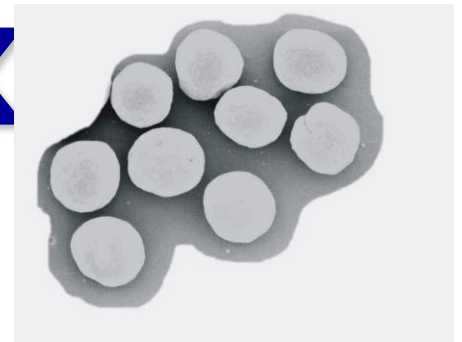


Granulátumok

Pelletek



Prof. emer. Dr. Hódi Klára

Granulátum

- szilárd koherens rendszer -

Ph. Hg. VIII.

A granulátumok megfelelő szilárdságú, porszemcsék szilárd, száraz aggregátumaiból álló, orális gyógyszerkészítmények. Megkülönböztetünk lenyelésre vagy elrágásra szánt, továbbá bevétel előtt vízben vagy egyéb, alkalmas oldószerben oldódó vagy diszpergálható granulátumok.

Lehet: egyadagos vagy többadagos készítmény.

Granulátumok csoportosítása (PhHg VIII)

- **Bevont granulátumok** (íz- szagfedés, ha. védelem)
- **Gyomornedvnek ellenálló granulátumok** (Hatóanyag v. gyomorvédelem)
- **Módosított hatóanyagleadású granulátumok** (hatóanyagleadás sebességét, helyét v. időtartamát szabályozzák)
- **Pezsgő granulátumok** (könnyebb bevehetőség, elősegíti az abszorpciót) (sparkling, effervescens)
- **Instant granulátumok** (hidrofil bevonat oldódási idő nagyon rövid)

A granulátum, mint önálló gyógyszerforma a Ph. Hg. VIII-ban

Hatóanyag(ok) + segédanyag(ok) + színezék +
ízjavító

Egyadagos v. többadagos készítmény

Tasak v. adagoló kanál

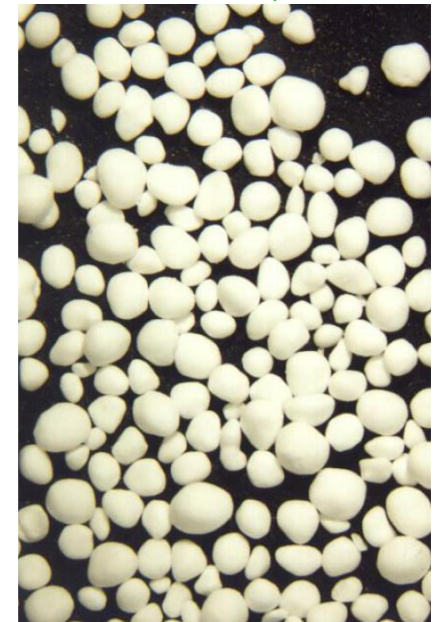
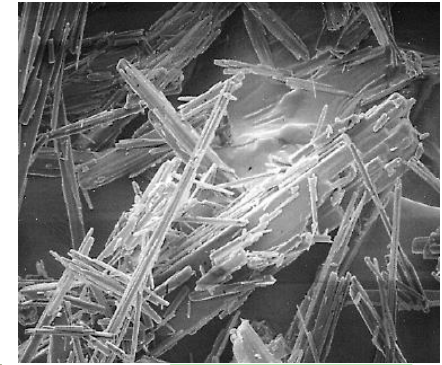
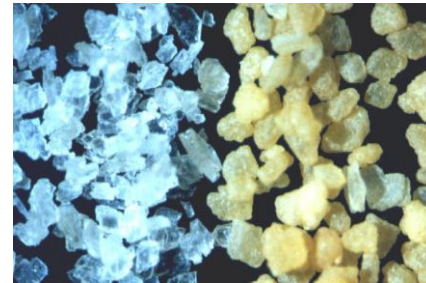
Csomagolás, tárolás

Granulátumok mint intermedier termékek



A granulálás célja

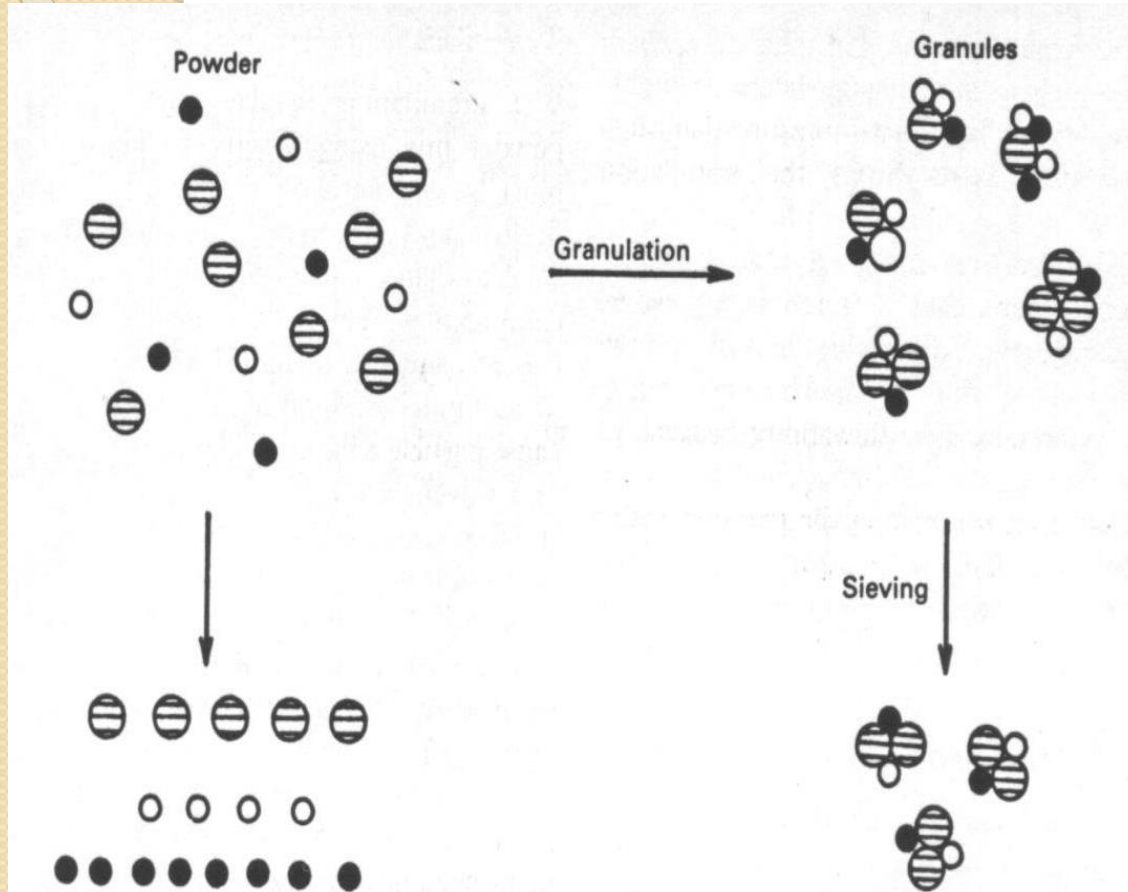
- Az adhézió csökkentése
- Könnyebb bevehetőség
- Íz- és szagfedés
- Jobb folyási sajátság
- Jobb térkitöltés
- Kisebb specifikus felület
- Kisebb elektrosztatikus feltöltődés
- Speciális bevonat előállítása
(intestinosolvens, nyújtott hatást biztosító)



Granulálás-integráló művelet

hatóanyag

segédanyag



keverés (homogenizálás)

aggregálás (gyúrás)

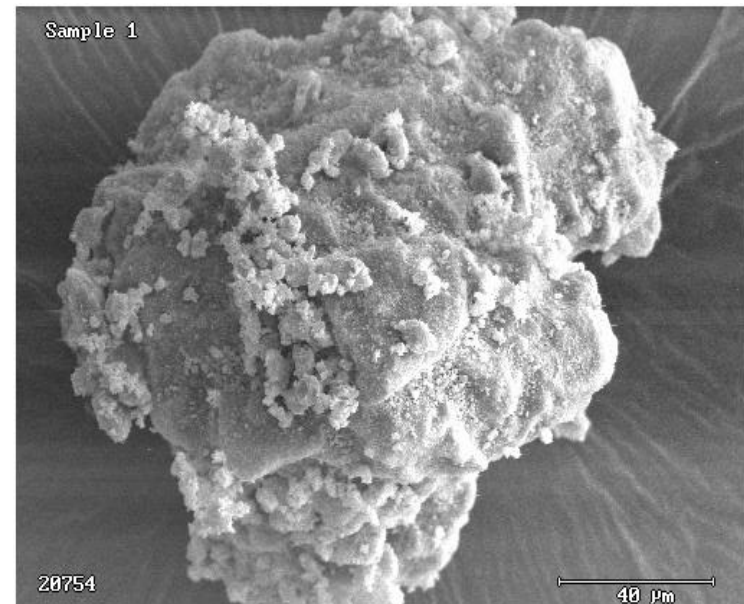
diszpergálás (szemcsésítés)

csomagolás

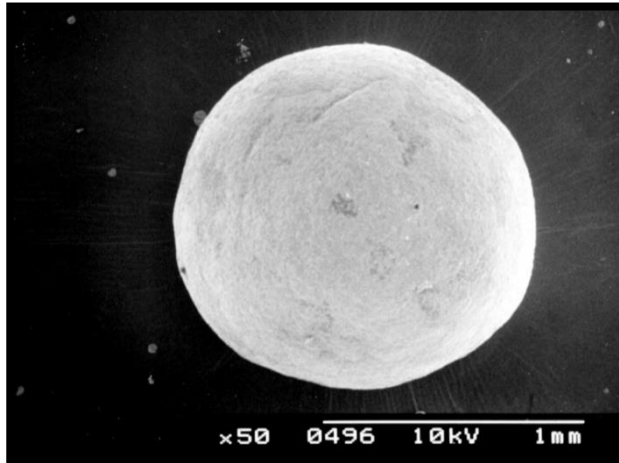
Granulátum: aszimmetrikus aggregátum



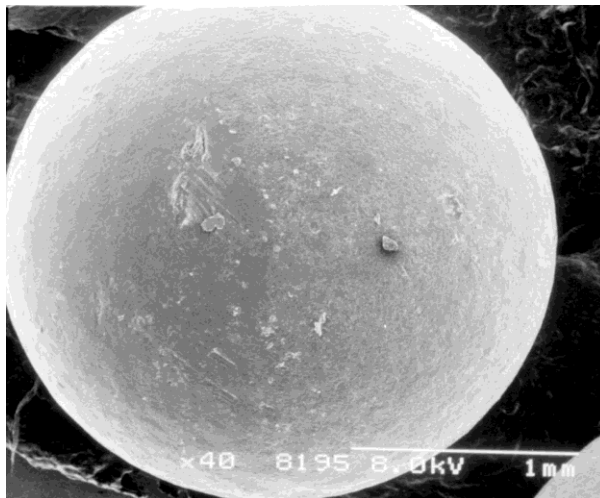
- forma: cylinder, közel szférikus
- méret: 0.8-2.0 mm
- felület: egyenetlen
- textúra: többé, kevésbé porózus
- előállítás: hagyományos és modern módszerekkel



Pellet: szimmetrikus aggregátum



- forma: kerek
- méret: 0.5-1.0 mm (2 mm)
- felület: sima, egyenletes
- textúra: kevésbé porózus
- előállítás: modern módszerekkel

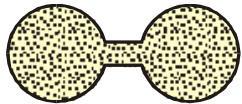


A pelletkészítés előnyei

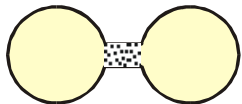
- **Igen jó folyási sajátság**
- **Jól szabályozható szemcseméret**
- **Szabályozható hatóanyagfelszabadulás (bevonás)**
- **Kapszula, tablettá, szuszpenzió előállítása**

Fontosabb kötésmódok a granulálás során

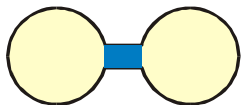
- anyagi jellegű kötődések -



- Szilárd híd más anyag nélkül



- Szilárd híd más anyaggal



- Folyadékhíd



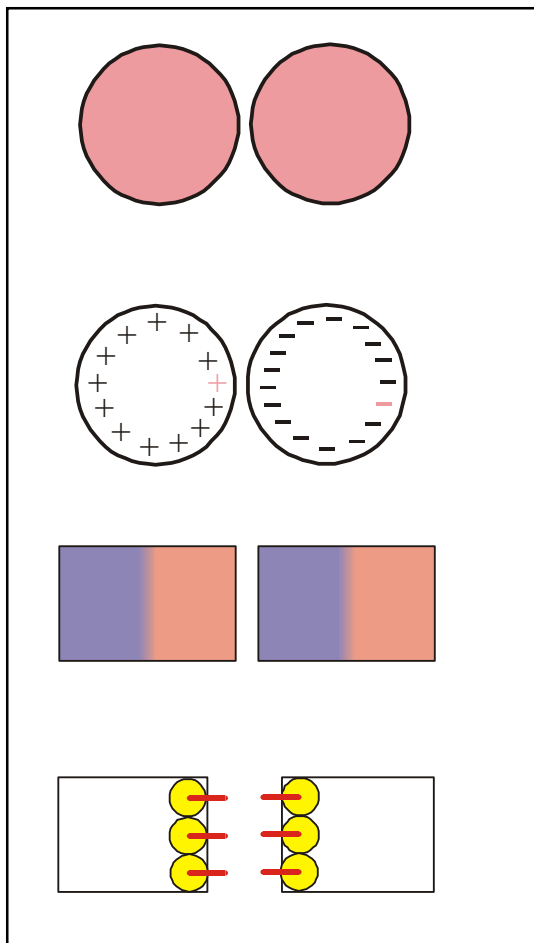
- Adszorpciós réteg



- Formazáró kötődés

Fontosabb kötősmódok a granulálás során

- nem anyagi jellegű kötődések -



- **van der Waals erők**

(távolság két szemcse vagy felület között
kisebb, mint 100 nm)

- **Elektrosztatikus erők**

- **Mágneses erők**

- **Szabad
vegyértékkötések**

A granulálás módszerei



Nedves granulálás

-oldószerrel

(kéreggranulátum)

-kötőanyaggal

(ragasztott granulátum)



Száraz granulálás

-segédanyaggal

-segédanyag nélkül



Olvadékgranulálás

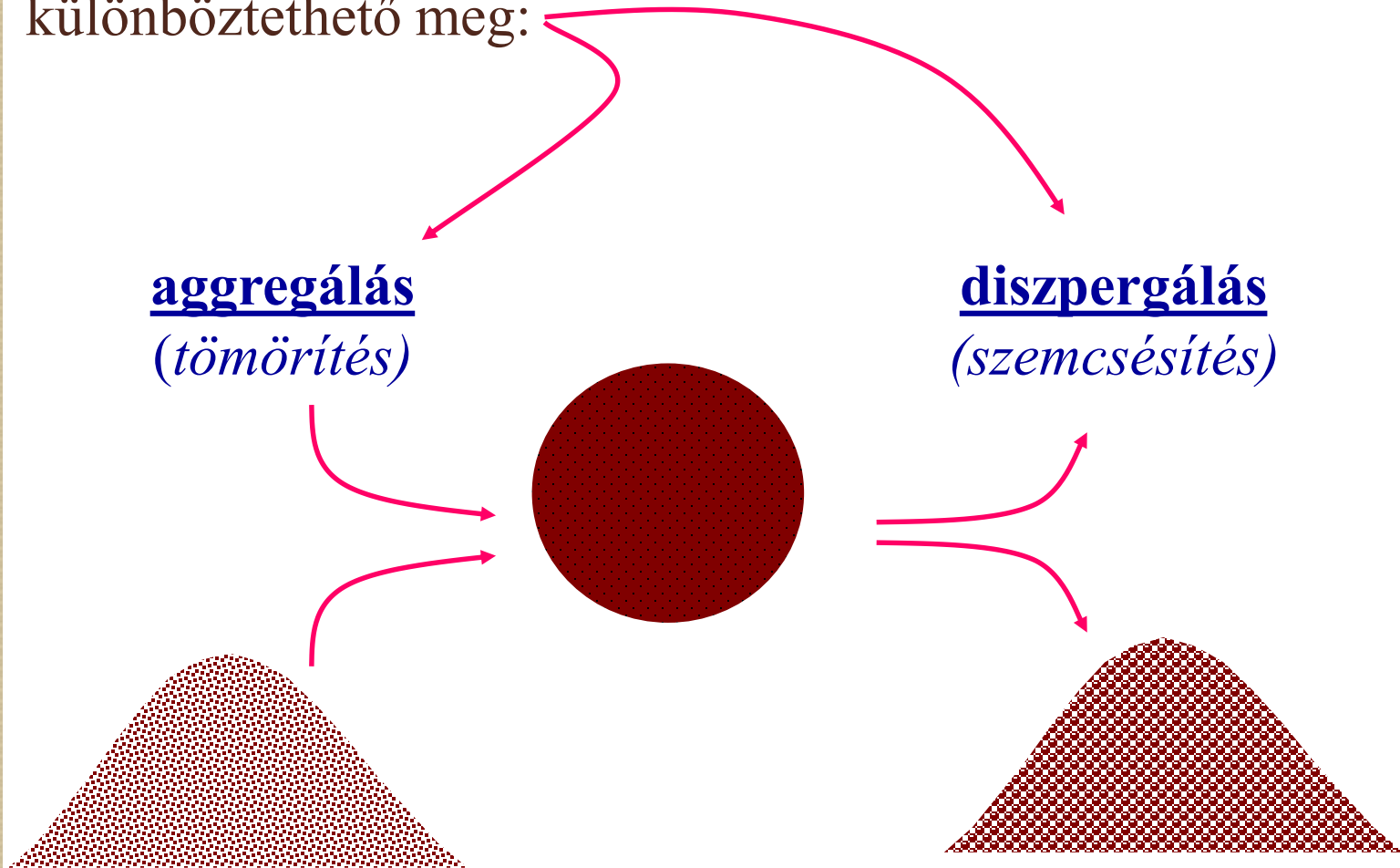
(olvadékkonfekcionálás)

-segédanyaggal

-segédanyag nélkül

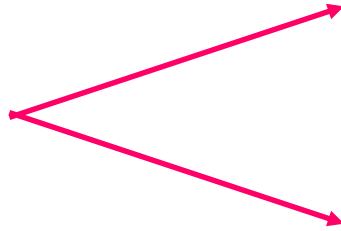
Granulátumok előállítása

A granulátumok előállításakor két részművelet különböztethető meg:



Aggregálás

Nedves granulálás



Kötőanyag granulálás
(ragasztott granulátum)

Oldószeres granulálás
(kéreg granulátum)

Extrudálás-szferonizálás



Pellet

Száraz granulálás



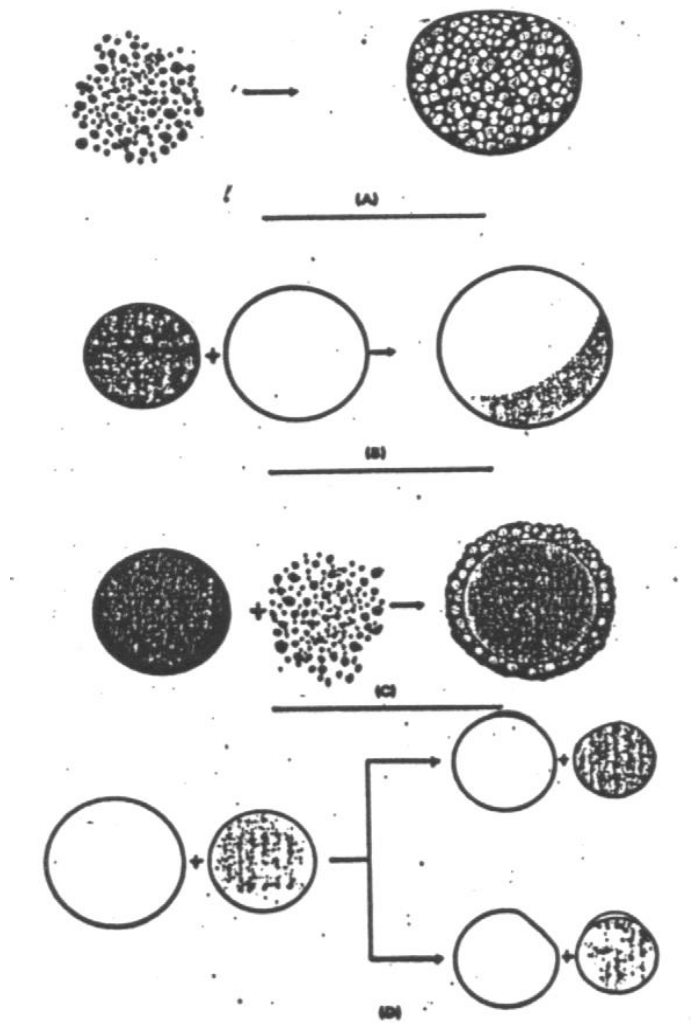
Brikettezés,
kompaktálás

Olvasztásos granulálás



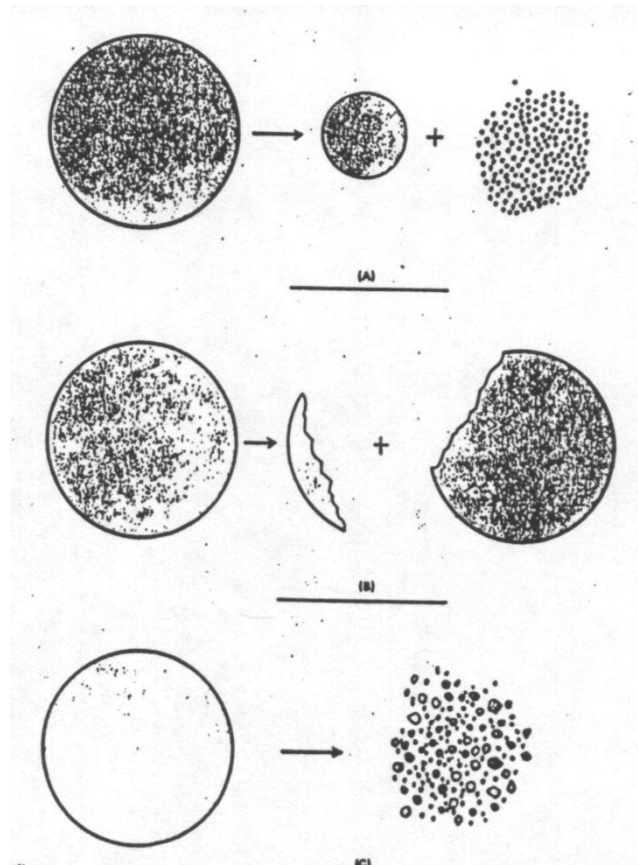
Szinter granulátum

A szemcsenövekedés mechanizmusa



- **(A) magképződés**
(*nukleation*)
- **(B) összenövés**
(*coalescence*)
- **(C) rétegződés**
(*layering*)
- **(D) kopás**
(*abrasion transfer*)

Szemcseméret redukciójának mechanizmusa



- **(A) lemorzsolódás**
(*attrition*)
- **(B) töredezés**
(*breakage*)
- **(C) zúzódás**
(*shatter*)

Diszpergálás

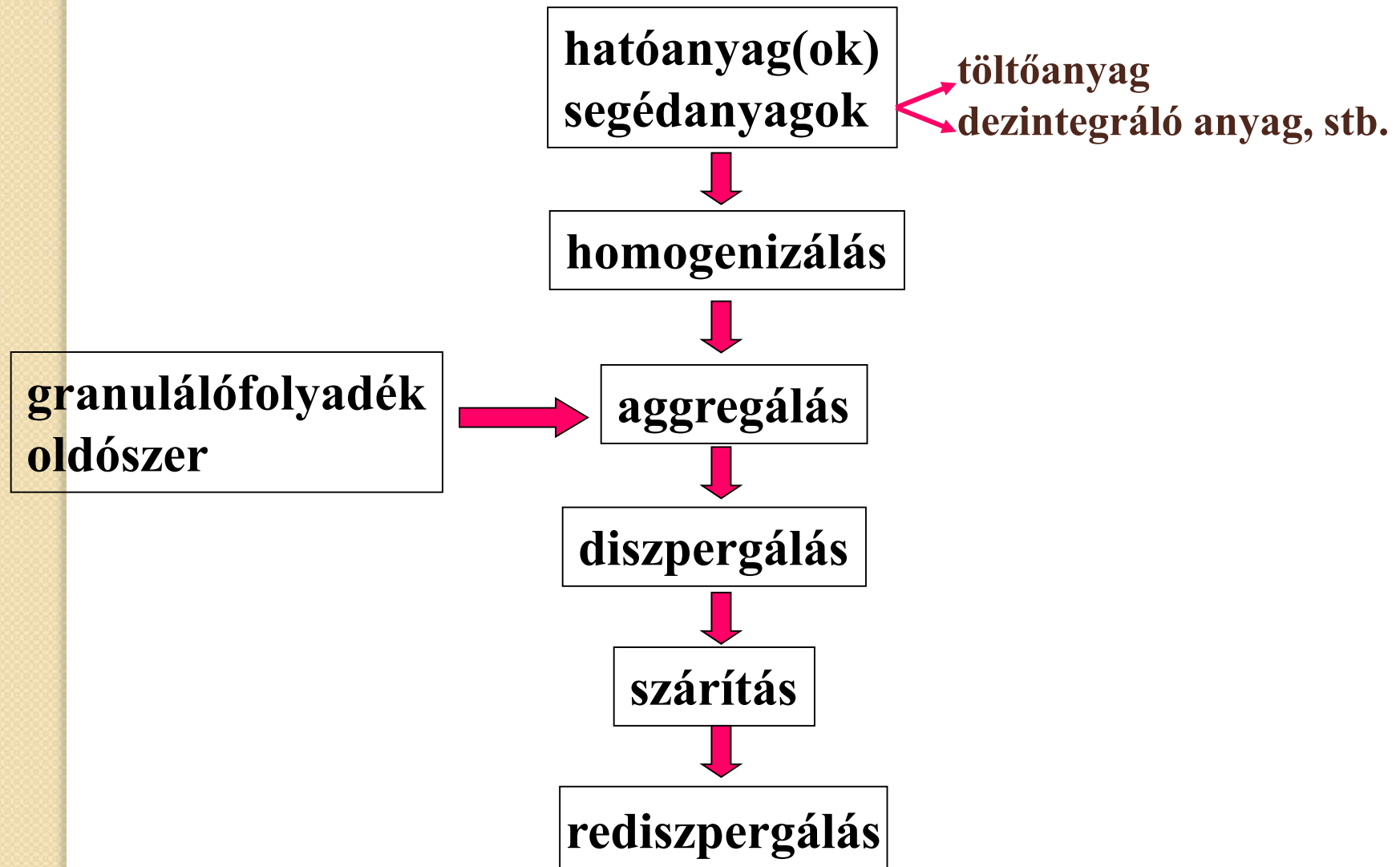
A diszpergálás az aggregált anyag szemcsésítése.

Az így kapott termék diszperzításhatékossága NEM éri el a por illetve a porkeverék kiindulási értékét.

A diszpergálás történhet pl.:

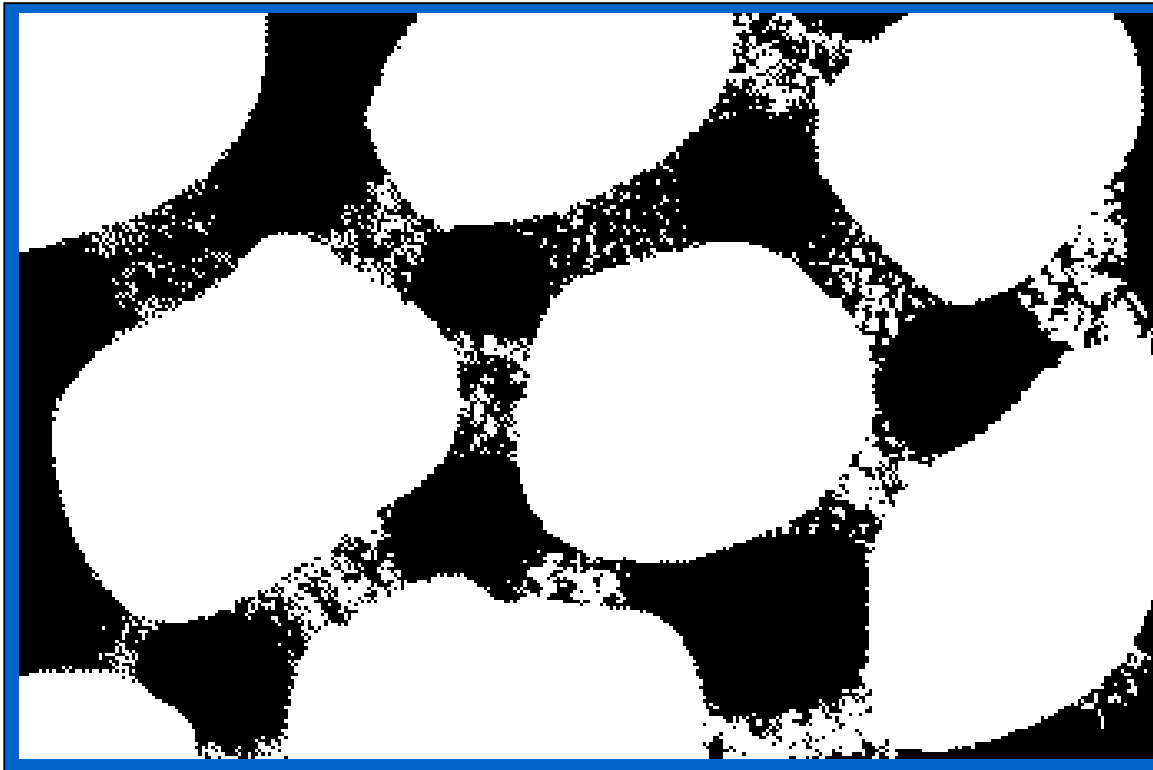
- ▶ szitán való átpréseléssel
- ▶ tárcsás granulátor alkalmazásával
- ▶ oszcilláló granulátor alkalmazásával

Nedves granulálás



Kötőanyagos granulálás

Kötőanyagos granulálás
(*ragasztott granulátum*)



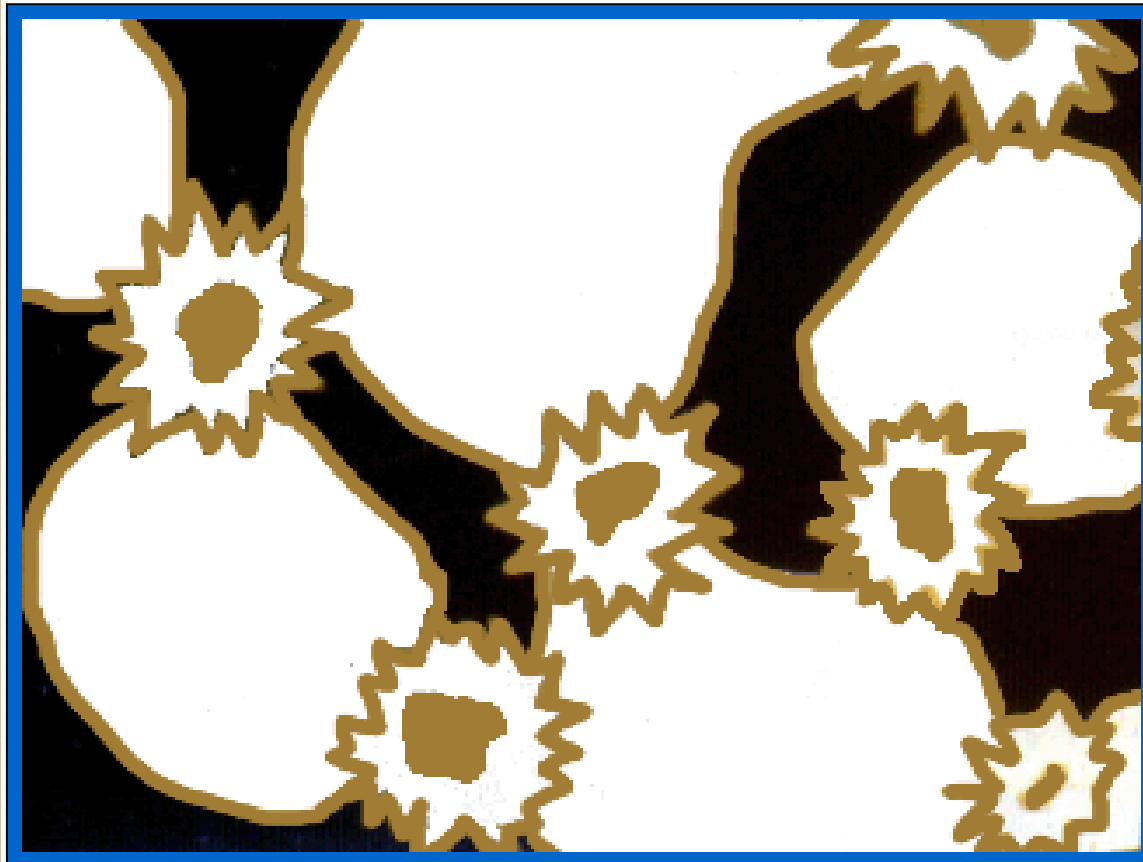
Kötőanyag

pl.:

- keményítő
- zselatin
- PVP
- cellulóz
éterek, stb.

Oldószeres granulálás

Oldószeres granulálás
(*kéreg granulátum*)



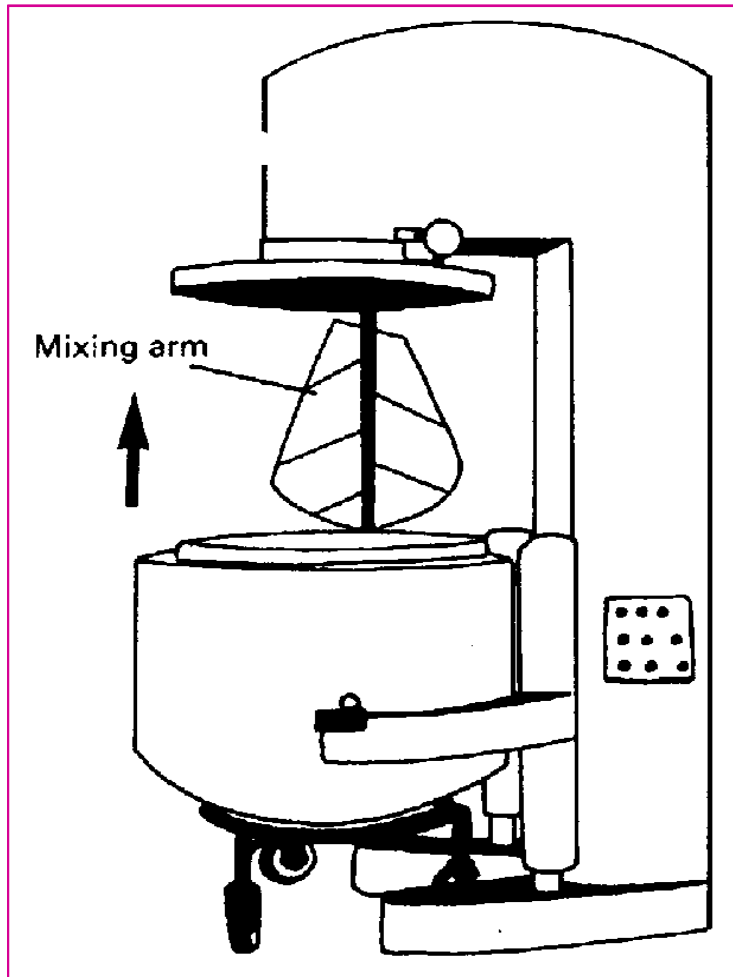
oldószer:

- víz
- alkohol
- víz-alkohol
elegye

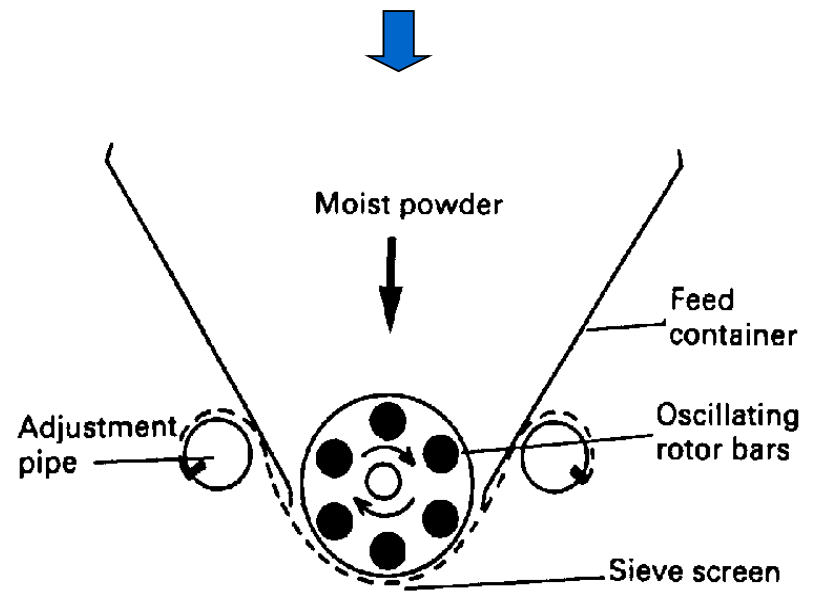
Nedves granulálás (üzemi méret)

Homogenizálás + aggregálás

↓
Planetáris keverő



Diszpergálás



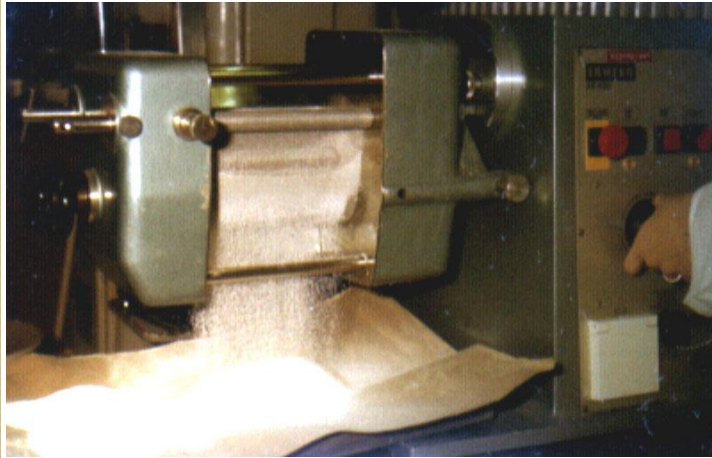
Oszcilláló granulátor

Tárcsás granulátor alkalmazása



- Szakaszos működés
- Szabálytalan szemcsék
- Gyenge porreológiai tulajdonság
- Kis mechanikai szilárdság

Oscilláló granulátor alkalmazása



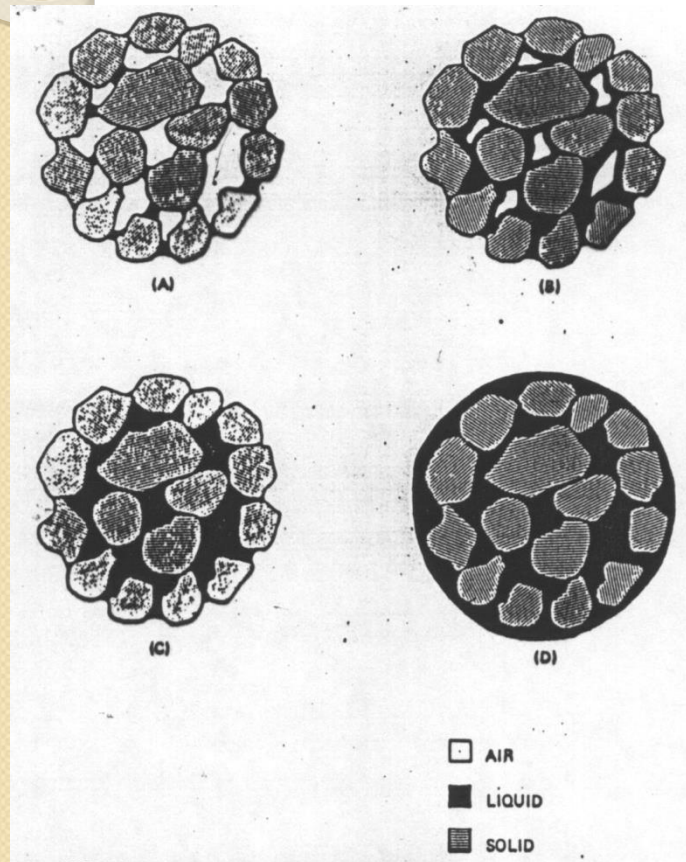
- Folyamatos működés
- Szférikusabb szemcsék
- Jó porreológiai tulajdonság
- Jó mechanikai szilárdság

Oscilláló granulátor alkalmazása



D
I
S
Z
P
E
R
G
Á
L
Á
S

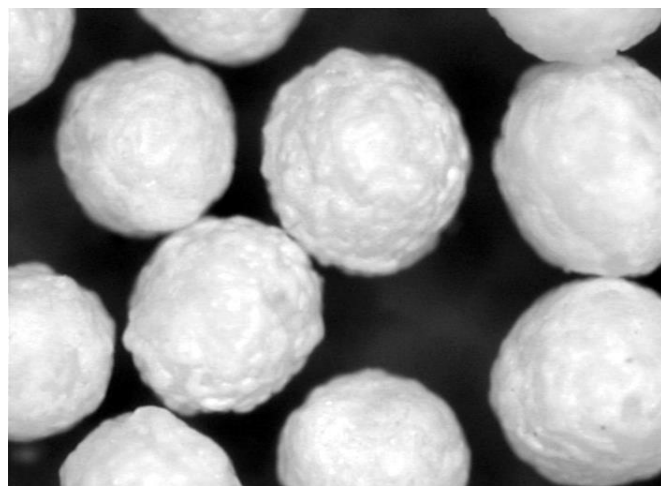
Folyadék eloszlása felépített szemcseképzés esetén



Newitt és Conway-Jones után

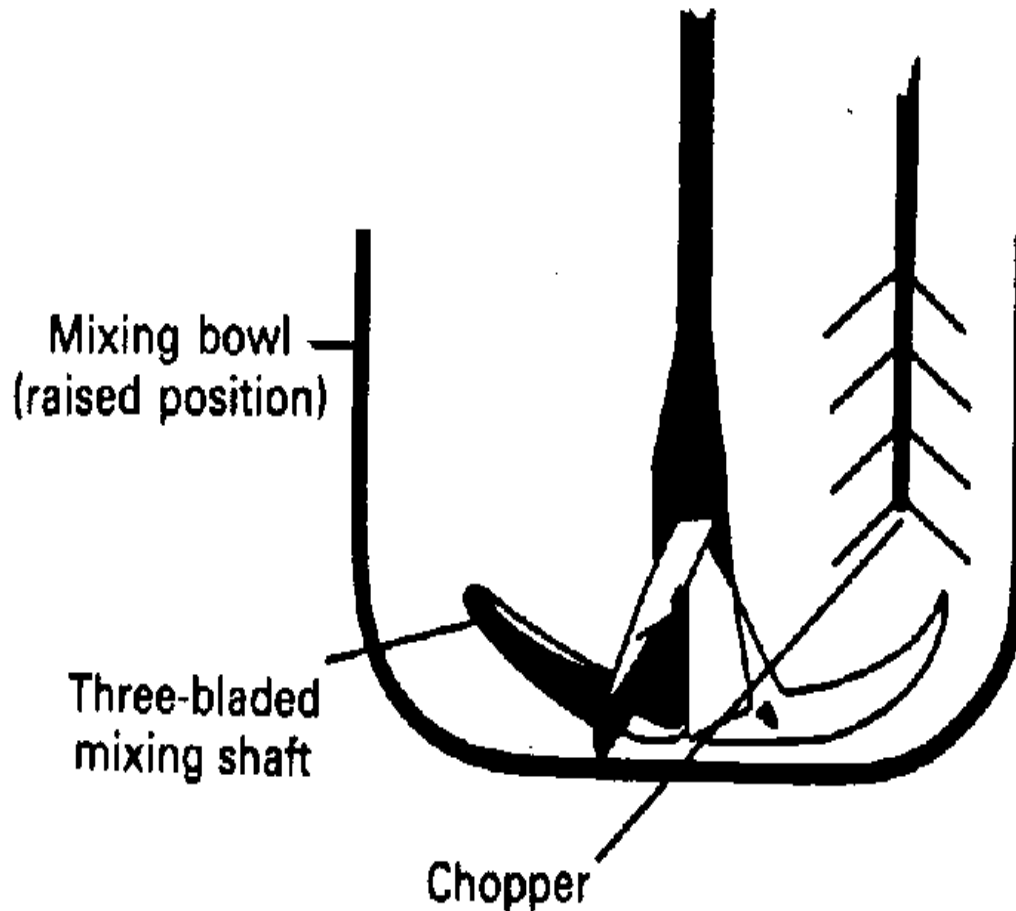
- **(A) lebegő állapot**
(*pendular state*)
- **(B) folyadékhidakkal részben kitöltött állapot**
(*funicular state*)
- **(C) kapilláris állapot**
(*capillary state*)
- **(D) csepp állapot**
(*droplet state*)

Granulátum szemcsék kialakulása



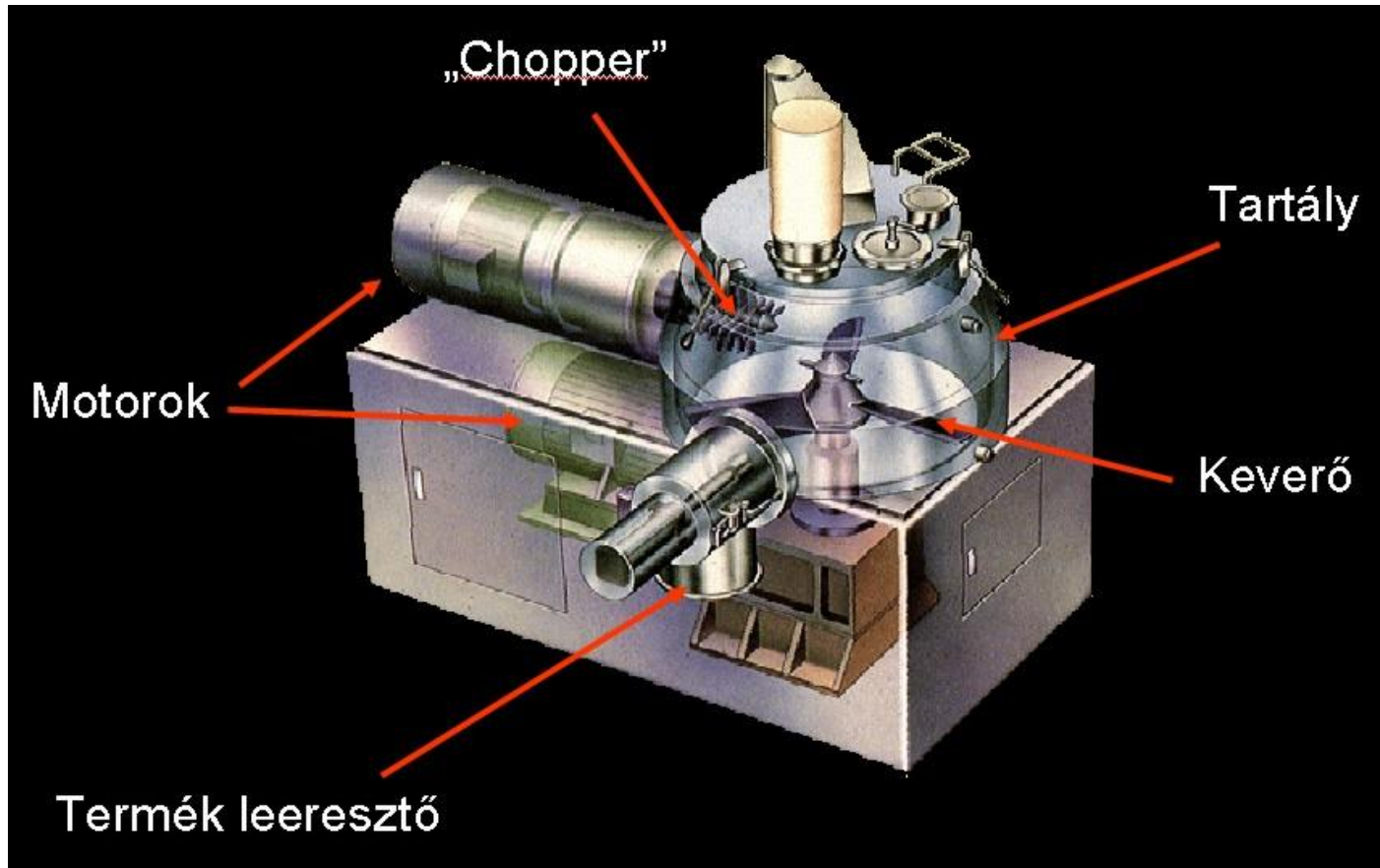
Felépítéses granulálás

Collette-Gral granulator: mixing shafts and bowl

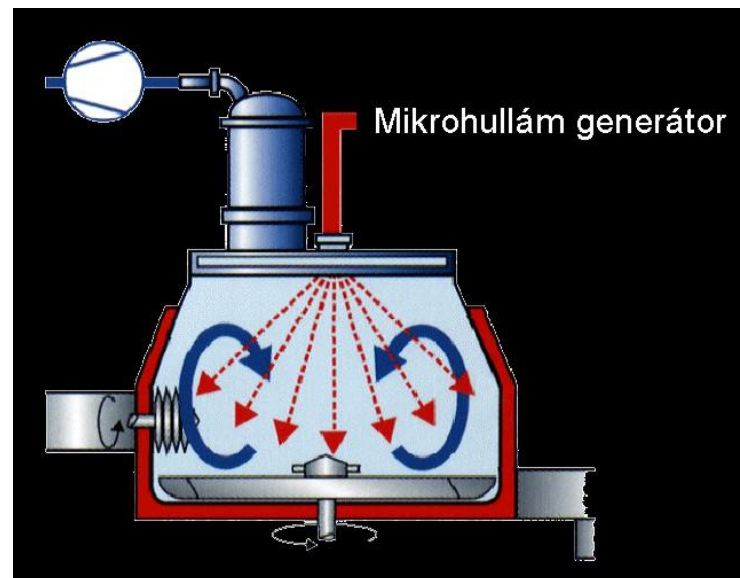
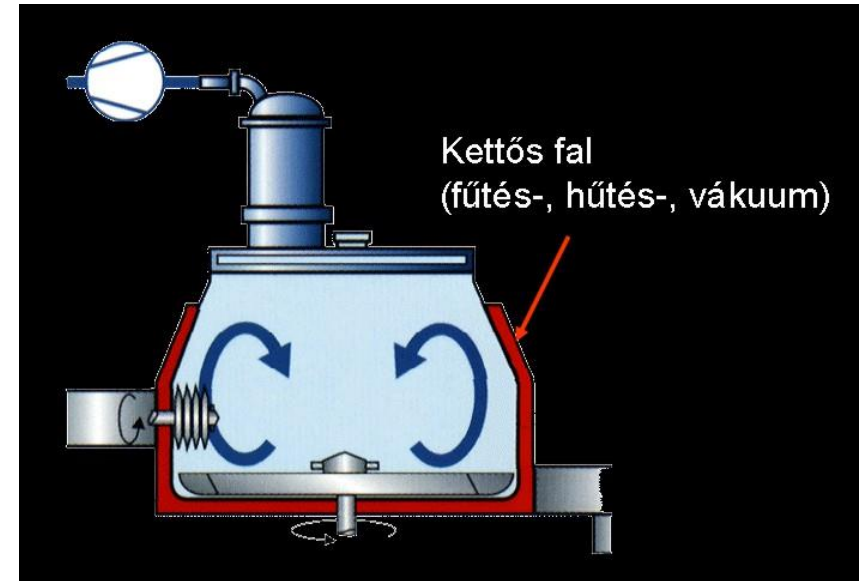
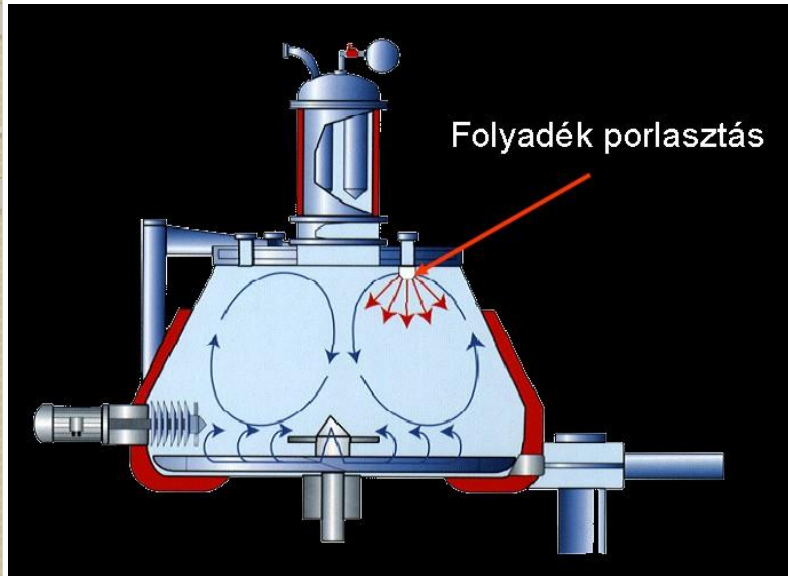


Örvényáramú granulálás

High speed mixer/granulator (e.g. Diosna, Fielder)



Speciális megoldások



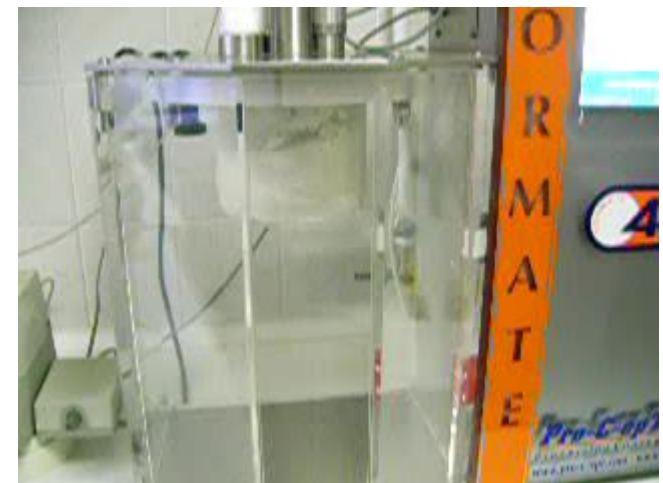
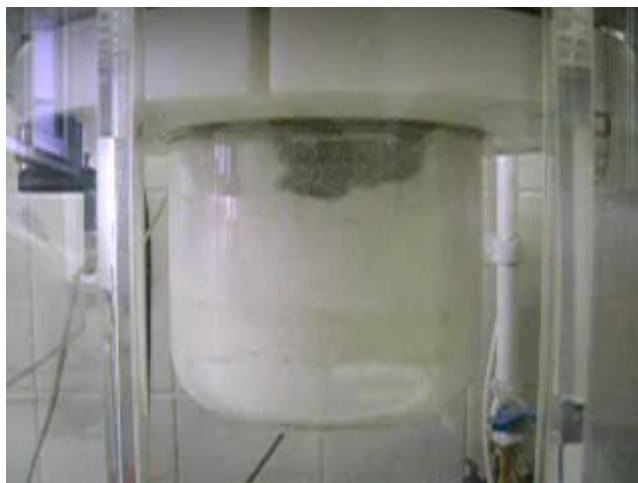
Örvényáramú granulálás



Collette Ultima Pro 600 egyterű örvényáramú granuláló és vákuum szárító

Örvényáramú granulálás

Pro-C-epT 4M8



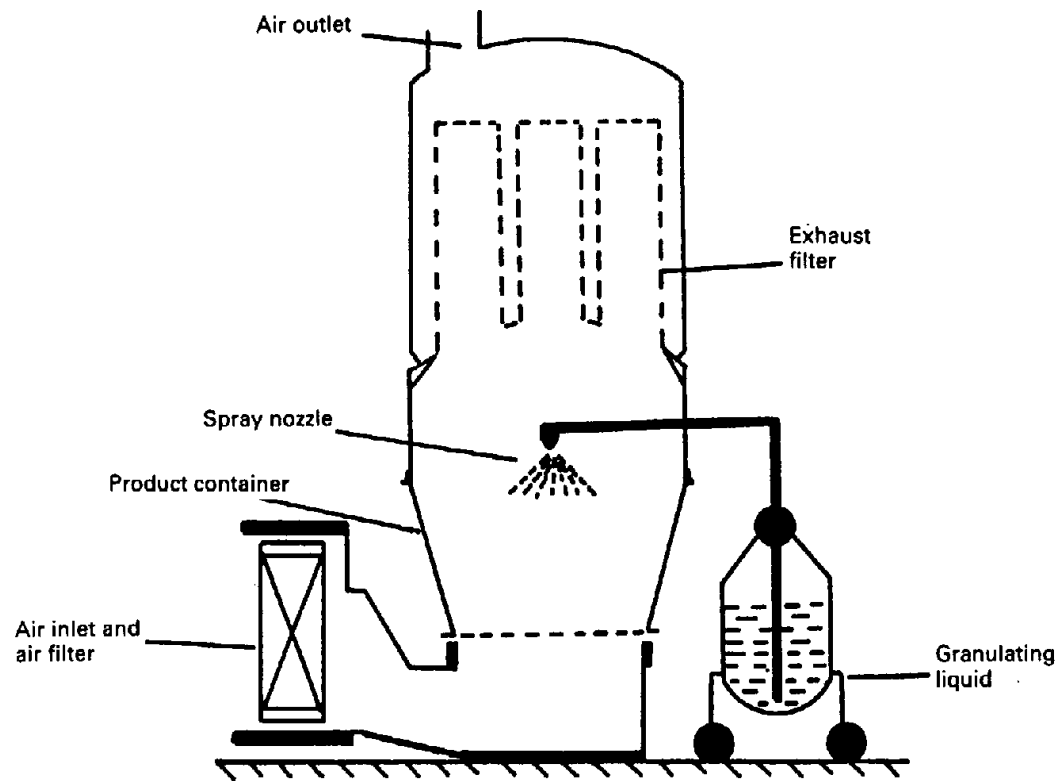
Kritikus paraméterek

- Impeller sebesség
 - Meghatározza az anyag keveredését és ezáltal a nedvességeloszlás homogenitását
 - Meghatározza az anyagot érő mechanikai terhelést
- Chopper sebesség
 - Az aprítás gyorsasága befolyásolja a szemcsék nagyságát
- Folyadékadagolási sebesség
- Hőmérséklet
 - Arányuk meghatározza a szemcse-növekedés sebességét

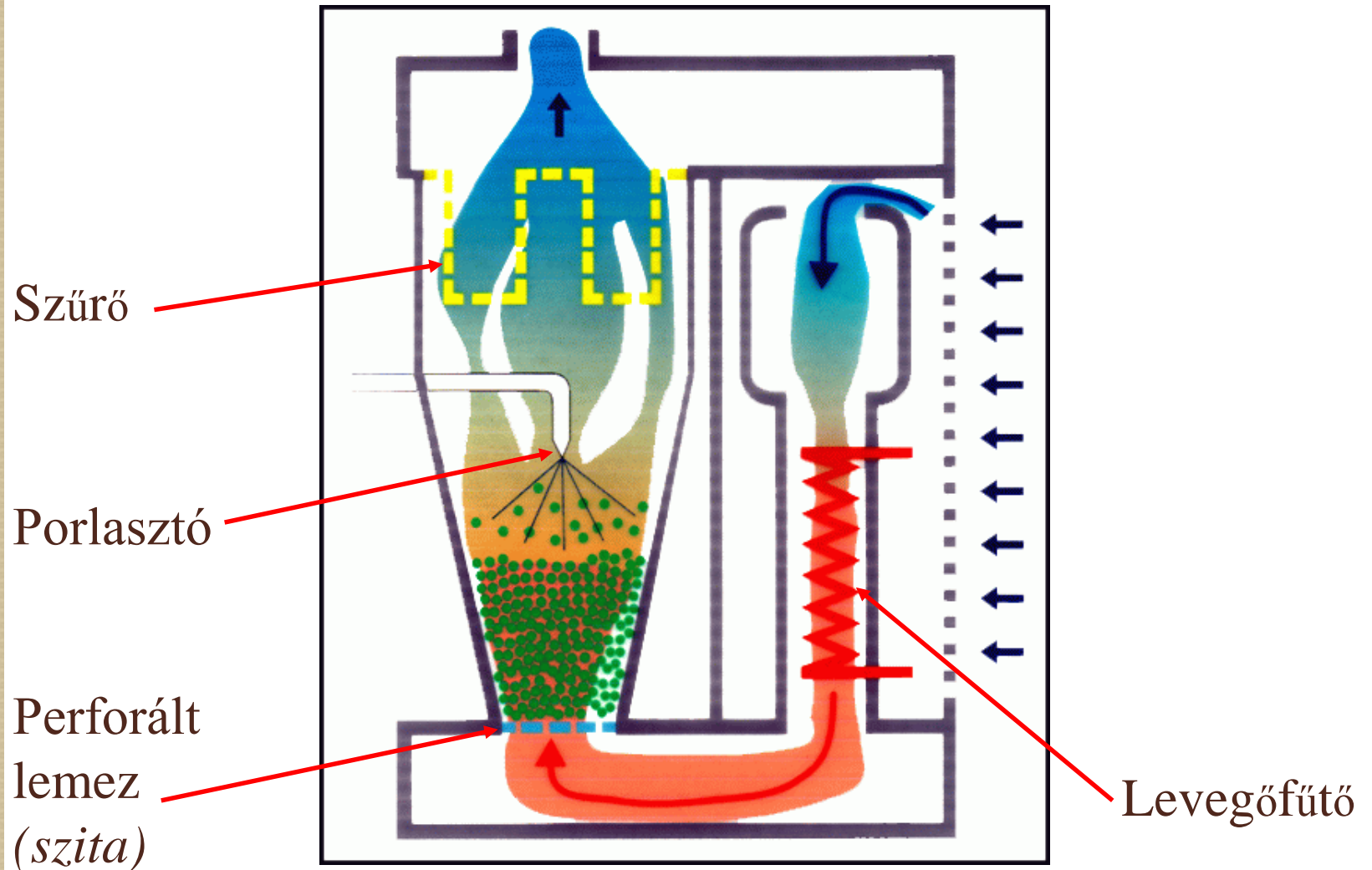
Nedves granulálás

- fluidizációs eljárás -

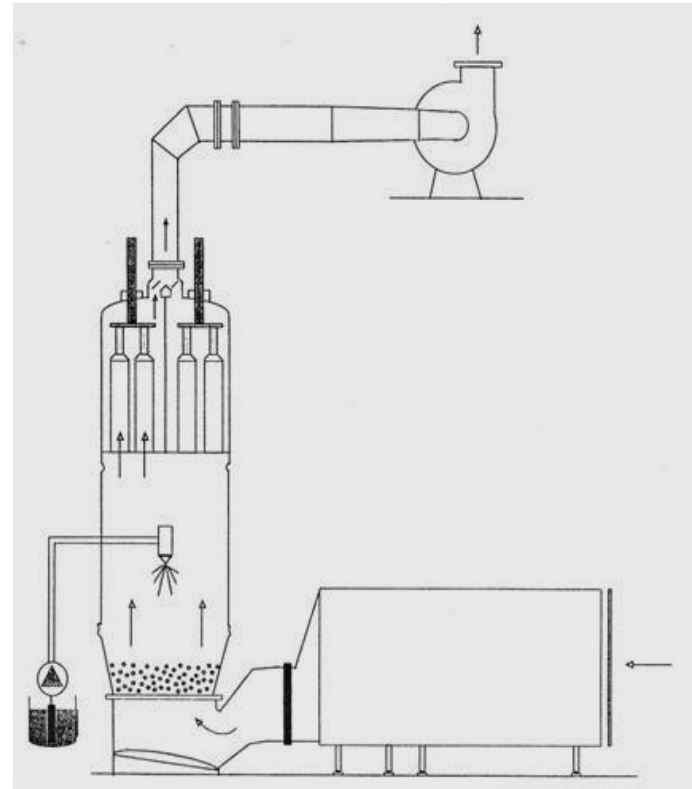
Fluidized bed granulator (e.g. Aeromatic, Glatt, Strea)



Fluidizációs granulálás



Nedves granulálás - fluidizációs eljárás -



Glatt WSG 200 fluidizációs granuláló és szárító

Fluidizációs granulálás

Strea-1 készülék

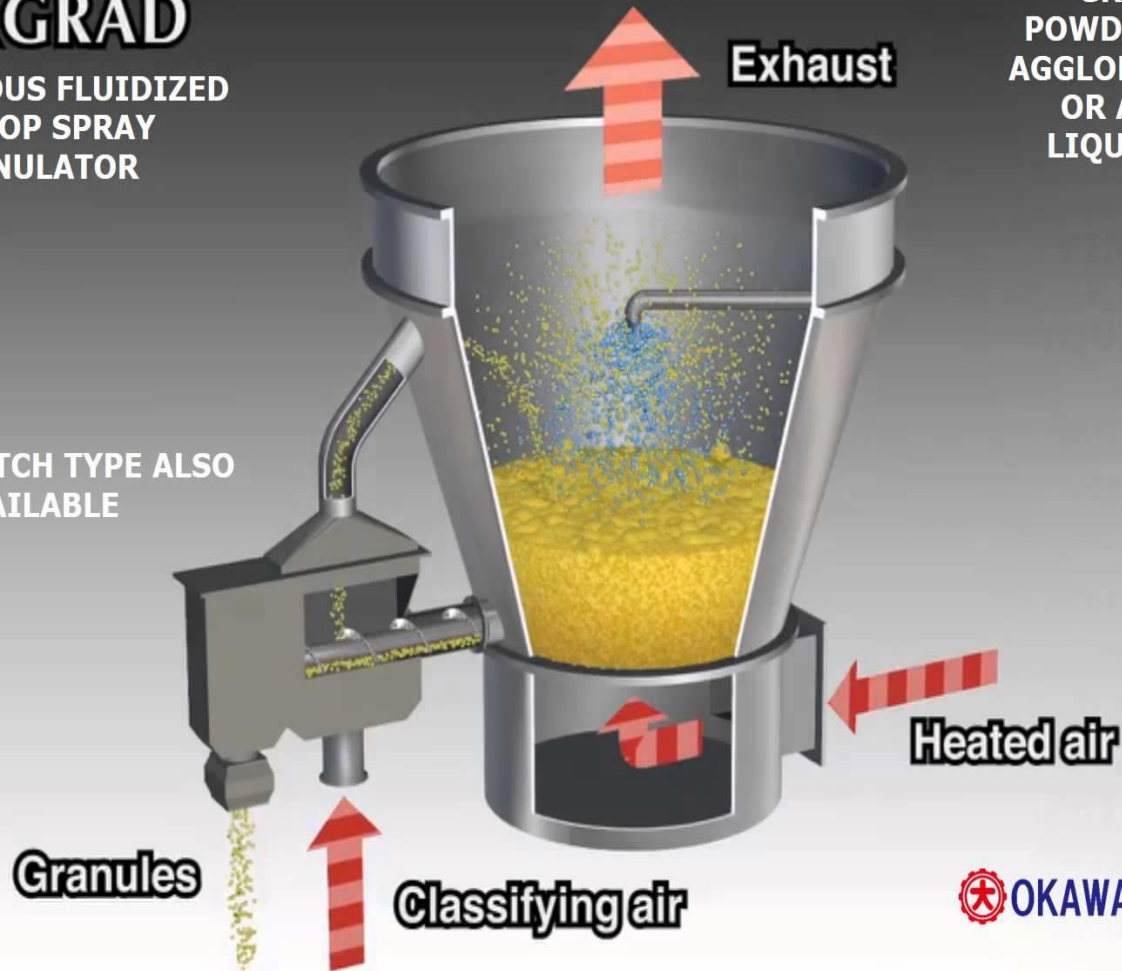


Folyamatos fluidizációs granulálás

MIXGRAD

CONTINUOUS FLUIDIZED
BED TOP SPRAY
GRANULATOR

SWING BATCH TYPE ALSO
AVAILABLE



GRANULATION OF
POWDERY PRODUCTS BY
AGGLOMERATION, MIXING
OR ADSORPTION OF
LIQUIDS ONTO SOLID
PARTICLES

FINE POWDER
SPRAYING
INTO SOLUTION

PARTICLES CLOSELY BOND
TOGETHER BY DECREASING THEIR
SURFACE AREA AND INCREASING THEIR
SURFACE AREA (AGGLOMERATION).

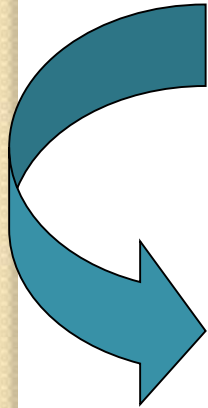
THE GRANULES HAVE
A BONDING

DU TO THE FILM
AROUND THE PACKED

 OKAWARA MFG. CO., LTD.
Japan

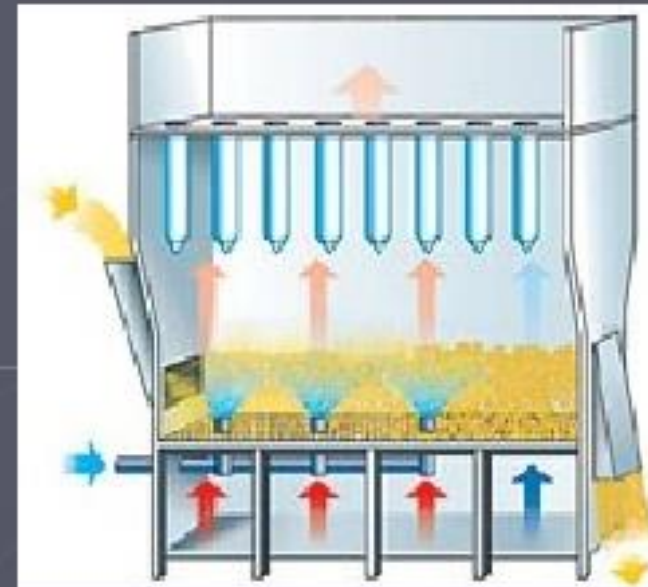
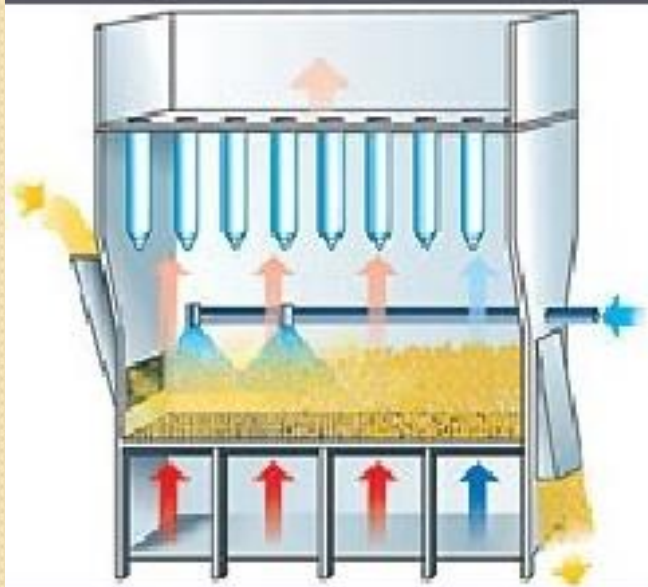
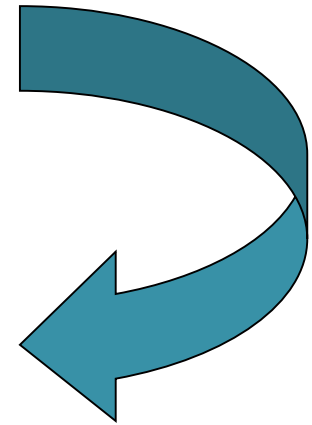
Folyamatos fluidizációs granulálás

Felső porlasztás



- különböző zónák
- különböző sebesség és hőmérséklet
- granulálás: első és második zónában
- száradás: harmadik zónában
- hűtés: utolsó zónában

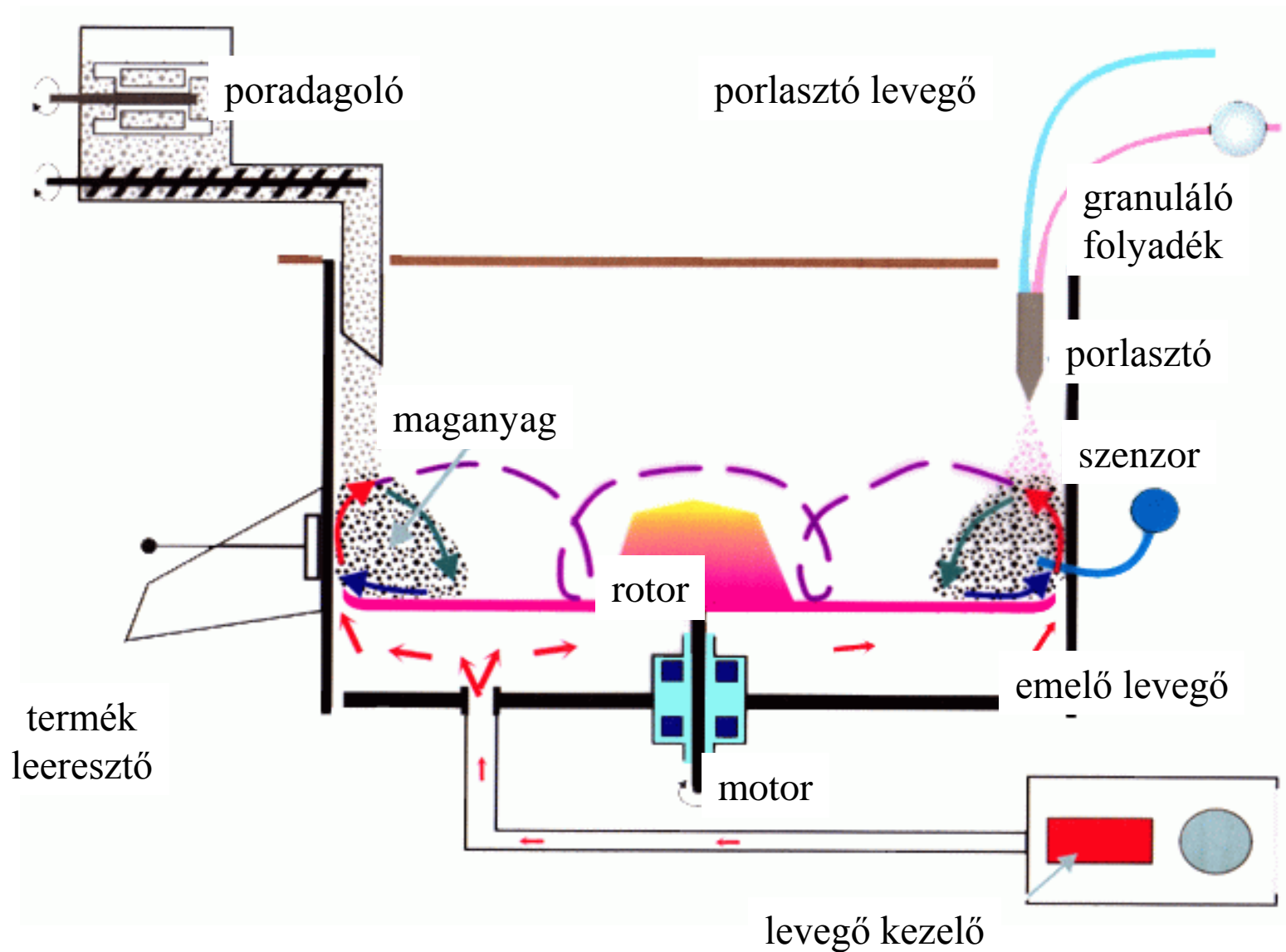
Alsó porlasztás



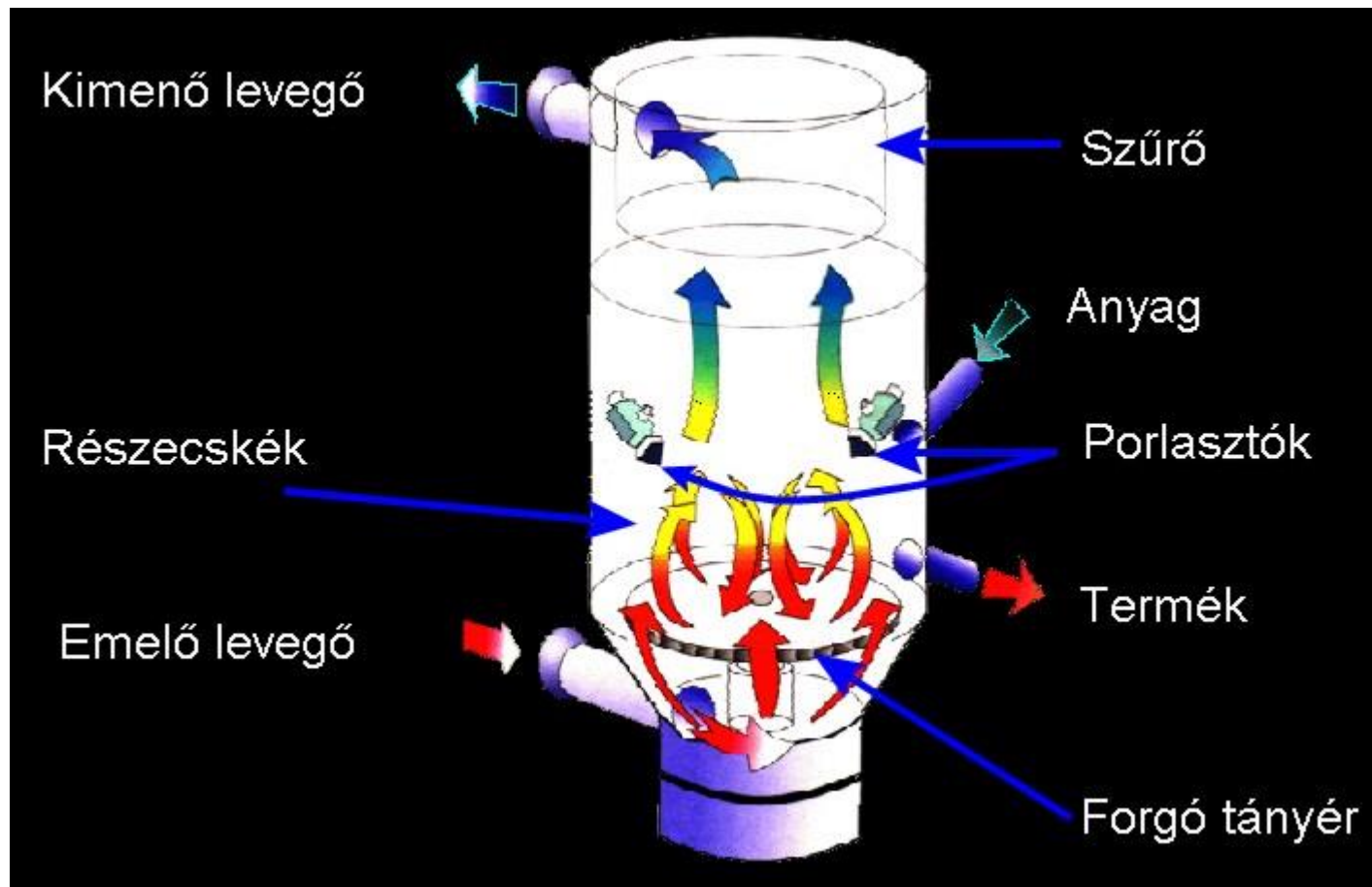
Kritikus paraméterek

- Fluidizációs levegő áramlási sebessége
 - Meghatározza az anyag keveredését és ezáltal a nedvességeloszlás homogenitását
- Porlasztási nyomás
 - Meghatározza a keletkező cseppek méretét, a száradás kinetikáját
- Folyadékadagolási sebesség
- Hőmérséklet
 - Arányuk meghatározza a szemcse-növekedés sebességét és a kialakuló kötőanyagfilm minőségét

Centrifugál granulálás



„Rotofluid” granulálás

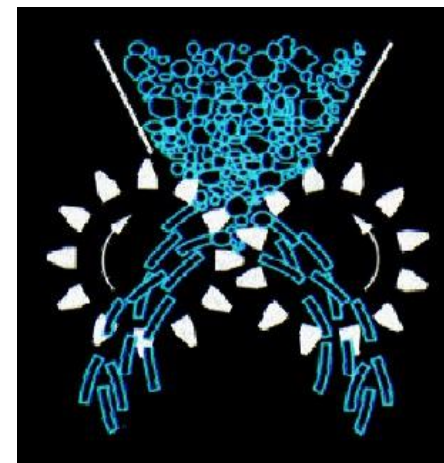
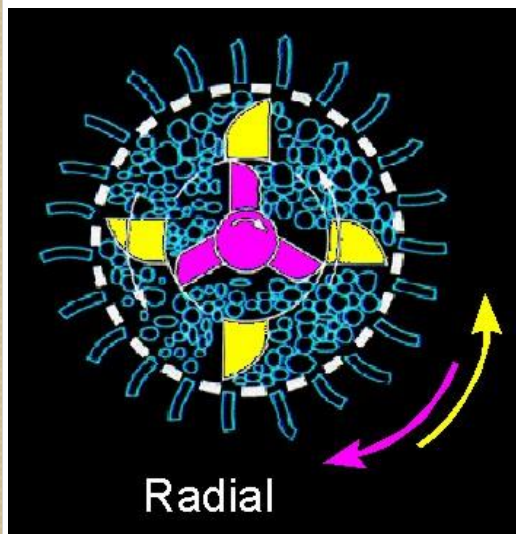
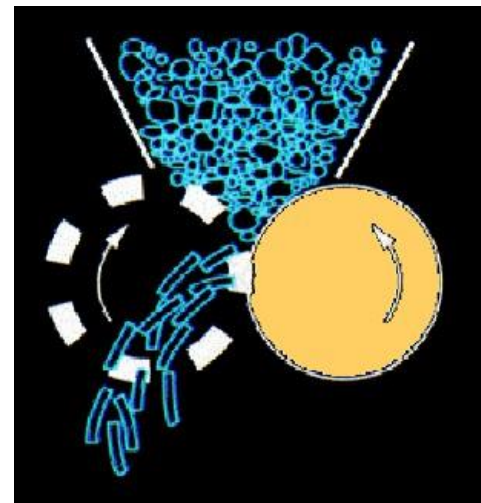
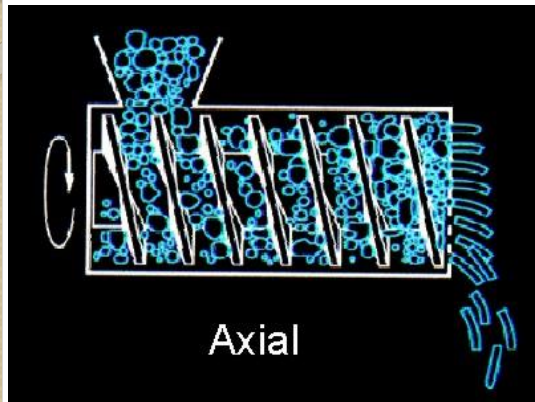


Kritikus paraméterek

- Rotorforgási sebesség
Fluidizációs levegő áramlási sebessége
 - Meghatározza az anyag mozgását, keveredését
- Porlasztási nyomás
 - Meghatározza a cseppek méretét, száradási kinetikáját
- Folyadékadagolási sebesség
Hőmérséklet
 - Arányuk meghatározza az anyag nedvesedésének kinetikáját

Nedves granulálás

- extrudálás -



Extrudálás-szferonizálás



(a)



(b)



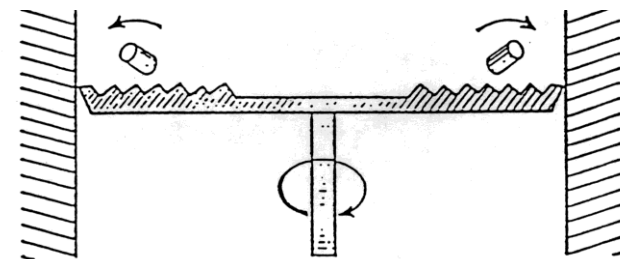
(c)



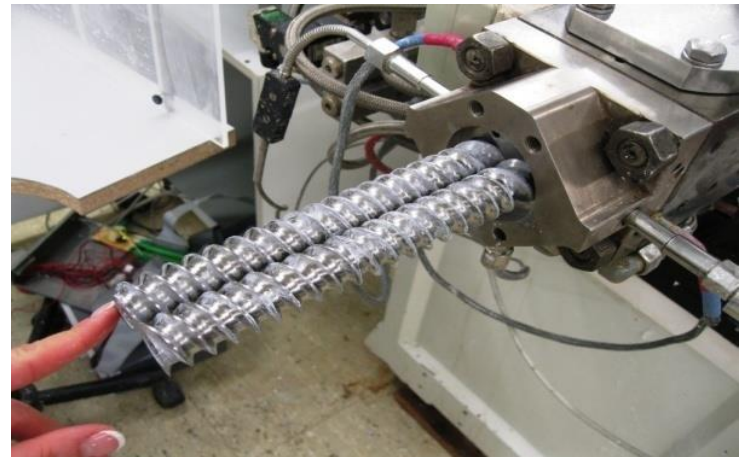
(d)



(e)

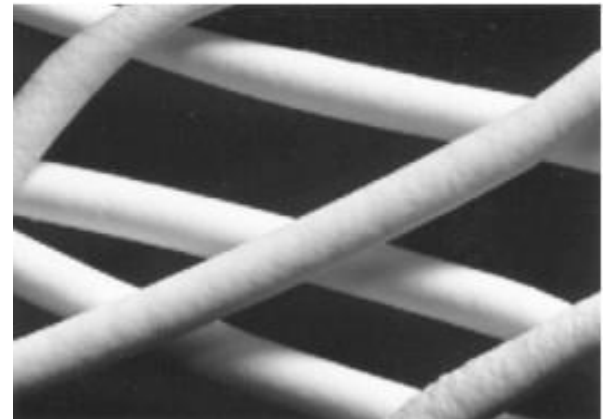


Kétcsigás extruder



Nedves granulálás

- extrudálás -



A massa nedvességtartalmának hatása

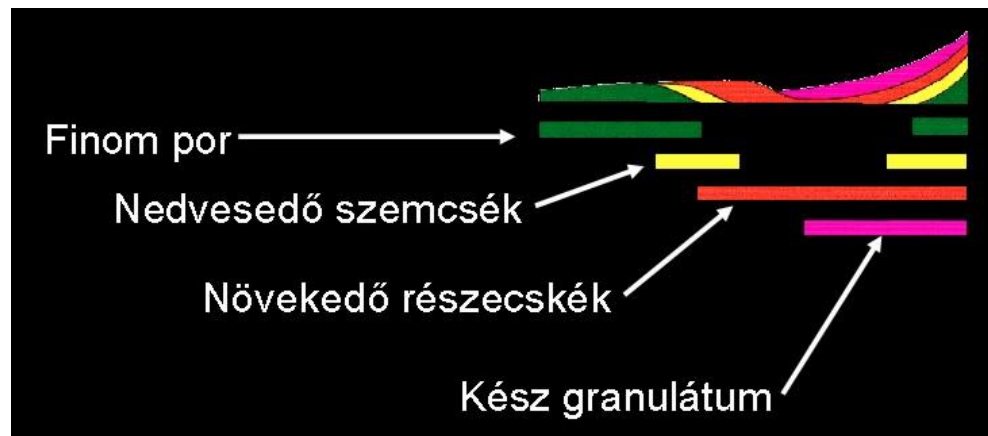
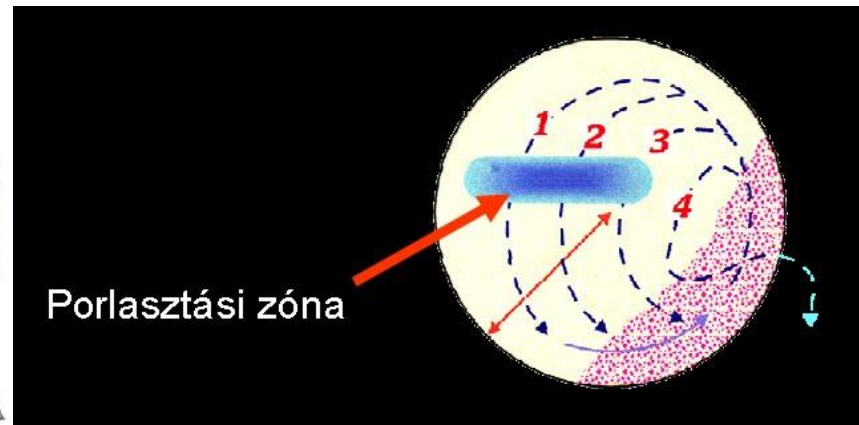
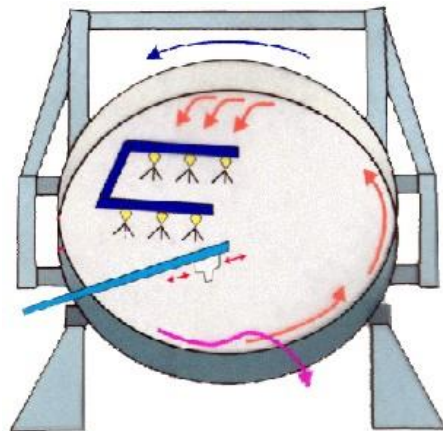
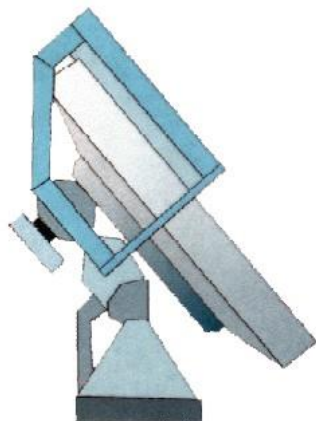
Kritikus paraméterek

- Az extrudált anyag nedvességtartalma
Az anyag plaszticitása
 - Meghatározza az extrudátum minőségét és a pelletek szilárdságát
- A szferonizáló tárcsa fordulatszám
A szferonizálás ideje
 - Meghatározza a készülő pelletek alakját

Nedves granulálás

- egyéb módszerek -

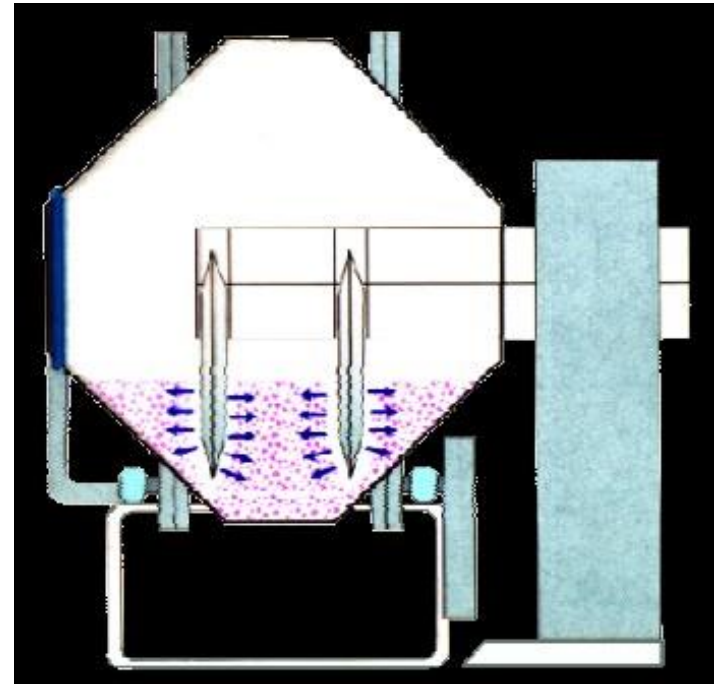
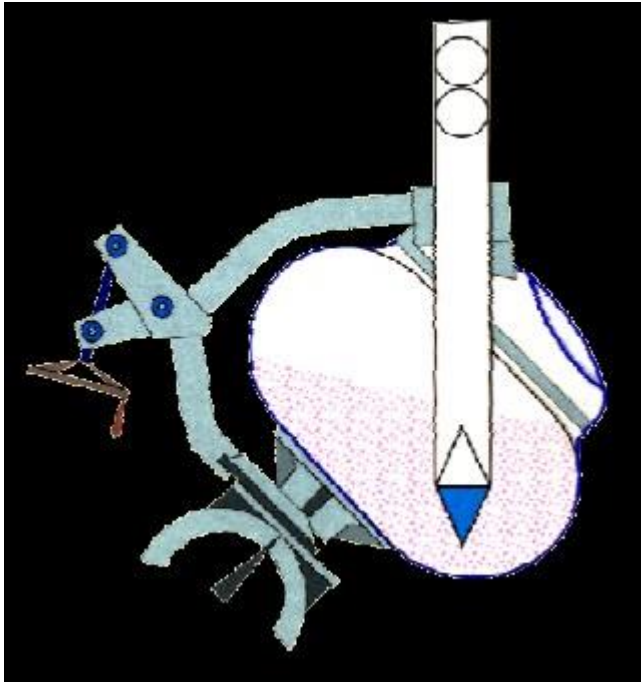
Pelletező tányér



Nedves granulálás

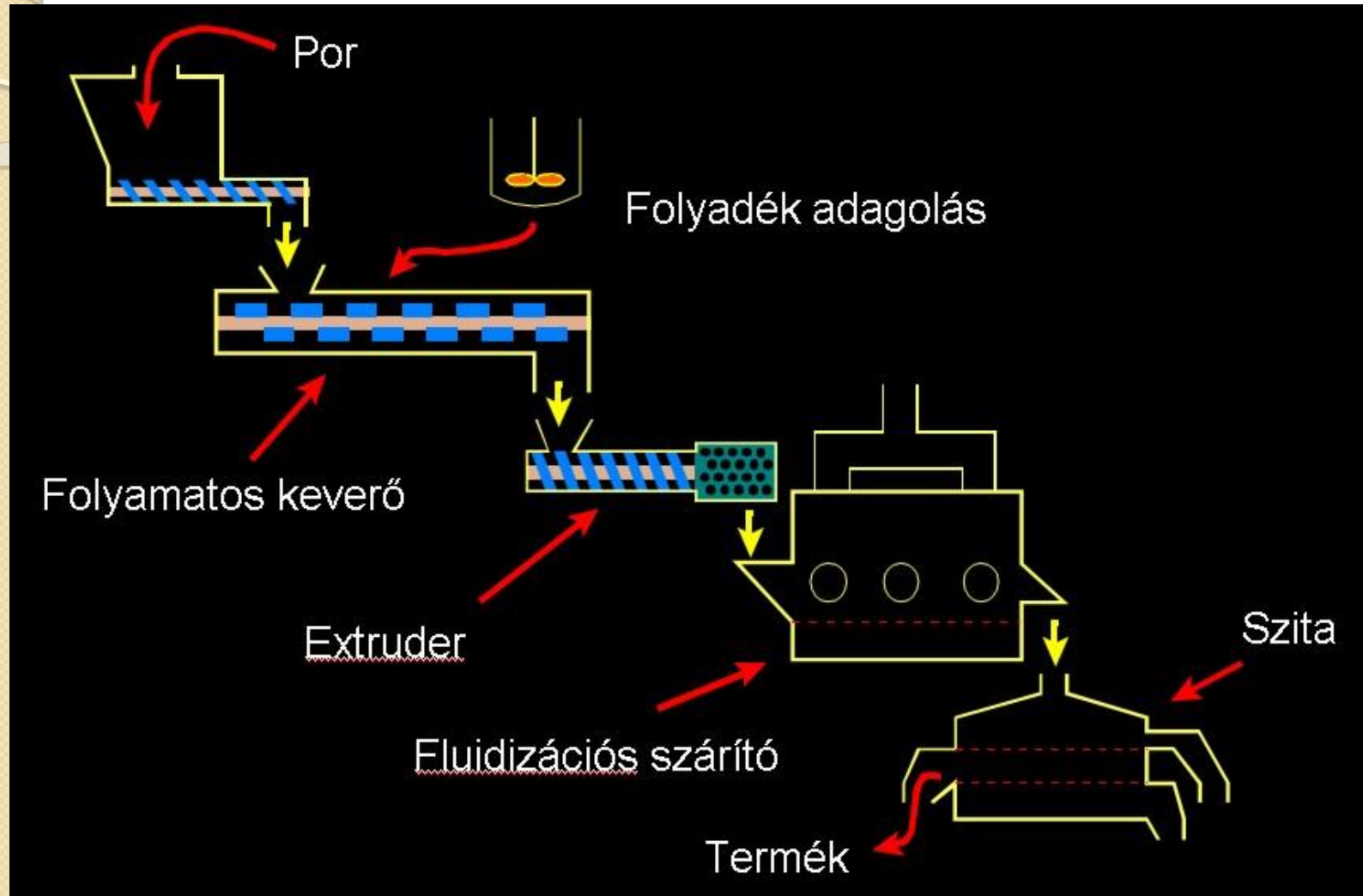
- egyéb módszerek -

Drazsírozó üstben



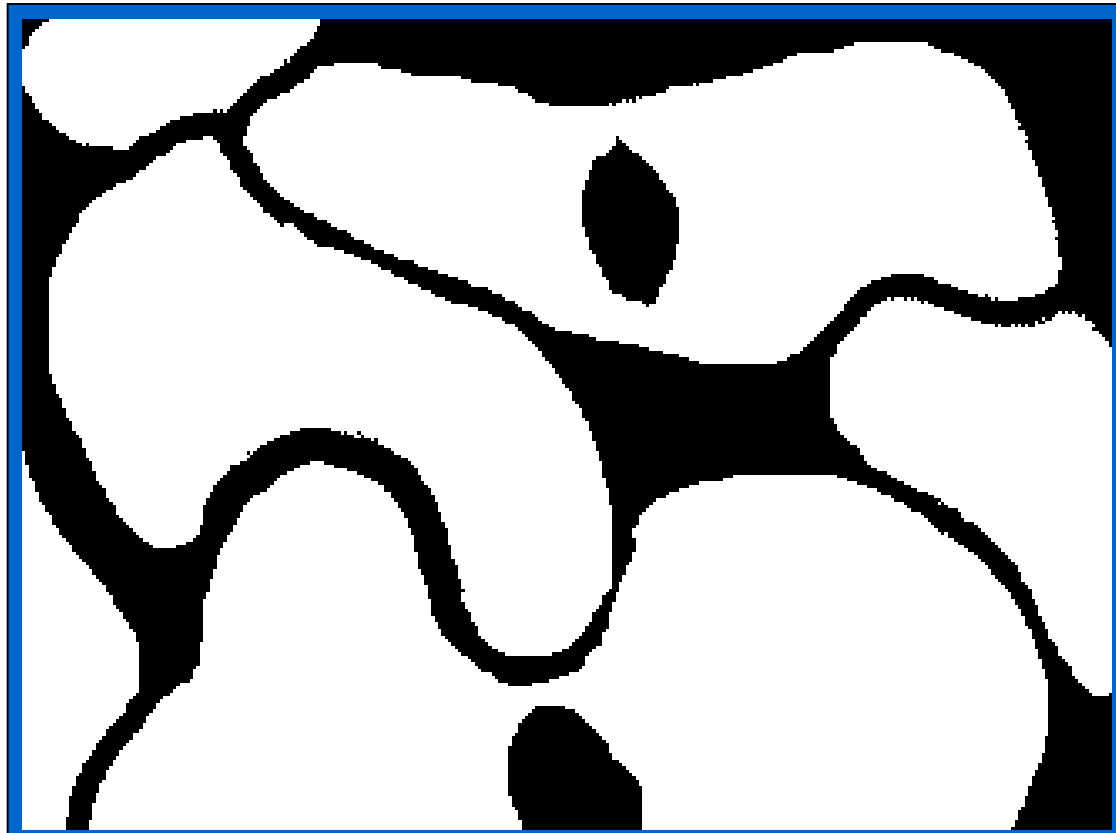
Folyamatos üzemmód

(extrudálással)



Száraz granulálás

Brikettezés, kompaktálás



Száraz granulálás

hatóanyag
+ segédanyag(ok)

↓
keverés

↓
Aggregálás
(kompaktálás)

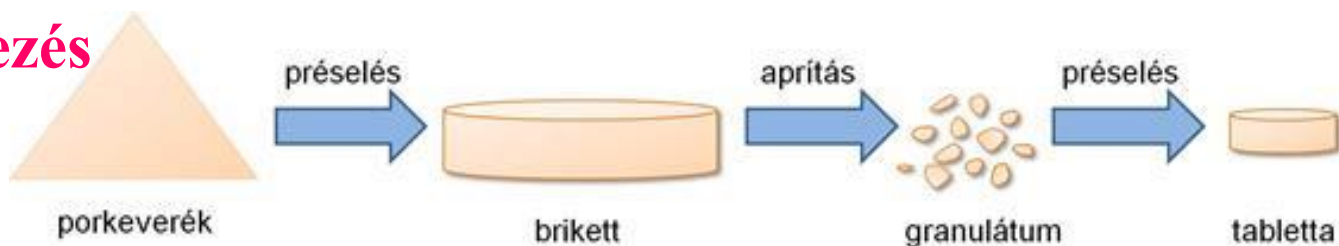
↓
Diszpergálás

↓
Frakcionálás

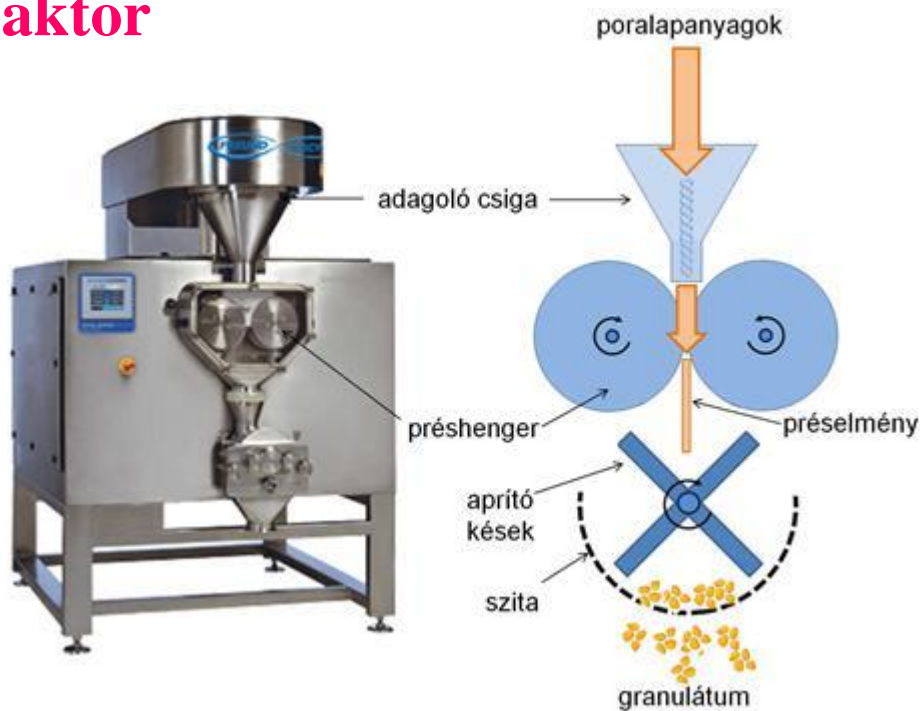
- „briquette” (brikett)
tablettázó gép
nagy préserő
- kompaktorok

Száraz granulálás

Brikettezés



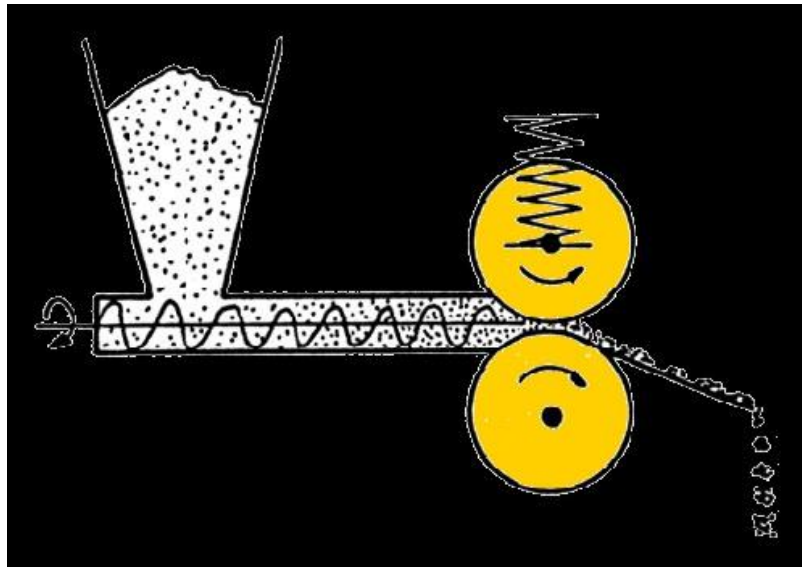
Kompaktor



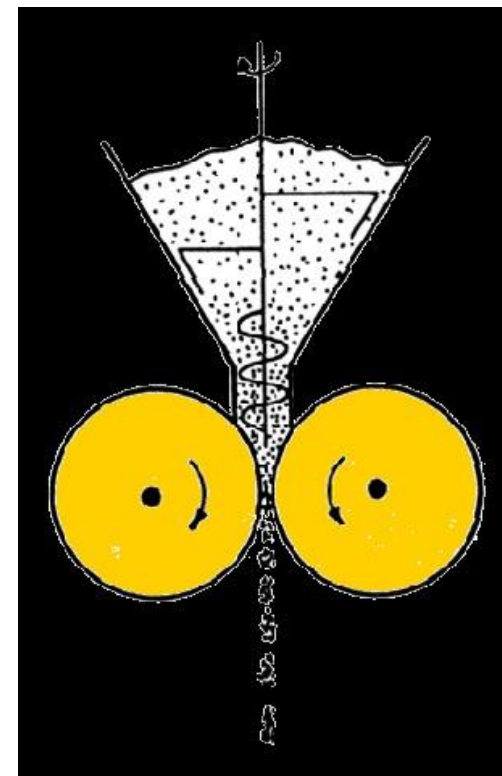
Száraz granulálás

- Kompaktálás -

Alexander kompaktor



Hutt kompaktor

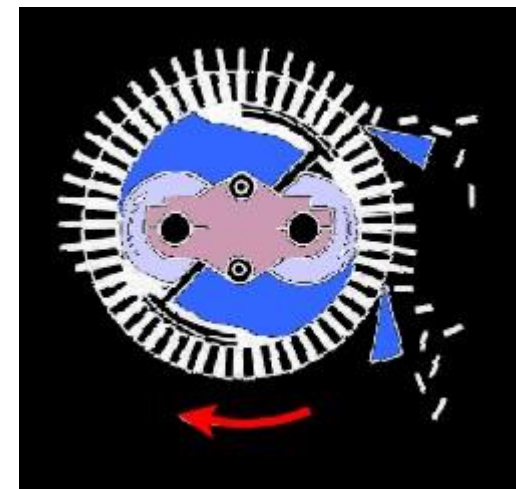
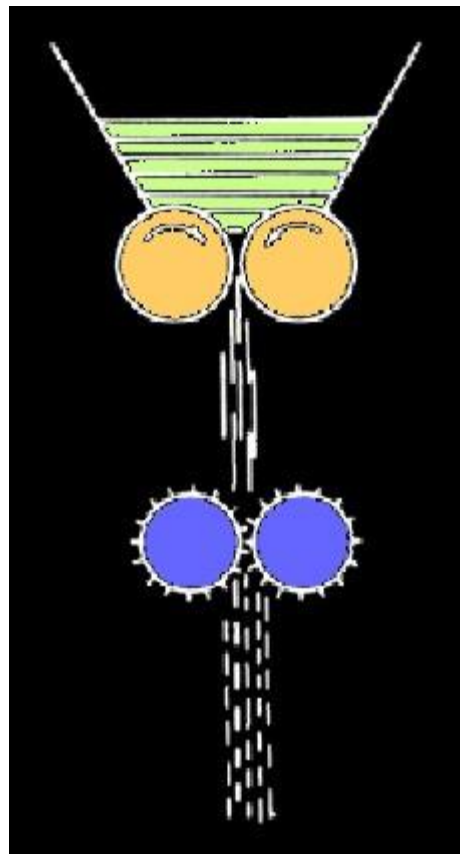


Száraz granulálás

- Kompaktálás -



Gravitációs kompaktorok



Rotációs kompaktor

Kritikus paraméterek

- A kompaktáló hengerek távolsága
- Az alkalmazott nyomás
- Az aprító rotorok fordulatszáma

Olvasztásos granulálás

Olvasztásos granulálás
(szinter granulátum)



Olvasztásos granulálás

Hatóanyag
+ segédanyag(ok)

↓
Olvasztás

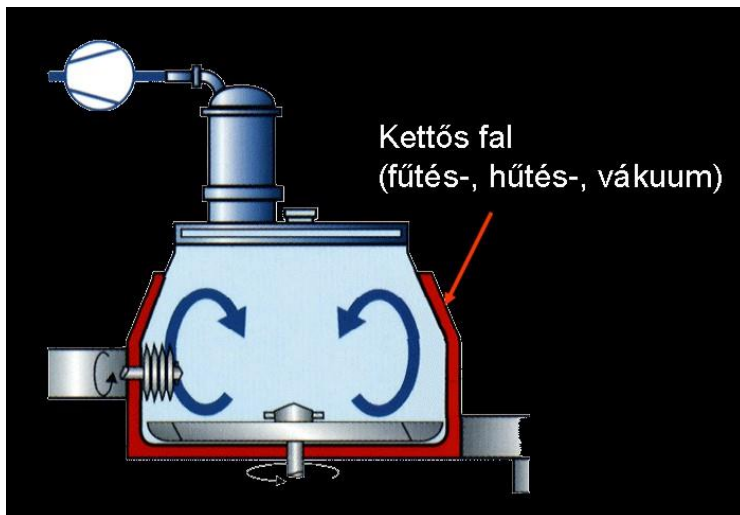
↓
Aggregálás
(olvadék)

↓
Diszpergálás

↓
Frakcionálás

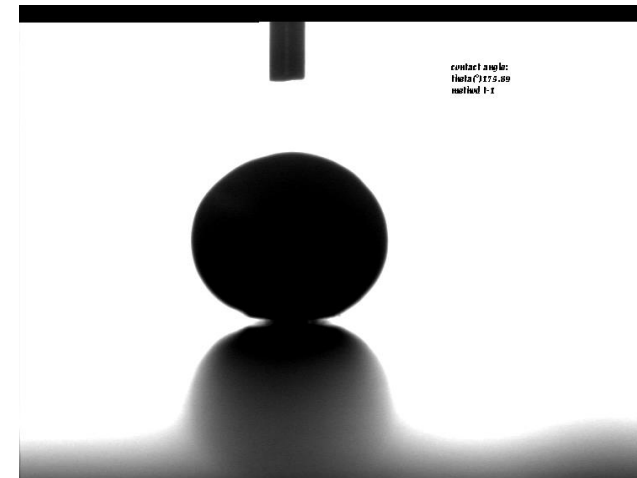
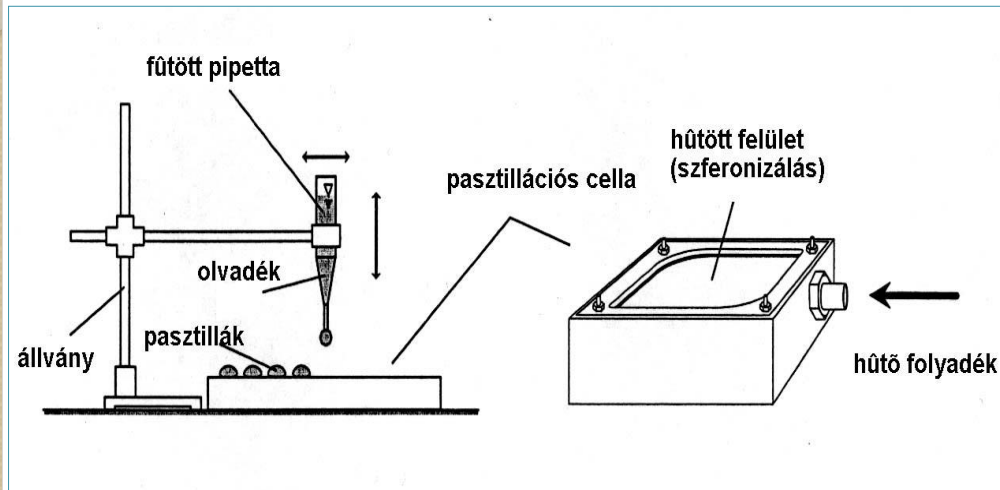
- Hagyományos granulálás
- Olvadékdermesztés
pl. cseppben

Olvasztásos granulálás – Örvényáramú granulálóban



Olvadékból történő cseppképzés

- olvadékkonfekcionálás -



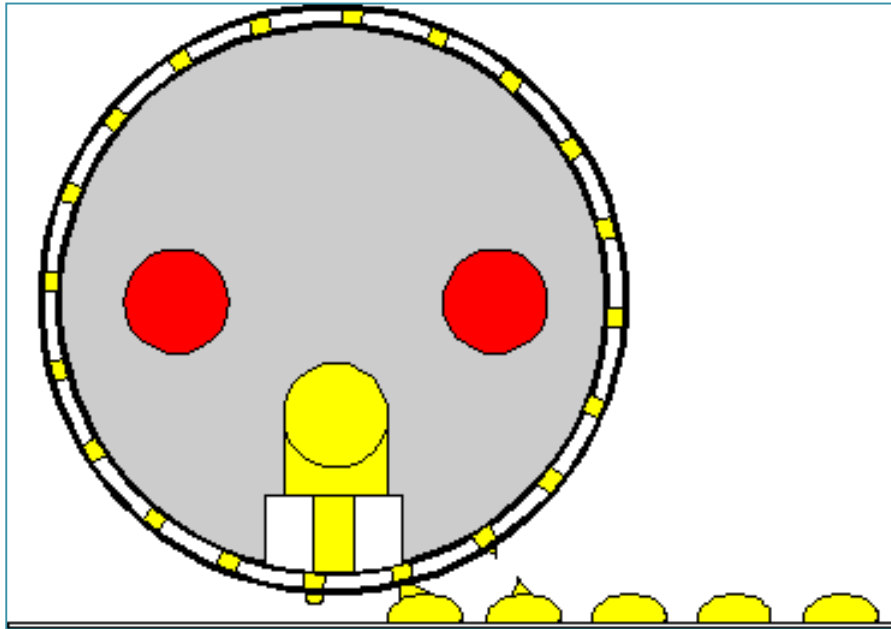
Hűtő felület: acél

Acél felületi szabad energiája: 29,73 mN/m

Hűtő felület hőmérséklete: 6-10 Celsius fok

**Dermedő csepp nedvesedési peremszöge ideális gömb alak esetén:
180 fok**

Olvadék-konfekcionálás ipari méretben

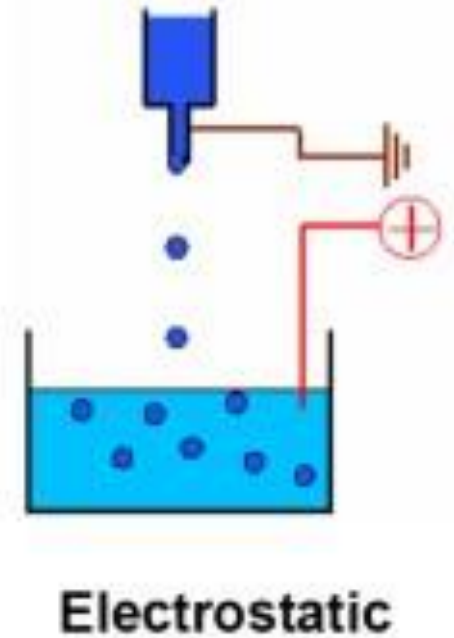
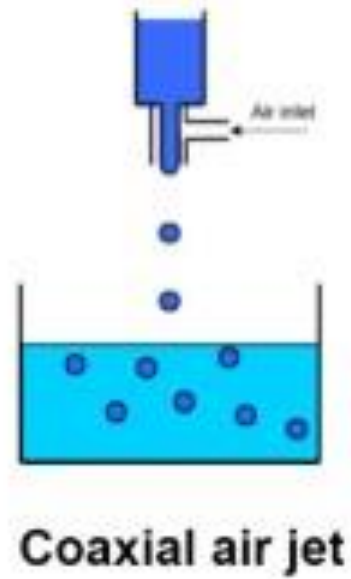


Rotoform®
(Sandvik process system)
(Svédország)



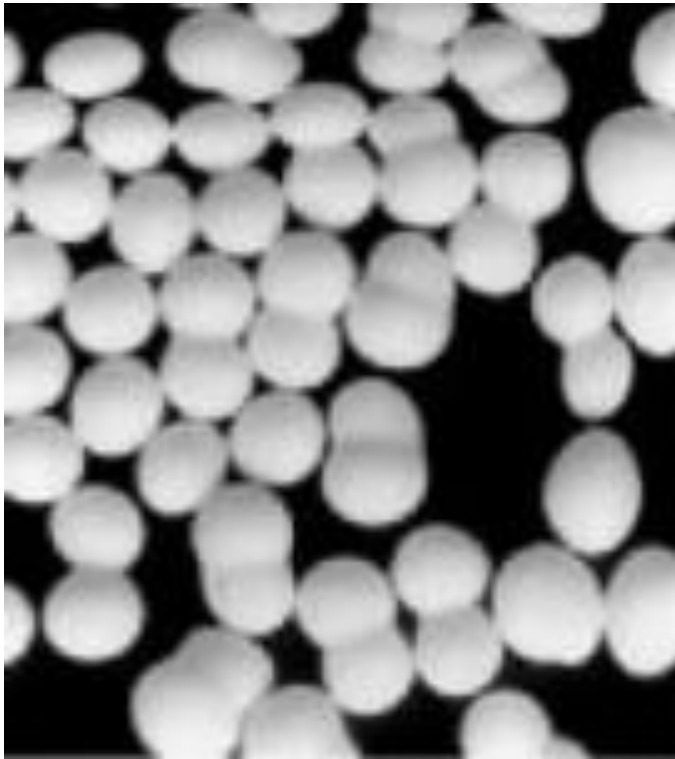
Levodopa-tartalmú szemcsék
átmérő: $2,5 \pm 0,13$ mm

"Prilling" cseppképzés

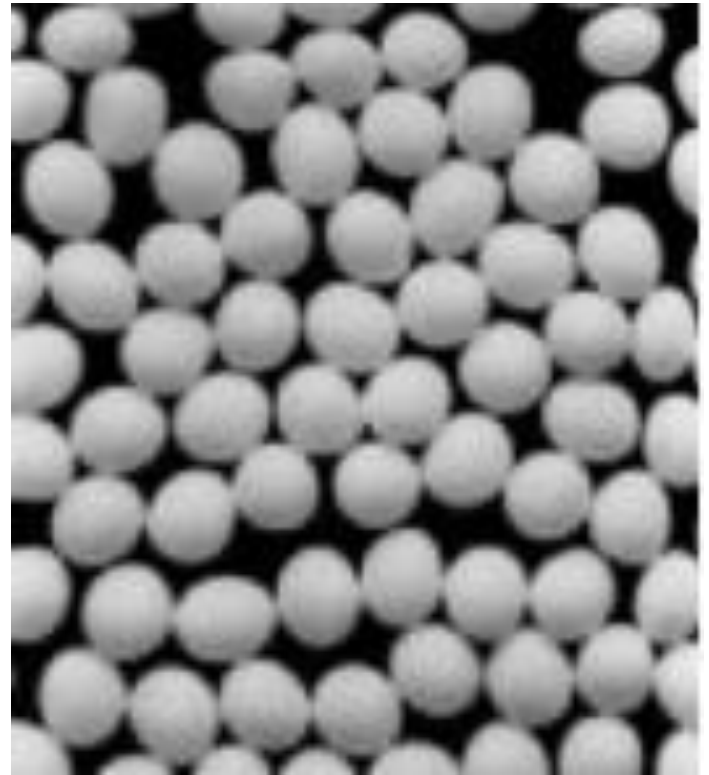


"Prilling" cseppképzés

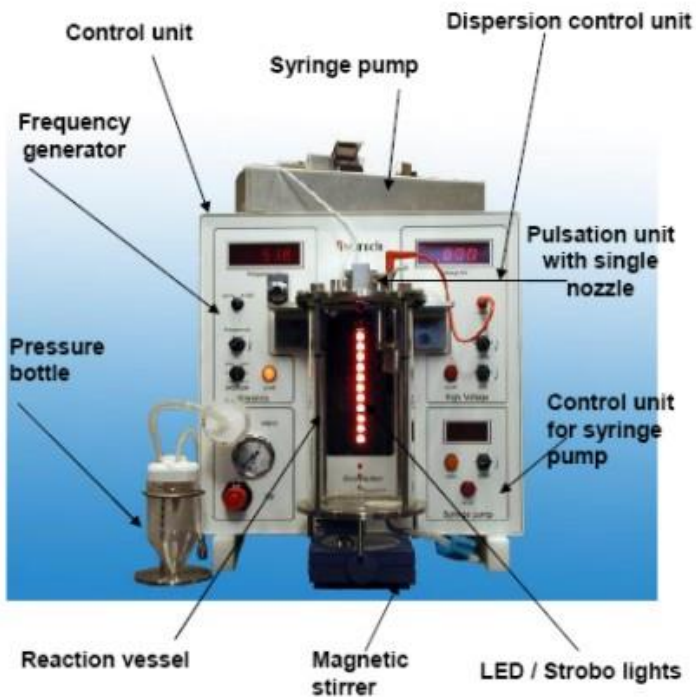
elektrosztatikus
töltés nélkül



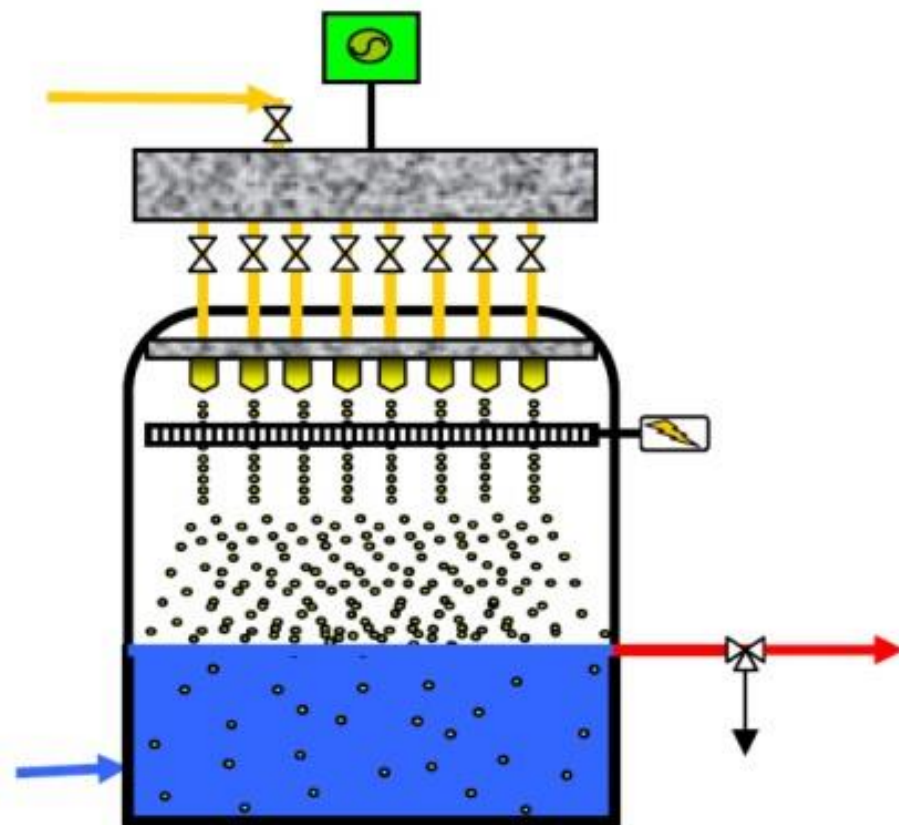
elektrosztatikus
töltéssel



"Prilling" cseppképzés

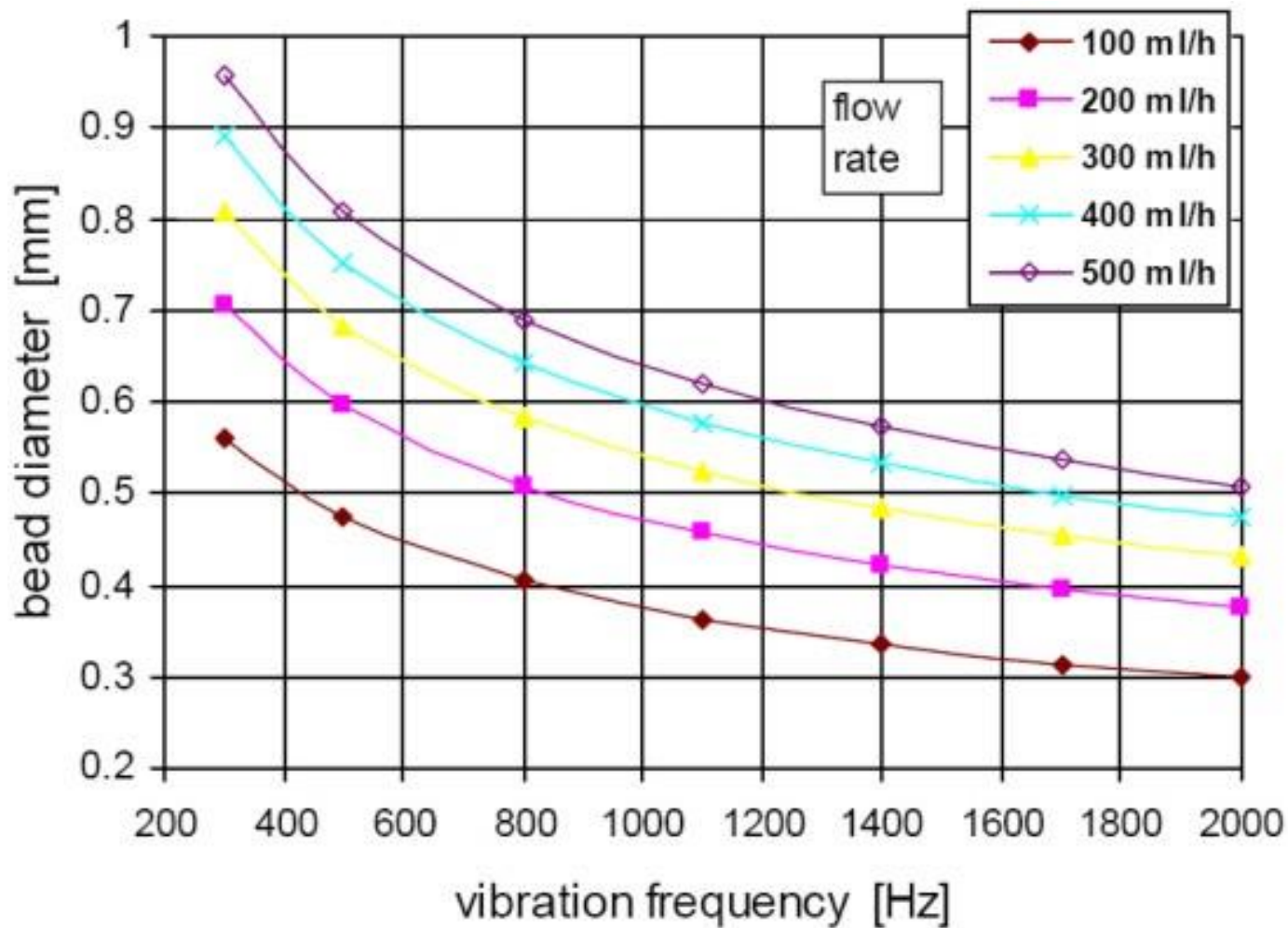


Labor méret



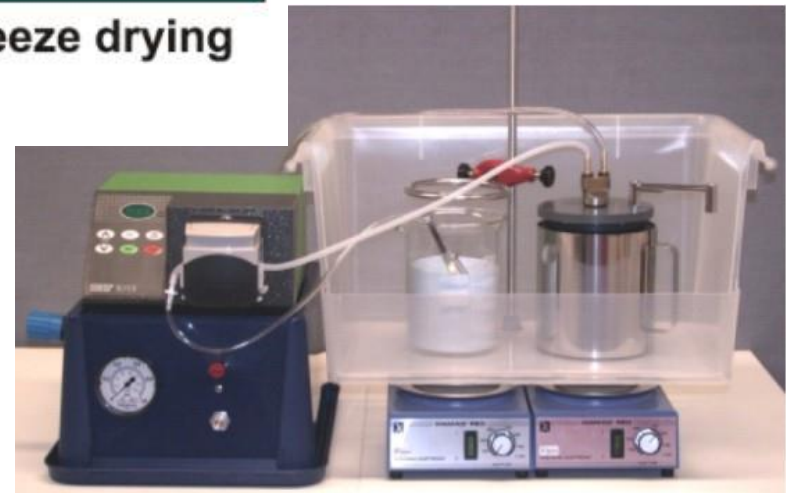
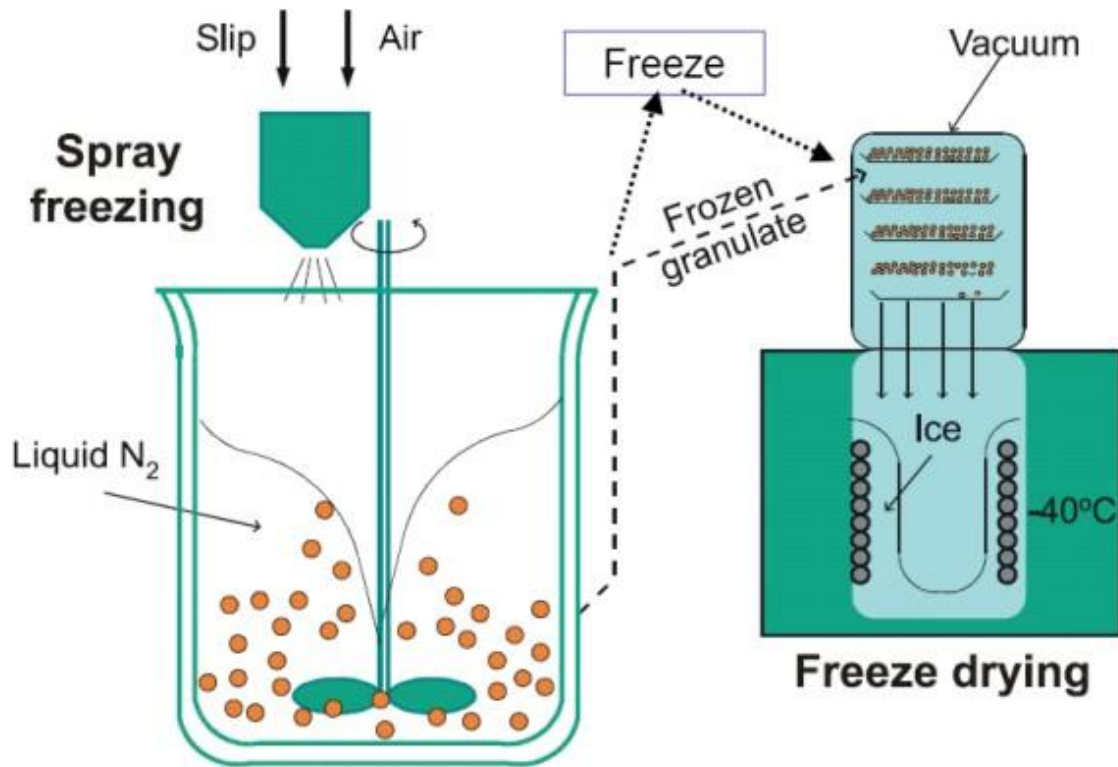
Ipari méret

"Prilling" cseppképzés

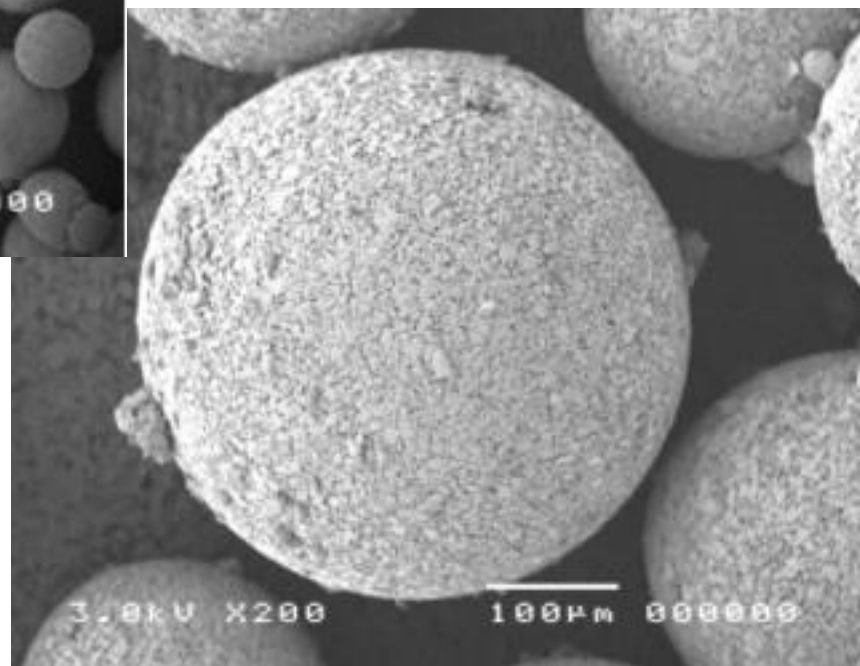
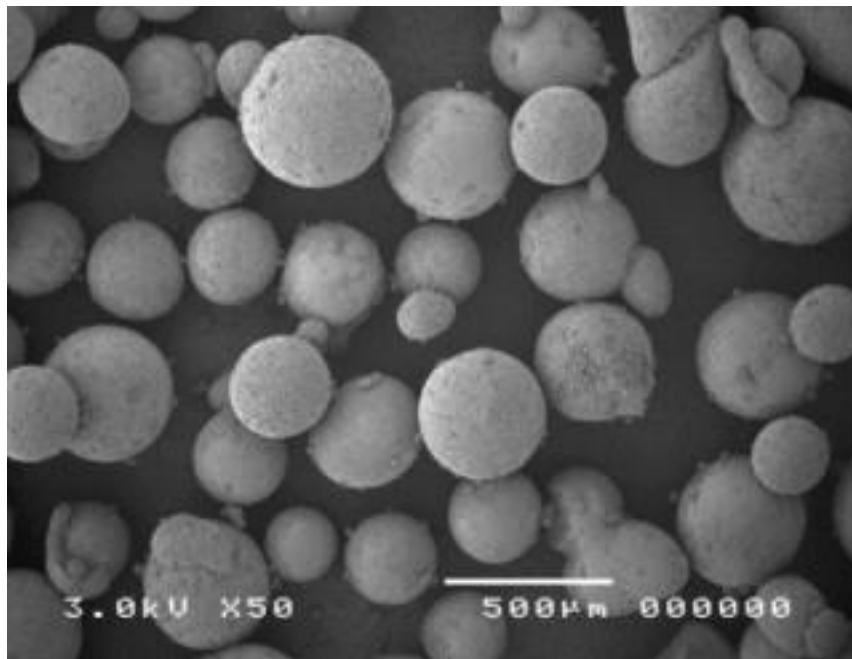


A cseppek előállításának optimalizálása

Fagyasztásos granulálás



Fagyasztásos granulálás



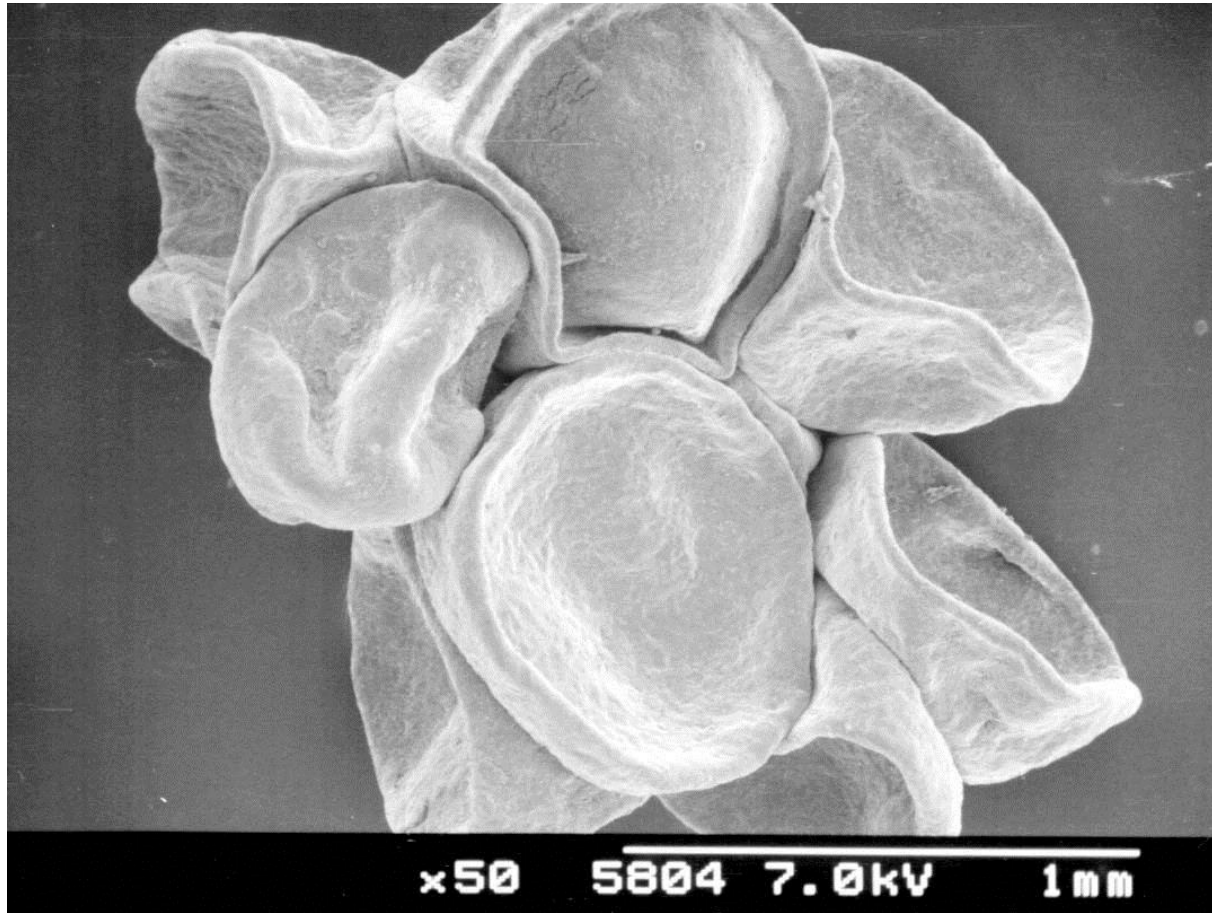
Fagyasztásos eljárás előnyei

- **A granulátumok sűrűsége irányítható-ellenőrizhető**
- **Nincsenek üregek a szemcsékben**
- **A szemcsék közel azonos mérettartományúak**
- **Minimális anyagveszteség**
- **Kis anyagmennyiség is feldolgozható**
- **A készülék könnyen tisztítható**
- **A folyadék „újrahasznosítható”**

Fagyasztásos eljárás hátrányai

- **Kétlépcsős előállítási eljárás**
- **Az oldószer típusa behatárolt (-20 °C és +10 °C)**
- **A tömörített sűrűségi érték alacsony
(nagyobb a töltési térfogat értéke)**
- **Nagy mennyiség előállítása még nem biztosított**

VÉGE



Egy csokor harangvirág?