



SEMINAR IZ VAJ FARMACEVTSKA TEHNOLOGIJA

Magistrski program Industrijska farmacija

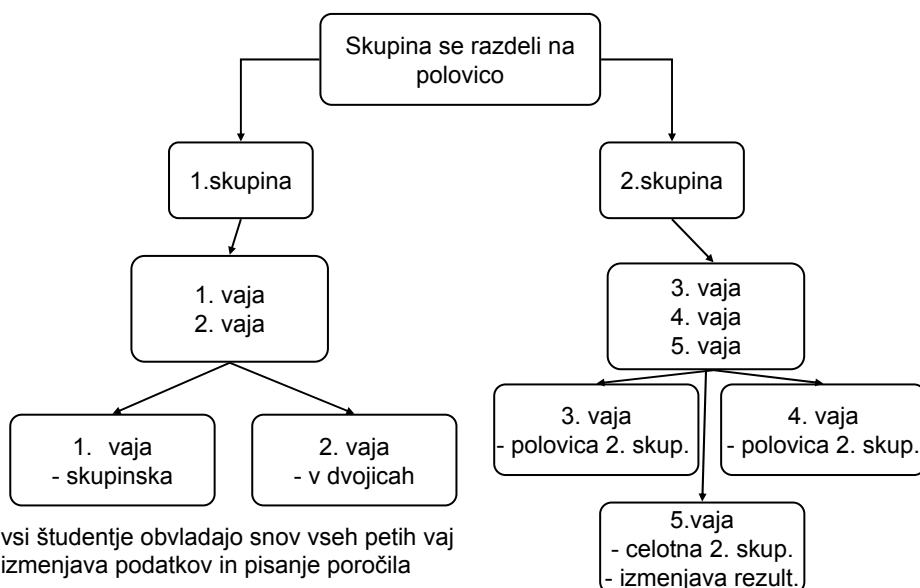
1.teden

asistenta:

dr. Rok Dreu, mag.farm.
Ilija Ilić, mag. farm.

GRANULIRANJE, TABLETIRANJE, KAPSULIRANJE

Režim dela:



KAPSULE (Capsulae, Capsules)

Kapsule so trdne farmacevtske oblike s trdnimi ali mehкими ovojnicami, različnih oblik ali prostornin, ki običajno vsebujejo en odmerek zdravilne učinkovine.

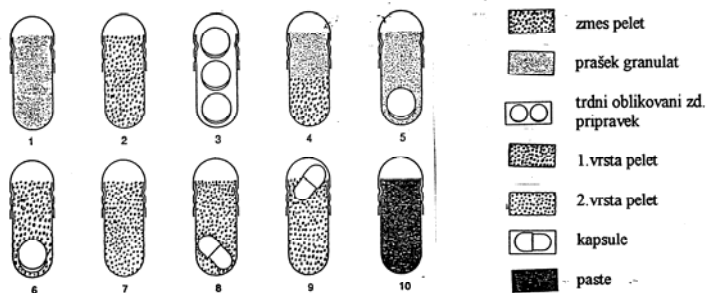
Vrste kapsul:

- Trde kapsule
- Mehke kapsule
- Gastrorezistentne kapsule
- Kapsule s prirejenim sproščanjem
- Škrobne kapsule

Sestava kapsul:

- Ovojnica
- Polnilna masa

Struktura vsebine kapsul:



1. VAJA: POLNLENJE IN PREIZKUŠANJE TRDNIH ŽELATINSKIH KAPSUL

Receptura

<i>Paracetamol</i>	<i>0,3 g</i>
<i>Laktoza</i>	<i>kolikor je potrebno</i>
<i>Drsilo</i>	<i>kolikor je potrebno</i>
<i>Izdelaj homogeno zmes</i>	
<i>Napolni in zapri 30 kapsul velikosti</i>	

Kot pomožno snov (constituens) uporabimo zmes polnila in drsila, ki bo dodan v 2% konc.

Izbor optimalne zmesi pomožnih snovi:

Polnilo: laktoza

Drsila: Aerosil
Smukec
Magnezijev stearat

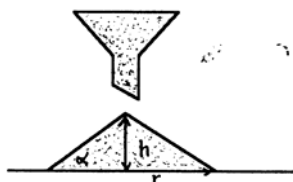
Pripravi homogeno zmes polnila in drsila v 2 % koncentraciji po pravilu o rastočih masah. Mešamo v pateni s pomočjo pestila. Izdelamo po 10 g vsake zmesi.

Določanje pretočnih lastnosti zmesi:

- Določi pretočne čase zmesi (3x): *Ph.Eur.6thEd., 2.9.16. Flowability*

Določanje pretočnih lastnosti zmesi:

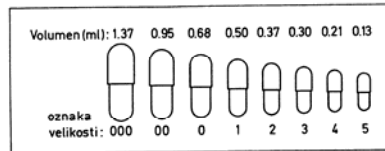
- Določi nasipne kote zmesi (3x):



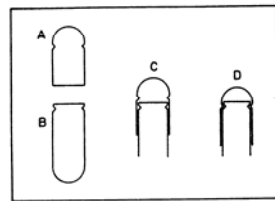
$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r}$$

Čim nižji je stožec, tem manjši je nasipni kot, boljše so pretočne lastnosti. Priporočljivo je, da je nasipni kot manjši od 45°.

Polnjenje kapsul



Slika 4.3 - Mednarodne velikosti trdih želatinskih kapsul



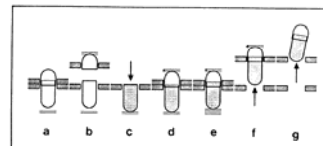
Slika 4.4 - Enostavni zaporni Snap - Fit[®] princip (a - zgornji, b - spodnji del kapsule, c - napol zaprta kapsula, d - zaprta kapsula)

Določite potreben volumen polnilne mase za polnjenje trdnih želatinskih kapsul velikosti 0.

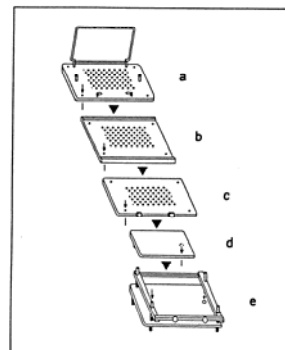
Pri odmerjanju polnila za kapsule si pomagaj z merilnim valjem.

Polnjenje kapsul

Aponorm sestavlja več delov (a,b,c,d), ki jih vstavimo v osnovni okvir (e). Kapsule najprej vstavimo v plošči b in c, jih s posebnimi vijaki privijemo (fiksiramo), namestimo zgornji del (a), ki ob ponovnem dvigu odstrani (dvigne) zgornje dele kapsul. Spodnje dele kapsul napolnimo, spustimo zgornji del (a) in tako kapsule zapremo.



Slika 4.5 - Zaporedje polnjenja želatinskih kapsul
a - vstavitve zaprte kapsule, b - odprtje, c - polnjenje, d - postavitev zgornjega dela, e - zaprtje, f,g - dvig



Slika 4.6 - Aponorm polnilnik za trde kapsule

Preizkušanje – enakomernosti mase napolnjenih kapsul

2.9.5. *Uniformity of mass of single dose preparations, Ph.Eur. 6thEd.*

- tehtaj polno kapsulo, ter izpraznjeno kapsulo,
- maso vsebine določi iz razlike mas polne in prazne kapsule

Tablete (definicija FS 2.0)

- Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo enkratni odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin.
- Izdelava: enovito prostornino delcev stisnemo v tableto.
- Peroralna uporaba: nekatere zaužijemo cele, druge prej prežvečimo, raztopimo ali dispergiramo v vodi, nekatere pa zadržimo v ustih toliko časa, da se zdravilna učinkovina sprosti.
- Sestava: iz ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi ali brez njih, (npr. za redčenje, vezanje, razpadanje, drsenje, mazanje); iz snovi, ki spreminjajo obnašanje pripravka v prebavnem traktu; iz dovoljenih barvil ter korigensov za vonj in okus.
- Oblika: običajno so pravilni, okrogli, trdni valji, katerih spodnja in zgornja površina je ravna ali izbočena, robova sta lahko prirezana; črte ali razdelilne zareze, simbol ali druge oznake.

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo

- **neobložene tablete,**
- obložene tablete,
- šumeče tablete,
- tablete za peroralne raztopine,
- tablete za peroralne suspenzije,
- orodisperzibilne tablete,
- gastrorezistentne tablete,
- tablete s prirejenim sproščanjem,
- tablete za uporabo v ustih,
- peroralni liofilizati.

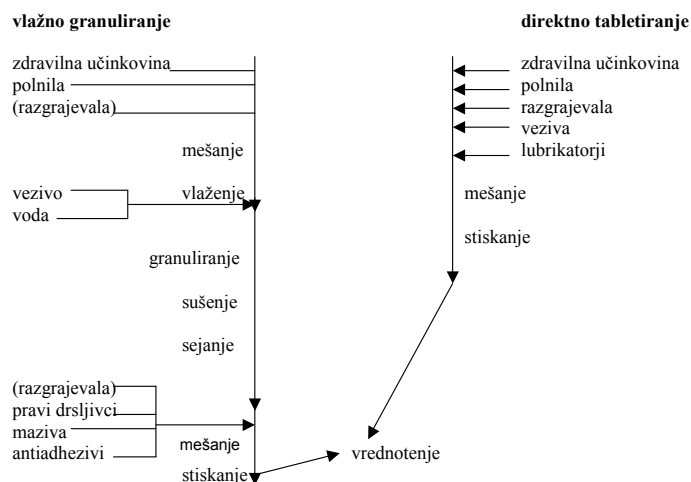
Preizkusi

- Krušljivost neobloženih tablet (2.9.7),
- Trdnost tablet (2.9.8),
- Enakomernost odmernih enot (2.9.40),
- Enakomernost vsebnosti enoodmernih farmacevtskih oblik (2.9.6),
- Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik (2.9.5),
- Razpadnost tablet (2.9.1)
- Raztapljanje. (2.9.3).

Neobložene tablete (Uncoated tablets)

- enoplastne, izdelane z enkratnim stiskanjem delcev, ali večplastne, izdelane z zaporednim stiskanjem delcev različne sestave v koncentrične ali paralelne plasti,
- pomožne snovi, ki jih uporabljamo pri izdelavi, niso izrecno namenjene spreminjanju sproščanja zdravilne učinkovine v prebavnih sokovih,
- ustrezajo splošni definiciji za tablete,
- na njih ni sledov obloge,
- Preizkusi
 - Razpadnost. (2.9.1)
predpisan čas je 15 minut, medij je voda.

Tehnološki postopki pri izdelavi tablet



Pomožne snovi za tabletiranje

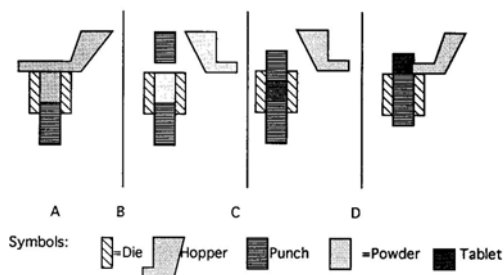
- **Polnila** (za dopolnitev majhnih količin zd.učinkovine):
 - škrobi, laktoza, saharoza, mikrokristalna celuloza, celulozni etri, glukoza, natrijev klorid, PVP, alginati, kalcijev hidrogenfosfat
- **Veziva** (za vezanje praškov v granulati ali v tableti):
 - koloidne raztopine PVP, želatine, Na-alginata, celulozних etrov;
 - suha veziva: PVP, mikrokristalna celuloza, CMC
- **Razgrajevala** (omogočajo razpad tablet):
 - z nabrekanjem: škrobi, alginska kislina, derivati celuloze;
 - z razvijanjem plinov: citronska kislina, vinska kislina, Na hidrogen karbonat, Ca karbonat

Pomožne snovi za tabletiranje

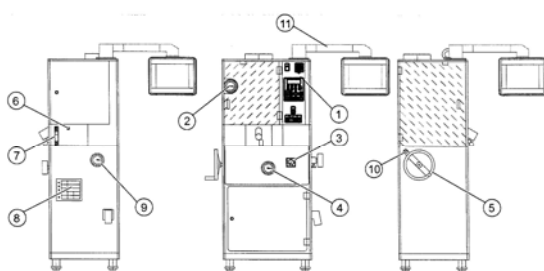
- **Sredstva za drsenje – drsila - lubrikatorji**
 - prava drsila (za izboljšanje pretočnih lastnosti mase):
 - smuhec, Mg-, Al-,Ca - stearat, stearinska kislina, Aerosil 200
 - maziva (za zmanjšanje trenja med granulatom in steno tabletirke):
 - stearinska kislina, silikoniziran smuhec, Mg-, Al-,Ca - stearat
 - antiadhezivi (za preprečevanje lepljenja na pečate):
 - stearinska kislina, silikoniziran smuhec, Mg-, Al-,Ca - stearat
- **Pomožne snovi s posebno vlogo**:
 - vlažila, pospeševala absorpcije, obloge za filmske tablete

Delovanje tabletirke na ekscenter

- tabletna masa se iz polnilnega lijaka vsuje preko čolnička v matrično vdolbino
- spodnji pečat miruje v izhodiščnem položaju, zgornji se premika in stiska tabletno maso (spusti se do določene najnižje lege)
- ko stisne tableto, se prične pomikati navzgor, prav tako spodnji, ki zato tableto dvigne v ravnino z matrično ploščo
- čolniček se primakne, odrine tableto in ponovno napolni matrično vdolbino



Tabletirka na udarec Kilian SP300 (IMA)



- shema tabletirke Kilian SP300

- kontrolna plošča
- kolo za nastavev maksimalnega odmika zgornjega pečata (sila stiskanja)
- prikazovalnik nastavitve hidravličnega tlaka olja
- kolo za nastavev odmika spodnjega pečata (masa tablete)
- kolo za ročno stiskanje tablet
- mesto dolivanja olja
- indikator nivoja olja
- dovodni nastavki za lubrikacijo tabletirke z razporedom pogostnosti
- kolo za nastavev hitrosti tabletiranja
- sistem za zaklep ročnega načina tabletiranja
- sklop za prikaz in zajemanje meritev sil in odmikov

- hidravlična podstat
- gravitacijsko ali prisilno polnjenje
- nastavev odmika za zgornji in spodnji pečat v desetinkah mm *(razlika med zgornjim in spodnjim pečatom mora biti vedno večja od 1 mm!)
- meritev sile na zgornjem in spodnjem pečatu, sile izmeta, sile posnemanja tablete
- možno predstiskanje tabletne mase

Razlike v delovanju tabletirke na ekscenter (1) in rotirke (2)

- **način dela:**

(1): matrična plošča miruje, polnilni čolniček se giblje naprej in nazaj po matrični plošči (posledica - razslojevanje granulata), stiska le zgornji pečat (zg. ploskev tablet je trša kot spodnja)

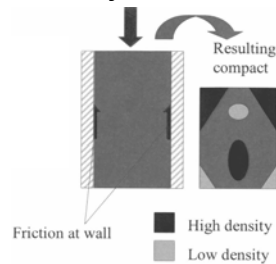
(2): giblje se matrica, čolniček miruje. Pri stiskanju sta udeležena oba pečata.

- **zmogljivost:**

(1): ena tableta pri enem udarcu,

(2): toliko tablet pri enem obratu, kolikor je pečatov.

- **cena.**



Direktno tabletiranje

- stiskanje praškastih učinkovin in pomožnih snovi brez posebne predhodne obdelave.

- **Prednosti:**

- kratek čas izdelave (enostavnejši proces),
- nizka cena,
- majhna vsebnost vlage,
- visoka stabilnost učinkovin v takih tabletah.

- **Slabosti:**

- visok delež suhih veziv,
- možna relativno nižja vsebnost učinkovin,
- prenos tehnologije tabletiranja preko granuliranja na direktno tabletiranje ni preprost,
- za direktno stiskanje so primerne le določene učinkovine in pomožne snovi.

Snovi primerne za direktno tabletiranje

- **dobre pretočne lastnosti** (pretočni čas, nasipni kot, Carrov indeks, Hausenrjevo razmerje),
- **dobra stisljivost,**
- ostale (fiziološka sprejemljivost, inertnost, kompatibilnost...)
- Pomožne substance, ki se uporabljajo pri direktnem stiskanju, so:
 - ogljikovi hidrati: laktoza, dekstroza, sukroza, sorbitol, škrob, manitol,
 - celulozni derivati: mikrokristalna celuloza, pulverizirana celuloza,
 - anorganske substance: dikalcije fosfat, trikalcijev fosfat, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat,
 - “posebne” (co-processed) snovi: celuloza plus laktoza, celuloza plus kalcijev sulfat.

2. VAJA: IZDELAVA TABLET Z DIREKTNIM STISKANJEM

TABLETE S PARACETAMOLOM

<i>Paracetamol</i>	<i>32,5 g</i>
<i>Avicel PH 101</i>	<i>10,5 g</i>
<i>Starch 1500</i>	<i>5,2 g</i>
<i>Stearinska kislina</i>	<i>1,5 g</i>
<i>Aerosil 200</i>	<i>0,3 g</i>

Postopek izdelave:

Paracetamol presejemo skozi sito 180 µm. K zmesi uprašene stearinske kisline in Aerosil-a dodamo paracetamol po pravilu rastočih mas in mešamo najmanj 5 minut v pateni. Nato dodamo še Avicel in modificiran škrob ter mešamo še 10 minut.

Masi za tabletiranje določimo pretočne lastnosti (Ph.Eur. 6th Ed., 2.9.16. flowability).

Stisnemo tablete s tabletirko na udarec.

Vloga in lastnosti posameznih sestavin

- **Starch 1500** (škrob za direktno tabletiranje)
 - je fizikalno modificiran škrob, ki ima dobre pretočne lastnosti in dobro stisljivost,
 - pripravljen s fizikalnim modificiranjem koruznega škroba, ne vključuje nobenih kemičnih dodatkov ter se razlikuje od običajnega koruznega škroba po vodotopnosti in velikosti delcev,
 - zanj ustreza specifikacija za Pregelatinized starch, NF.
- **Avicel** = Mikrokristalna celuloza
 - pridobivajo iz surove celuloze s segrevanjem z mineralnimi kislinami in z dodatnim mehanskim mletjem celuloznih agregatov (omejena hidroliza, polimerizacijska stopnja se zmanjša na 200-300, porast kristalnosti, ki se nanaša na porast urejenosti strukture ,
 - dobro plastično preoblikovanje.
- **Aerosil 200** = SiO₂
 - pridobivajo s plamensko hidrolizo SiCl₄ - nastanejo nanodelci 7 do 16 nm, z izrazito veliko površino 200m²/g.
- **Paracetamol** = zdravilna učinkovina.

GRANULES Ph.Eur.6th Ed. Zrnca (Granulata) FS

- Zrnca so farmacevtske oblike, sestavljena iz trdnih suhih agregatov prašnih delcev, ki so dovolj odporni za rokovanje z njimi.
- so namenjena peroralni uporabi.
- Nekatero pogoltnemo v nespremenjeni obliki, druge prežvečimo ali jih pred uporabo raztopimo ali dispergiramo v vodi ali drugi primerni tekočini.
- vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin z dodatkom pomožnih snovi ali brez njih
- enoodmerne ali večodmerne oblike (odmernik)

Razlikujemo več vrst zrnca:

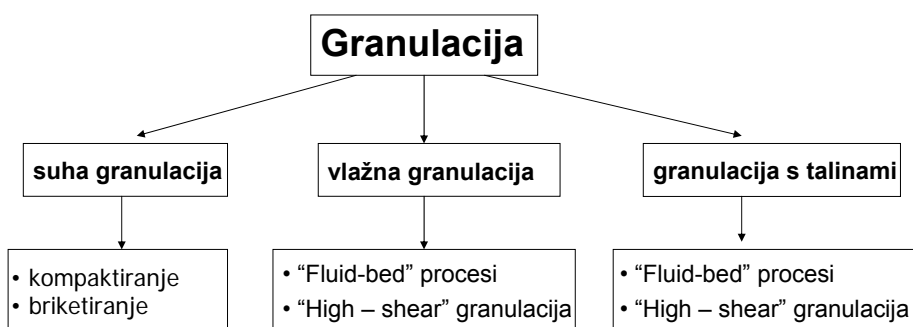
- šumeča zrnca,
- obložena zrnca,
- gastrorezistentna zrnca,
- zrnca s prirejenim sproščanjem.

Preskusi:

- Enakomernost odmernih enot. (2.9.40)
- Enakomernost vsebnosti (2.9.6).
- Enakomernost mase enoodmernih farmacevtskih oblik (2.9.5)
- Enakomernost mase odmerkov iz večodmernih vsebnikov (2.9.27)

Zakaj granuliramo?

- z namenom spremembe velikosti in porazdelitve velikosti delcev,
- z namenom izboljšanja pretočnosti praškastega materiala (polnjenje kapsul, tabletiranje),
- z namenom zmanjšanja prašenja (problem potentnih učinkovin),
- z namenom izboljšanja enakomernosti vsebnosti (preprečevanje segregacije),
- z namenom izboljšanja močljivosti in vpliva na hitrost raztapljanja,
- z namenom izboljšanja stisljivosti tabletne zmesi,
- z namenom izboljšanja stabilnosti učinkovine z ekscipienti in zmanjšanjem površine,
- olajšamo jemanje zdravila.

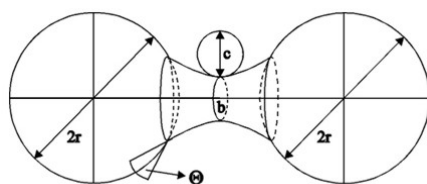


Granulacija je proces povečevanja velikosti, pri čemer se manjši delci združujejo v večje, permanentne agregate, znotraj katerih pa lahko še vedno identificiramo osnovne delce.

Zrnca so v mnogih primerih vmesni produkt pri izdelavi tablet in kapsul, lahko pa so tudi v obliki samostojne nedeljene farmacevtske oblike.

Vlažna granulacija

- jo izvedemo z uporabo tekočine, ki je tekoča pri sobni temperaturi in ki jo vsaj delno odstranimo med sušenjem,
- primarni vezavni mehanizmi v suhih zrnih so mostički iz rekristaliziranega materiala (skorjasti granulat) ali visokoviskozna veziva (granulat); prav tako so pomembne molekularne sile,
- vzpostavitev tekočinskih mostičkov med trdnimi delci je ključnega pomena za nastanek zrn med mokro granulacijo.



- model tekočinskega mostička

$$F_T = 2 \cdot \pi b \gamma_L$$

$$F_S = \pi b^2 \gamma_L \left(\frac{1}{c} + \frac{1}{b} \right)$$

$$F_p = F_T + F_S$$

- moč tekočinskega mostička

3. VAJA: IZDELAVA ZRNC Z RAZGRAJEVANJEM IN DOLOČANJE VLAGE V ZRNCIH PO RAZLIČNIH ČASIH SUŠENJA

GRANULATUM SIMPLEX
Navadni (enostavni) granulat

Laktoza	300,0 g
Koruzni škrob	700,0 g
Bela želatina	12,0 g
Prečiščena voda	288,0 g

Postopek izdelave:

Laktozo in koruzni škrob pomešamo v homogeno zmes in ji določimo pretočne lastnosti (Ph.Eur.6th Ed., 2.9.16. Flowability). Nato praškasto zmes enakomerno navlažimo s koloidno raztopino želatine, ki jo pripravimo tako, da pustimo želatino nabrekati v predpisani količini prečiščene vode približno eno uro. Pred uporabo jo koloidno raztopimo s segrevanjem na vodni kopeli. Navlaženo praškasto zmes potisnemo skozi granulator. Vlažna zrnca sušimo v sušilniku pri 70°C.

Določanje vlage v zrnih, narejenih z razgrajevanjem

- Avtomatski analizator vlage B-302 (Büchi);



- IR – segrevanje v intervalu od 30 °C do 230°C v korakih po 1 °C
- Z napravo določamo **vsebnost vlage** (vode in drugih snovi, ki izhlapevajo pri povišani temperaturi) v praškastih in tekočih vzorcih na osnovi termogravimetrije.

Postopek:

- Določali bomo vlago v granulatu:
 - takoj po izdelavi,
 - po 15 minutah sušenja v sušilniku pri 70°C,
 - po 30 minutah sušenja v sušilniku pri 70°C.
- 5 g granulata natehtamo direktno na analizator in granulato razporedimo po pladnju za vzorec enakomerno in v tankem sloju,
- požene program sušenja (segrevamo do 80 °C), ki se izvaja toliko časa, dokler ne dosežemo konstantne mase,
- Spremljamo spremembo mase s časom sušenja,
- **Narišete graf odvisnosti vsebnosti vlage (v % glede na 5 g vzorca) od časa sušenja.**

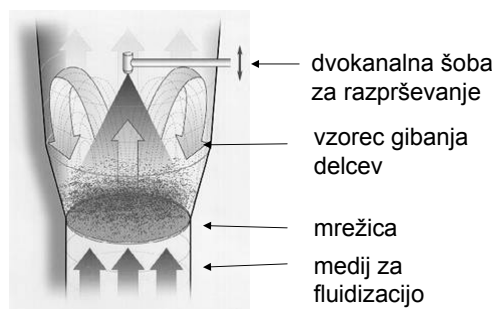
4. VAJA: IZDELAVA ZRNC Z DOGRAJEVANJEM

Laktoza	135,0 g
Koruzni škrob	135,0 g
Mikrokristalna celuloza	30,0 g
8 % raztopina PVP F90	300,0 g

Postopek izdelave:

Praškaste komponente homogeno pomešamo in prenesemo v "top-spray" komoro, kjer nanje razpršujemo 8 % koloidno raztopino PVP F90 do nastanka zrn.

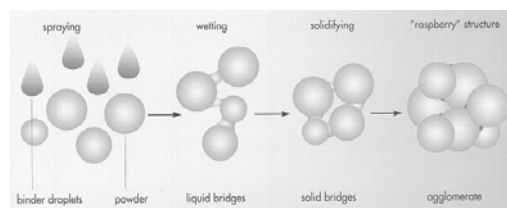
Tehnološki postopek in procesna oprema



- shema "Top spray" komore

Faze postopka:

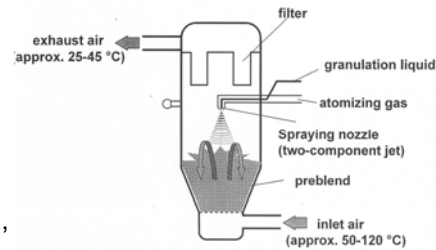
- temperiranje,
- granuliranje (razprševanje),
- sušenje.



FBD granulacija – procesne spremenljivke

Pomembne procesne spremenljivke:

- temperatura in
- pretok zraka za fluidizacijo,
- vlažnost vstopnega zraka,
- hitrost dodajanja tekočine (razprševanje),
- tlak razprševanja,
- temperatura produkta in vsebnost vode,
- temperatura in vlažnost izstopnega zraka,
- višina (pozicija) šobe.



Prednosti FBD granulacije :

- celoten postopek granulacije znotraj ene opreme,
- relativno nizka vsebnost vlage v mokrih zrnih,
- dovoljuje pristop kontinuiranega procesa granulacije.

Pomanjklivosti FBD granulacije :

- problem je lahko vsebnost učinkvine kot funkcija velikosti zrn,
- nizka nasipna gostota izdelanih zrn,
- možna segregacija na podlagi razlik v gostoti in velikosti delcev vhodnih snovi.

5. VAJA: VREDNOTENJE IN PRIMERJAVA ZRNC, IZDELANIH PO DVEH RAZLIČNIH POSTOPKIH

Primerjamo zrnca izdelana z razgrajevanjem (3. vaja)
in zrnca izdelana z dograjevanjem (4. vaja).

Postopek:

1. Izvedemo sejnalno analizo in primerjamo velikost zrn. Rezultate prikažemo v obliki histograma. (Sejalni test, 2.9.12. Sieve test; FS)
2. Primerjamo obe tehnologiji izdelave na osnovi uporabnih izkoristkov.
3. Primerjava pretočnih lastnosti zrn (Ph. Eur. 6th Ed., 2.9.16. Flowability).
4. Frakciji zrn med 180 in 1000 μm dodamo še 1 % Mg-stearata in 1 % smukca glede na maso zrn. **Stisnemo tablete.**