

Mgr Witold Brniak

„Wybrane aspekty wytwarzania i oceny jakości tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej”

Streszczenie

Założenia badawcze rozprawy doktorskiej obejmują ocenę przydatności złożonych substancji pomocniczych F-Melt[®], Ludiflash[®] i Pharmaburst[®] do wytwarzania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT) zawierających modelowe substancje lecznicze: ibuprofen, ketoprofen oraz prednizolon. Równorzędnym celem była ocena przydatności w pracach badawczo-rozwojowych skonstruowanego w Katedrze aparatu do badania czasu rozpadu tabletek ODT. W ramach prac badawczych sporządzono 97 serii tabletek różniących się wielkością, masą i siłą kompresji użytą podczas procesu tabletkowania, w tym 24 serie *placebo*, 66 serii z substancjami leczniczymi w formie krystalicznej oraz 7 serii z substancją leczniczą w formie mikrocząstek maskujących smak.

W oparciu o wyniki badań właściwości fizykochemicznych złożonych substancji pomocniczych oraz badań parametrów mechanicznych i czasu rozpadu tabletek ODT stwierdzono przydatność wszystkich badanych substancji do sporządzania formułacji ulegających rozpadowi w jamie ustnej metodą bezpośredniego tabletkowania. Analiza właściwości tabletek *placebo* z ww. substancjami pomocniczymi wykazała zależność parametrów mechanicznych, tj. twardości i ścieralności od siły kompresji użytej w procesie tabletkowania, a także brak znaczącego wpływu rodzaju substancji pomocniczej na ich wartości. Natomiast na podstawie wyników badań czasu rozpadu tabletek stwierdzono wpływ zarówno siły kompresji jak i rodzaju substancji pomocniczej na wartość tego parametru. Najkrótszymi czasami rozpadu charakteryzowały się tabletki z substancją Pharmaburst[®], zarówno w przypadku *placebo* jak i zawierających substancje lecznicze. Czasy rozpadu dla wszystkich formułacji z tą substancją mieściły się w zakresie od 16,6 s do 116,5 s. Dodatek substancji leczniczych do mas tabletkowych z obydwoma rodzajami substancji F-Melt[®] powodował znaczące zwiększenie wartości czasu rozpadu, w skrajnym przypadku nawet 26-krotne w stosunku do tabletek *placebo*.

Ocena konstrukcji aparatu BJKS-13 opracowanego w Katedrze wykazała 4 –krotnie większą precyzję niż w przypadku aparatu farmakopealnego oraz dużą powtarzalność pomiarów. Jego budowa odzwierciedlająca warunki rozpadu tabletki w jamie ustnej, tj. niewielka objętość medium oraz oddziaływanie na tabletkę sił imitujących ruch języka pozwoliła na analizę czasu rozpadu w warunkach zbliżonych do *in vivo*.

Zastosowanie metody obrazowania magnetyczno-rezonansowego jako uzupełnienie badań czasu rozpadu, umożliwiło analizę dynamiki procesu zwilżania tabletek i ocenę wpływu dodatku substancji leczniczej na ten parametr. Najmniejszy wpływ dodatku trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej do mas tabletkowych stwierdzono w przypadku tabletek zawierających substancję Pharmaburst®.

Wykazano przydatność Eudragitu® E100 do sporządzania metodą suszenia rozpyłowego mikrocząstek skutecznie maskujących gorzki smak prednizolonu i nie wpływających jednocześnie na profil uwalniania substancji leczniczej w środowisku 0,1 mol/L roztworu kwasu solnego. Tabletkowanie mikrocząstek spowodowało ich częściowe uszkodzenie mechaniczne, a przez to zwiększenie ilości uwolnionej substancji leczniczej i pogorszenie skuteczności maskowania smaku.

Na podstawie badań stabilności stwierdzono, że tabletki zawierające substancję Pharmaburst® nie zmieniają swoich właściwości przez okres 1 roku przechowywania w warunkach 25°C/60%RH, zarówno w blistrach PCV/ALU, jak i w słoikach szklanych. Czas rozpadu tabletek z Ludiflash® ulegał wydłużeniu, jednak nie przekraczał dopuszczalnej wartości 3 min. Właściwości wszystkich tabletek przechowywanych w warunkach o zwiększonej wilgotności w blistrach PCV/ALU uległy pogorszeniu już po 1 miesiącu przechowywania, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia badań w opakowaniach o zwiększonej barierowości.