych dla zastosowania Kolldion VA64 obserwuje się dodatkowe przejście fazowe, które pochodzi od behenianu glicerolu. Analizowane termogramy dowodzą, że COM nie rozpuszcza się całkowicie w badanym układzie, a wyznaczone temperatury topnienia przedstawiono na wykresie rysunek 5.3.44. , na którym to została przedstawiona zależność warunków ekstruzji od temperatury topnienia. . Temperatura zeszklenia nieznacznie maleje w wyniku przeprowadzenia ekstruzji, i jest najniższa w przypadku ekstrudatu otrzymanego w temperaturze $T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$, a następnie rośnie. Zasadne jest zatem wytłaczanie w jak njniższej teperaturze bo prowadzi do większej rozpuszczalności i dyspersji COM w układzie.



Rys. 5.3.44. Temperatura topnienia ekstrudatów trójskładnikowych K-VA64/IBU/COM otrzymanych w różnej temperaturze prowadzenia procesu HME wyznaczone z termogramów DSC – II cykl grzania ($C_{IBU} = 25\%$ mas., $C_{COM} = 10\%$ mas.).

Na rysunku 5.3.45 pokazano moment obrotowy ślimaków dla wszystkich badanych nośników polimerowych oraz mieszanin dwuskładnikowych nośnik polimerowy/IBU oraz trójskładnikowych nośnik polimerowy/IBU/COM. Największymi oporami ($M_t = 80\%$) charakteryzuje się proces ekstruzji nośnika polimerowego K-VA64, a nieco lepszymi E-L-100-55 ($M_t = 70\%$). Natomiast w przypadku E-EPO i E-RLPO obserwuje się podobny moment obrotowy ślimaków ok. 60%. Dodatek ibuprofenu zdecydowanie obniża moment obrotowy ślimaków (16 – 26%) w przypadku wszystkich nośników z wyjątkiem E-L100-55, dla którego wynosi ok. 55%, a zatem niewiele poniżej M_t dla czystych nośników polimerowych E-EPO i E-RLPO. Dodatek COM powoduje dalszy spadek wartości M_t , największy w przypadku E-L100-55. Otrzymane wyniki wiążą się z efektem plastyfikującym wywieranym przez IBU i COM na nośniki polimerowe. Im większy efekt plastyfikujący tym większy spadek M_t .





Rys. 5.3.45. Moment obrotowy wylączarki podczas prowadzenia procesu w dla samych nośników polimerowych, dla układów dwuskładnikowych (nośnik polimerowy/API) oraz układów trójskładnikowych (nośnik polimerowy/API/plastyfikator).

3.6. Skalowanie procesu

Metoda HME jest wciąż stosunkowo nowym procesem dla przemysłu farmaceutycznego – częściej jest stosowana w badaniach naukowych niż w środowisku produkcyjnym, dlatego niezbędne staje się prawidłowe zarządzanie tym procesem, aby umożliwić skuteczny transfer technologii na skalę produkcyjną. Konieczne do tego jest zrozumienie wpływu parametrów procesu na właściwości otrzymanego produktu. Proces HME jest zależny od skali, co oznacza, że przebiega inaczej w małej i dużej skali. Z tego powodu podjęto próbę przeskalowania procesu dla wybranej formułacji E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM oraz samego nośnika polimerowego na podstawie optymalnych parametrów procesu wybranych podczas wytłaczania na ekstruderze Pharma 11. Skalowanie procesu odbyło się z ekstrudera w skali laboratoryjnej (badawczej, Pharma 11) na proces w skali półprodukcyjnej (ekstruder Pharma 16). Zestawienie parametrów urządzeń Pharma 11 oraz Pharma 16 przedstawiono w tabeli 5.3.16.

Tabela 5.3.16. Parametry ekstruderów Pharma 11 oraz Pharma 16 firmy Thermo Fisher Scientific, na których przeskalowywano proces HME.

WYTŁACZARKA DWUŚLIMAKOWA	PHARMA 11	PHARMA 16
Wygląd urządzenia		
Przeznaczenie	Badawcze	Badawcze/ Skala pilotażowa
Wydajność	0,02kg/h – 2,5kg/h	0,5kg/h- 5kg/h
Wymiary	83x48x41cm	1750x610x1220
Długość cylindra L/D	40	40
Temperatura	Do 300 °C	Do 300°C
Szybkość ślimaków [rpm]	10-1000rpm	10-1000rpm
Rodzaj ślimaków	Zazębiające się , współbieżne	Zazębiające się , współbieżne
Max. moment obrotowy	6Nm na ślimak (12Nm)	12 Nm na ślimak (24Nm)
Średnica cylindra (D)	11mm	16mm
Zewnętrzna średnica ślimaków (D ₀)	10,85mm	15,80mm
Stosunek zewnętrznej średnicy do wewnętrznej (D ₀ /D ₁)	1,72	1,78
Odległość od środka ślimaków (Cl)	8,6mm	12,5mm
Średnica cylindra (D)	440mm (40x11mm)	640mm (40x16mm)

W celu przeskalowania empirycznych danych uzyskanych podczas prowadzenia procesu HME na ekstruderze Pharma 11 na teoretyczne dla ekstrudera Pharma 16 zastosowano wzory na przeskalowanie teoretyczne szybkości ślimaków (równanie (5.3.1)), szybkości podawania (równanie (5.3.2)), czasu przebywania (równanie (5.3.3)), a także specyficznego zużycia energii (równanie (5.3.4)) zgodnie z doniesieniami literaturowymi [253].

$$n_{16} = n_{11} \times \left(\frac{D_{16}}{D_{11}}\right)^{0,5} \quad (5.3.1.)$$

$$FR_{16} = FR_{11} \times \left(\frac{D_{16}}{D_{11}}\right)^2 \quad (5.3.2.)$$

$$\bar{t}_{16} = \bar{t}_{11} \times \left(\frac{D_{16}}{D_{11}}\right)^{0,5} \quad (5.3.3.)$$

$$SMEC_{16} = SMEC_{11} \times \left(\frac{D_{16}}{D_{11}}\right)^{0,5} \quad (5.3.4.)$$

gdzie:

- n_{16} – szybkość ślimaków ekstrudera Pharma 16 [obr.min⁻¹],
- n_{11} – szybkość ślimaków ekstrudera Pharma 11 [obr.min⁻¹],
- D_{16} – średnica cylindra ekstrudera Pharma 16 [mm],
- D_{11} – średnica cylindra ekstrudera Pharma 11 [mm],

- FR_{16} – szybkość podawania ekstrudera Pharma 16 [$\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$],
 FR_{11} – szybkość podawania ekstrudera Pharma 11 [$\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$]
 \bar{t}_{11} – czas przebywania w ekstruderze Pharma 11
 \bar{t}_{16} – czas przebywania w ekstruderze Pharma 16
 $SMEC_{11}$ – specyficzne zużycie energii dla ekstrudera Pharma 11
 $SMEC_{16}$ – specyficzne zużycie energii dla ekstrudera Pharma 16

Przykładowe dane obliczone dla ekstrudera Pharma 11 na podstawie danych doświadczalnych i dla ekstrudera Pharma 16 na podstawie powyższych wzorów zestawiono w tabeli 5.3.17, a pozostałe na rysunkach 5.3.46 - 5.3.47.

Tabela 5.3.17. Parametry ekstrudera Pharma 11 oraz Pharma 16 firmy Thermo Fisher Scientific, na których przeskalywano proces HME ($T=120^{\circ}\text{C}$, III konfiguracja ślimaków)

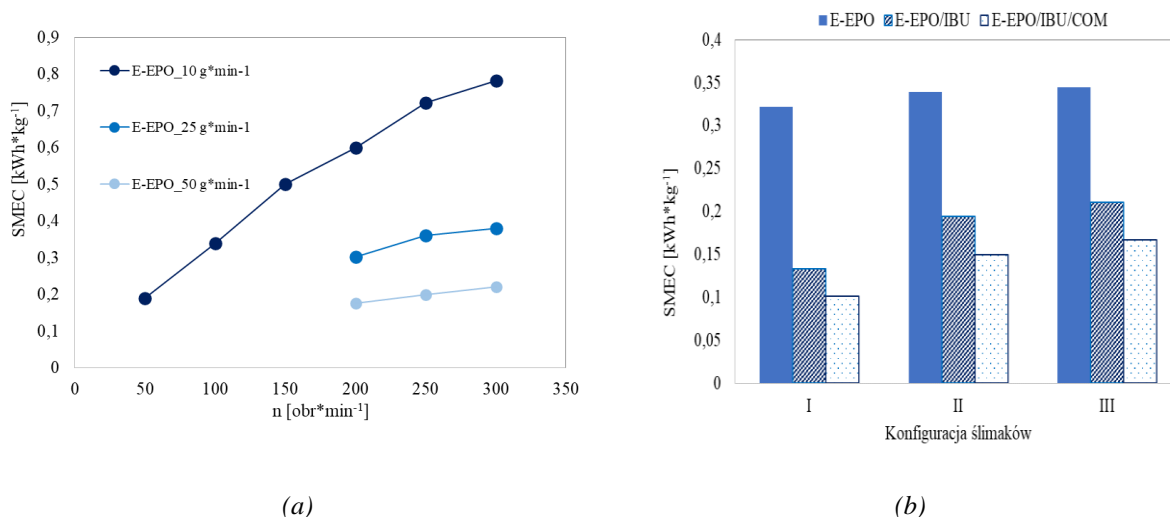
	Pharma 11 (dane empiryczne)	Pharma 16 (dane teoretyczne obliczone na podstawie danych empirycznych dla Pharma 11)
Szybkość ślimaków [$\text{obr}\cdot\text{min}^{-1}$]	250	302
Szybkość podawania [$\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$]	1,500 (25 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)	3,165 (52,75 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)
Czas przebywania [s]		
E-EPO	180	218
E-EPO/IBU	145	176
E/EPO/IBU/COM	133	161
SMEC [$\text{kWh}\cdot\text{kg}^{-1}$]		
E-EPO	0,2963	0,3573
E-EPO/IBU	0,1790	0,2159
E/EPO/IBU/COM	0,1413	0,1704

5.3.17. Parametry ekstrudera Pharma 11 oraz Pharma 16 firmy Thermo Fisher Scientific, na których przeskalywano proces. dla 120°C prowadzenia procesu oraz III konfiguracji ślimaków przeskalywano proces HME ($T=120^{\circ}\text{C}$, III konfiguracja ślimaków)

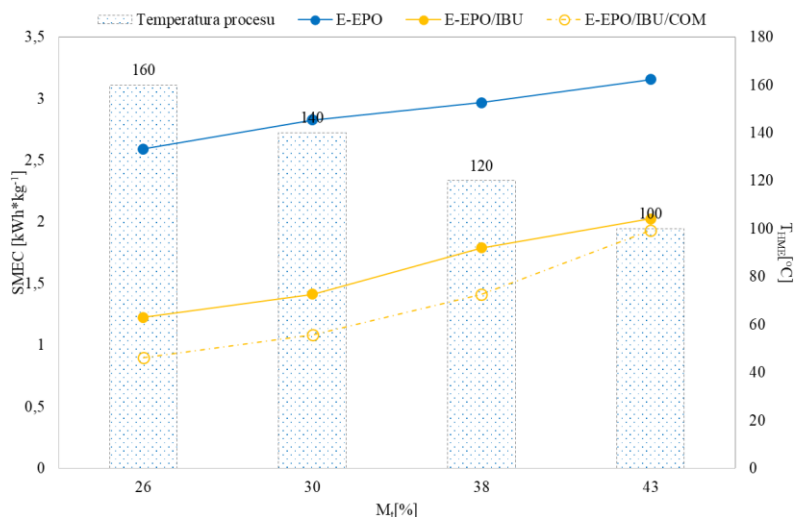
	Pharma 11 (dane empiryczne)	Pharma 16 (dane teoretyczne obliczone na podstawie danych empirycznych dla Pharma 11)
Szybkość ślimaków [$\text{obr}\cdot\text{min}^{-1}$]	250	302
Szybkość podawania [$\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$]	1,500 (25 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)	3,165 (52,75 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)
Czas przebywania [s]		
E-EPO	180	218
E-EPO/IBU	145	176
E/EPO/IBU/COM	133	161
SMEC [$\text{kWh}\cdot\text{kg}^{-1}$]		
E-EPO	0,2963	0,3573
E-EPO/IBU	0,1790	0,2159
E/EPO/IBU/COM	0,1413	0,1704

Wzrost szybkości obrotowej ślimaków powoduje wzrost wartości SMEC (rys. 5.3.46 a), a zatem przy większym zapotrzebowaniu na energię podczas pracy ślimaków ze strefami mieszania wartość specyficznej energii również wzrasta (rys. 5.3.46 b). Z kolei wzrost szybkości podawania (rys. 5.3.46 a) lub temperatury cylindra ekstrudera (rys. 5.3.47) redukowały konsumpcję energii ślimaków. SMEC był obliczany na podstawie tych

parametrów, przy czym moment obrotowy ślimaków był wartością wynikową, a szybkość obrotową ślimaków i szybkość podawania materiału można było ustalić indywidualnie. W związku z tym wartość specyficznego zużycia energii można było regulować poprzez szybkość podawania materiału (rys. 5.3.47).



Rys. 5.3.46. (a) Zależność specyficznego zużycia energii SMEC ekstrudera Pharma 11 od szybkości obrotowej ślimaków dla nośnika polimerowego E-EPO dla trzech różnych szybkości dozowania oraz (b) wartość SMEC dla nośnika polimerowego E-EPO, mieszaniny E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM dla trzech konfiguracji ślimaków.



Rys. 5.3.47. Zależność specyficznego zużycia energii SMEC ekstrudera Pharma 11 od momentu obrotowego dla układów nośnik polimerowy, nośnik/API oraz nośnik/API/COM dla różnej temperatury procesu (wykres kolumnowy – temperatura procesu T_{HME} , wykres liniowy SMEC).

Proces HME przeprowadzono dla różnych ustawień ekstrudera Pharma 16 w tym teoretycznie wyliczonych wartości m.in. podawania 3,16~3,2kg oraz szybkości ślimaków 300

obr·min⁻¹ (tabela 5.3.17). Wartość SMEC w przypadku ekstruzji mieszaniny E-EPO/IBU wyznaczona teoretycznie wyniosła 0,2159 kWh·kg⁻¹, a empirycznie dowiedziono, że wartość ta jest trochę wyższa od zakładanej i wynosi: 0,2347 kWh·kg⁻¹. Zmierzono również czas przebywania materiału w cylindrze ekstrudera, który różnił się od teoretycznego tylko o trzy sekundy. Do badania zastosowano taką samą ilość barwnika jak w przypadku ekstrudera Pharma 11 kierując się badaniami wpływu ilości barwnika na czas przebywania prowadzonymi przez K. Paulsena i D. Leistera [254], w których wykazano, że należy stosować taką samą ilość barwnika w każdej skali procesu. Metoda przeskalowania teoretycznego w badanych układach sprawdziła się w każdym z przypadków, który został doświadczalnie potwierdzony. Dodatkowo scharakteryzowano wytworzone ekstrudaty metodami DSC, FTIR oraz XRPD, które były analogiczne z danymi otrzymanymi dla wytworzonych ekstrudatów w mniejszej skali.

Tabela 5.3.17. Moment obrotowy ślimaków (M_t), czas przebywania materiału (\bar{t}), specyficzne zużycie energii SMEC oraz postać otrzymanych ekstrudatów dla nośnika polimerowego E-EPO, mieszanin E-EPO/IBU i E-EPO/IBU/COM przy zmiennej szybkości dozowania (FR) oraz szybkości obrotowej ślimaków (n) i III konfiguracji ślimaków, $T_{HME} = 120^\circ\text{C}$, ekstruder Pharma 16 (K – IBU krystaliczne, A – IBU amorficzne).

Material badany	FR, kg·h ⁻¹	n, obr·min ⁻¹	M _t , %	\bar{t}	XRPD	SMEC (obliczony na podstawie danych empirycznych), kWh·h ⁻¹
E-EPO	1,00	250	67	2min0s	K	0,558338
E-EPO/IBU			53	1min47s	K	0,44167
E-EPO/IBU/COM			46	1min29	K	0,383336
E-EPO	1,25	250	73	1min35s	K	0,486671
E-EPO/IBU			59	1min28s	K	0,393336
E-EPO/IBU/COM			50	1min15s	K	0,333336
E-EPO	1,5	250	78	1min21s	K	0,433337
E-EPO/IBU			64	1min12s	K	0,355558
E-EPO/IBU/COM			54	1min02s	K	0,300002
E-EPO	1,0	300	64	1min54s	K	0,640005
E-EPO	1,5	300	72	2min16s	A	0,480004
E-EPO	1,75	300	76	1min21s	A	0,434289
E-EPO	3,16~3,2	300	82	3min17s	A	0,256252
E-EPO/IBU			75	2min53s	A	0,234377
E-EPO/IBU/COM			68	2min29s	A	0,212502

Dla stosowanych w badaniach ekstruderów można stworzyć przestrzeń projektową obliczoną na podstawie czasu przebywania i specyficznego zużycia energii mechanicznej.

Podkreślić należy, że parametry te mają kluczowe znaczenie umożliwiające pomyślne przeniesienie procesu na większą skalę.

4. Otrzymanie końcowej postaci leku - tabletki

Z przygotowanych ekstrudatów na nośnikach z grupy Eudragit z oraz bez dodatku behenianu glicerolu przygotowano tabletki jako formę końcową postaci farmaceutycznej. Składniki formulacji do tabletkowania przedstawiono w tabeli 4.4.5 oraz tabeli 4.4.6 (rozdziału IV. 4.3. Przygotowywanie końcowej postaci leku (tabletki/ tabletki powlekanej)).

Przygotowano tabletki z:

- ekstrudatami nośnik polimerowy/IBU (3),
- ekstrudatami nośnik polimerowy/IBU/COM (4)
- fizycznymi mieszaninami nośnik polimerowy/IBU (1),
- fizycznymi mieszaninami nośnik polimerowy/IBU/COM (2),
- IBU oraz polimer w otoczce (5),
- fizycznymi mieszaninami IBU/COM oraz polimer w otoczce (6).

Nie optymalizowano procesu tabletkowania oraz powlekania. Procesy te wykonano w oparciu o doświadczenie oraz doniesienia literaturowe [255], kierując się standardowym postępowaniem oraz oceniając poprawność wykonywanych działań w oparciu o kontrolę międzyprocesową, tj. w przypadku tabletkowania badanie masy i twardości otrzymywanych tabletek, a w przypadku powlekania przyrostu masy otoczki.

4.1. Oznaczenia przygotowanych tabletek

Tabletki przygotowano w taki sam sposób dla wszystkich układów. W tabeli 5.4.1. zestawiono parametry procesu tabletkowania dla formulacji od (1) do (6) oraz w tabeli 5.4.2 parametry procesu powlekania dla formulacji (5) oraz (6).

Tabela 5.4.1. Parametry procesu tabletkowania dla wszystkich formulacji od (1) do (6)

Typ urządzenia, rodzaj oraz ilość zastosowanych stempli	Korsch XL100, ilość stempli: 4 D 10.0 R 8.0 Dies: D 10.0 Cam: 8-14 mm
Kształt łopatki wirnika podajnika	kwadratowy, prostopadły
Szybkość stołu, rpm	40
Szybkość podajnika, rpm	10
Głębokość napełnienia, mm	10
Główna siła kompresji, kN	9,4 – 9,6
Główna kompresja, mm / główna siła kompresyjaca, kN	twardość tabletek @ ustawienia – główna siła kompresji 90 N @ ustawienia 2.0 mm – 8.6 kN
Siła wyrzutu, N	162 - 163

Tabela 5.4.2. Parametry procesu powlekania dla formułacji (5) oraz (6) zgodne z wytycznymi firmy Evonic, producenta Eudragit

Typ urządzenia, rodzaj oraz wielkość bębna	O'hara Labcoat M		
Polimer powlekający	E-EPO	E-RLPO	E-L100-55
Temperatura powietrza wlotowego[°C]	40	35	40
Temperatura złoża [°C]	30	25	30
Ciśnienie powietrza atomizującego [bar]	0,8	2,0	1,1
Szybkość natrysku [mL/min]	8	15	10
Tryb natrysku	przerywany	przerywany	przerywany
Objętość powietrza wlotowego [m ³ /h]	65	283	95
Czas procesu [min]	do osiągnięcia założonej masy tabletki ~543mg (ok. 10 minut)		

Przygotowane tabletki zbadano wykonując oznaczenia, które miały posłużyć jako dane wejściowe mające charakter punktu początkowego (M_0) do badań stabilności. Przykładowe wyniki dla układów E-EPO/IBU, E-RLPO/IBU, E-L100-55/IBU pokazano odpowiednio w tabeli 5.4.3, w tabeli 5.4.4 oraz w tabeli 5.4.5. Oznaczenia wykonano dla wszystkich wytworzonych tabletek z użyciem ekstrudatów w każdej temperaturze prowadzenia procesu HME, ale wyniki nie odbiegały od przedstawionych i dlatego poniżej zaprezentowano rezultaty dla dwóch skrajnych temperatur przetwórstwa Eudragitów: $T_{HME}=90\text{ }^{\circ}\text{C}$ oraz $T_{HME}=140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabela 5.4.3. Wyniki oznaczeń dla tabletek przygotowanych na bazie ekstrudatów E-EPO/IBU otrzymanych w temperaturze 90 oraz 140°C dla formułacji (3) oraz (4).

TEST		Tabletki bez COM		Tabletki z COM	
Punkt początkowy (M_0)		$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$
Wygląd	ocena wizualna	Okragłe, białe, dwuwypukłe tabletki		Okragłe, białe, dwuwypukłe tabletki	
Jednolitość masy	Ph. Eur. 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg ($\pm 5\%$)		Limit 0,516-0,570mg ($\pm 5\%$)	
		0,501-0,528mg	0,503-0,531mg	0,521-0,539mg	0,518-0,552mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 89N	Min 87N	Min 84N	Min 95N
		Max 115N	Max 120N	Max 134N	Max 129N
		Średnia 110N	Średnia 115N	Średnia 123N	Średnia 126N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 1'32"	Średnia 0'57"	Średnia 12'09"	Średnia 8'46"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		ubytek masy: 0,5%	ubytek masy: 0,2%	ubytek masy: 0,6%	ubytek masy: 0,4%
ERH	-	Limit: brak			
		48%	47%	45%	44%

Przygotowane tabletki zbadano wykonując oznaczenia, które miały posłużyć jako dane wejściowe mające charakter punktu początkowego (M_0) do badań stabilności. Przykładowe wyniki dla układów E-EPO/IBU, E-RLPO/IBU, E-L100-55/IBU pokazano odpowiednio w tabeli 5.4.3, w tabeli 5.4.4 oraz w tabeli 5.4.5. Oznaczenia wykonano dla

wszystkich wytworzonych tabletek z użyciem ekstrudatów w każdej temperaturze prowadzenia procesu HME, ale wyniki nie odbiegały od przedstawionych i dlatego poniżej zaprezentowano rezultaty dla dwóch skrajnych temperatur przetwórstwa Eudragitów: $T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$ oraz $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$.

Tabela 5.4.4. Wyniki oznaczeń dla tabletek przygotowanych na bazie ekstrudatów E-RLPO/IBU otrzymanych w temperaturze 90 oraz 140°C dla formulacji (3) oraz (4).

TEST		Tabletki bez COM		Tabletki z COM	
Punkt początkowy (M0)		$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$
Wygląd	ocena wizualna	Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki		Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki	
Jednolitość masy	Ph. Eur 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg ($\pm 5\%$)		Limit 0,516-0,570mg ($\pm 5\%$)	
		0,511-0,538mg	0,499-0,518mg	0,521-0,552mg	0,519-0,566mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 91N	Min 101N	Min 88N	Min 87N
		Max 120N Średnia 112N	Max 129N Średnia 126N	Max 125N Średnia 121N	Max 123N Średnia 119N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 2'32"	Średnia 2'29"	Średnia 8'52"	Średnia 7'53"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		ubytek masy: 0,5%	ubytek masy: 0,1%	ubytek masy: 0,4%	ubytek masy: 0,2%
ERH	-	Limit: brak			
		46%	44%	44%	43%

Tabela 5.4.5. Wyniki oznaczeń dla tabletek przygotowanych na bazie ekstrudatów E-L100-55/IBU otrzymanych w temperaturze 90 oraz 140°C dla formulacji (3) oraz (4).

TEST		Tabletki bez Compritolu 888 ATO		Tabletki z Compritolu 888 ATO	
Punkt początkowy (M0)		$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$	$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$
Wygląd	ocena wizualna	Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki		Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki	
Jednolitość masy	Ph. Eur 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg ($\pm 5\%$)		Limit 0,516-0,570mg ($\pm 5\%$)	
		0,505-0,528mg	0,501-0,537mg	0,523-0,546mg	0,517-0,537mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 104N	Min 112N	Min 99N	Min 103N
		Max 132N Średnia 126N	Max 135N Średnia 132N	Max 129N Średnia 124N	Max 138N Średnia 127N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 2'52"	Średnia 2'59"	Średnia 10'38"	Średnia 9'59"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		ubytek masy: 0,8%	ubytek masy: 0,6%	ubytek masy: 0,7%	ubytek masy: 0,5%
ERH	-	Limit: brak			
		39%	37%	41%	40%

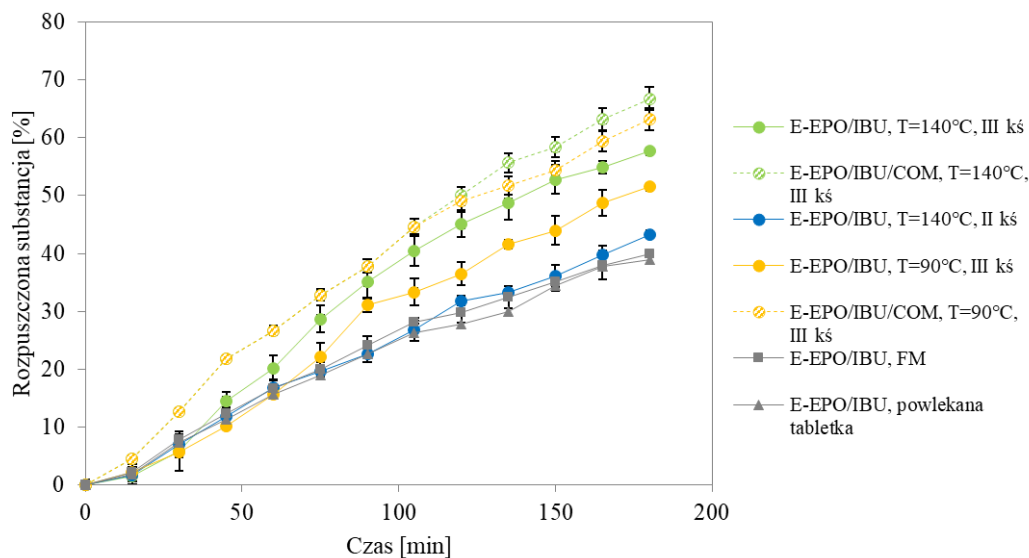
Wyniki oznaczeń dla otrzymanych tabletek mieszczą się w limitach wyznaczonych dla poszczególnych metod farmakopealnych dotyczących oznaczeń tabletek. Dla pomiaru jednolitości masy z przyjętym limitem 5% (dla tabletek powyżej 250 mg) otrzymano tabletki o zbliżonej jednolitości masy. Pomiar aktywności wody został przedstawiony w wymiarze % równowagowego.

4.2. Badanie uwalniania substancji aktywnej

Po przygotowaniu tabletek zawierających ekstrudaty przeprowadzono proces uwalniania IBU, do którego wybrano tabletki przygotowane na nośnikach polimerowych: E-EPO, E-L100-55 oraz E-RLPO.

W przypadku nośnika polimerowego E-EPO wybrano tabletki zawierające ekstrudaty dwuskładnikowe i trójskładnikowe otrzymane w różnych temperaturach ekstruzji, tj. $T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$ oraz $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$. Dodatkowo badanie przeprowadzono dla tabletki zawierającej ekstrudat otrzymany w innej konfiguracji ślimaków, tj. z jedną strefą mieszania, oraz mieszaniny fizycznej E-EPO/IBU oraz tabletki powlekanej polimerem E-EPO. Badano zatem wpływ parametrów ekstruzji, jak i dodatku COM na proces uwalniania IBU. Wykonano również profil uwalniania API z tabletki powlekanej nośnikiem E-EPO. Na rysunku 5.4.1 pokazano profile uwalniania IBU w roztworze imitującym sok żołądkowy o pH 3,0. Największą szybkością uwalniania IBU charakteryzują się tabletki zawierające ekstrudat polimer/API/COM otrzymany w 140°C , z którego po 180 min uwolniło się 66% IBU. Podobnym profilem uwalniania charakteryzują się tabletki z ekstrudatem trójskładnikowy otrzymanym w niższej temperaturze, tj. 90°C , z którego po tym samym czasie uwolniło się 63% ibuprofenu.

W literaturze raczej spotyka się wartości na poziomie 80 – 100% [256], przy czym zwykle proces prowadzony jest w niższym pH (1 - 2). A jak wskazują badania im wyższe jest pH roztworu, w którym prowadzi się proces uwalniania, tym jest on wolniejszy [257]. W niniejszej pracy badania prowadzono w pH 3,0. Dodatkowo wpływ może mieć skład tabletki, który w przypadku niniejszej pracy nie był optymalizowany, i może wpływać na profil uwalniania IBU. Z nieco mniejszą szybkością IBU uwalnia się z tabletki zawierającej ekstrudat dwuskładnikowy również otrzymany w $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$. Po 180 min uwolniło się o 5% mniej IBU (tj. 61%). Zatem dodatek Compritolu 888ATO nie tylko poprawił proces ekstruzji (lepsze dozowanie składników, mniejszy moment obrotowy), ale również wpłynął pozytywnie na proces uwalniania IBU.

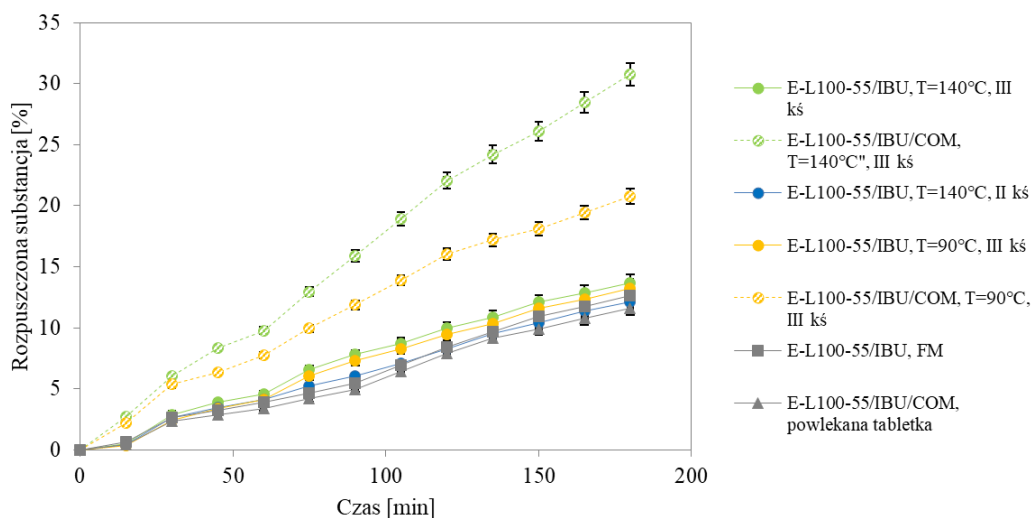


Rys. 5.4.1. Profile uwalniania ibuprofenu z tabletek w sztucznym soku żołądkowym (pH 3,0).

Obniżenie temperatury ekstruzji do 90°C wpłynęło na spowolnienie procesu uwalniania IBU z ekstrudatu dwuskładnikowego, z którego po 180 min uwolniło się 51% IBU. Charakterystyka ekstrudatów (metodami FTIR-ATR, DSC, XRPD) nie wykazywała różnic pomiędzy ekstrudatami otrzymanymi w różnych temperaturach procesu HME, jednakże różnica ta widoczna jest w profilach uwalniania API. W przypadku tabletek przygotowanych z mieszaniny fizycznej, jak również dodatkowo powlekaną E-EPO oraz zawierającą ekstrudat otrzymany w $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$, ale w konfiguracji ślimaków z jedną strefą mieszania (w tym przypadku nie otrzymano transparentnych ekstrudatów, i IBU był również w formie krystalicznej), uzyskano znacznie wolniejsze uwalnianie IBU, którego po 180 min uwolniło się zaledwie ok. 35% – 40%, a zatem ponad 20% mniej. Jest to znacząca różnica udowadniająca, że otrzymanie amorficznych stałych dyspersji nośnik polimerowy/API wpływa w istotny sposób na przyspieszenie procesu uwalniania API, co jest zgodne z literaturą [159].

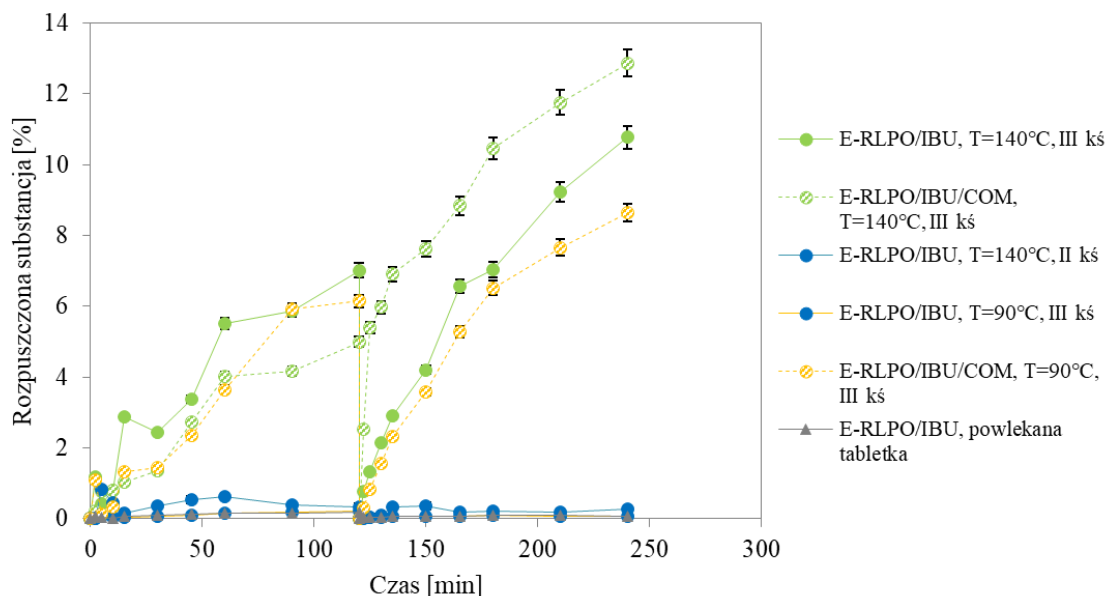
Profile uwalniania substancji aktywnej IBU otrzymano również dla tabletek przygotowanych z ekstrudatów oraz mieszanin fizycznych z nośnikiem polimerowym E-L100-55 (rys. 5.4.2). Badanie prowadzono w buforze fosforanowym o pH 6,7 imitującym środowisko panujące w jelitach. Podobnie jak w przypadku poprzednio omówionego nośnika polimerowego E-EPO również w tym przypadku najlepszym profilem uwalniania charakteryzuje się tabletka z ekstrudatem trójskładnikowym otrzymanym w temperaturze ekstruzji $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$. W ciągu 180 min uwolniło się ok. 30% IBU. Natomiast wszystkie pozostałe tabletki, tj. zawierające ekstrudaty otrzymane z układów dwuskładnikowych w temperaturze $T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$ oraz $T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$, jak i innej konfiguracji ślimaków (z jedną strefą

mieszania), czy mieszaninę fizyczną, jak również mieszaninę fizyczną z dodatkowym powlekaniami nośnikiem polimerowym, charakteryzują się znacznie wolniejszym uwalnianiem IBU, i po 180 min jego stężenie wynosi zaledwie 12 – 15%.



Rys. 5.4.2. Profile uwalniania ibuprofenu z tabletek na nośniku polimerowym E-L100-55 w buforze fosforanowym (pH 6,7).

W przypadku nośnika polimerowego Eudragit L 100-55 dodatek Compritol 888ATO wpływa w zdecydowany sposób na proces uwalniania substancji aktywnej IBU. Podobne wyniki otrzymano dla tabletek z nośnikiem polimerowym E-RLPO (rys. 5.4.3).



Rys. 5.4.3. Profile uwalniania ibuprofenu z tabletek na nośniku polimerowym E-RLPO w w sztuczny sok żołądkowy (pH 3,0 (0-120 min)), oraz buforze fosforanowym (pH 6,7 (120-240min)).

Tabletki z ekstrudatem E-RLPO/IBU otrzymanym w temperaturze 140°C i dla III konfiguracji ślimaka, charakteryzuje się lepszym profilem uwalniania w soku żołądkowym

niż tabletki zawierające ekstrudat E-EPO/IBU/COM otrzymany w analogicznych parametrach procesowych. Sytuacja się odwraca w buforze fosforanowym.

Eudargit EPO jest dobrym nośnikiem polimerowym poprawiającym profil uwalniania IBU podobne wyniki uzyskał Yun F. i jego zespół stosując E-EPO jako nośnik polimerowy do otrzymania stałych dyspersji pochodnej kumaryny metodą HME [258]. Tabletki zawierające ekstrudat w swojej formulacji charakteryzują się lepszymi profilami uwalniania leku w porównaniu z tabletkami, które były fizycznymi mieszaninami oraz tabletkami powlekаныmi.

5. Badania stabilności

W ostatnim etapie badań przeprowadzono badania stabilności w komorze klimatycznej w warunkach przyspieszonych (40°C/75%RH) określonych na podstawie doniesień literaturowych [259] w punktach czasowych zestawionych w tabeli 5.5.1. W zakręcanych butelkach HDPE o pojemności 45ml umieszczono tabletki zawierające w formulacji ekstrudaty oraz same ekstrudaty w formie pelletek (stosowane do wytwarzania tabletek).

Tabela 5.5.1. Harmonogram badań stabilności oraz wykonywane testy w punktach czasowych dla układu wszystkich badanych układów.

Warunki przechowywania (butelki HDPE bez osuszacza)	Czas przechowywania (D – dzień, M - miesiąc)		
	Punkt początkowy (M0)	D28	M3
	TEST		
40°C/75% RH (tabletki)	Wygląd	ocena wizualna	
	Jednolitość masy	Ph. Eur. 2.9.5	
	Czas rozpadu	Ph. Eur. 2.9.1.	
	Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	
	Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	
40°C/75% RH (ekstrudaty)	ERH	Porównawczo czy przechowywanie wpływa na stabilność wytworzonych materiałów	
	DSC	Porównawczo z danymi wejściowymi (temperatury charakterystyczne (T _g lub/ i T _m))	
	TGA	Porównawczo z danymi wejściowymi (stabilność termiczna, temperatura T _{2%} dla 2% ubytku masy)	
	XRPD	Porównawczo z danymi wejściowymi (amorficzność lub nie)	
	FTIR	Porównawczo z danymi wejściowymi - obserwacja położenia pasm charakterystycznych	
	ERH	Porównawczo z danymi wejściowymi - ocena wpływu przechowywania na stabilność wytworzonych ekstrudatów	

Badaniu poddano ekstrudaty otrzymane w dwóch temperaturach T_{HME}= 90°C, a także T_{HME}=140°C dla nośnika polimerowego E-EPO, aby sprawdzić wpływ temperatury procesu na stabilność wytworzonych amorficznych stałych dyspersji [260]. Nie badano fizycznych mieszanin zastosowanych w tabletkach oraz tabletek powlekanych. Scharakteryzowano materiały z każdego punktu czasowego i porównano z wynikami uzyskanymi dla materiału

scharakteryzowanego w punkcie początkowym (tabela. 5.4.4) w ograniczonym zakresie sprowadzającym się tylko do fizycznych parametrów tabletki oraz ekstrudatów.

Tabela 5.5.2.. Wyniki badań stabilności w punktach czasowych D28 oraz M3 dla tabletek układu E-EPO/IBU

TEST		Tabletki bez COM		Tabletki z COM	
M0		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
Wygląd	ocena wizualna	Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki		Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki	
Jednolitość masy	Ph. Eur. 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg (± 5%)		Limit 0,516-0,570mg (± 5%)	
		0,501-0,528mg	0,503-0,531mg	0,521-0,539mg	0,518-0,552mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 89N	Min 87N	Min 84N	Min 95N
		Max 115N	Max 120N	Max 134N	Max 129N
		Średnia 110N	Średnia 115N	Średnia 123N	Średnia 126N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 1'32"	Średnia 0'57"	Średnia 12'09"	Średnia 8'46"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		Strata masy: 0.5%	Strata masy: 0.2%	Strata masy: 0,6%	Strata masy: 0,4%
ERH	-	Limit: brak			
		48%	47%	45%	45%
D28		Tabletki bez COM		Tabletki z COM	
		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
Wygląd	ocena wizualna	Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki bez zmian barwy		Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki, bez zmian barwy	
Jednolitość masy	Ph. Eur. 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg (± 5%)		Limit 0,516-0,570mg (± 5%)	
		0,500-0,529mg	0,502-0,535mg	0,511-0,543mg	0,512-0,547mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 90N	Min 90N	Min 91N	Min 101N
		Max 116N	Max 124N	Max 133N	Max 138N
		Średnia 111N	Średnia 118N	Średnia 120N	Średnia 130N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 1'44"	Średnia 1'02"	Średnia 11'39"	Średnia 8'20"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		Strata masy:0.4%	Strata masy: 0.3%	Strata masy: 0,6%	Strata masy: 0,3%
ERH	-	Limit: brak			
		49%	48%	46%	46%
M3		Tabletki bez COM		Tabletki z COM	
		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
Wygląd	ocena wizualna	Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki, bez zmian barwy		Okrągłe, białe, dwuwypukłe tabletki, bez zmian barwy	
Jednolitość masy	Ph. Eur. 2.9.5	Limit 0,497-0,549mg (± 5%)		Limit 0,516-0,570mg (± 5%)	
		0,511-0,532mg	0,503-0,531mg	0,521-0,539mg	0,518-0,552mg
Twardość	Ph. Eur. 2.9.8	Min 79N	Min 87N	Min 90N	Min 89N
		Max 111N	Max 120N	Max 126N	Max 124N
		Średnia 107N	Średnia 109N	Średnia 118N	Średnia 121N
Czas rozpadu	Ph. Eur.2.9.1.	Limit <15 min			
		Średnia 1'28"	Średnia 1'07"	Średnia 12'12"	Średnia 9'07"
Ścieralność	Ph. Eur. 2.9.7.	Limit <1,0%			
		Strata masy: 0.5%	Strata masy: 0.3%	Strata masy: 0,7%	Strata masy: 0,4%
ERH	-	Limit: brak			
		50%	49%	47%	46%

oraz E-EPO/ IBU/COM porównaniu z danymi wyjściowymi dla punktu początkowego M0.

Wykazano również stabilność pod względem fizycznym dla wszystkich wytworzonych ekstrudatów zarówno w temperaturze 90°C jak i 140°C przy zastosowaniu III

konfiguracji ślimaków- (zdwiema strefami mieszania). Wyniki pomiarów dla ekstrudatów E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM przedstawiono w tabeli 5.5.3. Nie zaobserwowano dodatkowych przemian fazowych oraz zmian w przejściach fazowych, gdyż dla wszystkich badanych próbek w przypadku osiągniętych wartości temperatury zeszklenia oraz w przypadku układów z plastyfikatorem temperatury topienia nie odnotowano przesunięcia względem początkowych wartości w punkcie M0. Ponadto potwierdzają to pomiary termograwimetryczne oraz rentgenograficzne, których wyniki są tożsame z wynikami dla tego punktu. Otrzymane wyniki pokazują, że otrzymano stabilne układy przynajmniej przez badany okres 3 miesięcy w warunkach temperatury 45°C oraz poziomu wilgotności 75% czynnika RH.

Tabela 5.5.3. Wyniki badań stabilności w punktach czasowych D28 oraz M3 dla ekstrudatów układu E-EPO/IBU oraz E-EPO/IBU/COM porównaniu z wyjściowymi dla punktu początkowego (M0).

TEST		Ekstrudaty bez COM		Ekstrudaty z COM	
-M0		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
DSC	T _g lub/ i T _m	T _g =18,10°C	T _g =21,84°C	T _g ^I =22,6°C T _g ^{II} =46,50°C T _m =68,63°C	T _g ^I =17,61°C T _g ^{II} =46,61°C T _m =68,07°C
TGA	T _{2%} oraz T _{5%}	194 °C	194 °C	211 °C	211 °C
XRPD	amorficzny lub nie*	A	A	A z K-COM	A z K-COM
FTIR	zmiany w położeniu pasm charakterystycznych	3600-3200cm ⁻¹ oraz 15900cm ⁻¹		1590cm ⁻¹	
ERH	wartość w %	37	36	35	34
D28		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
DSC	T _g lub/ i T _m	T _g =18,00°C	T _g =21,81°C	T _g ^I =22,5°C T _g ^{II} =46,49°C T _m =68,62°C	T _g ^I =17,62°C T _g ^{II} =46,60°C T _m =68,06°C
TGA	T _{2%}	194 °C	194 °C	211 °C	211 °C
XRPD	amorficzny lub nie*	A	A	A z K-COM	A z K-COM
FTIR	zmiany w położeniu pasm charakterystycznych	brak zmian	brak zmian	brak zmian	brak zmian
ERH	wartość w %	39	39	35	34
3M		T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C	T _{HME} =90°C	T _{HME} =140°C
DSC	T _g lub/ i T _m	T _g =18,00°C	T _g =21,80°C	T _g ^I =22,6°C T _g ^{II} =46,47°C T _m =68,58°C	T _g ^I =17,60°C T _g ^{II} =46,65°C T _m =68,04°C
TGA	T _{2%}	194 °C	194 °C	211 °C	211 °C
XRPD	amorficzny lub nie	A	A	A z K-COM	A z K-COM
FTIR	zmiany w położeniu pasm charakterystycznych	brak zmian	brak zmian	brak zmian	brak zmian
ERH	wartość w %	43	41	36	34

*układ amorficzny (A), układ krystaliczny (K), układ amorficzny z pikem krystalicznym pochodzącym od Compritol 888ATO przy 2θ o wartości 21° (A z K-COM)

Dodatkowo na podstawie uzyskanych wyników można wywnioskować brak wpływu temperatury procesu HME (w zakresie 90-140°C) na stabilność ekstrudatów i tabletek. Podobnie jak w przypadku tabletek jedyny zmieniający się parametr to równowagowa

wilgotność względna, której wartości kształtują się następująco dla poszczególnych okresów przechowywania:

a) dla ekstrudatów bez Compritol 888ATO:

$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$: M0 - ERH=37% → D28- ERH= 38% → M3 - ERH= 40%,

$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$: M0 - ERH=36% → D28- ERH= 39% → M3 - ERH= 41%;

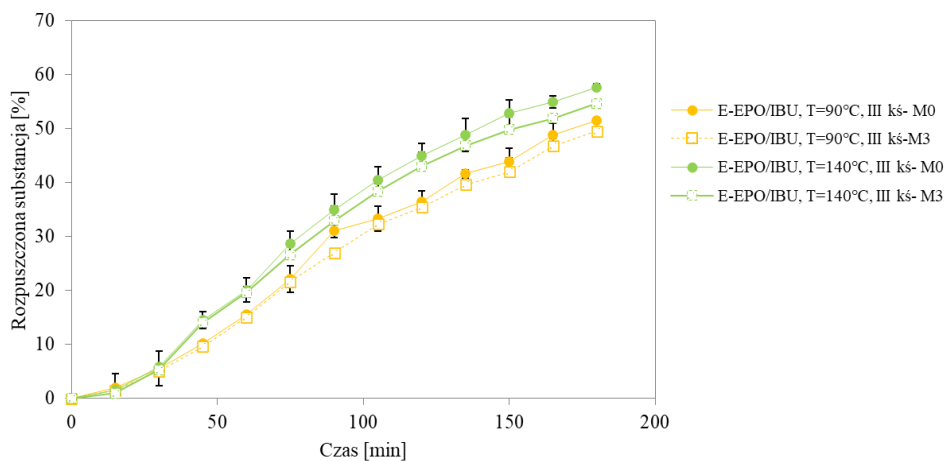
b) dla ekstrudatów z Compritol 888ATO:

$T_{HME}=90^{\circ}\text{C}$: M0 - ERH=35% → D28- ERH= 35% → M3 - ERH= 36%,

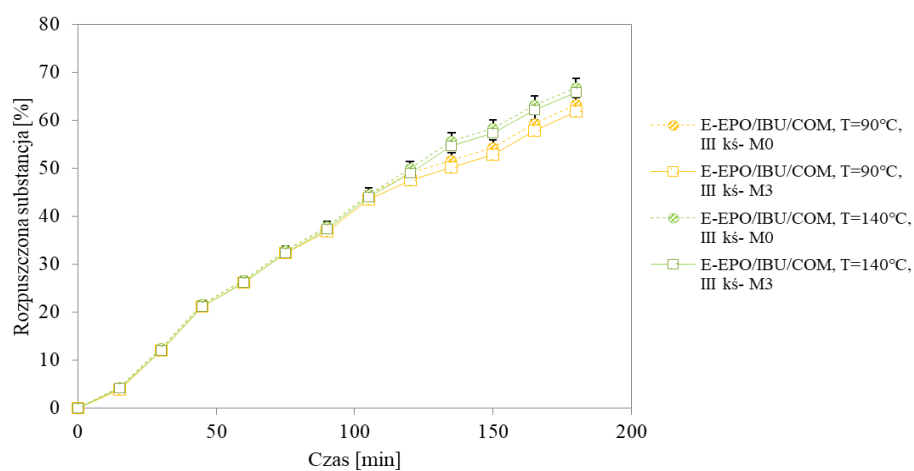
$T_{HME}=140^{\circ}\text{C}$: M0 -ERH=34% → D28- ERH= 35% → M3 -ERH= 35%.

Obserwuje się większy udział obecności wolnej wody dla ekstrudatów bez plastyfikatora co przekłada się na większy niż dla pozostałych wytowrozných ekstrudatów wzrost procentowy równowagowej wilgotności względnej. Jednak dla wszystkich badanych materiałów wartości te mieszczą się w takich samych zakresach dla wszystkich okresów przechowywania (M0, D28 oraz M3) i interpretuje się je jako środowisko uniemożliwiające wzrost bakterii i grzybów, czyli tak samo jak w przypadku tabletek.

Zbadano również ponownie profile uwalniania przechowywanych tabletek (rys. 5.5.1). Otrzymano zależności tożsame z wynikami prezentowanymi na wejściu (w punkcie M0), tj. rys. 5.4.1. Profile uwalniania przebiegają w podobny sposób bez istotnych zmian w zakresie prowadzonych badań. Warunki przechowywania nie wpłynęły istotnie na stabilności zarówno wytworzonych tabletek jak i ekstrudatów.



(a)



(b)

Rys. 5.5.1. Profile uwalniania ibuprofenu w sztuczным soku żółdkowym (pH 3,00) w punkcie czasowym M0 oraz M3. dla (a) E-EPO/IBU oraz (b) E-EPO/IBU/COM wytłoczonych w 90 oraz 140°C.

VI. Wnioski i podsumowanie

Celem przedłożonej rozprawy doktorskiej było otrzymanie metodą ekstruzji na gorąco stabilnych amorficznych stałych dyspersji leku przeciwbólowego z grupy NLPZ w nośniku polimerowym przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ślimaków oraz różnej ich konfiguracji, jak również określenie wpływu parametrów ekstruzji, oraz składu formulacji na właściwości otrzymanych materiałów. Dodatkowo badano wpływ behenianu glicerolu jako modyfikatora właściwości przetwórczych oraz procesu uwalniania API. Określono również oddziaływania międzycząsteczkowe, jak i stabilność termiczną otrzymanych materiałów. Przeprowadzone badania podzielone na trzy etapy: (I) badania skrinigowe prowadzone metodą odparowania rozpuszczalnika i prasowania płytowego uzupełnione o badania reologiczne, (II) badania właściwe związane z opracowaniem i skalowaniem procesu ekstruzji na gorąco oraz (III) wytworzenie końcowej postaci leku, tj. tabletki, wraz z badaniem procesu uwalniania API i stabilności ASD podczas przechowywania, pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- I. W wyniku przeprowadzonych badań przesiewowych metodą odparowania rozpuszczalnika uzyskano układy API/polimer wykazujące wzajemne oddziaływania pomiędzy składnikami mieszaniny. Uzyskane stałe dyspersje charakteryzowały się zanikiem pasm absorpcji pochodzących od substancji czynnej IBU, NAP, Dic-Na dla nośników polimerowych E-EPO, E-RLPO, E-RSPO, E-100, a także IBU w przypadku nośników HPMC-AS oraz K-VA64. Dodatkowo w przypadku mieszanin z IBU i NAP obserwowano zanik wiązań wodorowych charakterystycznych dla struktury krystalicznej API, co prowadzi do większej mieszalności składników. Oddziaływania te mogą wpłynąć na zwiększenie stabilizacji ASD, opóźniając tym samym proces rekrytalizacji. Mniej znaczące oddziaływania potwierdzono w układach z diklofenakiem sodu, który rozpuszczał się częściowo w badanych mieszaninach i wykazywał słabsze oddziaływania – najsilniejsze w układzie z nośnikiem E-L100 oraz E-EPO. Nie zaobserwowano oddziaływań międzycząsteczkowych w przypadku zastosowania chlorku potasu.

Wykazano brak wpływu dodatku behenianu glicerolu na oddziaływania międzycząsteczkowe nośnik polimerowy/API w mieszaninach przy zastosowaniu 5%, 10% oraz 15% mas. plastyfikatora.

Badane mieszaniny nośnik polimerowy/API charakteryzują się wypadkową odpornością termiczną pomiędzy odpornością polimeru a API, przy czym ze względu na małą odporność termiczną IBU obserwuje się poprawę jego odporności po wprowadzeniu go do nośnika polimerowego.

Dla wszystkich badanych układów następuje polepszenie stabilności termicznej po dodaniu COM.

Temperatury zeszklenia badanych nośników polimerowych maleją ze wzrostem stężenia API w mieszaninach dwuskładnikowych, przy czym IBU i NAP wywierają silniejszy efekt na ten parametr.

Intensywny efekt plastyfikujący cały układ zaobserwowano w przypadku dodatku COM dla układów z IBU, NAP. Z kolei po dodaniu COM do nośników polimerowych z Dic-Na oraz KCl następowało niewielkie usztywnienie materiału obserwowane przez osiągnięcie wyższych wartości temperatury zeszklenia.

Behenian glicerolu rozpuszcza się częściowo w badanych mieszaninach, a częściowo pozostaje w fazie krystalicznej, co ma wpływ na otrzymanie niejednorodnych mieszanin.

Charakterystyka termiczna badanych mieszanin (DSC, TGA) pozwoliła wyznaczyć „okna przetwórcze” badanych układów polimer/API, polimer/API/COM. Pozwoliło to ustalić temperatury prowadzenia badań reologicznych oraz procesu ekstruzji.

Na podstawie przeprowadzonych badań reologicznych i DSC stwierdzono, że podwyższona temperatura przetwórstwa może powodować procesy degradacyjne w badanych mieszaninach, tj. pękanie wiązań, i tworzenie się wiązań poprzecznych, co zmniejsza ruchliwość łańcuchów i tym samym prowadzi do wzrostu T_g .

Na podstawie przeprowadzonych analiz reologicznych, można stwierdzić, że ibuprofen oraz naproksen wpływają na poprawę przetwarzalności nośnika polimerowego E-EPO. Ponadto, mniejsze lepkości mieszanin polimer/API w stosunku do czystego polimeru wskazują, że IBU oraz NAP rozpuszczają się w nośniku polimerowym Eudragit EPO. Jako związki małowcząstkowe zmniejszają tarcie między łańcuchami makrocząsteczek polimeru. W przypadku układów z Dic-Na oraz z KCl obserwuje się z kolei wpływ dodatku tych substancji aktywnych na pogorszenie przetwarzalności mieszanin w stosunku do wyjściowego nośnika polimerowego w wyniku wzrostu lepkości.

Przeprowadzone badania reologiczne potwierdziły zależności otrzymane podczas charakterystyki przejść fazowych i udowodniono działanie plastykujące COM oraz substancji aktywnych takich jak IBU oraz NAP.

Charakterystyka reologiczna wybranych układów dwuskładnikowych polimer/API i trójskładnikowych polimer/API/plastyfikator pozwoliła określić wszystkie badane układy jako płyny nienewtonowskie, które są rozrzedzane ścinaniem.

- II. Badania procesu HME wykazały, że przy stałej szybkości dozowania nośnika polimerowego i rosnącej szybkości obrotowej ślimaków moment obrotowy ślimaka (M_t) jak i czas przebywania (\bar{t}) materiału w ekstruderze maleją dla wszystkich trzech badanych konfiguracji ślimaków. Dodatkowo M_t i \bar{t} rosną wraz ze wzrostem liczby stref mieszania w ekstruderze i w przypadku konfiguracji III wartości tych parametrów są najwyższe. Jest to związane z zatrzymaniem materiału w dwóch strefach mieszania, w których zachodzi mieszanie dyspersyjne. Wzrost szybkości dozowania, przy zadanej szybkości obrotowej ślimaków, wpływa na wzrost wartości M_t oraz spadek wartości \bar{t} .

Określono wpływ parametrów procesu ekstruzji na skuteczność wytworzenia stałej dyspersji w badanych układach. Tylko w przypadku III konfiguracji ślimaków otrzymano ASD dla badanych nośników polimerowych Eudragit bez względu na temperaturę prowadzenia procesu ($T_{HME} = 90 - 140^\circ\text{C}$), natomiast Kollidon VA64 wymagał zastosowania wyższych temperatur (140°C , 160°C).

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano ekstrudaty, których właściwości nie były zależne od temperatury prowadzenia procesu HME tylko od zastosowanej ilości

Na podstawie metod do oceny ekstrudatów: FTIR, DSC, TGA oraz XRPD potwierdzono otrzymanie amorficznych stałych dyspersji.

Dobór parametrów przetwórstwa pozwolił z powodzeniem otrzymać pożądane ASD przy dużej szybkości obrotowej ślimaków (250 i $300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$), jak i z zastosowaniem behenianiu glicerolu.

Specyficzne zużycie energii SMEC rośnie ze wzrostem szybkości obrotowej ślimaków oraz maleje ze wzrostem szybkości dozowania materiału i temperatury prowadzenia procesu.

Dodatek API jak i COM wpływa na obniżenie parametru SMEC.

Z powodzeniem przeskalowano proces na podstawie przeliczeń wartości SMEC z ekstrudera laboratoryjnego na ekstruder półprodukcyjny otrzymując wytworzony materiał o zbliżonych właściwościach fizyczno-chemicznych do wytworzonego na ekstruderze laboratoryjnym.

III. W wyniku przeprowadzonych badań uwalniania API dowiedziono, że wytworzone ekstrudaty pozwalają na uwolnienie większych ilości API z postaci leku jakim była tabletki. W porównaniu z tabletką powlekaną czy klasyczną stężenie uwolnionego API było o 30% większe dla tabletek zawierających ekstrudat.

Oceniono wpływ dodatku COM jako dodatku zwiększającego uwalnianie, gdyż największą ilość rozpuszczonego API podczas badań uwalniania zanotowano dla tabletek zawierających ekstrudat z behenianem glicerolu dla każdego z trzech nośników stosowanych do wytworzenia ekstrudatów (E-EPO, E-RLPO oraz E-L100-55).

Przeprowadzone testy stabilności wytworzonej postaci leku zawierającej ekstrudaty z oraz bez obecności behenianu glicerolu okazały się stabilnymi formami przez okres 3 miesięcy przyspieszonego przechowywania w warunkach 40°C oraz 70%RH.

Przeprowadzone badania wykazały możliwość otrzymania metodą HME stabilnych ASD nośnik polimerowy/API o polepszonym profilu uwalniania API przy zastosowaniu restrykcyjnych warunków ekstruzji, tj. dużych szybkości obrotowych ślimaków, konfiguracji z dwiema strefami mieszania, w zakresie temperatur 90 – 160°C. Stabilność amorficznych SD wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy nośnikiem polimerowym a IBU, ponieważ charakteryzują się one T_g niższą od temperatury przechowywania. Niska T_g mogłaby prowadzić do ruchliwości łańcuchów i procesu rekrytalizacji, co zostaje zahamowane przez oddziaływania. Z powodzeniem zastosowano również dodatek behenianu glicerolu, który wpłynął na poprawę parametrów procesu HME (obniżenie lepkości, momentu obrotowego ślimaków, skrócenie czasu przebywania), jak i na profil uwalniania API z tabletek. Zanotowano dodatkowy pozytywny wpływ tego związku na dozowanie składników podczas procesu HME (brak oblepiania lejka zasypowego, co ma miejsce w układach dwuskładnikowych), jak również na rozdrabnianie ekstrudatów w procesie obróbki materiału (dzięki krystalicznym domenom, które wpływają na większą kruchość materiału).

VII. Bibliografia

- [1] Szadujkis–Szadurski L., Głuchowska K., *Leki przeciwbólowe w Farmakologii. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu akademii medycznych*, red. prof. dr hab. G. Rajtar – Cynke, Wydawnictwo CZELEJ, 2002
- [2] Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I., Lee A.J. *The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey*, J. Pain 2006; 7: 281–289
- [3] Chen Y., Abdi S., *Basic Science: Pain Mechanisms and Pathways in Anesthesiology In-Training Exam Review: Regional Anesthesia and Chronic Pain*, Ratan K. Banik Editor, Springer, 2022
- [4] Szkutnik-Fielder D., Sierzant M., Madziała J., *Mechanizmy powstawiania bólu*, Farmacja współczesna, 2013; 6:1-3
- [5] Billert H, Pawłowska E. *Ból i jego leczenie. Podstawy anestezjologii i intensywnej terapii*, Kruszyński Z (red.). Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; 2010, 258-85
- [6] Filipczak-Bryniarska I, Bryniarski K, Woron J, Wordliczek J. *Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu*, Anestezjologia i Ratownictwo 2010;4:500-509
- [7] Woron J., Engel Z., Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J., *Skojarzona farmakoterapia bólu, czyli o zasadach racjonalnej politerapii bólu*, Anestezjologia i Ratownictwo, 2012; 6: 89-93
- [8] Wordliczek J., Kotlińska-Lemieszek A., Leppert W., Woron J., Dobrogowski J., Krajnik M., Przeklasa-Muszyńska A., Jassem J., Drobnik J., Wrzosek A., Janeczek M., Pyszkowska J., Kocot-Kępska M., Zajączkowska R., Filipczak-Bryniarska I., Boczar K., Jakowicka-Wordliczek J., Malec-Milewska M., Kübler A., Suchorzewski M., Mordarski S., *Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii*, Ból 2017, 18, 3:11-53
- [9] Woron J., Dobrogowski J., Wordliczek J., Kleja J., *Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO*, Medycyna po Dyplomie 2011, 8:185, 52-61
- [10] Bellingham, G.A. *Pharmacology of Pain*, *Can J Anesth/J Can Anesth*, 2010, 57, 796–797
- [11] Janiec W., Krupińska J., *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*, Wyd. 5. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008
- [12] Shug S. A., Zech D., Dörr U., *Cancer Pain Management According to WHO Analgesic Guidelines*, *Journal of Pain and Symptom Management*, 1990; 5:1
- [13] Krajnik M., Żylicz Z., *Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów*, *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, 2, 2: 111-118
- [14] Manjani D., Baby P., Kunnumpurath S., Kaye A. D., Vadivelu N., *Availability and Utilization of Opioids for Pain Management: Global Issues*, *The Ochsner Journal*, 2014, 14:208-215
- [15] Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K., Dahan A., Erdine S., Hans G., Kress H. G., Langford R., Likar R., Raffa R. B., Sacerdote P., *Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone)*, *World Institute of Pain, Pain Practice*, 2008, 8; 4: 287-313
- [16] Dobrogowski J., Przeklasa-Muszyńska A., Woron J., Wordliczek J., *Zasady kojarzenia leków w terapii bólu*, *Medycyna Paliatywna w Praktyce*, 2007, 1, 1: 6-15
- [17] Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J., *Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)*, *Medycyna po Dyplomie*, 2011, 20: 6
- [18] Graham G.G., Scott K.F. *Mechanism of action of paracetamol*, *American Journal of Therapeutics*, 2005; 12: 46–55
- [19] Alloui A., Chassaing C., Schmidt J., Ardid D., Dubray C., Cloarec A., Eschalier A., *Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats*, *European Journal of Pharmacology* 2002, 443; 71-77

- [20] Kostowski W., *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*, PZWL, Warszawa, 2004, 234-240
- [21] Międzybrodzki R., *Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2004, 58, 438-448
- [22] Bridger S., Henderson K., Glucksman E., Ellis A.J., Henry J.A., Williams R. *Deaths from low dose paracetamol poisoning*. BMJ 1998; 316: 1724–1725
- [23] Samborski W., Filipiak K. J., Kaczmarczyk J., Tykarski A., *Niesteroidowe leki przeciwzapalne, a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne- algorytm wyboru*, Choroby Serca i Naczyń, 2016, 13; 4:257-264
- [24] Lisowska B., Rell – Bakalarska M., Rutkowska – Sak L., *Niesteroidowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie*, Reumatologia, 2006, 44, 106-111
- [25] <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/srodki-przeciwbolowe-polacy-wydali-prawie-14-mld-zl-w-rok>, [Dostęp: 10.06.2023]
- [26] B. Mizrahi, A. Domb, , *Anhydride Prodrug of Ibuprofen and Acrylic Polymers*, AAPS PharmSciTech, 2009, 10
- [27] Rodriguez L. A. G ., Tacconelli S., Patrignani P., , *Role of Dose Potency in the Prediction of Risk of Myocardial Infarction Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the General Population*, Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52; 20
- [28] Zaremba M., Staniszevska A., Niewada M., *Niesteroidowe leki przeciwzapalne — fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego*, Choroby Serca i Naczyń, 2012, 9; 3: 119-136
- [29] McNaught A. D., Wilkinson A., *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. the "Gold Book", Scientific Publications, Oxford (1997), wersja online 2019, ISBN 0-9678550-9-8*
- [30] Pielichowski J., Puszyński A., *Chemia Polimerów*, Wydawnictwo Naukowo – Techniczne, Kraków 2004
- [31] Deb P. K., Kokaz S. F., Nidal Abed S., Paradkar A., Tekade R. K., *Chapter 6 - Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers*, Basic Fundamentals of Drug Delivery, 2019; 203-267
- [32] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejcki W. L., Kuźmicz R., *Polimery do zastosowań farmaceutycznych*, Polimery, 2007, 6, 411 – 420
- [33] Raizada A., Bandari A., *Polymers in drug delivery: a review*, International Journal of Pharma Research and Development, 2010, 2, 9- 20
- [34] Sobczak M., Olędzka E., *Polymers in the Pharmaceutical Applications Natural and Bioactive Initiators and Catalysts in the Synthesis of Biodegradable and Bioresorbable Polyesters and Polycarbonates*, Innovation in Biotechnology, Warszawa, 2012, 139 – 158
- [35] Florjańczyk Z., Penczek S., *Chemia polimerów*, Wydawnictwo Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 1998, ISBN 83-86569-35-2
- [36] Haznar D., Garbacz G.: *Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu*, Technologia postaci leku, 2009,65:749-757
- [37] Musiał W., Kubiś A., *Wybrane interakcje naturalnych i syntetycznych polimerów anionowych z substancjami leczniczymi*, Polimery w medycynie, 2005
- [38] Janicki S.; Fiebig A, Szmitowska M., *Farmacja stosowana*, PZWL, ISBN 83-20037-78-6, Warszawa, 2002
- [39] Tsung J., Burgess D. J., *Biodegradable Polymers in Drug Delivery Systems w Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, praca zbiorowa pod redakcją J. Siepmann, R. A. Siegel, M. J. Rathbone, Springer, Nowy Jork, 2012
- [40] Pundir S., Badola A., Sharma D., *Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review*, The International Journal of Alcohol and Drug Research, 2013, 3, 1, 12-20
- [41] Ouchi, T., Ohya, Y., *Macromolecular prodrugs*, Progress in Polymer Science, Oxford, 1995, 20;2: 211-257
- [42] <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/Documents/evonik-brochure-eudragit.pdf>, [Dostęp: 10.05.2023]

- [43] Eudragit. *Acrylic Polymers for Solid Oral Dosage Forms*. <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf> , [Dostęp:10.05.2023]
- [44] Crowley M. M., Zhang F., Repka M. M., Thumma S., Upadhye S. B., Battu S. K., McGinity J. W., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2007, 33, 1043 - 1057
- [45] Praca zbiorowa pod redakcją R.C Rowe, P. Sheskey, M. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, Londyn, 2009, 525-532
- [46] Wyszomierski K., Sawicki W., *Eudragity–rodzaje, zastosowanie, stabilność stałych postaci leku*, Farmacja Polska, 2010, 66, 221-228
- [47] Kadian S., Harikumar S, *Eudragit and its Pharmaceutical Significance*, 2009, <https://www.researchgate.net/publication/228097715>, [Dostęp: 01.05.2023]
- [48] Patra Ch. N., Priya R., Swain S., Jena G. K., Panigrahi K. Ch., Ghose D., *Pharmaceutical significance of Eudragit: A review*, Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 3:33-45
- [49] Neelam S. S., Arora S., Singla Y. P., *An Overview of Multifaceted Significance of Eudragit Polymers in Drug Delivery Systems*, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2015, 8, 5-8
- [50] Meenakshi J., *Role of Eudragit in targeted drug delivery* , International Journal of Current Pharmaceutical Research, 2013, 5, 2-4
- [51] Dziubiński M., Kijański T., Sęk J., *Podstawy reologii i reometrii płynów*, Politechnika Łódzka, Łódź, 2009
- [52] Cogswell F. N., *Polymer melt rheology, A guide for industrial practice*, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, England, 2003
- [53] Wilczyński K., *Reologia w przetwórstwie tworzyw sztucznych*, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa, 2001, 38-53
- [54] Yang F., Su Y. , Zhu L., Brown C. D. , Rosen L. A., Rosenberg K., *Rheological and solid-state NMR assessments of copovidone/clotrimazole model solid dispersions*, The International Journal of Pharmaceutics, 2016, 500, 20-22
- [55] Szlezzyngier W., *Podstawy reologii polimerów*, Politechnika Rzeszowska, Rzeszów, 1994, 1-45
- [56] Ngwuluka N., Choonara Y., Modi G., Toit L., Kumar P., Pillav V., *A Hybrid Methacrylate-Sodium Carboxymethylcellulose Interpolyelectrolyte Complex: Rheometry and in Silico Disposition for Controlled Drug Release*, Materials, 2013, 6, 4284-4285
- [57] Schramm G., Wiśniewski R., *A Practical Approach to Rheology and Rheometry*, Gebruder HAAKE GmbH, 1998, 1-24
- [58] Stabik J., *Wybrane problemy reologii uplastycznionych polimerów napelnionych*, Politechnika Śląska, Gliwice, 2004, 13-85
- [59] Kijański T., Dziubiński M., Sęk J., Antosik K., *Wykorzystanie pomiarów właściwości reologicznych płynów w praktyce inżynierskiej*, EKMA Krzysztof Antosik, Warszawa, 2009, 8-129
- [60] Hasanzadeh B., *Rozprawa doktorska, , Testing and modeling of the thixotropic behavior of cementitious materials*, University of Louisville, 2017
- [61] Poole R. J., *The Deborah and Wiessenberg numbers*, The British Society of Rheology, Rheology Bulletin, 2012, 53 (2) 32-39
- [62] Barman P. C., Kairi R. R., Das A., Islam M. D., *An Overview of Non-Newtonian Fluid*, International Journal of Applied Science and Engineering, 2016, 4 (2), 97-101.
- [63] Migas A., *Rozprawa doktorska, Reologia ceramicznych zawiesin tiksotropowych*, AGH, Kraków 2008
- [64] Carreau P. J., De Kee D. C. R., Chhabra E. P., *Rheology of polymeric systems, Principles and applications*, 2021, ISBN 978-1-56990-722-1
- [65] Sangroniz L., Fernandez M., Santamaria A., *Polymers and rheology: A tale of give and take*, Polymer, 2023, 271, 125811
- [66] Kłębłowski Z., *Reometria płynów nienewtonowskich*, Wydawnictwo Naukowo Techniczne, Warszawa 1973

- [67] Treffer D., Troissa A., Khinast J., *A novel toll to standardize rheology testing of molten polymers for pharmaceutical applications*, *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 495, 474–481
- [68] Kloziński A., Sterzyński T.: *Ocena poprawek w pomiarach reometrycznych polietylenu. Cz. II. Wykładnik płynięcia, poprawka Rabinowitscha*, *Polimery* 2007, 52, 855-862
- [69] Kloziński A., Sterzyński T.: *Ocena poprawki Bagleya na podstawie pomiarów w linii wytłaczarskiej*, *Polimery*, 50, 2005, 455-462
- [70] Wilczyński K. J., *Wyznaczanie krzywych lepkości na podstawie ograniczonej liczby pomiarów reometrycznych*, *Polimery*, 2017, 62:6
- [71] Zare Y., Park S. P., Rhee K. Y., *Analysis of complex viscosity and shear thinning behavior in poly (lactic acid)/poly (ethylene oxide)/carbon nanotubes biosensor based on Carreau–Yasuda mode*, *Results in Physics* 2019, 13
- [72] Frącz W., *Przetwórstwo tworzyw polimerowych*, Oficyna Wydawnictwo Politechniki Rzeszowskiej, Rzeszów, 2011
- [73] Tiwari T., Tiwari G., Srivastava B., Rai A.K., *Solid dispersions: An overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs*, *International Journal of PharmTech Research*, 2009, 1, 1338-1349
- [74] Karolewicz B., Górniak A., Probst S., Owczarek A., Pluta J., Żurawska-Plaksej E., *Solid dispersions in pharmaceutical technology. Part I. Classification and methods to obtain solid dispersions*, *Polimery w Medycynie*, 2012, 42, 17–27
- [75] Leuer Ch., Dressma J.: *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, 50, 47–60
- [76] Kolter K., Karl M., Gryczke A., *Hot Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers Extrusion Compendion 2nd Revised and Enlarged Edition*, BASF The Chemical Company, Ludwigshafen, 2012
- [77] Karolewicz B., Górniak A., Owczarek A., Narwotski K., Żurawska-Plaksej E., Pluta J., *Solid dispersion in pharmaceutical technology. Part II. The methods of analysis of solid dispersions and examples of their application*, *Polimery w Medycynie*, 2012, 42, 97-107
- [78] Vasconcelos T., Sarmeto B., Costa P., *Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs*, *Drug Discov. Today*, 2007, 12, 1068–1075
- [79] Avula S. G., Kenneth A., Riga A., *Predicting eutectic behavior of drugs and excipients by unique calculations*, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2010, 99, 655–658
- [80] Shanbhag A., Rabel S, Nauka E., Casadevall G., Shivanand P., Eichenbaum G., Mansky P., *Method for screening of solid dispersion formulations of low-solubility compounds- miniaturization and automation of solvent casting and dissolution testing*, *Int J Pharm*, 2008, 351 (1-2): 18-209
- [81] Simoes M.F., Pinto R.M.A., Simoes S., *Hot-melt extrusion: a roadmap for product development*, *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22, 184
- [82] Rani K. S., Poornima G., Krishnaveni A., Brahmaiah B., Nama S., *A review on solid dispersions*, *Asian J. Pharm. Res.* 2013, 3; 2: 93-98
- [83] Tanaka N., *Development of novel sustained release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): In vivo evaluation*. *J. Contr. Release.* 2006, 112:51–56
- [84] Nagapudi K, Jona J., *Amorphous Active Pharmaceutical Ingredients in Preclinical Studies: Preparation, Characterization, and Formulation*, *Current Bioactive Compounds* 2008, 4:213-224
- [85] Goldberg A. H., Gibaldi M., Kanig J. L.: *Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I. Theoretical considerations and discussion of the literature*. *J. Pharm. Sci.*, 2006, 5:, 1145–1148.
- [86] Avula S. G., Kenneth A., Riga A.: *Predicting eutectic behavior of drugs and excipients by unique calculations*, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2010, 99: 655–658
- [87] Janssens S., Van Den Mooter G.: *Review: physical chemistry of solid dispersions*, *J. Pharm. Pharmacol.* 2009, 61: 1571–1586
- [88] Barillaro V., Pescarmona P. P., van Speybroeck M., Thi T. D., van Humbeeck J., Vermant J., Augustijns P., Martens J. A., Van Den Mooter G., *High-Throughput Study of Phenytoin Solid Dispersions: Formulation*

- Using an Automated Solvent Casting Method, Dissolution Testing, and Scaling-Up*, J. Comb. Chem., 2008, 10, 5:637–643
- [89] Dharna A., Neelam S., Singh S., Aroraint S., *Solid dispersions: A review on drug delivery system and solubility enhancement*, J Pharm Sci Res 2017,5;3:1-9
- [90] Kumari B, Bishnoi Solid H. S., *Solid dispersion: its types and mechanism of enhancement of solubility by solid dispersion*, Journal of Pharma Research, 2019, 8; 3:65-71
- [91] Ha-Lien Tran P., Truong-Dinh Tran T., Park J. B., Le B.-J., *Controlled Release Systems Containing Solid Dispersions: Strategies and Mechanisms*, Pharm Res, 2011, 28:2353–2378
- [92] Dhirenda K., Lewis S., Udupa N., Atin K.: *Solid dispersion: A review*, Pak. J. Pharm. Sci. 2009, 2: 234–246
- [93] Biedrzycka K., Andrzejewska E., *Zastosowanie techniki „hot-melt extrusion” w przemyśle farmaceutycznym*, Tworzywa Sztuczne w Przemysle 2017, 6:18-23
- [94] Włodarski K., Sawicki W., *Innowacyjny proces ekstruzji na gorąco (Hot Melt Extrusion) w technologii stałej postaci leku*, Technologia postaci leku, 2013, 69;4
- [95] Jain Manu S., Lohare Ganesh B., Bari Manoj M., Chavan Randhir B., Barhate Shashikant D., Shah Chirag B., *Spray Drying in Pharmaceutical Industry: A Review*, Research J. Pharma. Dosage Forms and Tech, 2011, 4; 2: 74-79
- [96] Passerini N., Albertini B., Gonzalez-Rodriguez M. L., Cavallari C., Rodriguez L.: *Preparation and characterization of ibuprofen – poloxamer 188 granules obtained by melt granulation*, Eur. J. Pharm. Sci., 2002, 15: 71–78
- [97] Kadam V., Bharakhad V. S., Jadhav S.B., Kute A., Chintale A.G., *Role Of Solid Dispersion In Improving Solubility And Dissolution Rate: A Comprehensive Review*, World J 12
- [98] Sun D.D., Lee P. I., *Crosslinked hydrogels – a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs*, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2014, 4, 26
- [99] Patel K., Shah S., Patel J., *Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review*, DARU J Pharm Sci, 2022, 30, 1650189.
- [100] Smith G. D., Bedrov D., *Relationship between the α - and β -relaxation processes in amorphous polymers: Insight from atomistic molecular dynamics simulations of 1,4-polybutadiene melts and blends*, Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics, 2007, 45, 627–643
- [101] Matić J., Paudel A., Bauer H., Garcia R. A.L., Biedrzycka K., Khinast J. G., *Developing HME-Based Drug Products Using Emerging Science: a Fast-Track Roadmap from Concept to Clinical Batch*, AAPS PharmSciTech, 2020, 21:176
- [102] Tian Y., Jacobs E., Jones D.S., McCoy C.P, Wu H., Andrews G.P., *The design and development of high drug loading amorphous solid dispersion for hot-melt extrusion platform*, International Journal of Pharmaceutics, 2020, 586: 119545
- [103] Repka M., A., Shah S., Lu J., Maddineni S., Morott J., Patwardhan K., Mohammed N. N., *Melt extrusion: process to product*, Expert Opinion on Drug Delivery, 2012, 9
- [104] Patil H., Tiwari R. V., Repka M. A., *Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation*, AAPS Pharma SciTech, 2015, 17:1
- [105] Singhal S., Lohar V.K., Arora V., *Hot melt extrusion Technique*, Webmed Central Pharmaceutical Sciences, 2:1, WMC001459, 2011,
- [106] Particle Sciences: *Hot Melt Extrusion*, Technical Brief, 2011 Vol. 3.
- [107] Willimas M, Tian Y., Jones D, Andrews G, *Hot-melt extrusion technology: optimizing drug delivery*, Industrial Pharmacy, 2010
- [108] Andrews G., Jones S. D., Abu Diak O., McCoy P.C., Watts B. A., McGinity W.J, *The manufacture and characterization of hot-melt extruded enteric tablets*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008, 69: 264-273
- [109] Chokshi R., Zia H, *Hot-melt extrusion technique: a review*, 2004, Pharmaceutical Research, 3: 3-16
- [110] Thiry J., Krier F., Evrard B., *A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up*, International Journal of Pharmaceutics, 2015, 479:227-240

- [111] Tiwari R., Patil , M. Repka, *Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century*, Expert Opinion Drug Delivery, 2016, 13, 3, 451-64
- [112] Stasiak J., *Wytłaczanie tworzyw polimerowych*, Wydawnictwo Uczelniane Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego , Bydgoszcz, 2007
- [113] Ferguson J, Kłębowski Z., *Reologia stosowania płynów*, Wydawnictwo Marcus sc, Łódź, 1995
- [114] Patil H., Tiwari R., V., Repka M. A., *Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation*, AAPS PharmSciTech, 2016, 17: 1, 20-42
- [115] Ghebre-Sellassie I., Martin C. E., Zhang F., DiNunzio J., *Pharmaceutical extrusion technology*, Taylor & Francis Group, LLC, 2018, ISBN 978-1-35112-901-5
- [116] Breitenbach J, *Melt extrusion: from process to drug delivery technology*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002, 54: 107-117
- [117] Maniruzzaman M., Boateng J.S., Snowden M.J, Douroumis D., *A Review of Hot-melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products*, Pharmaceutics, 2012, 9
- [118] Pitayachaval P., Watcharamaisakul P., *A review of a machine design of chocolate extrusion based co-rotating twin screw extruder*, IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 2019, 703
- [119] Patel A., Sahu D., Dashora A., Garg R., Agrawal P., Patel P., Patel P., Patel G., *A Review of Hot Melt Extrusion Technique*, International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology, 2013, 2, 6
- [120] Kimura Y., Chaudhary A. K., Spalding M. A., *Twin- Screw Extrusion of Polyethylene in Spalding M.A. and Chatterjee*, Handbook of Industrial Polyethylene and Technology, Scrivener Publishing, 2018, 357
- [121] Desai D., Sandhu H., Shah N., Malick W., Zia H., Phuapradit W., Vaka S. R. K., *Selection of Solid-State Plasticizers as Processing Aids for Hot-Melt Extrusion*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 107,1: 372-379
- [122] Ye X., Patil H., Feng X., Tiwari R. V., Lu J., Gryczke A., Kolter K., Langley N., Majumdar S., Neupane D., Mishra S., R., Repka M. A., *Conjugation of Hot-Melt Extrusion with High-Pressure Homogenization: a Novel Method of Continuously Preparing Nanocrystal Solid Dispersions*, AAPS PharmSciTech, 2016, 17, 1:78-88
- [123] Matic J., Alva C., Witschnigg A., Eder S., Reusch K., Paudel A., Khinast J., *Towards predicting the product quality in hot-melt extrusion: Small scale extrusion*, International Journal of Pharmaceutics, 2020, X, 2, 100062
- [124] Simões M. F., Pinto R. M A, Simões S., *Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application*, Drug Discovery Today, 2019, 24, 9: 1749-1768
- [125] Repka M.A., Battu S.K., Upadhye S.B., Thumma S, *Pharmaceutical Applications of Hot-melt extrusion: Part II*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007, 33:1043-1057
- [126] Douroumis D., *Hot-melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*, John Wiley & Sons Ltd, 2012 , ISBN: 978-0-47071-118-7
- [127] Kolter K., Karl M., Nalawade S., Rottmann N, *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Extrusion Compendium*, 2010, BASF The Chemical Company.
- [128] Sonia M., Razavi A., Andrés D. Román-Ospino A, Bhalode B, Scicolone J, Callegari G., Dubey A., Koolivand A., Krull S., Tian G., Xu X., O'Connor T., Lerapetritou M., Muzzio F., *Selection of an appropriate tracer to measure the residence time distribution (RTD) of continuous powder blending operations*, Powder Technology, 429, 118864
- [129] Wilson M., Williams M.A., Jones D.S., Andrews G.P, *Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application*, Therapeutic Delivery, 20123, 6: 787-97
- [130] Kolter K., Karl M., Gryczke A., *Hot melt extrusion with BASF pharma polymers*, 2012, BASF The Chemical Company
- [131] Crowley M., Zhang F., *Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007, 33:909-926

- [132] Maniruzzaman M., Boateng S. J., Bonnefille M., Aranyos A., Mitchell C. J., Douroumis D., , *Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An in vitro and in vivo evaluation*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 80: 433-442
- [133] Kalivoda A., Fischbach M., Kleinebudde P., *Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeiglitaraz using hot-melt extrusion*, International Journal of Pharmaceutics, 2012, 439: 145-156
- [134] Cassidy M.C., Tunney M.M., Caldwell D.L., Andrews G.P., Donnelly R.F., *Development of novel oral formulations prepared via hot melt extrusion for targeted delivery of photosensitizer to the colon*, Photochemistry and Photobiology, 2011, 87:867-876
- [135] Ashour E. A., Kulkarni V., Almutairy B., Park J. B., Shah S. P., Majumard S., Lian Z., Pinto E., Bi V., During T., Martin S. T., Repka M. A., *Influence of pressurized carbon dioxide on ketoprofen-incorporated hot-melt extruded low molecular weight hydroxypropylcellulose*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2016, 42, 1: 123-130
- [136] Tan D. K., Maniruzzaman M., Nokhodchi A., *Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery*, Pharmaceutics, 2018, 10, 4: 203
- [137] Hu Z., Xu P., Zhang J., Bandari S., Repka M. A., *Development of controlled release oral dosages by density gradient modification via three-dimensional (3D) printing and hot-melt extrusion (HME) technology*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022, 71, 103355
- [138] Ponni R. T., Swamivelmanickam M., Sivakrishnan S., *3D Printing in Pharmaceutical Technology – A Review*, Int. J. Pharm. Investigation, 2020, 10,1:8-12
- [139] Poole C., Mester Z., Miró M., Pedersen-Bjergaard S., Pawliszyn J., *Glossary of terms used in extraction (IUPAC Recommendations 2016)*, Pure and Applied Chemistry, 2016, 88, 5: 517–558
- [140] Tambe S., Jain D., Agarwal Y., Amin P., *Hot-melt extrusion: Highlighting recent advances in pharmaceutical applications*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2021, 63, 102452
- [141] Khushwant Y., Kale K., *High Pressure Homogenizer in Pharmaceuticals: Understanding Its Critical Processing Parameters and Applications*, Journal of Pharmaceutical Innovation , 2020, 15, 690-701
- [142] Verreck V., Decorte A., Li H Tomasko D Arien A., Peeters J., Rombaut P., Van den Mooter G., Brewster M., E., *The effect of pressurized carbon dioxide as a plasticizer and foaming agent on the hot melt extrusion process and extrudate properties of pharmaceutical polymers*, The Journal of Supercritical Fluids, 2006, 38, 3:383-391
- [143] Almutairi M., Srinivasan P., Zhang P., Austin F Butreddy A Alharbi M., Bandari S Ashour E. Repka M. A., *Hot-Melt extrusion coupled with pressurized carbon dioxide for enhanced processability of pharmaceutical polymers and drug delivery applications – An integrated review*, International Journal of Pharmaceutics, 2022, 629, 122291
- [144] Wesholowski J., Hoppe K., Nickel K., Muehlenfeld C., Thommes M., *Scale-Up of pharmaceutical Hot-Melt-Extrusion: Process optimization and transfer*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2019, 142, 396-404
- [145] Maniruzzaman M., Boateng J.S., Snowden M.J., Douroumis D., *Hot-Melt Extrusion (HME): From Process to Pharamceutical Applications*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012
- [146] Stankovic M., Frijlink H.W., Hinrichs W.L.J., *Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization*, Drug Discovery Today, 2015, 20, 7: 812-823
- [147] Doreth M., Lobmann K., Grohganz H., Holm R., Lopez de Diego H., Rades T., Priemel P. A., *Glass solution formation in water- In situ amorphization of naproxen and ibuprofen with Eudragit EPO*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2016, 34, 32-40[172]
- [148] Mathers A, Hassouna F, Malinová L, Merna J, Ruzicka K, Fulem M., *Impact of Hot-Melt Extrusion Processing Conditions on Physicochemical Properties of Amorphous Solid Dispersions Containing Thermally Labile Acrylic Copolymer*, J Pharm Sci. 2020, 109, 2:1008-1019
- [149] Tian Y., Jacobs E., Jones D.S., McCoy C.P., Wu H., Andrews G.P., *The design and development of high drug loading amorphous solid dispersion for hot-melt extrusion platform*, International Journal of Pharmaceutics, 2020, 586, 119545

- [150] Lin X., Su L., Li N., Hu Y., Tang G., Liu L., Li H., Yang Z., *Understanding the mechanism of dissolution enhancement for poorly water-soluble drugs by solid dispersions containing Eudragit® E PO*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018, 48, 328-337
- [151] Yang Z., Hu Y., Tang G., Dong M., Liu Q., Lin X., *Development of ibuprofen dry suspensions by hot melt extrusion: Characterization, physical stability and pharmacokinetic studies*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 54, 101313
- [152] Industrial and Engineering Chemistry Research, 2017, 56, 12698-12707
- [153] Claeys B., De Coen R., De Geest B. G., de la Rosa V.R., Hoogenboom R., Carleer R., Adriaensens P., Remon J. P., Vervaet Ch., *Structural modifications of polymethacrylates: Impact on thermal behavior and release characteristics of glassy solid solutions*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013, 85, 1206-1214
- [154] Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, Beck J, Douroumis D., *Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion*, Colloids Surf B Biointerfaces, 2011, 86, 2:275-84
- [155] Kindermann C., Mattheé K., Strohmeyer J., Sievert F., Breikreutz J., *Tailor-made release triggering from hot-melt extruded complexes of basic polyelectrolyte and poorly water-soluble drugs*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, 79, 2: 372-381
- [156] Dumpa N. R., Sarabu S., Bandari S., Zhang F., Repka M. A., *Chronotherapeutic Drug Delivery of Ketoprofen and Ibuprofen for Improved Treatment of Early Morning Stiffness in Arthritis Using Hot-Melt Extrusion Technology*, AAPS PharmSciTech, 2018, 19,
- [157] Albarahmeh E., Qi S., Craig D. Q. M., *Hot melt extruded transdermal films based on amorphous solid dispersions in Eudragit RS PO: The inclusion of hydrophilic additives to develop moisture-activated release systems*, International Journal of Pharmaceutics, 2016, 514, 1: 270-28
- [158] Kidokoro M., Shah N. H., Malick A. W., Infeld M. H., McGinity J. W., *Properties of Tablets Containing Granulations of Ibuprofen and an Acrylic Copolymer Prepared by Thermal Processes*, Pharmaceutical Development and Technology, 2000, 263-275
- [159] Gerber K., Woś-Latosi K., Sawicki W., *Development of tablets containing solid dispersion of ibuprofen manufactured by hot melt impregnation process*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2019, 76, 2: 341-354
- [160] El-Ashmawy A., Abdelfattah F. M., Emara L. H., *Novel glyceryl monostearate and polyethylene glycol 6000-based Ibuprofen pellets prepared by hot-melt extrusion: evaluation and stability assessment*, Journal of Pharmaceutical Innovation, 2022, 18, 356-368
- [161] Bialleck S., Rein H., *Preparation of starch-based pellets by hot-melt extrusion*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, 79, 440-448
- [162] Emara L. H., Abdelfattah F. M., Taha N. F., *Hot melt extrusion method for preparation of ibuprofen/sucroester WE15 solid dispersions: evaluation and stability assessment*, Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2017, 7, 8: 156-167
- [163] Rao H., Ahmad S., Madni A., Rao I., Ghazwani M., Hani U., Umair M., Ahmad I., Rai N., Ahmed M., Khan K.U.R., *Compritol-Based Alprazolam Solid Lipid Nanoparticles for Sustained Release of Alprazolam: Preparation by Hot Melt Encapsulation*. Molecules, 2022, 14, 27; 24:8894
- [164] Jagdale S. C., Patil S.A., Kuchekar B. S., Chabukswar A. R., *Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride – Compritol 888 ATO Solid Dispersion*, Journal of Young Pharmacists, 2011, 3: 197-204
- [165] Aburahma M. H., Badr – Eldin S. M., *Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals*, Expert Opinion on Drug Delivery, 2014, 11, 1865 – 1883
- [166] Vithani K., Cuppok Y., Mostafa S., Slipper I. J., Snowden M. J., Douroumis D., *Diclofenac sodium sustained release hot melt extruded lipid matrices*, Pharmaceutical Development and Technology, 2013, 1-8
- [167] Keen J. M., Hughey J. R., Bennett R. C., Janin V., Rosiaux Y., Marchaud D., McGinity J. W., *Effect of tablet structure on controlled release from supersaturating solid dispersions containing glyceryl behenate*, Molecular Pharmaceutics, 2015, 12, 1: 120
- [168] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen>, [Dostęp: 10.01.2016]

- [169] Certificate of Analysis, *Ibuprofen 50*, BASF, [Dostęp: 11.08.2014]
- [170] Certificate of Analysis, *Naproxen*, Divi's Laboratories Limited, [Dostęp: 10.02.2014]
- [171] Song J.S., Sohn Y.T., *Crystal Forms of Naproxen*, Archives of Pharmacal Research, 2011, 34, 87-90
- [172] Tita B., Fuliás A., Marian E., Tita D., *Thermal Stability and Decomposition Kinetics Under Non-isothermal Conditions of Sodium Diclofenac*, Revista de Chimie, 2009, 62, 1-5
- [173] Certificate of Analysis, *Diclofenac Sodium*, Ningbo Smart Pharmaceutcial Co., LTD., [Dostęp: 03.08.2015]
- [174] Certificate of Analysis, *Potassium Chloride*, Glenmark Pharmaceutical Ltd., [Dostęp: 14.07.2016]
- [175] Technical Information, *Eudragit E PO*, Evonik Nutrition & Care GmbH, 2015
- [176] Technical Information, *Eudragit RL PO*, Evonik Nutrition & Care GmbH, 2015
- [177] Technical Information, *Eudragit L 100*, Evonik Nutrition & Care GmbH, 2015
- [178] Buhler V., *Kollidon Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry*, BASF, 2003
- [179] Khatri P., Katikaneni P., Desai D., Minko T., *Evaluation of Affinisol HPMC polymers for direct compression process applications*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018, 47, 461-467
- [180] Karta charakterystyki: *Alkohol etylowy roztwór 96%*, Chempur, 2018
- [181] Karta charakterystyki: *Żelaza (III) tlenek czerwony*, Chempur, 2019
- [182] Technical Bulletin, *Lactochem Fine Powder*, DFE Pharma, 2018
- [183] Technical Bulletin: *Starch 1500*, Colorcon, 2019
- [184] Product specification: *EMCOMPRESS*, JRS Pharma, 2019
- [185] Product specification: *Vivapur 101*, JRS Pharma, 2018
- [186] Technical Information, *Aerosil 200*, Evonik Nutrition & Care GmbH, 2017
- [187] Product specification: *Vivasol*, JRS Pharma, 2017
- [188] Karta charakterystyki: *Parteck LUB MST*, Merck, 2017
- [189] Karta charakterystyki: *Kwas solny 1mL/L (emprove expert)*, Merck, 2017
- [190] Specyfikacja produktu: *Chlorek sodu*, Pol-Aura, 2018
- [191] Specyfikacja produktu: *Pepsyna*, Sigma Aldrich, 2018
- [192] Karta charakterystyki: *Diwodorofosforan potasu roztwór 0,2mol/L*, Chempur, 2017
- [193] Karta charakterystyki: *Wodorotlenek sodu roztwór 0,1mol/L*, Chempur, 2017
- [194] Islam M. T., Maniruzzaman M., Halsey S. A., Chowdhry B. Z., Douroumis D., *Development of sustained-release formulations processed by hot-melt extrusion by using a quality-by-design approach*, Drug Delivery and Transl. Res., 2014, 4, 4: 377-387
- [195] Sonje A., Chandra A., *Comprehensive review on Eudragit polymers*, International Research Journal of Pharmacy, 2013, 4, 5c: 71-74
- [196] Vojinovic T., Medarevic D., Vranic E., Potpara Z., Kristic M., Djuris J., Ibric S., *Development of ternary solid dispersions with hydrophilic polymer and surface adsorbent for improving dissolution rate of carbamazepine*, Saudi Pharamceutical Journal, 2018, 26, 5: 725-732
- [197] Qian F., Wang J., Hartly R., Tao J., Haddadin R., Mathias- N., Hussain M., *Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS- Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications*, Pharm Res, 2012, 29: 2766- 2776
- [198] <http://ktmiap.mech.pg.gda.pl/docs/dydaktyka/mimb/prasowanie.ppt>, [Dostęp:9.06.2016]
- [199] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; *Farmakopea Polska XI*, Warszawa, 2017
- [200] Carr R.L. *Evaluating flow properties of solids*, Chemical Engineering 1965; 72:163-168
- [201] <http://eudragit.evonik.com>, [Dostęp: 01.12.2015]

- [202] Ćwiertniewski K., Polak E., Egierski K., *Aktywność wody parametr trwałości produktów spożywczych*, Przemysł Spożywczy, 2005, 59, 11: 16-19
- [203] Materiały laboratoryjne z zajęć *Metody analizy związków organicznych*, Politechnika Poznańska, Poznań, 2015
- [204] <http://www.farmacja.cm.uj.edu.pl/documents/41668/102342567/skryptCALOSC>, [Dostęp:15.06.2018]
- [205] Tita B., Fulas A., Bandur G., Rusu G., Tita D., *Thermal stability of Ibuprofen. Kinetic study under non-isothermal conditions*, Revue Roumaine de Chimie, 2010, 55, 553-558
- [206] Ilić-Stojanović S., Nikolić L., Nikolić V., Petrović S., Oro V., Mitić Z., Najman S., *Semi-Crystalline Copolymer Hydrogels as Smart Drug Carriers: In Vitro Thermo-Responsive Naproxen Release Study*, Pharmaceutics, 2021, 13, 158
- [207] *Compritol® 888 ATO - Glycerol Dibehenate - Lubricant and SR agent.* [Online]: <https://www.gattefosse.com/compritol-888-ato>. [Dostęp: 10-08-2018]
- [208] Souto E.B., Menhert W., Muller R.H., *Polymorphic behaviour of Compritol®888 ATO as bulk lipid and as SLN and NLC*, J Microencapsul 2006, 23, 417-433
- [209] Duncan C., Reading M., *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*, CRC Press, Londyn, 2006, 351-352.
- [210] Parikh T., Gupta S., Meena A., A., *Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion - III: Polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers*, Journal of Excipients and Food Chemicals, 2014, 5, 1, 56-64
- [211] Praca zbiorowa, *Poradnik fizykochemiczny*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 1974.
- [212] Duszczyk A., *Spektroskopia w podczerwieni*, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Katedra Chemii Organicznej, 2006. [Dostęp: 20-08-2018]
- [213] <http://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceuticalexcipients/EUDRAGIT/Pages/default.aspx>, [Dostęp: 22.01.2017]
- [214] Kalaiselvan R., Mohanta G. P., Manna P. K., Manavalan R., *Inhibition of albendazole crystallization in poly(vinylpyrrolidone) solid molecular dispersions*, Pharmazie, 2006, 61, 618-624
- [215] [Ferreira M. V., Pradela Filho L. A., Takeuchi R. M., Assuncao R. M. N., *Thermal Decomposition Kinetics of Ibuprofen and Naproxen Drugs Incorporated in Cellulose Acetate Matrices*, 2020, Macromolecular Symposia, 394, 1: 2000156
- [216] A. Nowicka, *Systemy kontrolowanego dostarczania leków Eudragit/Ibuprofen: zbadanie możliwości zastosowania metody „hot melt extrusion”*, praca dyplomowa magisterska, Politechnika Poznańska, Poznań, 2016
- [217] Schawe J. E. K., *Principles for the interpretation of modulated temperature DSC measurements. Part 1. Glass transition*, Thermochimica Acta, 1995, 261:183-194
- [218] Kyeremateng S. O., Pudlas M., Woehle G. H., *A Fast and Reliable Empirical Approach for Estimating Solubility of Crystalline Drugs in Polymers for Hot Melt Extrusion Formulations*, Journal Of Pharmaceutical Sciences 2014,103:2847-2858,
- [219] Bartolomei M., Bertocchi P., Antoniella E., Rodomonte A., *Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form*. J Pharm Biomed Anal. 40, 2006, 1105- 1113
- [220] Forster A., Hempenstall J., Tucker I., Rades T., *Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis*, International Journal of Pharmaceutics, 2001, 226: 147-161
- [221] Alsante K. M., Ando A., Brown R., Ensing J., Hatajik T.D., Kong W., Tsuda Y., *The role of degradant profiling on active pharmaceutical ingredients and drug products*, Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59: 29-37
- [222] Sarode L.A., Sandhu H., Shah N., Malick W., Zia H., *Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions and supersaturation*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 40: 371-384
- [223] Kolter K., Flick D., *Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon VA64*, Drug Delivery Ind, 26: 1159-1165

- [224] Chokshi R. J., Harprpet S. H., Iyer R. M., Shah N. H., Malick W. A., Navnit A., Zia H., *Characterization of Physico-Mechanical Properties of Indomethacin and Polymers to Assess their Suitability for Hot-Melt Extrusion Process as a Means to Manufacture Solid Dispersion/Solution*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 94, 2005, 11:2463-2474
- [225] Kaczmarek H., Kosmalska D., Malinowski R., Bajer K., *Postępy w badaniach degradacji termicznej materiałów polimerowych, Cz. I Badania literaturowe*, Polimery, 2019; 4: 239-314
- [226] Kelly A. L., Gougha T., Isreba M., Dhumala R., Jones J. W., Nicholson S., Dennis, A. B, Paradkara A., *In-process rheometry as a PAT tool for hot melt extrusion*, Drug development and industrial pharmacy, 2018, 44. 4: 670–676
- [227] Santi C. R., Hage E. Jr., Vlachopoulos J., Correa C.A., *Rheology and Processing of HDPE/ Wood Flour Composites*, International Polymer Processing, 2009, XXIV, 4
- [228] Maru S. M., de Matas M., Kelly A., Paradkar A., *Characterization of thermal and rheological properties of zidovudine, lamivudine and plasticizer blends with ethyl cellulose to assess their suitability for hot melt extrusion*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 44: 471-478
- [229] Aho J., Boetker J. P., Baldursdottir S., Rantanen J., *Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms*, International Journal of Pharmaceutics, 2015, 494, 2: 623-642
- [230] Margarita M., Camille M C., Auscher A., Fulchirona R., Périé T., Martin G., Sonntag P., Cassagnau P., *Rheology and applications of highly filled polymers: A review of current understanding*, Progress in Polymer Science 2017,66: 22–53
- [231] Bahramian B., Ghodrattollah H., Motlagh H., Majidi S., Kaffashil B., Nojoumi S. A, Haririan I., *Evaluation of melt rheology of lactose-filled polyethylene glycol composites by means of capillary rheometry*, Pharmaceutical Development and Technology, 2013, 181, 1: 98–105
- [232] Chen X., Gug J., Sobkowicz M. J., *Role of polymer/filler interactions in the linear viscoelasticity of poly(butylene succinate)/fumed silica nanocomposite*, Composites Science and Technology, 2014, 95: 8-15
- [233] Nie J., Li M., Li W., Li W., Xing Z., *The role of plasticizer in optimizing the rheological behavior of ceramic pastes intended for stereolithography-based additive manufacturing*, Journal of the European Ceramic Society, 2021, 41, 1:646-654
- [234] Jannin, V., Bérard, V., N'Diaye, A., Andrès, C., & Pourcelot, Y., *Comparative study of the lubricant performance of Compritol® 888 ATO either used by blending or by hot melt coating*. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 262, 1-2: 39–45
- [235] Liu H., Zhang X., Suwardie H., Wang P., Gogosi C. G., *Pharmaceutical Technology Miscibility Studies of Indomethacin and Eudragit_R E PO by Thermal, Rheological and Spectroscopic Analysis*, Journal Of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101, 6
- [236] Gupta S. S, Solanki N., Serajuddin A. T. M., *Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME Polymers*, AAPS PharmSciTech, 2015, 17, 1
- [237] White J.L., *Principles of polymer engineering rheology*, John Wiley & Sons, Inc., New York-Chichester-Brisbane-Toronto-Singapore, 1990
- [238] Tambe S., Jain D., Agarwal Y., Amin P., *Hot-melt extrusion: Highlighting recent advances in pharmaceutical applications*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2021, 63:102452
- [239] Suwardie H., Wang P., Todd D. B., Panchal V., Tang M., Gogos C. G., *Rheological study of the mixture of acetaminophen and polyethylene oxide for hot-melt extrusion application*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, 78: 506–512
- [240] Joanna Romanin, Farmacja przemysłowa, *Narzędzia budowania wiedzy o procesie wytwarzania produktu leczniczego*, 2019, 75, 11: 648-655
- [241] Zhang L., Mao S., *Application of quality by design in the current drug development*, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017; 12:1-8
- [242] Kapp S. J., Palmer P. A., *Controls instrumentation*, In: Ghebre-Sellassie I, Martin C, *Pharmaceutical extrusion technology*, Dekker M., Inc. New York, 153-170, 2003

- [243] Crowley M. M., Zhang F., Koleng J. J., McGinity J. W., *Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion*, *Biomaterials*, 23: 4231-4238
- [244] Dreiblatt A., *Process design*, In: Ghebre-Sellassie I, Martin C, *Pharmaceutical extrusion technology*, Dekker M., Inc. New York, 153-170, 2003
- [245] Machoa O., Demkovab K., Gabrišovaa L., Mužíkovác J., M., Galbavád P., Nižnanskád Z., Blaškod J., Peter J., Peciara P., Feketea R., Peciara M., *Analysis Of Static Angle Of Repose With Respect To Powder Material Properties*, *Acta Polytechnica*, 2020, 60, 1: 73–80
- [246] Saddik J. S., Rutesh H. D., *Evaluation of powder rheology as a potential tool to predict tablet sticking*, *Powder Technology*, 2021, 386: 298–306
- [247] Patwardhan K., Asgarzadeh F., Dassinger T., Albers J., Repka A. M., *A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes*, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 67, 5: 673-84
- [248] Agrawal A. M., Dudhedia M. S., Zimny E., *Hot Melt Extrusion: Development of an Amorphous Solid Dispersion for an Insoluble Drug from Mini-scale to Clinical Scale*, *AAPS PharmaSciTech*, 2016, 17: 133-147
- [249] Crowley M., Zhang F., *Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2007, 33:909-926
- [250] Jagdale, S. C., Patil, S. A., Kuchekar, B. S., & Chabukswar, A. R., *Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride – Compritol 888 ATO Solid Dispersion*, *Journal of Young Pharmacists*, 2011, 3,3: 197–204
- [251] Aburahma M.H., Badr-Eldin S.M., *Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceutical*, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2014, 11:1865-1883.
- [252] Gulshan M., Sai L. S. Hemalatha T. H., *Formulation and development of microspheres for the treatment of familial adenomatous polyposis*, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2017, 9, 5:66
- [253] Rauwendaal C., *Polymer Extrusion 5E*, Hanser Publishers, Munich, ISBN 978-1-56990-516-6, 1983
- [254] Leister D., Paulsen K., *Investigating process parameter mechanism for successful scale-up of a hot-melt extrusion*, Application note LR 71 Thermo Fisher Scientific , 2013
- [255] Gerber K., Woś-Latosi K., Sawicki W., *Development Of Tablets Containing Solid Dispersion Of Ibuprofen Manufactured By Hot Melt Impregnation Process*, *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2019, 76, 2: 341-354
- [256] Yang Z., Hu Y., Tang G., Dong M., Liu Q., Lin X., *Development of ibuprofen dry suspensions by hot melt extrusion: Characterization, physical stability and pharmacokinetic studies*, *Journal of the Drug Delivery Science and Technology*, 2019, 54: 101313
- [257] Claeys B., DeCoen R., Geest B. G, de la Rosa V. R., Hoogenboom R., Carleer R., Adriaensens P., Remon J. P., Vervaet C., *Structural modifications of polymethacrylates: Impact on thermal behavior and release characteristics of glassy solid solutions*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, 85, 3: 1206-1214
- [258] Yun F., Kang A., Shan J., Zhao X., Bi X., Junsong L., Di L., *Preparation of osthole-polymer solid dispersions by hot-melt extrusion for dissolution and bioavailability enhancement*, *International Journal of Pharmaceutics*, 465, 1-2: 436-443
- [259] Dumpa N. R., Sarabu S., Banradi S., Zhang F., Repka M. A., *Chronotherapeutic Drug Delivery of Ketoprofen and Ibuprofen for Improved Treatment of Early Morning Stiffness in Arthritis Using Hot-Melt Extrusion Technology*, *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19, 1: 2700-2709
- [260] Matic J., Paudel A., Bauer H., Garcia R. A. L., Biedrzycka K., Khinast J. G., *Developing HME-Based Drug Products Using Emerging Science: a Fast Roadmap from Concept to Clinical Batch*, *AAPS PharmSciTech* 2020, 21, 5:176
- [261] Biedrzycka K., Marcinkowska A., *The Use of Hot Melt Extrusion to Prepare a Solid Dispersion of Ibuprofen in a Polymer Matrix.*, *Polymers*, 2023, 15, 13

VIII. Streszczenie

Celem rozprawy doktorskiej było otrzymanie metodą ekstruzji na gorąco (HME) amorficznych stałych dyspersji (ASD) niesteroidowego leku przeciwzapalnego – przeciwbólowego (NLPZ) w nośniku polimerowym z dodatkiem plastyfikatora. Aby osiągnąć ten cel optymalizowano proces HME przez dobór (i) odpowiedniego składu mieszaniny, tj. nośnika polimerowego, składnika aktywnego farmaceutycznie (API) i wybranego plastyfikatora behenianu glicerolu (Compritol 888ATO) oraz (ii) parametrów pracy urządzenia, przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) i różnej konfiguracji ślimaków. Behenian glicerolu stosowano z dwóch względów. Po pierwsze w celu poprawy parametrów procesu HME układów nośnik polimerowy/API (obniżenie temperatury przetwórstwa, co zapobiegnie degradacji nośnika polimerowego i API, oraz obniżenie momentu obrotowego ślimaków czy na skrócenie czasu przebywania materiału w cylindrze ekstrudera). Po drugie w celu polepszenia profilu uwalniania API z tabletki. Metodę HME wybrano ze względu na trudną rozpuszczalność NLPZ w wodzie, ponieważ pozwala ona otrzymać ASD substancji aktywnej farmaceutycznie w nośniku polimerowym, co wpływa na poprawę zarówno rozpuszczalności jak i biodostępności NLPZ.

W pierwszym etapie prac prowadzono badania przesiewowe: metodą odparowania rozpuszczalnika oraz metodą prasowania płytowego, jak również badania reologiczne, które pozwalają ocenić możliwość przeprowadzenia procesu ekstruzji na gorąco oraz mieszalność lub rozpuszczalność i stabilność API w układzie z polimerem (i modyfikatorem). Metody przesiewowe ułatwiają dobór układu polimer/API, jak również stężenia API, dającego stabilny system leku. Stosowanie badań skriningowych pozwoliło znacząco ograniczyć ilość potrzebnych do badań (drogich) odczynników.

W drugim etapie prac prowadzono proces ekstruzji na gorąco dla wybranych układów nośnik polimerowy/ibuprofen z dodatkiem lub bez Compritol 888ATO. Badania prowadzono pod kątem dobrania odpowiednich warunków przetwórczych, tj. dużej szybkości obrotowej ślimaków ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$), odpowiedniej budowy ślimaków (trzy konfiguracje: bez strefy mieszania, z jedną lub dwiema strefami mieszania), właściwej temperatury ($90^{\circ}\text{C} - 160^{\circ}\text{C}$) i szybkości dozowania materiału ($10 - 50 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) w celu otrzymania stabilnych ASD. Oceniano również wpływ dobranych parametrów na sam proces, tj. wyznaczono moment obrotowy ślimaków, jak również SMEC. Dodatkowo przeprowadzono próbę powiększenia skali dla wybranego układu nośnik polimerowy/IBU oraz polimerowy/IBU/COM.

W trzecim etapie badań z otrzymanych ekstrudatów przygotowano tabletki i badano profile uwalniania w dwóch środowiskach: sztucznego soku żołądkowego pH 3,0 i imitującego środowisko jelita buforu fosforanowego pH 6,7. Następnie zbadano stabilność tabletek w przyspieszonych warunkach przechowywania – magazynowania (40°C/70%RH).

W pracy zastosowano nośniki polimerowe, a dokładniej kopolimery (z rodziny Eudragit: EPO, RLPO, RSPO, L-100, kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu, bursztynian octanu hydroksypropylometylocelulozy) o różnej budowie komonomerów, aby zbadać możliwość wystąpienia oddziaływań pomiędzy składnikami mieszaniny polimer/API, co może wpłynąć na poprawę stabilności ASD. Jako substancje aktywne farmaceutycznie wybrano dwa związki z grupy NLPZ kwasowych ibuprofen i naproksen oraz diklofenak sodu i w celach porównawczych chlorek potasu. Jako modyfikator właściwości przetwórczych i profilu uwalniania API zastosowano behenian glicerolu.

Przeprowadzono charakterystykę oddziaływań występujących pomiędzy składnikami kompozycji (FTIR-ATR), charakterystykę termiczną wejściowych składników i badanych układów wieloskładnikowych (DSC, TGA), charakterystykę mieszanin do ekstruzji na gorąco, badania strukturalne ekstrudatów (XRPD), jak również charakterystykę końcowej postaci leku – tabletek, wyznaczono profile uwalniania API w różnych środowiskach oraz zbadano stabilność tabletek i ekstrudatów (ASD) w przyspieszonych warunkach przechowywania.

Przeprowadzone badania przesiewowe wykazały, że badane składniki mieszają się w ograniczonym zakresie w zależności od zastosowanych nośników polimerowych i substancji aktywnych. Compritol 888ATO rozpuszcza się tylko częściowo w badanych układach dwuskładnikowych polimer/API. Rozpuszczalność API w nośniku polimerowym można powiązać z oddziaływaniami międzycząsteczkowymi pomiędzy składnikami, które badano metodą spektroskopii w podczerwieni. Najlepszymi oddziaływaniami charakteryzował się ibuprofen, jak również naproksen, dla których obserwowano dodatkowo niszczenie wiązań wodorowych charakterystycznych dla struktury krystalicznej API, co prowadzi do lepszej mieszalności z nośnikiem polimerowym. Mniej znaczące oddziaływania potwierdzono w układach z diklofenakiem sodu, który rozpuszczał się częściowo w badanych mieszaninach i wykazywał słabsze oddziaływania – najsilniejsze w układzie z nośnikiem E-L100 oraz E-EPO.

Natomiast w układach z chlorkiem potasu nie obserwowano żadnych oddziaływań międzycząsteczkowych. To może dodatkowo wskazywać, że najlepszą stabilizację ASD można uzyskać w przypadku zastosowania jako API ibuprofenu lub naproksenu. Analiza

temperatur przejść fazowych metodą DSC wykazała, że amorficzne stałe dyspersje otrzymano w badanych nośnikach polimerowych, w badanym zakresie stężeń w przypadku IBU oraz Dic-Na, natomiast mieszaniny zawierające 20 – 30% mas. NAP charakteryzowały się występowaniem fazy krystalicznej API. W układach trójskładnikowych COM występuje w fazie krystalicznej, przy czym przesunięcie pików topnienia w kierunku niższych temperatur i jego kształt może wskazywać na zanieczyszczenia w powstałych kryształach. Odnotowano również wystąpienie układów wielofazowych zawierających mieszaninę trójskładnikową, domeny COM oraz domeny czystego nośnika polimerowego (np. E-EPO/IBU/COM). Badania przeprowadzone metodą TGA pozwoliły ocenić stabilność termiczną wejściowych substancji, jak również mieszanin otrzymanych metodami przesiewowymi. Najmniejszą stabilnością termiczną charakteryzuje się IBU (ok. 140°C), natomiast pozostałe API, jak i badane nośniki, oraz COM charakteryzują się znacznie wyższą odpornością termiczną (162°C – 275°C). Badania stabilności termicznej i temperatur przejść fazowych pozwoliły wyznaczyć „okno przetwórcze” dla badanych substancji zgodnie z zasadą $T_g + 20^\circ\text{C}$ oraz $T_{5\%} - 20^\circ\text{C}$. Badania reologiczne pozwoliły określić lepkość stopów nośników polimerowych jak i mieszanin polimer/API, polimer/API/COM. Materiały te należą do płynów nienewtonowskich rozrzedzanych ścinaniem. Dodatkowo w przypadku badań reologicznych obserwowany nieznaczny spadek wartości modułów G' i G'' z dominującym charakterem lepkim nad sprężystym w całym zakresie zadawanej częstotliwości kątowej wskazuje, że badane materiały bez względu na stężenie leku czy opory przepływu nie będą charakteryzowały się ograniczoną przetwarzalnością. Dodatkowo folie otrzymane po badaniu reologicznym charakteryzują się wyższymi wartościami T_g , co świadczy o zmniejszeniu ruchliwości łańcuchów, najprawdopodobniej w wyniku dodatkowych procesów sieciujących lub procesów degradacyjnych. Procesy te mogą powodować wystąpienie sieciowania polimeru w wyniku pęknięcia jego łańcuchów i rekombinacji powstałych makrorodników lub w wyniku innych reakcji chemicznych, jak np. wymiany estrowej lub deestryfikacji. Dodatkowo z uwagi na uzyskane wyniki, ponowne przetwórstwo półproduktu może być utrudnione.

Na podstawie badań przesiewowych wybrano do wytworzenia ASD metodą HME jako API ibuprofenu charakteryzujący się silnymi oddziaływaniami z nośnikami polimerowymi, rozpuszczalnością, tworzeniem ASD, odpowiednią lepkością stopu, zdolnością do plastyfikacji nośników polimerowych (dzięki czemu można obniżyć temperaturę procesu HME). Badania procesu HME przy zastosowaniu różnych parametrów procesu wykazały wpływ szybkości obrotowej ślimaków, szybkości podawania materiału, konfiguracji ślimaków i temperatury na moment obrotowy ślimaków (M_t) i czas przebywania

materiału w ekstruderze (RT). Dodatkowo IBU powoduje spadek wartości obu parametrów, a COM wywiera dodatkowo pozytywny wpływ na proces. Tylko konfiguracja III ślimaków z dwiema strefami mieszania pozwoliła na otrzymanie ASD w zadanych warunkach procesowych. Dla wybranych parametrów ekstruzji ($250 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$, $25 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) przeprowadzono proces otrzymywania ASD w celu przygotowania ostatecznej formy leku - tabletek. Wytworzono ekstrudaty transparentne polimer/IBU oraz z separacją faz polimer/IBU/COM (ze względu na ograniczoną rozpuszczalność COM). Otrzymanie ASD polimer/API we wszystkich przypadkach potwierdzono badaniami DSC i XRPD, które potwierdziły brak krystalicznej formy API, oraz w układach trójskładnikowych obecność tylko krystalicznej formy COM.

W ostatnim etapie badań otrzymano tabletki spełniające kryterium farmakopealne i zbadano profile uwalniania IBU w dwóch środowiskach (pH 3,0 i pH 6,7). Badania wykazały wzrost stężenia uwalnianej substancji aktywnej z tabletek zawierających ekstrudaty w stosunku do tych zawierających mieszaniny fizyczne. Ponadto obecność behenianu glicerolu w ekstrudacie spowodowała znaczny wzrost stężenia uwalnianej substancji, zgodnie z przyjętą hipotezą. W ostatnim etapie badań przeprowadzono badania stabilności w komorze klimatycznej w warunkach przyspieszonych ($40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$), które wykazały stabilność otrzymanych ASD przez 3 miesiące (czas trwania badania), na co istotny wpływ mają oddziaływania pomiędzy składnikami ekstrudatu.

Przeprowadzone w ramach pracy badania wykazały możliwość otrzymania metodą HME stabilnych amorficznych stałych dyspersji nośnik polimerowy/API przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ślimaków, konfiguracji ślimaków z dwiema strefami mieszania, w zakresie temperatur $90 - 160^{\circ}\text{C}$. Stabilność amorficznych SD wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy nośnikiem polimerowym a IBU, ponieważ charakteryzują się one temperaturą zeszklenia niższą od temperatury prowadzenia procesu starzenia. Niska T_g mogłaby prowadzić do ruchliwości łańcuchów i procesu rekrytalizacji. Z powodzeniem zastosowano również dodatek behenianu glicerolu, który wpłynął na poprawę parametrów procesu HME (obniżenie lepkości, momentu obrotowego ślimaków, skrócenie czasu przebywania), jak i na profil uwalniania API z tabletek. Zanotowano dodatkowy pozytywny wpływ tego związku na dozowanie składników podczas procesu HME (brak oblepiania leja zasypowego, co ma miejsce w układach dwuskładnikowych), jak również na rozdrabnianie ekstrudatów w procesie obróbki materiału (dzięki krystalicznym domenom, które wpływają na większą kruchość materiału).

Summary

The aim of the doctoral dissertation was to obtain, by hot melt extrusion (HME), amorphous solid dispersions (ASD) of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in a polymer carrier with the addition of a plasticizer. To achieve this goal, the HME process was optimized by selecting (i) the appropriate mixture composition, i.e. polymer carrier, active pharmaceutical ingredient (API), and the selected glycerol behenate plasticizer (Compritol 888ATO), and (ii) device operating parameters, using high rotational speeds (100 – 300 rpm) and various screw configurations. Glycerol behenate was used for two reasons. Firstly, to improve the parameters of the HME process of polymer carrier/API systems (reducing the processing temperature, which will prevent the degradation of the polymer carrier and API, and reducing the torque of the screws or shortening the residence time of the material in the extruder cylinder). Secondly, to improve the release profile of the API from the tablet. The HME method was chosen due to the difficult solubility of NSAIDs in water, as it allows obtaining the ASD of the pharmaceutically active substance in a polymer carrier, which improves both the solubility and bioavailability of NSAIDs.

In the first stage of work, screening tests were carried out: using the solvent evaporation method and the plate pressing method, as well as rheological tests that allow to assess the possibility of carrying out the hot extrusion process as well as the miscibility or solubility and stability of API in the system with the polymer (and modifier). Screening methods facilitate the selection of the polymer/API system, as well as the API concentration, resulting in a stable drug system. The use of screening tests allowed to significantly reduce the amount of (expensive) reagents needed for testing.

In the second stage of work, the hot melt extrusion process was carried out for selected polymer carrier/ibuprofen systems with or without Compritol 888ATO. The research was carried out to select appropriate processing conditions, i.e. high rotational speed of the screws (100 - 300 rpm⁻¹), appropriate configuration of the screws (three configurations: without a mixing zone, with one or two mixing zones), appropriate temperature (90oC - 160oC) and material feednig rate (10 – 50 g·min⁻¹) to obtain stable ASDs. The influence of the selected parameters on the process was also assessed, i.e. the screw torque and SMEC were determined. Additionally, an attempt was made to increase the scale for the selected polymer carrier/IBU and polymer/IBU/COM systems.

In the third stage of the research, tablets were prepared from the obtained extrudates and the release profiles were tested in two environments: artificial gastric juice pH 3.0 and a

phosphate buffer pH 6.7 imitating the intestinal environment. Then, the stability of the tablets was tested under accelerated storage conditions (40°C/70%RH).

Polymeric carriers, more precisely copolymers (from the Eudragit family: EPO, RLPO, RSPO, L-100, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate) with different comonomer structures were used to investigate the possibility of interactions between the components of the polymer/API mixture, which may improve the stability of ASD. Two compounds from the group of acidic NSAIDs were selected as pharmaceutically active substances: ibuprofen and naproxen, as well as diclofenac sodium and, for comparative purposes, potassium chloride. Glycerol behenate was used as a modifier of the processing properties and release profile of the API.

Characterization of interactions occurring between the components of the composition (FTIR-ATR), thermal characteristics of the components and the tested multi-component systems (DSC, TGA), characterization of hot melt extrusion mixtures, structural studies of extrudates (XRPD), as well as characterization of the final drug form - tablets, were carried out. API release profiles were determined in various environments and the stability of tablets and extrudates (ASD) under accelerated storage conditions was examined.

The screening tests showed that the tested ingredients are mixed to a limited extent depending on the polymer carriers and active substances used. Compritol 888ATO dissolves only partially in the tested two-component polymer/API systems. The solubility of API in the polymer carrier can be related to the intermolecular interactions between the components, which were studied by infrared spectroscopy. The best interactions were demonstrated by ibuprofen and naproxen, for which the additional destruction of hydrogen bonds characteristic of the crystal structure of API was observed, which leads to better miscibility with the polymer carrier. Less significant interactions were confirmed in systems with diclofenac sodium, which partially dissolved in the tested mixtures and showed weaker interactions - the strongest in the system with E-L100 and E-EPO carriers. However, in systems with potassium chloride, no intermolecular interactions were observed. This may further indicate that the best stabilization of ASD may be achieved when ibuprofen or naproxen is used as an API. Analysis of phase transition temperatures using the DSC method showed that amorphous solid dispersions were obtained in the tested polymer carriers, in the tested concentration range in the case of IBU and Dic-Na, while mixtures containing 20 - 30 wt.-% of NAP were characterized by the presence of a crystalline API phase. In three-component systems, COM occurs in the crystalline phase, and the shift of the melting peak towards lower temperatures and its wider shape may indicate impurities in the resulting crystals. The occurrence of

multiphase systems containing a three-component mixture, COM domains and pure polymer carrier domains (e.g. E-EPO/IBU/COM) has also been reported. Tests carried out using the TGA method allowed for the assessment of the thermal stability of the input substances, as well as the mixtures obtained by screening methods. IBU is characterized by the lowest thermal stability (approx. 140°C), while the remaining APIs, as well as the tested carriers and COM, are characterized by much higher thermal resistance (162°C - 275°C). Thermal stability and phase transition temperatures tests allowed to determine the "processing window" for the tested substances in accordance with the $T_g+20^\circ\text{C}$ and $T_{5\%}-20^\circ\text{C}$ rules. Rheological tests allowed to determine the viscosity of polymer carrier melts and polymer/API and polymer/API/COM mixtures. These materials belong to shear-thinning non-Newtonian fluids. Additionally, in the case of rheological tests, the observed slight decrease in the values of G' and G'' modules with a dominant viscous over elastic character in the entire range of the set angular frequency indicates that the tested materials, regardless of drug concentration or flow resistance, will not be characterized by limited processability. Moreover, the films obtained after rheological testing are characterized by higher T_g values, which indicates reduced chain mobility, most likely as a result of additional cross-linking or degradation processes. These processes may cause crosslinking of the polymer as a result of breaking its chains and recombination of the resulting macroradicals or as a result of other chemical reactions, such as ester exchange or deesterification. Additionally, due to the results obtained, re-processing of the semi-finished product may be difficult.

Based on screening tests, ibuprofen API was selected for the production of ASD using the HME method, characterized by strong interactions with polymer carriers, solubility, ASD formation, appropriate melt viscosity, and the ability to plasticize polymer carriers (thanks to which the temperature of the HME process can be lowered). Studies of the HME process using various process parameters showed the influence of screw rotation speed, material feeding rate, screw configuration, and temperature on the screw torque (M_t) and the material residence time in the extruder (RT). Additionally, IBU causes a decrease in the values of both parameters, and COM has an additional positive effect on the process. Only configuration III of the screws with two mixing zones allowed obtaining ASD under the given process conditions. For selected extrusion parameters (250 rpm, 25 g·min⁻¹), the ASD preparation process was carried out to prepare the final form of the drug - tablets. Transparent polymer/IBU and phase-separated polymer/IBU/COM extrudates were produced (due to the limited solubility of COM). Obtaining of ASD polymer/API in all cases was confirmed by

DSC and XRPD tests, which confirmed the lack of a crystalline form of API, and in three-component systems, the presence of only a crystalline form of Compritrol 888ATO.

In the last stage of the research, tablets meeting the pharmacopoeial criteria were obtained and IBU release profiles were examined in two environments (pH 3.0 and pH 6.7). Studies have shown an increase in the concentration of the active substance released from tablets containing extrudates compared to those containing physical mixtures. Moreover, the presence of glycerol behenate in the extrudate resulted in a significant increase in the concentration of the released substance, in accordance with the accepted hypothesis. In the last stage of the research, stability tests were carried out in a climatic chamber under accelerated conditions (40°C/75%RH), which showed the stability of the obtained ASDs for 3 months (test duration), which is significantly influenced by the interactions between the extrudate components.

The research carried out in the work showed the possibility of obtaining stable amorphous solid polymer carrier/API dispersions using the HME method with high screw rotation speeds, screws configurations with two mixing zones, in the temperature range of 90°C - 160°C. The stability of amorphous SDs results from intermolecular interactions between the polymer carrier and IBU, which are characterized by a glass transition temperature lower than the temperature of the aging process. Low T_g could lead to chain mobility and recrystallization process. The addition of glycerol behenate was also successfully used, which improved the parameters of the HME process (reduced viscosity, screw torque, shortened residence time) as well as the API release profile from tablets. An additional positive effect of this compound was noted on the dosing of ingredients during the HME process (no sticking of the feed hopper, which occurs in two-component systems), as well as on the grinding of extrudates in the material processing (thanks to crystalline domains that increase the brittleness of the material).

IX. Aktywność naukowa autorki

I. Staż naukowy

1. ETH Zürich, Institute of Pharmaceutical Sciences: Formulation & Drug Development, Szwajcaria, czerwiec- październik 2015

II. Publikacje naukowe

Związane z tematem doktoratu

1. Biedrzycka K., Marcinkowska A., *The Use of Hot Melt Extrusion to Prepare a Solid Dispersion of Ibuprofen in a Polymer Matrix*, Polymers 2023, 15, 2912. <https://doi.org/10.3390/polym15132912>
2. Matić J., Paudel A., Bauer H., Andreina R., Garcia L., Biedrzycka K., Khinast J. G., *Developing HME-Based Drug Products Using Emerging Science: a Fast-Track Roadmap from Concept to Clinical Batch*, AAPS PharmSciTech, 2020, 21:176, DOI: 10.1208/S12249-020-01713-0
3. Biedrzycka K., Andrzejewska E., Kozłowska M., Krzyżaniak A., Dola N., *Badanie układów matryca polimerowa/niesteroidowy lek przeciwwzapalny otrzymanych metodą hot-melt extrusion*, Łódź marzec 2018, ISBN 978-83-950109-0-3
4. Biedrzycka K., Andrzejewska A., *Zastosowanie techniki „hot-melt extrusion w farmacji*, Tworzywa Sztuczne w Przemysle, 6/ 2017

Inne

5. Barczewski M., Aniśko J., Piasecki A., Biedrzycka K., Moraczewski K., Stępczyńska M., Kłodziński A., Szostak M., Hahn J., *The accelerated aging impact on polyurea spray-coated composites filled with basalt fibers, basalt powder, and halloysite nanoclay*, Composites Part B: Engineering, 2021, 225, 109286-1 – 109286-12,
6. Barczewski M., Biedrzycka K., Szostak M., Kłodziński A., Aniśko J., Matykiewicz D., Andrzejewski J., Hahn J., Wiernicki J., *Spray-formed polyurea composites filled with basalt powder as inorganic waste filler*, Plastics, Rubber and Composites, 2021, 50 (6), 276-284, DOI: 10.1080/14658011.2021.1880535
7. Barczewski M., Biedrzycka K., Mysiukiewicz O., Matykiewicz D., Andrzejewski J., Kłodziński A., Szostak M., *Milled basalt fibers as reinforcement for polyurea composite spray coatings with improved thermomechanical stability and mechanical performance*, Polimery, 2020, 65(3), 184-195,
8. Barczewski M., Biedrzycka K., Matykiewicz D., Andrzejewski J., Kłodziński A., Szostak M., *Wpływ dodatku nanorurek haloizytowych (HNT) na właściwości mechaniczne i strukturę natryskiwanych kompozytów polimocznikowych (PUA) [The influence of halloysite nanotubes (HNT) on mechanical properties and structure of spray-coated polyurea composites]*, Przetwórstwo tworzyw, 2019, 25:2 (188), 37-50, ISSN: 1429-0472

III. Publikacje w materiałach konferencyjnych

1. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szwak A., *Transdermalne systemy dostarczania leków na bazie polimeru i gliceryny*, XXI Konferencja Naukowa Modyfikacja Polimerów (MODPOL 2015), Wrzesień 2015, s. 369-371, Kudowa- Zdrój
2. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szwak A., *Systemy dostarczania leków oparte na matrycy polimerowej*, I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów (BioOrg 2015), 5 grudzień 2015, s.73-75, Poznań
3. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szpikowska M., Świergiel O., Wasek J., *Badania układu lek/Eudragit dla wytwarzania systemów kontrolowanego dostarczania leków metodą „hot-melt*

extrusion”, Materiały Polimerowe Pomerania Plast 2016, 7-10 czerwiec 2016, s.119-120, Międzyzdroje

- Olejniczak K., Andrzejewska E., Szpikowska M., Świergiel O., Wasek J. , Badania układu lek/Eudragit/plastyfikator dla wytwarzania systemów kontrolowanego dostarczania leków metodą „hot-melt extrusion”, Materiały Polimerowe Pomerania Plast 2016, 7-10 czerwiec 2016, s.243-244, Międzyzdroje
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., *Badania reologiczne w systemach dostarczania leków opartych na matrycach polimerowych*, Praktyczne Aspekty Inżynierii Chemicznej, 23 czerwiec 2017, s.12-14, Poznań
- Barczewski M., Biedrzycka K., Szostak M., *Application of bulk molding composite (BMC) waste as a filler for polyuria spray elastomer system*, Conference: Polyurethanes 2017 -materials friendly to humans and environment, Październik 8-11 2017, Ustroń
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., *Reologia w badaniach układów opartych na Eudragitach i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych*, II Wielkopolskie Seminarium Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów (Bio Org 2017), 2 grudnia 2017, s. 35-36, Poznań
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., Marta Para-Harisullah, *Wpływ dodatku niesteroidowych leków przeciwzapalnych na przetwórstwo układów matryca poimeorwa-lek*, X Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia- Nauka i Przemysł”, 30 listopad 2018, Poznań
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., Katarzyna Podkowa, *Badania systemów dostarczania leków otrzymywanych metodą wyłaczania gorącego stopu: Ibuprofen w matrycy hydroksypropylometylocelulozy*, X Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia- Nauka i Przemysł”, 30 listopad 2018, Poznań
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., Kozłowska M., Krzyżaniak A., Dola N., *Badanie układów matryca polimerowa/ niesteroidowy lek przeciwzapalny otrzymanych metodą hot-melt extrusion*, Łódź marzec 2018, ISBN 978-83-950109-0-3
- Lewandowska A., Biedrzycka K., Marcinkowska A., *Właściwości termiczne systemów kontrolowanego uwalniania leków otrzymywanych metodą „hot melt extrusion”*, W: *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce 2021: materiały konferencyjne- jesień*, / red. Jędrzej Nyckowiak, Jacek Leśny, Poznań, Polska: Młodzi Naukowcy, 2021, 48

V. Komunikaty na konferencjach międzynarodowych

- Biedrzycka K., *Evaluation of EUDRAGIT®-based HME matrices for NSAIDs*, Eudragit Advanced Seminar, Październik, 2017, Poznań

VI. Komunikaty na konferencjach krajowych

- Olejniczak K., Andrzejewska E., Szpikowska M., Świergiel O., Wasek J. , *Badania układu lek/Eudragit dla wytwarzania systemów kontrolowanego dostarczania leków metodą „hot-melt extrusion”*, Materiały Polimerowe Pomerania Plast 2016, 7-10 czerwiec 2016, Międzyzdroje
- Olejniczak K., Andrzejewska E., Nowicka A., Szwak A. , *Reologiczne badania układów Eudragit/ Ibuprofen w systemach dostarczania leku otrzymywanych metodą „ hot-melt extrusion”*, 59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego „ między nami jest chemia”, 19-23 wrzesień 2016, Poznań
- Olejniczak K., Andrzejewska E., *Badania nowych systemów dostarczania niesteroidowych leków przeciwzapalnych metodą „hot-melt extrusion”*, III Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców, 5 Listopad 2016, Poznań
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., *Reologia w badaniach układów opartych na Eudragitach i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych*, II Wielkopolskie Seminarium Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów (Bio Org 2017), 2 grudnia 2017, Poznań
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., Kozłowska M., Krzyżaniak A., Dola N., *Technologia hot-melt extrusion – zastosowanie układów matryca polimerowa/niesteroidowy lek przeciwzapalny*, Ogólnopolska Konferencja Naukowa dla Doktorantów, 10 marzec 2018, Łódź

6. Biedrzycka K., Andrzejewska E., Marta Para-Harisullah, *Studies of drug delivery systems by hot melt extrusion: diclofenac in the Eudragit EPO and RLPO matrix*, National Scientific Conference „Zrozumieć Naukę”, 29 wrzesień 2018, Łódź
7. Biedrzycka K., Andrzejewska E., Katarzyna Podkowa, *Studies on the production of drug delivery systems by hot melt extrusion: Ibuprofen in hydroxypropylmethylcellulose matrix*, National Scientific Conference „Zrozumieć Naukę”, 29 wrzesień 2018, Łódź
8. Biedrzycka K., Andrzejewska E., Marta Para-Harisullah, *Wpływ dodatku niesteroidowych leków przeciwzapalnych na przetwórstwo układów matryca polimeorwa-lek*, X Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia- Nauka i Przemysł”, 30 listopad 2018, Poznań
9. Biedrzycka K., , Marcinkowska A., Małycha S. *The Solid Dispersion Of Ibuprofen In Polymer Matrix*, National Scientific Conference „4th Summer Scientific on-line”, 05.08.2023
10. Biedrzycka K., Marcinkowska A., Małycha S., *Rheology and thermal analysis for extrusion applications in drug delivery*, Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Zrozumieć Naukę" VII edycja, online, 16.09.2023
11. Biedrzycka K., Marcinkowska A., Małycha S., *Cognitive automation platform for big data analysis in pharmaceutical industry*, Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Zrozumieć Naukę" VII edycja, online, 16.09.2023

VII. Postery na konferencjach międzynarodowych

1. Barczewski M., Biedrzycka K., Szostak M., *Application of bulk molding composite (BMC) waste as a filler for polyuria spray elastomer system*, Conference: Polyurethanes 2017 -materials friendly to humans and environment, Październik 8-11 2017, Ustroń

VIII. Postery na konferencjach krajowych

1. Olejniczak K., Wesołowski P., *Badanie wpływu jednoczesnej zmiany kąta pochylenia łopatek i wahu mieszadła na proces wytwarzania zawiesiny lekkich cząstek*, XXI Ogólnopolska Konferencja Inżynierii Chemicznej i Procesowej, 2-6 wrzesień 2013, Kołobrzeg
2. Olejniczak K., Andrzejewska E., *Zastosowanie hot-melt extrusion w systemach dostarczania leków opartych na materiałach polimerowych*, IX Poznańska Konferencja Naukowa: Chemia- nowe wyzwania dla nauki i przemysłu, 5 grudzień 2014, Poznań
3. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szwak A., *Transdermalne systemy dostarczania leków na bazie polimeru i gliceryny*, XXI Konferencja Naukowa Modyfikacja Polimerów, Wrzesień 2015, Kudowa- Zdrój
4. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szwak A., *Systemy dostarczania leków oparte na matrycy polimerowej*, I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów (Bio Org 2015), 5 grudzień 2015, Poznań
5. Olejniczak K., Andrzejewska E., Szpikowska M., Świergiel O., Wasek J. , *Badania układu lek/Eudragit/plastyfikator dla wytwarzania systemów kontrolowanego dostarczania leków metodą „hot-melt extrusion”*, Materiały Polimerowe Pomerania Plast 2016, 7-10 czerwiec 2016, Międzyzdroje
6. Olejniczak K., Andrzejewska E. , *Badania systemów dostarczania leku opartych na matrycach polimerowych stosowanych w „ hot-melt extrusion”*, I Ogólnopolska Konferencja Innowacyjni Naukowcy, 30 maj 2016, Wrocław
7. Olejniczak K., Andrzejewska E., Nowicka A., Szwak A., *Reologiczne badania układów Eudragit/ Diklofenak w systemach dostarczania leku otrzymywanych metodą „ hot-melt extrusion”*, 59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego „ między nami jest chemia”, 19-23 wrzesień 2016, Poznań
8. Olejniczak K., Andrzejewska E., *Badania oddziaływań lek/ matryca polimerowa dla nowych systemów dostarczania niesteroidowych leków przeciwzapalnych metodą “hot-melt extrusion”*, III Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców, 5 Listopad 2016, Poznań

- Olejniczak K., Andrzejewska E., *Badania reologiczne w systemach dostarczania leków opartych na matrycach polimerowych*, Praktyczne Aspekty Inżynierii Chemicznej, 23 czerwiec 2017, Poznań
- Biedrzycka K., Rogala M., Andrzejewska E., *Technologia hot-melt extrusion- zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym*, Ogólnopolska Konferencja Naukowa dla Doktorantów, 10 marzec 2018, Łódź
- Biedrzycka K., Andrzejewska E., Podkova K., *Badania systemów dostarczania leków otrzymywanych metodą wytłaczania gorącego stopu: Ibuprofen w matrycy hydroksypropylometylocelulozy*, X Poznańska Konferencja Naukowa „Chemia- Nauka i Przemysł”, 30 listopad 2018, Poznań
- Biedrzycka K., Marcinkowska A., Małycha S. *Application Of Polymers Eudragit As Hot Melt Extrusion Carrier*, National Scientific Conference „4th Summer Scientific on-line”, 05.08.2023

IX. Prawa własności intelektualnej

- Barczewski M., Szostak M., Biedrzycka K., Matykiewicz D., *Sposób wytworzenia kompozytu na podstawie elastomerów polimocznikowych o zwiększonej wytrzymałości mechanicznej*, Numer PAT: 2031.
- X. Rozdział** Lewandowska A., Biedrzycka K., Marcinkowska A., *Właściwości termiczne systemów kontrolowanego uwalniania leków otrzymywanych metodą „hot melt extrusion”*, W: *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce, Nauki techniczne i inżynieryjne. Część I/ red. Jędrzej Nyckowiak, Jacek Leśny, Poznań, Polska: Młodzi Naukowcy, 2022, 23-31*

XII. Nagrody

- Nagroda w kategorii najbardziej innowacyjny produkt/technologia:
Olejniczak K., Andrzejewska E., Szpikowska M., Świergiel O., Wasek J., *Badania układu lek/Eudragit/plastyfikator dla wytwarzania systemów kontrolowanego dostarczania leków metodą „hot-melt extrusion”*, Materiały Polimerowe Pomerania Plast 2016, 7-10 czerwiec 2016, Międzyzdroje
- Nagroda za najlepszą prezentację w panelu Naturalni 2018:
Biedrzycka K., Andrzejewska E., Kozłowska M., Krzyżaniak A., Dola N., *Technologia hot-melt extrusion – zastosowanie układów matryca polimerowa/niesteroidowy lek przeciwpalny*, Ogólnopolska Konferencja Naukowa dla Doktorantów, 10 marzec 2018, Łódź

XIII. Doświadczenie w przemyśle farmaceutycznym

- Listopad 2014 – Luty 2017 – staż oraz współpraca z Laboratorium badawczo-rozwojowym PozLab Sp. z o.o. dział technologii farmaceutycznej: hot-melt extrusion w przemyśle farmaceutycznym
- Czerwiec 2015 – Październik 2015 – staż naukowy Wydział Drug Formulation & Delivery ETH Zurich praca w projekcie dotyczącym wdrażania leków techniką drukowania 3D
- Styczeń 2015 – Maj 2017 – wsparcie technologii w Nutridea Sp. z o.o.,
- Luty 2017 – do chwili obecnej – Specjalista Technolog w Applied Manufacturing Science Sp. z o.o.: wdrażanie nowych technologii w przemyśle farmaceutycznym