

Granulátumok vizsgálata

Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézet

Granulátumok vizsgálata

- Paraméterek
- **Állapot tulajdonságok:**
 - szemcsealak, -nagyság
 - szemcsesűrűség
 - porozitás
 - nedvességtartalom (maradék nedvesség)
- **Viselkedési tulajdonságok:**
 - gördülékenység
 - szilárdság
 - széteső képesség
 - préselhetőség
 - hatóanyag homogenitás /egyedi töltettömeg

Granulátumok vizsgálata

● részecskeméret meghatározás

● szabad szemmel, lupével

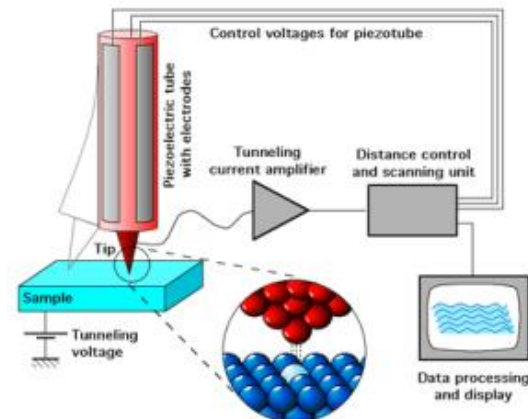


● szitaanalízissel,

● mikroszkóppal

● fény-

● elektron-



GRANULÁTUMOK vizsgálata

Szemcsemérés eszközei:

okulár mikrométer - mikroszkóp
projekciós mikroszkóp
képanalízátor

kifejezés: szemcseméret-megoszlás
granulometriai /eloszlási görbe

vizsgálata: szitaanalízissel

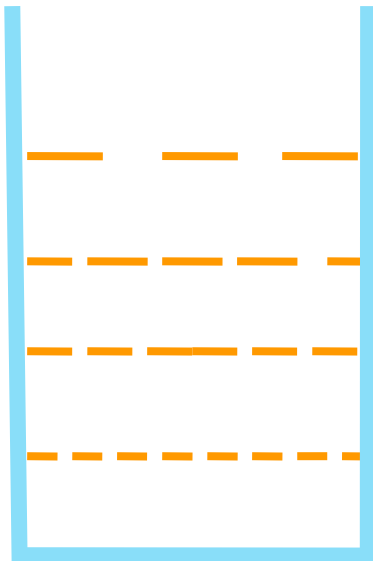
/finomabb porból 25 -50 gramm,
durvább por 100 gramm

rázógép: 200 kitérés, 5-10 percig,
amplitudó: 0,5-0,8 mm

Granulátumok vizsgálata

● részecskeméret

● Szitaanalízis



Szemcseméret -különálló szemcsék átmérője

- heterodiszperz szemcserendszert alkotnak,
- az átlag-szemcseméret mellett
- a szemcseméret eloszlása is fontos adat.

GRANULÁTUMOK vizsgálata

- Szemcseméret-

közepes szemcseátmérő = **lineáris** méret számtani közepe

statisztikus átmérő = a granulum **vetületén** adott

mérési irányban levő húr **hossza**,

maximális, v. területfelező átmérő

ekvivalens átmérő = a granulum **vetületével**

azonos területű **kör átmérője**, v.

azonos felületű, ill. térfogatú **gömb átmérője**

Granulátumok vizsgálata

Szemcseméret – általános kifejezés VIII.M.Gyk.

/ átesik adott szitaméreten,

a „következő” szitaméreten max. 40 %-a/

Durva por. Tömegének legalább 95%-a **átesik** az 1400 számú szitán, és **legfeljebb 40%-a esik át** a 355 számú szitán.

Középfinom por. Tömegének legalább 95%-a átesik a 355 számú szitán, és legfeljebb 40%-a esik át a 180 számú szitán.

Finom por. Tömegének legalább 95%-a átesik a 180 számú szitán, és legfeljebb 40%-a esik át a 125 számú szitán.

Nagyon finom por. Tömegének legalább 95%-a átesik a 125 számú szitán, és legfeljebb 40%-a esik át a 90 számú szitán.

Granulátumok vizsgálata

Szemcseméret- átlag-szemcseméret (\bar{d})

$$\bar{d} = \frac{\sum x_i y_i}{\sum y_i}$$

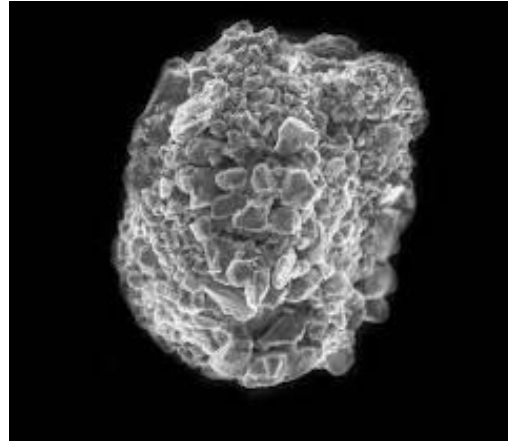
x_i szemcseméret

y_i gyakoriság

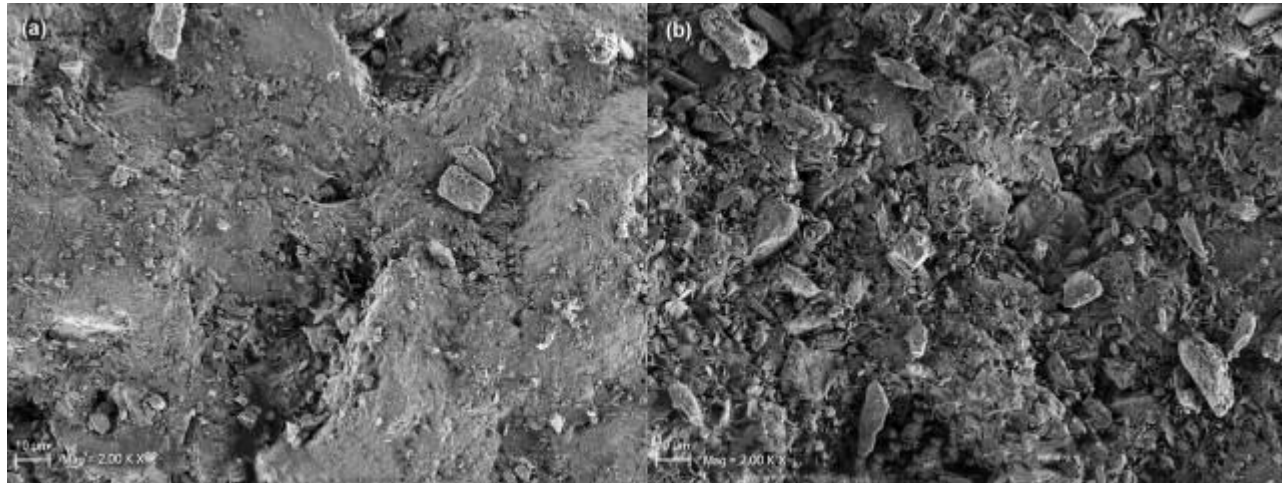
Granulátumok vizsgálata

Felület

granulum

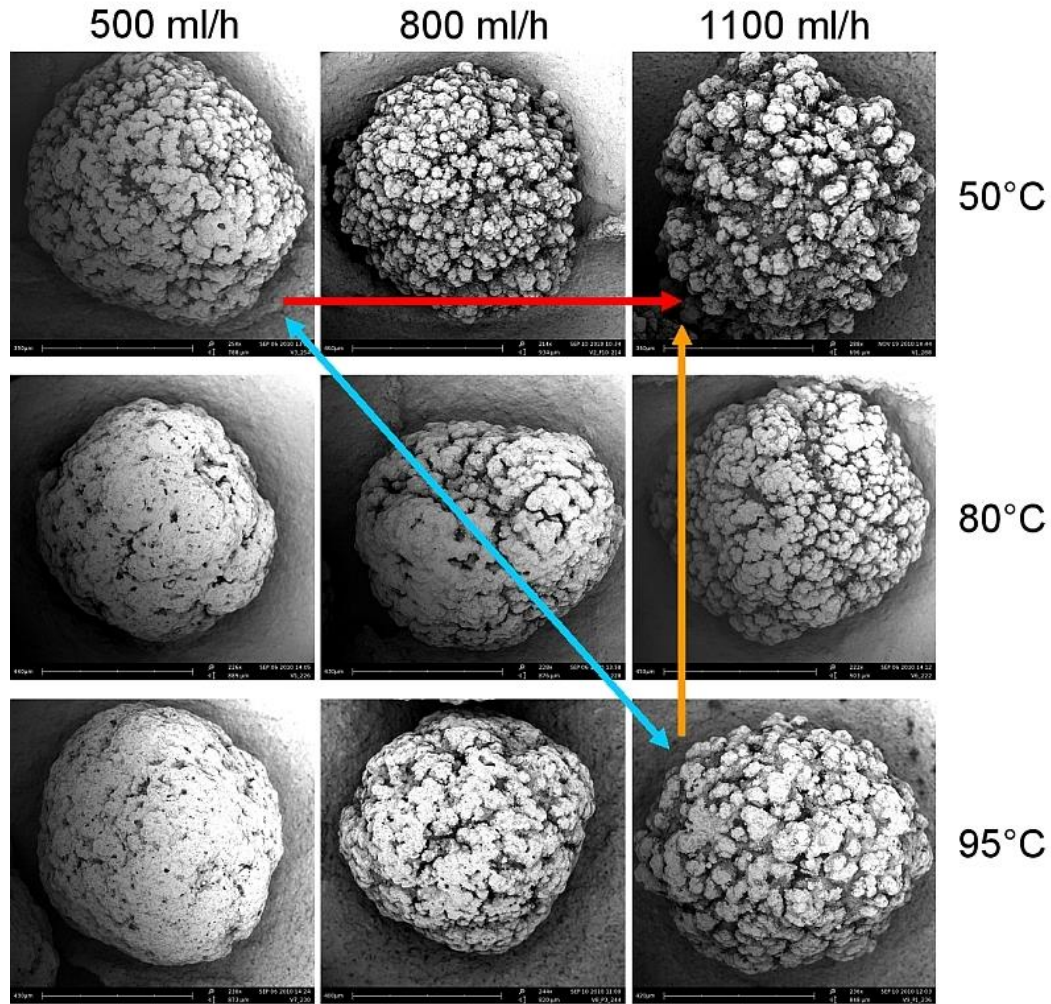


felület



Granulátumok vizsgálata

Szerkezet



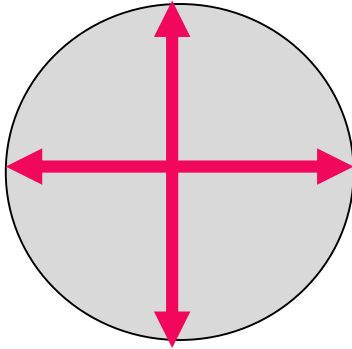
Részecske struktúra különböző spray-áramlatok és a levegő hőmérséklete

Granulátumok vizsgálata

Szemcsealak(szferikusság)

Alaki tényező(α)

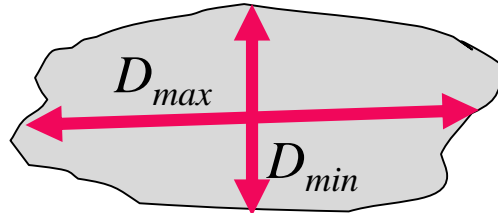
$$\alpha = \frac{D_{min}}{D_{max}}$$



Ideális

$$\alpha=1$$

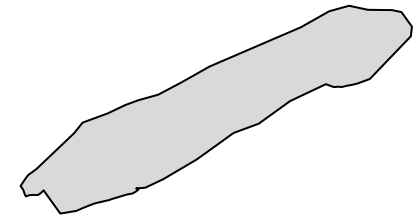
$$D_{min} = D_{max}$$



Reális 1.

$$\alpha \leq 1$$

$$D_{min} < D_{max}$$



Reális 2.

(rossz technológia)

$$\alpha \ll 1$$

$$D_{min} \ll D_{max}$$

Granulátumok vizsgálata

Alak (szferikusság)

A szfericitás Ψ

a szemcse alakjára jellemző szám:

$$\Psi = A_s / A_p$$

A_s = a szemcsével megegyező térfogatú gömb felülete

A_p = a szemcse felülete

$\Psi < 1$, gömb közeli - közelít 1-hez

Szemcsevizsgálat főbb szempontjai

Granulátumok:

- granulátum szemcseméret és szemcseméret-eloszlás,
- alak,
- porozitás,
- felület,
- látszólagos sűrűség (tömöríthetőség),
- porreológiai tulajdonságok (pl. folyási sajátság, lejtőszög),
- homogenizálhatóság,

- préselési tulajdonságok,
- mechanikai szilárdság (pl. törés, kopás),
- bevonhatóság,
- szétesés,
- hatóanyagtartalom egységessége,
- kioldódás.

Mikropelettek:

- + porozitás,
- + gyomornedv-ellenálló képesség,

Granulátumok vizsgálata

Szilárd anyagok sűrűsége

Lehet:

- valódi sűrűség,
- szemcse sűrűség,
- látszólagos (halmaz) sűrűség.

Sűrűség

Granulátumok vizsgálata

szemcse- és halmazsűrűség: porózus szemcséknél **3 féle sűrűség**:

valódi sűrűség (ρ) = a szilárd részek sűrűsége

meghatározása: piknométer, higany-poroziméter

Szemcsesűrűség (ρ_{sz}) = egységnyi szemcse tömege,

kiszámítható: $\rho_{sz} = \rho (1 - \varepsilon)$ ε =porozitás

halmazsűrűség = egységnyi térfogatú szemcse tömege

(gyakorlatban ezzel dolgozunk)

töltött halmazsűrűség (ρ_t) = Gyk- ASTM - tölcsér, g/100 ml

lazított halmazsűrűség = egységnyi térfogatú, lazított állapotban levő szemcsehalmaz tömege

mérés: fluidizált állapot, a nyugvórétegmagasság másfélszeres

rétegtérjedés viszonya

tömörített halmazsűrűség (ρ_T) = egységnyi térfogatú, intenzíven tömörített

szemcsehalmaz

mérése: un. stampfvolumeter

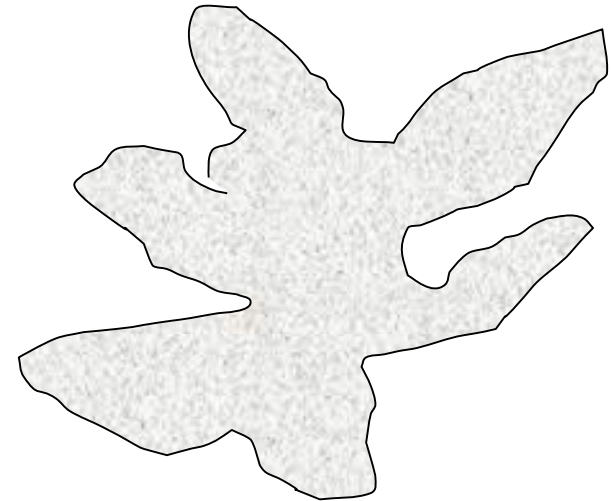
meghatározott tömeg mérőhengerbe -töltött halmazsűrűség

Granulátumok vizsgálata

Valódi sűrűség (ρ)

A valódi sűrűség csak a szilárd frakciót veszi figyelembe, és az egységnyi térfogatú anyag átlagos tömegét jelenti az üregek, pórusok nélkül.

$$\rho = \frac{m}{V}$$



Granulátumok vizsgálata

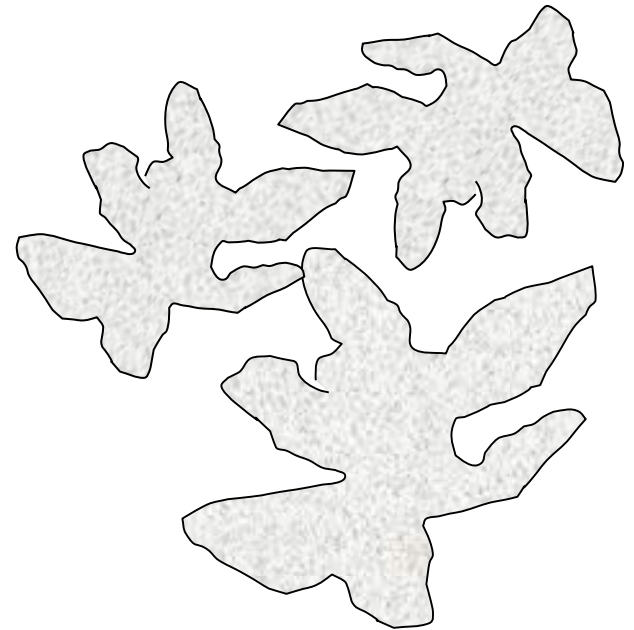
Szemcsesűrűség (ρ_{sz})

A szemcse sűrűség, tartalmazza az intrapartikuláris pórusokat is.

porózus anyag – van porozitás

$$\rho_{sz} = \rho(1 - \varepsilon)$$

ε = porozitás

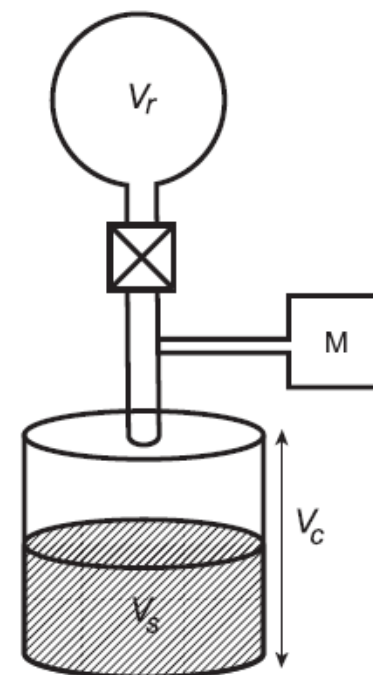


Granulátumok vizsgálata

Szilárd anyagok szemcsesűrűségének meghatározása gáz-piknométerrel

Szilárd anyagok piknométeres sűrűségének meghatározásához ismert tömegű por által, az adott körülmények között kiszorított gáz térfogatának mérésével meghatározzuk a por által betöltött térfogatot. A vizsgálatot rendszerint a nagy diffúzibilitással rendelkező **hélium** gázzal végezzük.

Az adatokból kiszámolható az anyag **piknométeres sűrűsége**.



- V_r = referenciatérfogat
- V_c = az üres mintacella térfogata
- V_s = a minta térfogata
- M = manométer

Granulátumok vizsgálata

Szilárd anyagok pórusméretének meghatározása nagy nyomású porozimeterrel

A $10\ \mu\text{m}$ -nél kisebb pórusokba a higany csak nagyobb nyomáson képes behatolni.



Granulátumok vizsgálata

● Porozitás meghatározása

● piknométer

a) térfogat meghatározás higannyal, nagy felületi feszültsége miatt, nem hatol be a szemcsékbe,

b) pórusok kitöltése - kis felületi feszültségű folyadékkal, amely nem oldószere a komponenseknek

c) a kettő érték különbsége a pórustérfogat

Pórusméret meghatározása - nagy nyomású higanyos (?) poroziméterrel

Granulátumok vizsgálata

● Porozitás meghatározása

● pórusméret meghatározása

● nagy nyomású higanyos poroziméter

● Washburn egyenlet

10 μm -nél kisebb pórusokba a higany csak nagyobb nyomáson képes behatolni.

$$r = \frac{2\sigma \cos \alpha}{p}$$

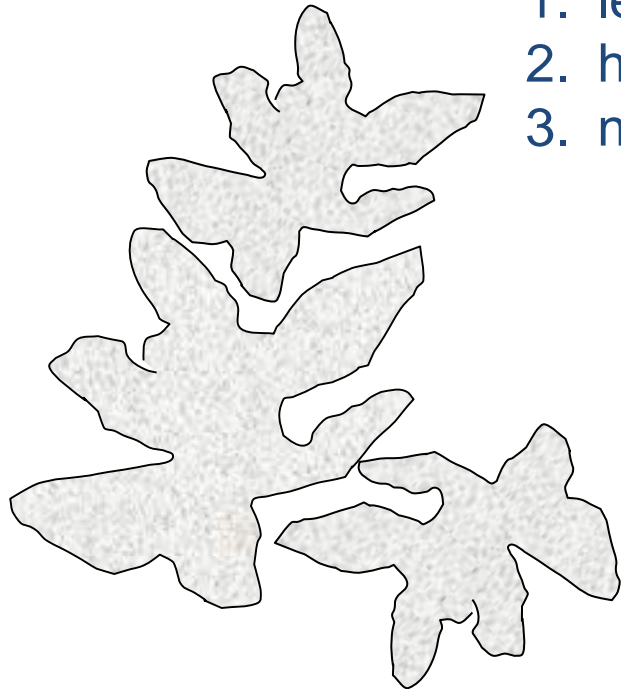
r pórus sugár
 σ a higany felületi feszültsége
 α a higany nedvesedési szöge
 p nyomás

Granulátumok vizsgálata

● Porozitás meghatározása

● pórusméret meghatározása

● nagy nyomású higanyos poroziméter



1. légtelenítés
2. higany hozzáadása
3. nyomás

Granulátumok vizsgálata

Porozitás

Porozitás:

porózus anyag = kisebb sűrűség/nagyobb térfogat
- mélyebb matricatöltés, nő a súrlódás

Sok levegő - kalaposodási hajlam

$$\varepsilon = 1 - \rho_{sz} / \rho$$

ε = porozitás

ρ_{sz} = látszólagos sűrűség

ρ = valódi sűrűség

Granulátumok vizsgálata

Látszólagos (halmaz) sűrűség

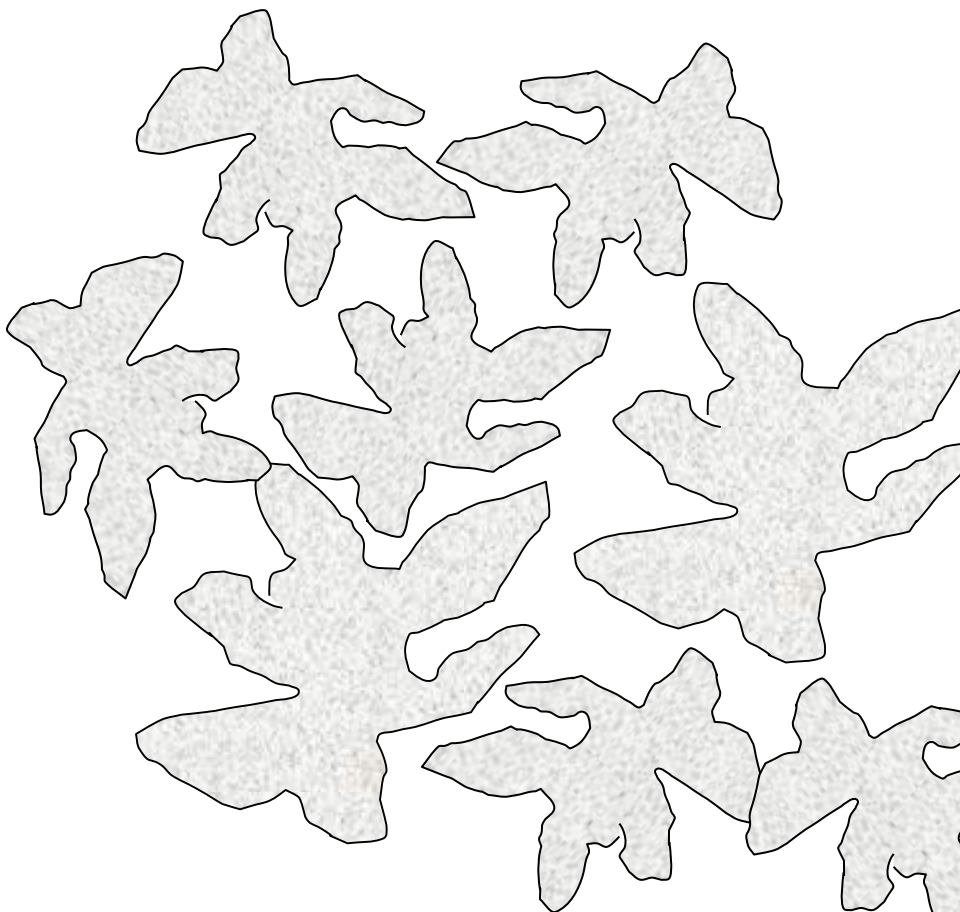
A látszólagos sűrűség magában foglalja az intrerpartikuláris üregeket is.

Lehet:

töltött,

lazított és

tömörített.



Granulátumok vizsgálata

Látszólagos térfogat

A látszólagos térfogat vizsgálatával - megadott körülmények között - szemcsés, szilárd anyagok (pl. porok, granulátumok) **tömörítés előtti és utáni látszólagos térfogatát, tömöríthetőségét és látszólagos sűrűségét** határozzuk meg.

KÉSZÜLÉK

A készülék részei

- tömörítő berendezés, amely $3 + 0,2$ mm távolságról, percenként 250 ± 15 ütégetést tud végezni. A mérőhenger tartóelemének tömege 450 ± 5 g;
- 250 ml-es (2 ml-es beosztású) 220 ± 40 g tömegű mérőhenger.

VIZSGÁLAT

....

Granulátumok vizsgálata

Látszólagos térfogat

Gördülékenység

AZ EREDMÉNYEK KIFEJEZÉSE

a) Látszólagos térfogatok:

- tömörítés előtti látszólagos térfogat vagy a tömörítetlen anyag térfogata: V_0 ml,
- tömörítés utáni látszólagos térfogat vagy a tömörített anyag térfogata: $K1250$ ml
vagy $F2500$ ml.

b) Tömöríthetőség: (K 10-7500)ml.

c) Látszólagos sűrűségek:

A látszólagos sűrűségek kifejezése:

- tömörítés előtti sűrűség vagy a tömörítetlen anyag látszólagos sűrűsége:

m/V_0 (gramm/milliliter) (töltési sűrűség),

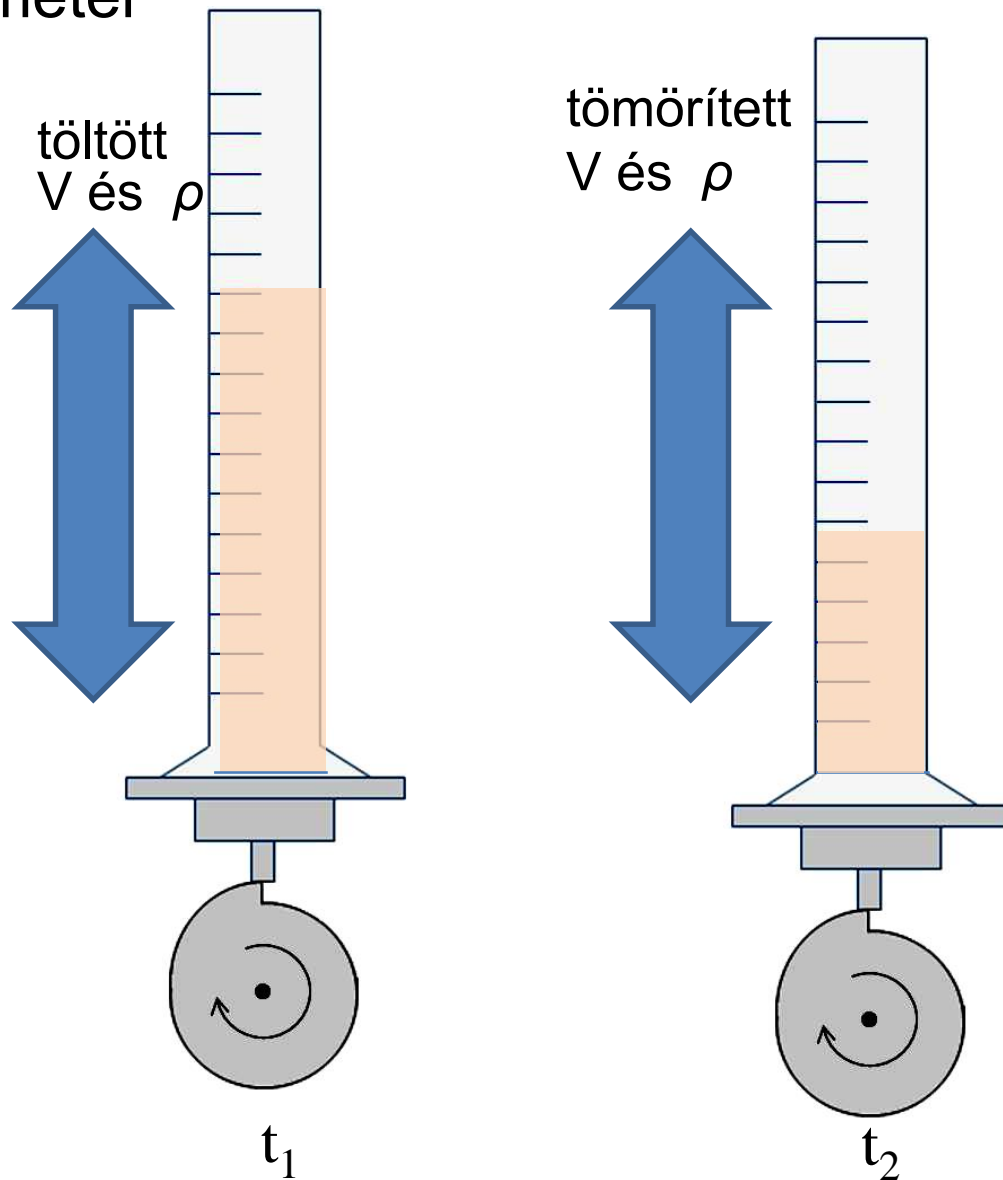
- tömörítés utáni sűrűség vagy a tömörített anyag látszólagos sűrűsége:

m/V_{u50} vagy m/V_{2500} (gramm/milliliter) (tömörített sűrűség).

Granulátumok vizsgálata

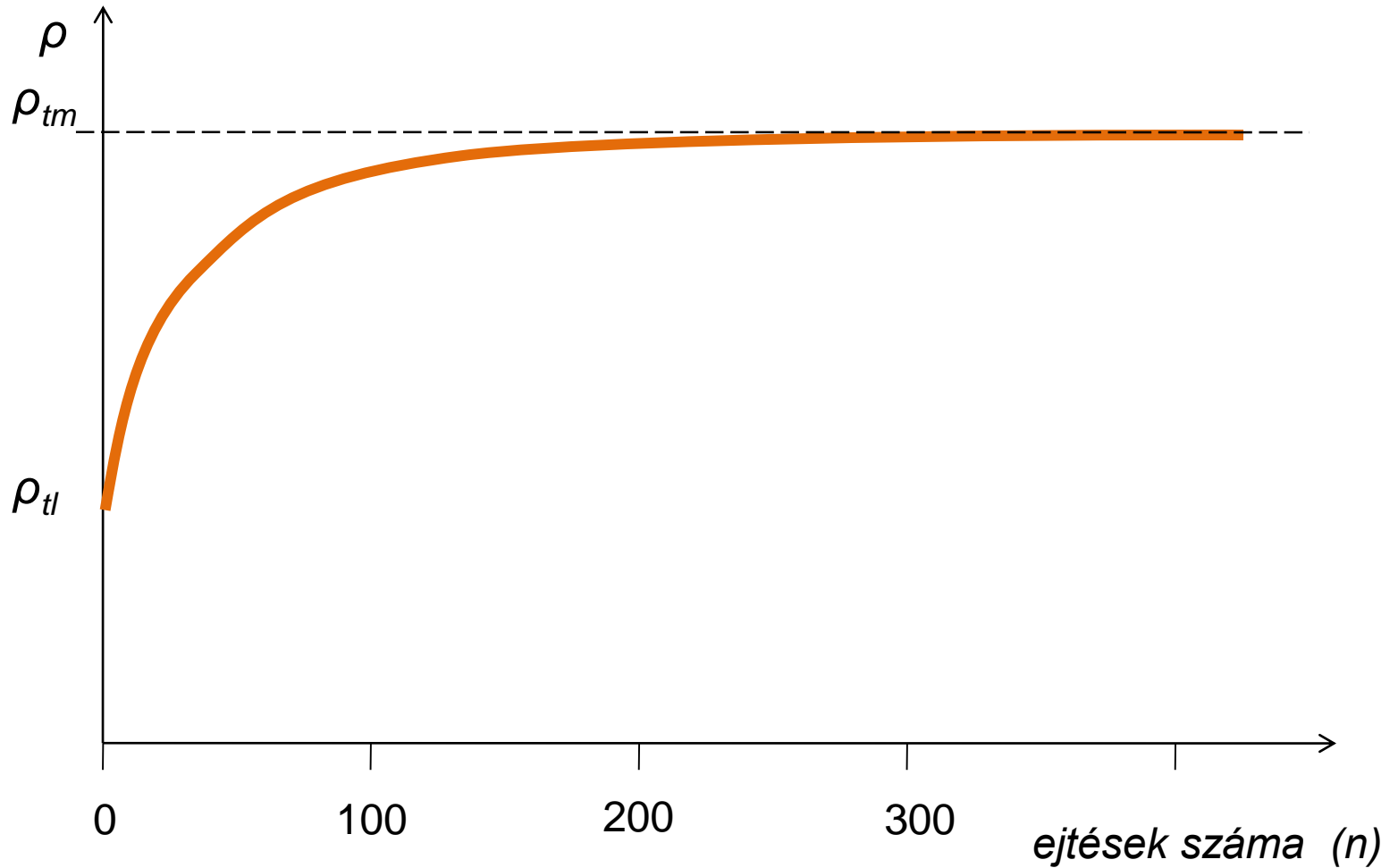
Látszólagos (halmaz) sűrűség meghatározása

Stampfvoluméter



Granulátumok vizsgálata

Látszólagos térfogat



Granulátumok vizsgálata

Nedvességtartalom-vizsgáló módszerek

- termomérleg
- Karl-Fischer-módszer
- konduktometria
- termoanalitika
- NIR

GRANULÁTUMOK vizsgálata

NEDVESSÉG-TARTALOM mérése:

víz elhelyezkedése:

fizikai kötődés: folyadékhidak

kapillárisokban kondenzált

adszorbeált

kémiai kötődés

optimálisnál több víz: nő az adhézió - ragad egymáshoz, szerszámokhoz

rossz gördülékenység

higroszkópos anyagok - kiszáritás /levegő

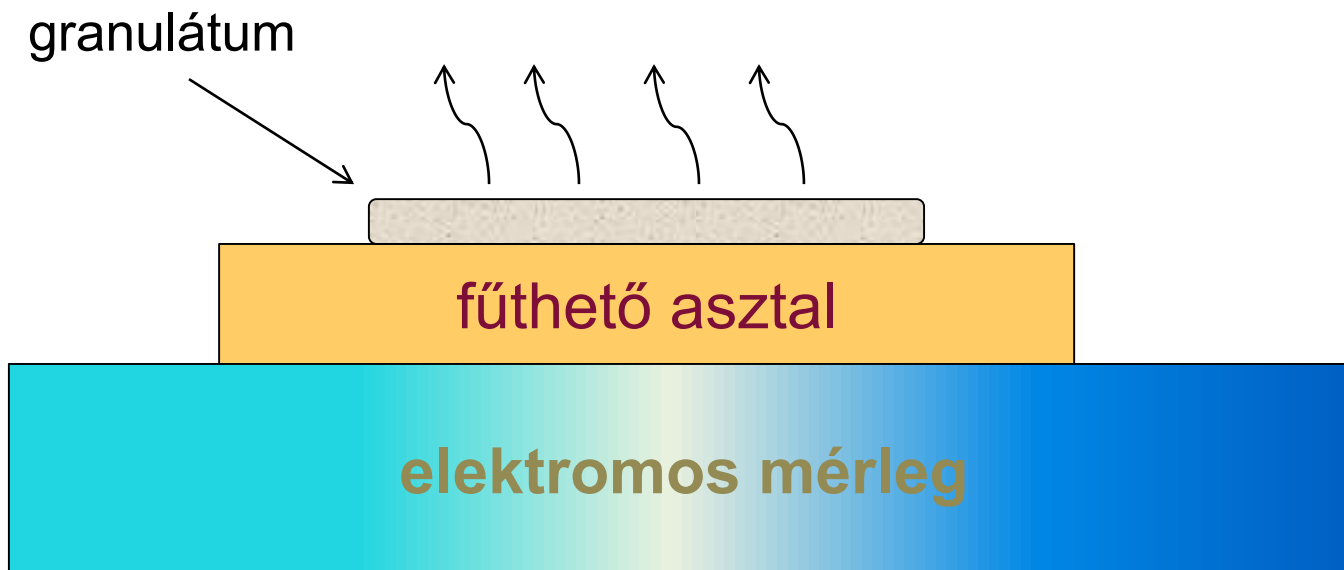
gőznyomása

javítás: szárítás

Granulátumok vizsgálata

● Nedvességtartalom meghatározása

● termomérleg



GRANULÁTUMOK vizsgálata

optimálisnál kevesebb víz:

szilárdság csökken

elektrosztatikus feltöltődés nő

aerofil anyagok -levegő/légmegkötés -
kalaposodás, lemezesedés

javítás: nedvesítés, nedves légtérben tárolás

felületaktív kötőanyag (aerofil rendszereknél)

nedvesség visszatartó (higroszkópos) segédag.

optimális nedvesség tartalom - készítmény előiratokban meghatározandó

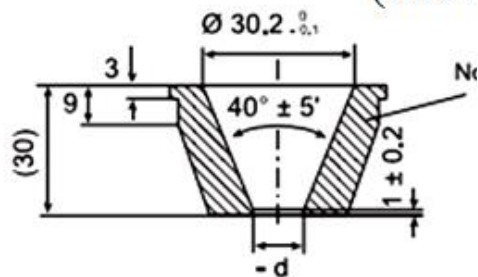
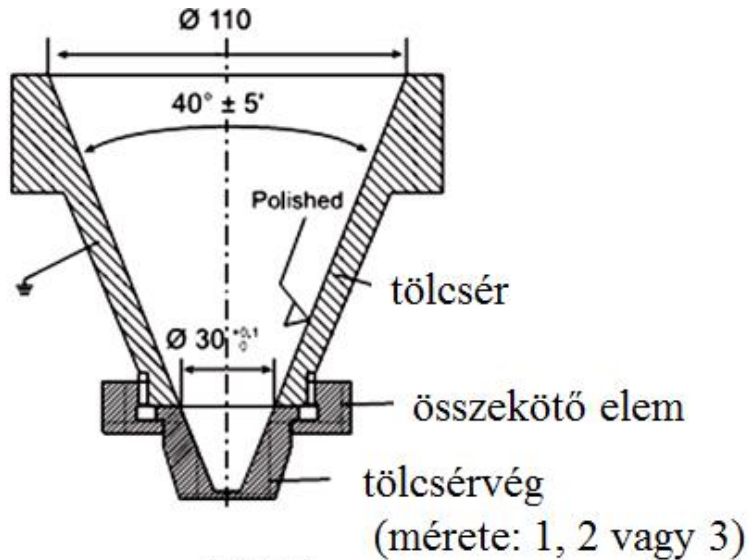
szorpciós izoterma felvétele /szigmoid görbe, legkisebb meredékségű szakasz - optimális légnedvesség értékét határozhatjuk meg)

Viselkedési tulajdonságok

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység vizsgálat

Tölcsér szár nélkül



tölcsérvég

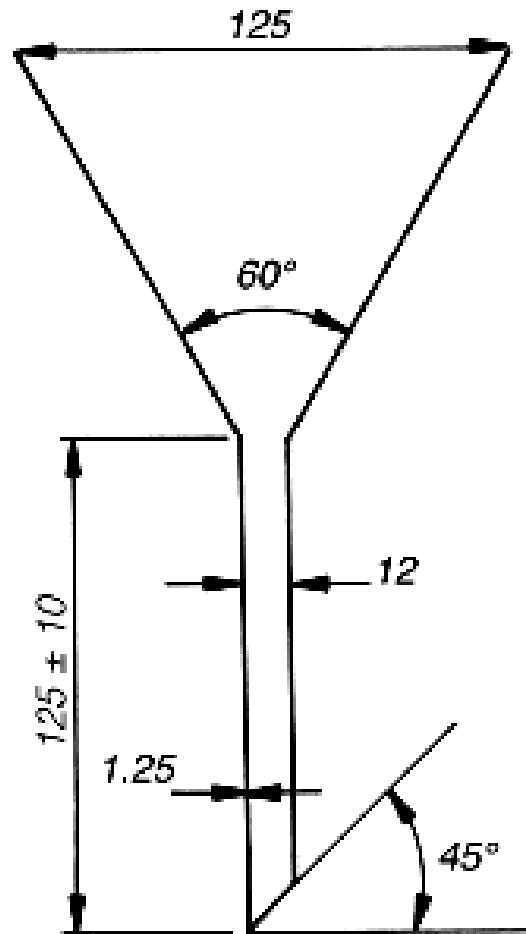
Nozzle	tölcsérvég átmérő
1	10 ± 0.01
2	15 ± 0.01
3	25 ± 0.01

2.9.16.-1. ábra - Tölcsér és tölcsérvég. A tölcsérvég anyaga: rozsdamentes, saválló acél

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység vizsgálat

Tölcsér szárral



2.9.16.-2. ábra
(mérték milliméterben)

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység

KÉSZÜLÉK

A vizsgálandó anyag gördülékenységének megfelelően, **száras vagy szár nélküli**, különböző **nyílásszögű és nyílását-mérőjű** tölcséreket használunk. Ilyen típusú készülékek láthatók a 2.9.16.-1. és a 2.9.16.-2. ábrán. A tölcsért alkalmas eszköz segítségével függőleges helyzetben rögzítjük. A berendezést védeni kell a rázkódástól.

VIZSG ÁLAT

A száras tölcsérbe, amelynek alsó nyílását alkalmas módon elzártuk, tömörítés nélkül beleöntjük a 0,5% pontossággal mért vizsgálandó anyagot. A minta mennyisége a látszólagos térfogattól és a használt készüléktől függ. A tölcsér alsó nyílását szabaddá tesszük, és mérjük **az egész minta kifolyásához szükséges időt**. Három párhuzamos mérést végzünk.

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység

2.9.16. GORDULEKENYSEG

A gördülékenységi vizsgálattal szemcsés szilárd anyagok (pl. porok, granulátumok) meghatározott körülmények közötti, függőleges irányú gördülési képességét határozzuk meg.

AZ EREDMÉNYEK MEGADÁSA

A gördülékenységet

másodpercben és tizedmásodpercben fejezzük ki,

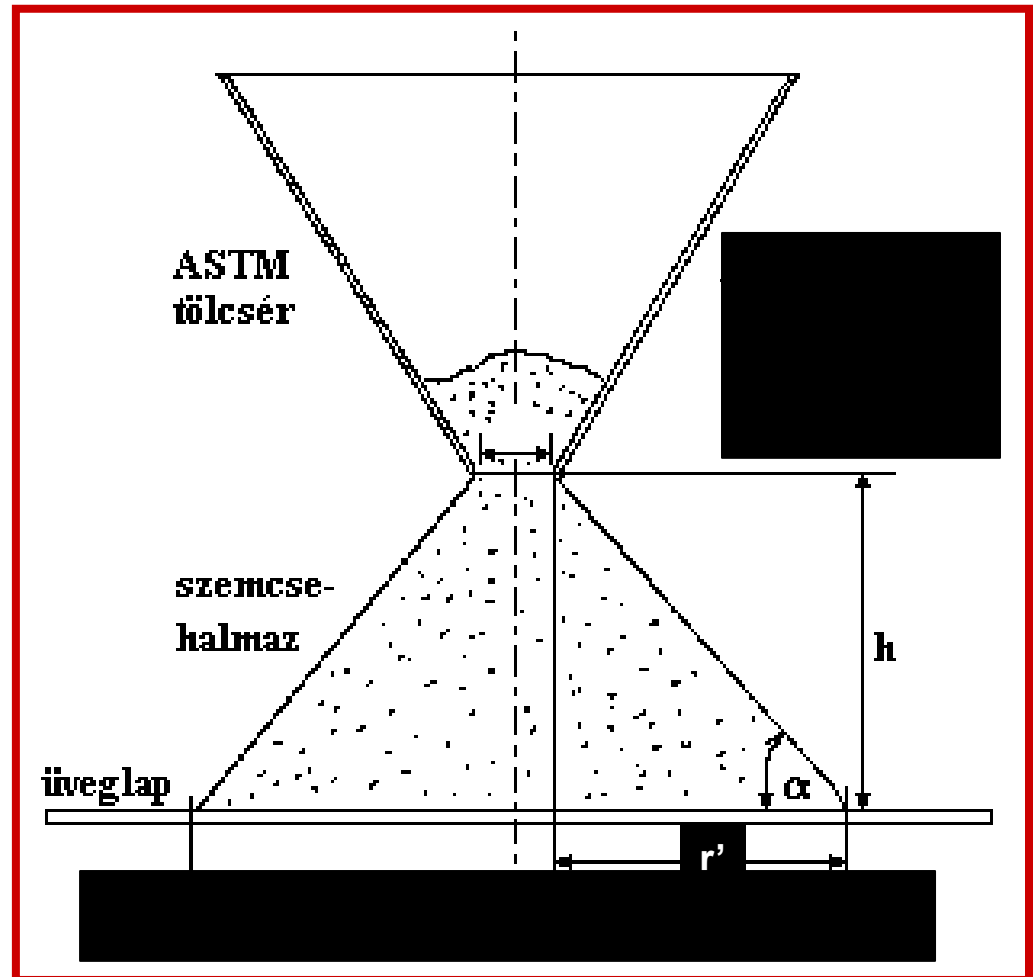
100 g anyagra vonatkoztatva.

Az eredményeket a vizsgálandó anyag tárolási körülményei befolyásolják.

Granulátumok vizsgálata

- **Gördülékenység**
 - **ASTM tölcsér**
 - **kifolyási idő**

100 g anyag kifolyási ideje



Granulátumok vizsgálata

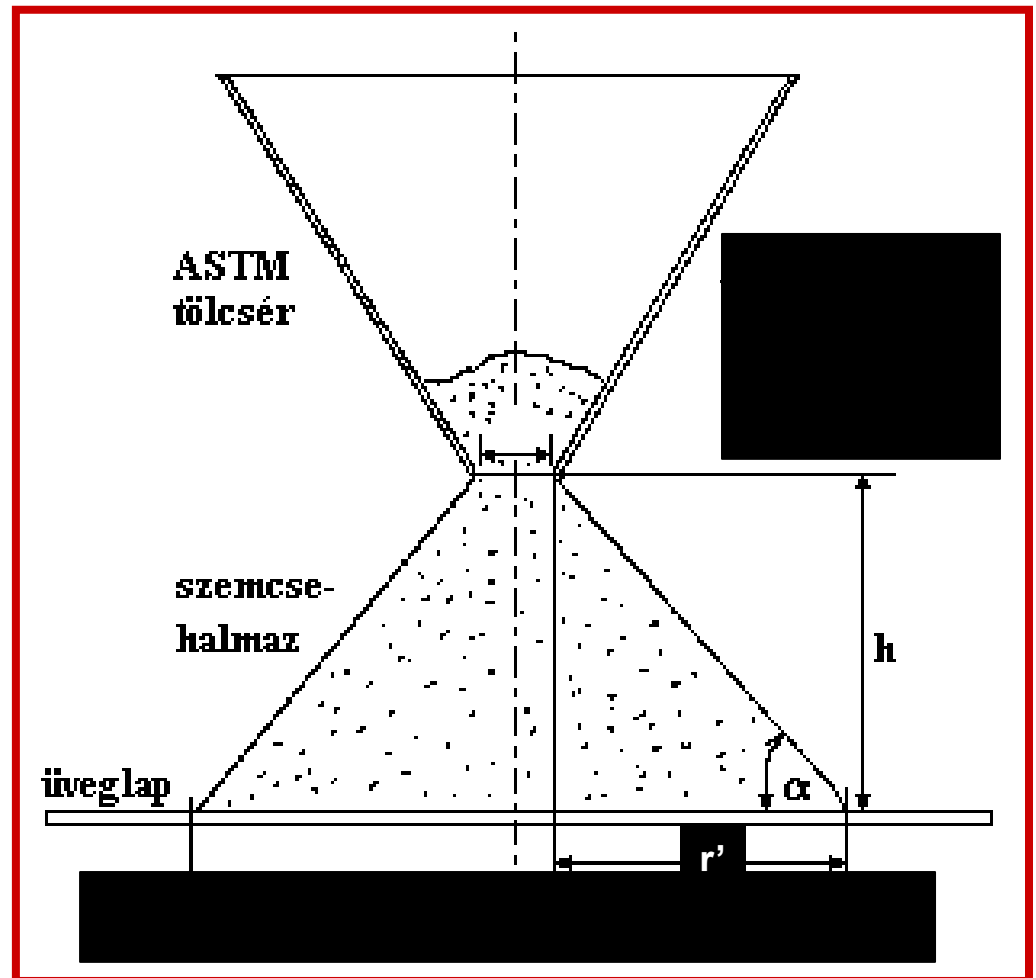
- **Gördülékenység**

- **ASTM tölcsér**

- **lejtőszög**

α = lejtőszög,
csúszóhatárszög,
rézsűszög

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



Granulátumok vizsgálata

- **Gördülékenység**
 - **ASTM tölcsér**
 - **lejtőszög**

lejtőszög (°)

gördülékenység

<25

kiváló

25-30

jó

30-40

még megfelelő

>40

nagyon rossz

Granulátumok vizsgálata

● Halmazsűrűség meghatározása

● Stampfvoluméter

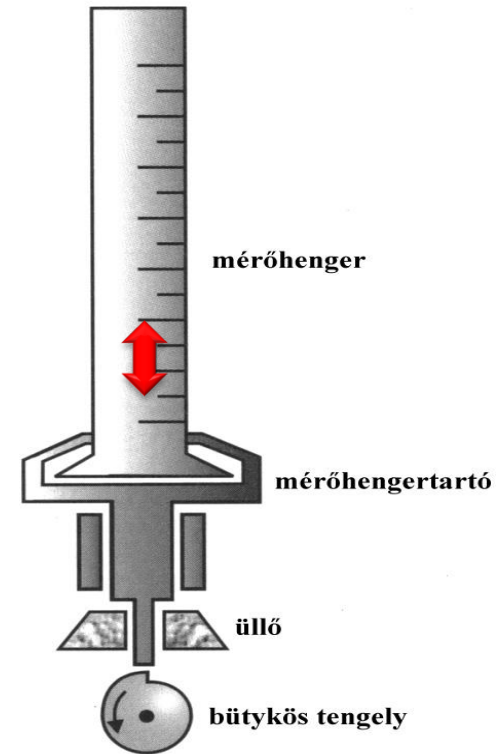
Mérőhenger:

250 ml térfogatú

Ütések száma:

10, 500, 1250,

ha > 2ml ~ 2500



Tömörített halmazsűrűség meghatározására szolgáló készülék (Stampfvoluméter)

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység

Hausner faktor (H_f)

Tömörített
Tömörítetlen sűrűségek
hányadosa

$$H_f = \frac{\rho_{tm}}{\rho_{tl}}$$

$H_f < 1,25$ jó folyási tulajdonság

$H_f = 1,25 - 1,5$ elfogadható, glidáns alkalmazás szükséges

$H_f > 1,5$ rossz gördülékenység

Granulátumok vizsgálata

● Gördülékenység

● Carr index (C_i)

$$C_i = 100 \frac{\rho_{tm} - \rho_{tl}}{\rho_{tm}}$$

5-10	kiváló
18-21	még megfelelő
33-38	nagyon rossz
40	nem folyik

Granulátumok vizsgálata

Gördülékenység: az egyenletes töltés, adagolási pontosság miatt lényeges tulajdonság (tabletta, kapszula)

Befolyásolja:

Súrlódási erő	nagy fajlagos felületnél
Felületi feszültség	nagy nedvesség tartalom esetén
Elektrosztatikus erők	száraz granulátumnál
Molekuláris erők	nagy fajlagos felület

Mechanikai erők-részecskék kapcsolódásánál-durva szemcséknél

Por - ronthat

GRANULÁTUMOK vizsgálata

Szilárdság: befolyásolja: anyagok tulajdonságai, mennyiségei

Szemcse tulajdonságai

- Meghatározás, vizsgálat: **koptatás** - Gyk-vi eszköz, forgódob
- **Nyomóerő** - két felület között

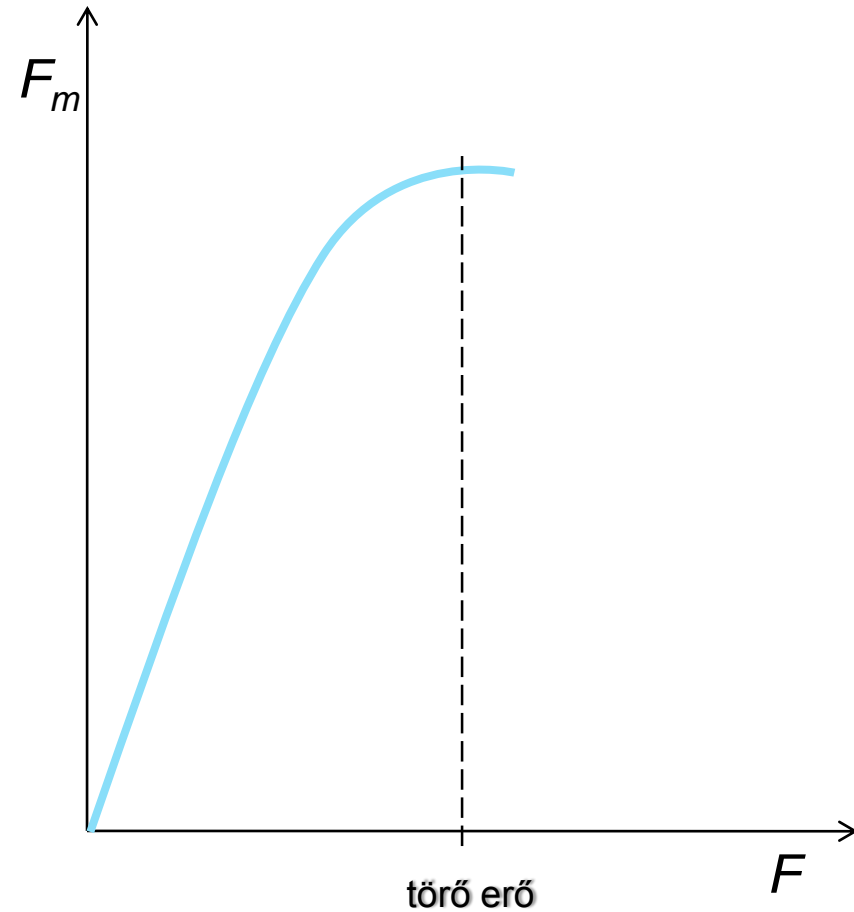
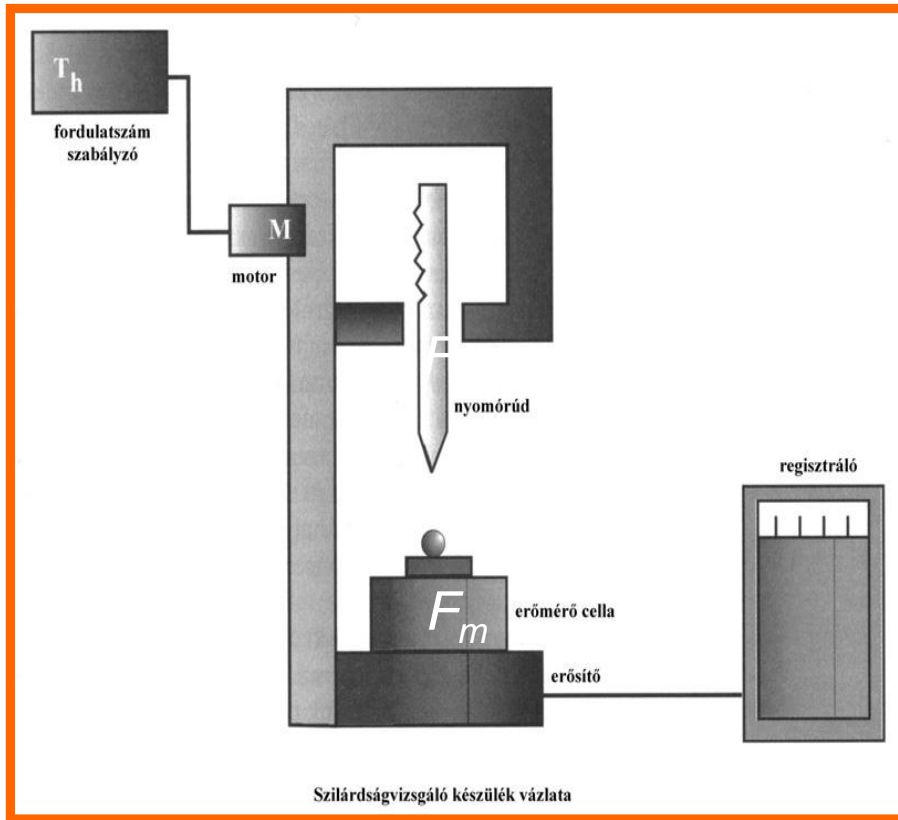
Szilárdságmérő- görbe felvétele

Törési folyamat: elasztikus viselkedés - plasztóelasztikus deformáció-töréspont

Kiszámítható a törési munka, deformációhoz szükséges idő

Granulátumok vizsgálata

● Granulátumok törési szilárdsága



GRANULÁTUMOK vizsgálata

Préselhetőség: az összepréselt tablettá /kapszulatöltet térfogatsűrűsége és a granulátum látszólagos sűrűségének / viszonya, aránya

Tablettázógép bélyegzők erőhatásainak mérése /nyúlásmérő szalagok, stb.

Erőhatás arányos a plasztikus ill.elasztikus viselkedéssel

Hatóanyag homogenitás - egy adagos egység (content uniformity)

Granulátumok vizsgálata

● Szétesés

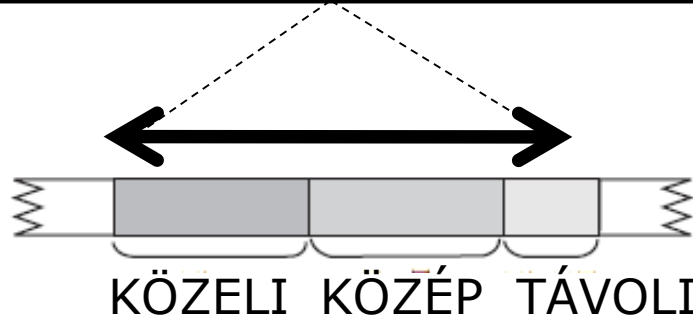
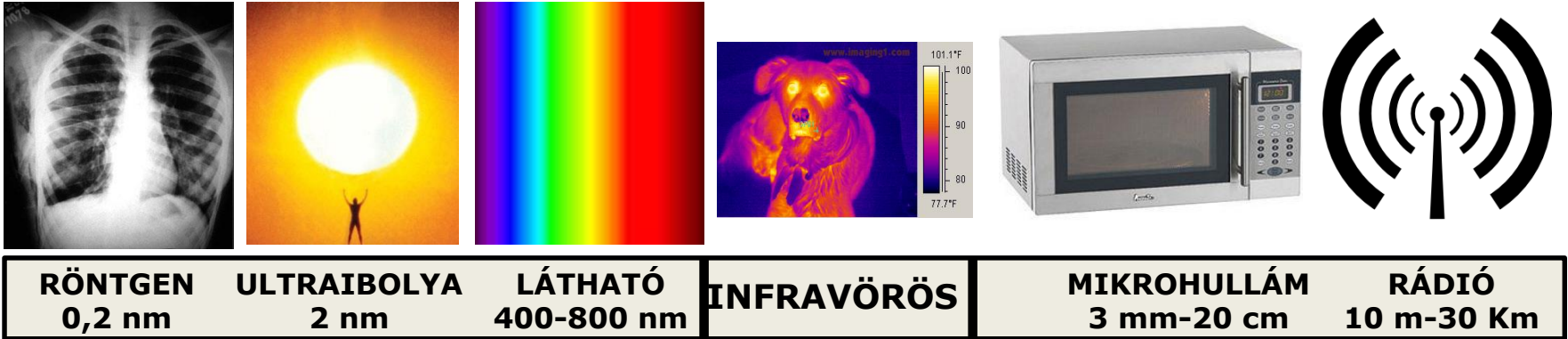
- **bevonat nélküli granulátumok:** az előírt vizsgálat során szétesett és a 320 μm) szitán visszatartott, 105 °C-on kiszárított granulátum mennyisége **legfeljebb 10 %-a** lehet a bemért anyagnak.
1,00 g készítmény – 50 ml mesterséges gyomornedv – **15 perc**
- **bevont granulátumok:** a készítményre vonatkozó minőségi előírás, általánosan 60 percen belül maradék nélkül szétesni vagy feloldódni
- **intesztinoszolvens granulátumok:** mesterséges gyomornedvben 60 perc elteltével nem eshet szét, nem oldódhat, tömegcsökkenése <10 %; mesterséges bélmedvben 120 percen belül szét kell esnie vagy fel kell oldódnia
- **pezsgőgranulátumok:** 15-25°C víz, 200 ml- 5 percen belül szétesni (oldódni v. diszpergálódni)

Spektroszkópos vizsgálatok

NIR

Granulátumok, anyagok vizsgálata

NIR spektroszkópia



$\lambda, \text{ cm}$ (hullámhossz)
 $\lambda, \text{ cm}^{-1}$ (hullámszám)

7.8×10^{-5} to 3×10^{-4}
 12820 to 4000

3×10^{-4} to 3×10^{-3}
 4000 to 400

3×10^{-3} to 3×10^{-2}
 400 to 33

NIR spektroszkópia

- Tartomány: **750 – 2500 nm** hullámhossz.
- Ebben a tartományban abszorpció a közeli infravörös elnyelések sokkal gyengébb vibrációs, felharmonikus illetve kombinációs rezgéseiből adódik.
- A NIR tartományban az *abszorpció* a C-H, N-H és O-H csoportokból adódik.
- Ennek következtében a NIR spektroszkópia a víz, az alkoholok, az aminok és egyéb C-H, N-H vagy/és O-H csoportot tartalmazó anyagok **rutin analitikai meghatározására** lehet használni.

NIR spektroszkópia-spektrofotométer részei

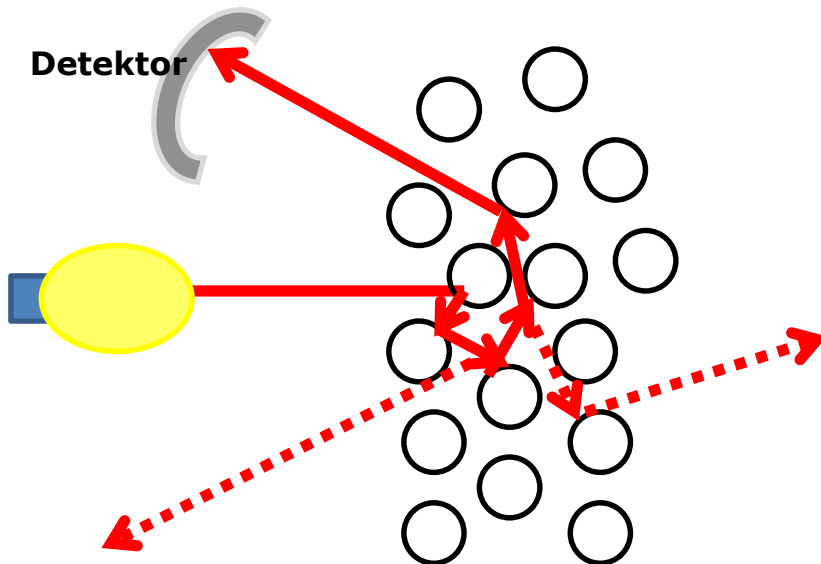
- Optikai rendszer
 - sugárforrás (pl. wolfram-halogén lámpa)
 - hullámhossz váltó (prizma, rács, szűrő)
 - detektorok (hűtött PbS, germánium, szilikon)
 - integráló gömb a reflektancia mérésekhez
 - minta határfelület
 - cella tartó
 - száloptika in situ mérésekhez
- Számítógép (spektrális adatok feldolgozásához)

NIR spektroszkópia-Diffúz Reflektancia Spektrum

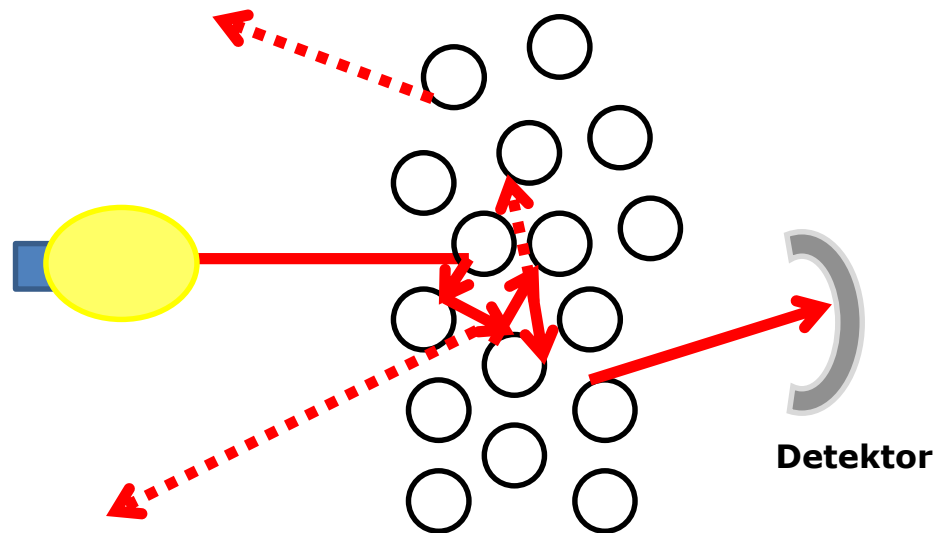
Diffúz reflexiós mérésekhez a berendezést integráló gömbbel kell ellátni, ami a **szórtan visszavert fény detektorhoz** való továbbítását, eljuttatást végzi.

Az integráló gömb belseje egy nem abszorbeáló anyaggal, mint pl. MgO vagy BaSO₄ van bevonva.

NIR Reflektancia



NIR Transzmisszió(NIT)



NIR spektroszkópia-előnyei

- Nincs szükség minta előkészítésre
- Intakt minták vizsgálatából kémiai és fizikai információk nyerhetőek:
 - **azonosság**,
 - részecske méret,
 - alak,
 - kristályosság,
 - keménység,
 - homogenitás,
 - nedvességtartalom,
 - stb.
- **Gyors analitikai** módszer
- Költséghatékony

GRANULÁTUMOK vizsgálata

gyógyszerforma vizsgálatok

» **szemcseméret** : szemcsék százalékos megoszlása – a készítményre vonatkozó előírások szerint

vizsgálata: szitaanalízissel

(ált. mikroszkóp -legalább 100 szemcse)

» **térfogattömeg** : g/100 ml-ben adjuk meg,

az átlagos térfogattömeg érték meghatározásához öt párhuzamos mérés szükséges,

a mért térfogattömeg-értékek legfeljebb $\pm 10\%$ -kal térhetnek el az átlagértéktől.

» vizsgálata: ld. porok, spec./ tölcsér + 100,0 ml mérőhenger

Granulátumok vizsgálata

Egyadagos gyógyszerkészítmények tömegének egységessége

(Egyedi tömeg)

Egyenként lemérjük az egyadagos készítmény húsz, véletlenszerűen kiválasztott egységének tömegét, és meghatározzuk az átlagtömeget. Az **átlagtömegtől** a táblázatban megadott százalékos **eltérés**nél nagyobb mértékben legfeljebb két egyedi tömeg térhet el, a megadott érték kétszeresét pedig egyetlen egyedi tömeg átlagtól való eltérése sem haladhatja meg.

Gyógyszerforma	Átlagtömeg	Százalékos eltérés
Kapszulák, granulátumok	300 mg-nál kevesebb	10
(bevonat nélküli, egyadagos készítmény) és porok (egyadagos készítmény)	300 mg vagy több	7,5

példa.: mért átlagtömeg

250 mg

megfelel

-tól, -ig határ

225 – 275 mg /20 db

elfogadható

-tól, -ig határ

200 – 300mg /max.2 db

Hatóanyagtartalom egységessége

Ezen vizsgálattal az egyadagos készítmények egységeinek hatóanyagtartalmát egyenként határozzuk meg megfelelő számú minta alapján, annak megállapítására, hogy az **egyedi hatóanyagtartalom értékek** a minta átlagos hatóanyagtartalmára vonatkoztatott határértékeken belül vannak-e.

A vizsgálatot multivitamin- és nyomelem-készítményeknél, valamint más, indokolt és engedélyezett esetben nem szükséges elvégezni.

Módszer. Az egyadagos gyógyszerkészítmény **tíz**, véletlenszerűen kiválasztott egységének hatóanyagtartalmát megfelelő **analitikai módszerrel** egyenként meghatározzuk.

VIZSGÁLAT

.....

Granulátumok vizsgálata

Hatóanyagtartalom egységessége

Kémiai vizsgálatok

VIZSGÁLAT

A készítmény megfelelő, ha legfeljebb egy egység egyedi hatóanyagtartalma esik kívül az átlagos hatóanyagtartalom $\pm 15\%$ -os határértékein, de egyetlen egy sem esik kívül az átlagos hatóanyagtartalom $\pm 25\%$ -on. A készítmény nem felel meg az előírt követelményeknek, ha háromnál több egység egyedi hatóanyagtartalma kívül esik az átlagos hatóanyagtartalom $\pm 15\%$ -os határértékein, illetőleg ha egy vagy több egység egyedi hatóanyagtartalma kívül esik az átlagos hatóanyagtartalom $\pm 25\%$ -os határértékein.

Példa: 10 db minta

hatóanyag-tartalom	$\pm 15\%$ / max.kivül eső	$\pm 25\%$ - max.kivül eső
10 mg		
Megfelel	8,5 – 11,5 mg /1 db	7,5 – 12,5 mg /Ø db
Nem felel meg	8,5 – 11,5 mg /4-x db	7,5 – 12,5 mg /1- x db

Kettő közötti mintaszám: + 20 db egyenkénti analitikai meghatározása

Granulátumok vizsgálata

Hatóanyag-tartalom egységessége

Kémiai vizsgálatok

VIZSGÁLAT

Ha két vagy három egység egyedi hatóanyag-tartalma kívül esik a $\pm 15\%$ -os határértékeken, de a $\pm 25\%$ -os határértékeken belül van, további húsz, véletlenszerűen kiválasztott egység hatóanyag-tartalmát is egyenként meg kell határozni. A készítmény megfelelő, ha a harminc egység közül legfeljebb három egység egyedi hatóanyag-tartalma esik kívül az átlagos hatóanyag-tartalom $\pm 15\%$ -os határértékein, és egyetlen egység egyedi hatóanyag-tartalma sem esik kívül az átlagos hatóanyag-tartalom $\pm 25\%$ -os határértékein.

Előző szerint „elfogadható” minősítés \rightarrow + 20 db minta vizsgálata
/ eredmény \rightarrow 30 db minta értékelése

Példa:

hatóanyag-tartalom	$\pm 15\%$ / max.kivül eső	$\pm 25\%$ - max.kivül eső
10 mg		
Megfelel	8,5 – 11,5 mg /max.3 db	7,5 – 12,5 mg /Ø db

- GRANULÁTUM

- MINT

- ***GYÓGYSZERFORMA***

Ph.Hg.VIII.

- a granulátumok megfelelő szilárdságú,

Porszemcsék szilárd, száraz aggregátumaiból álló, orális készítmények.

Megkülönböztetünk **lenyelésre vagy elrágásra** szánt,

Bevétel előtt vízben v. egyéb, alkalmas oldószerben oldandó v. diszpergálendő granulátumokat.

... a **többadagos** készítmények előírt mennyiségének kiméréséhez alkalmas adagolóeszközt mellékelnek.

... az **egyadagos** granulátumok adagjait külön –külön csomagolják, pl. hegesztett tasakba, kis papírzacskóba v. tartályba

Ph.Hg.VIII.

- ***Granulátumok csoportjai:***
- Pezsgő granulátumok
- Bevont ~
- Gyomornedvellenálló ~
- Módosított hatóanyagleadású ~

Ph.Hg.VIII.

- **Pezsgő granulátumok**
- Bevonat nélküli granulátumok; általában savtermészetű anyagokat és karbonátokat vagy hidrogén-karbonátokat tartalmaznak, amelyek víz jelenlétében gyorsan szén-dioxid fejlődése közben reagálnak....bevétel előtt oldjuk vagy diszpergáljuk
- Eltartás: légmentesen záró csomagolásban

Ph.Hg.VIII.

- Bevont granulátumok
- Többadagos gyógyszerkészítmények és olyan szemcsékből állnak, melyeket különböző segédanyagok keverékének egy vagy több rétegével vontak be.
- Előállítás: a bevonóanyagokat...oldat vagy szuszpenzió formájában,
a vivőanyag elpárologtatására alkalmas körülmények között viszik fel a szemcsékre.

Ph.Hg.VIII.

Gyomornedvellenálló granulátumok

- Olyan, késleltett hatóanyagleadású granulátumok, amelyek a gyomornedvvel szemben ellenállóak és hatóanyagtartalmuk csak a bélnedvben szabadul fel.
- A megfelelő hatóanyagleadást alkalmas vizsgálattal kell bizonyítani.

Ph.Hg.VIII.

- **Módosított hatóanyagleadású granulátumok**
- Bevont vagy bevonat nélküli granulátumok
- A hatóanyagleadás sebességének, helyének vagy időtartamának szabályozás céljából a granulátumok speciális segédanyagok hozzáadásával vagy speciális eljárással, ill. ezek *együttes* alkalmazásával készülnek.

GRANULÁTUM

a granulátumok készítési követelményei:

- általános követelmények, *por alakú hatóanyagok* és *segédanyagok* felhasználása, szükség esetén *bevonattal* is ellátható
- gyógyszerek *színezésére* engedélyezett színezékekkel és festékekkel színezhetőek (ipar)
- **töltőanyag**, hogy az egyszeri adag térfogata **legalább 3,0 ml legyen**
- szemcseméret:
- szokásos egyszeri adag legalább
 - 5 ml – (2,0 mm)
 - < 5,0 ml - (1,2 mm)
 - vagy (0,80 mm)

GRANULÁTUM

- ERŐS HATÁSÚ SZERT AZ OSZTATLAN GRANULÁTUM NEM TARTALMAZHAT!

GRANULÁTUM

- (FoNo VI.)
- A granulátumokat nedves úton készítjük. Nedvesítőszerként desztillált vizet (Aqua destillata), 70 %-os hígított alkoholt (Alcoholum dilutum 70 %) vagy 96 %-os alkoholt (Alcoholum 96 %), továbbá viszkózus nyákot használhatunk.
- Az éppen *elegendő mennyiségű granuláló folyadékkal* átnedvesített tömeget, az előírásnak megfelelő méretű szitán áttörjük. (Szitaméret az egyszeri adag térfogattömegének függvénye!)
- A még nedves granulátumot vékony rétegben kiterítjük, szobahőmérsékleten 50 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten megszárítjuk. A szárítás során összetapadt szemcséket a készítésnél alkalmazott nagyobb lyukméretű *szitán lazán áttörjük, a poranyagot pedig kiszitáljuk.*
- Javasolt segédanyagok:
70 %-os hígított alkohol, 96 %-os alkohol,
desztillált víz,
2-5 %-os keményítő-nyák,
3-5 %-os polividon-oldat /vizes vagy 96 %-os alkoholos/,
3-5 %-os zselatin-oldat oldat /vizes vagy 96 %-os alkoholos/.

GRANULÁTUM - (FoNo VI.)

- Granulatum calcii phosphorici
összetétele: trikalcium-foszfát, kalcium-karbonát
Ízjavító: vanillin, szacharóz
granuláló folyadék: víz (desztillált víz)
Javallat: per os kalcium terápia
- Granulatum magnesii trisilicici
összetétele: magnézium-triszilikát, magnézium-oxid
Ízjavító: vanillin, szacharóz
granuláló folyadék: víz (desztillált víz)
Javallat: antacidum
- Granulatum carbonis activati
összetétele: Carbo activatus /aktív szén
granuláló folyadék: polividon (por alak) + víz
Javallat: adszorbens enterális fertőzéseknél

GRANULÁTUM - (FoNo VI.)

- Granulatum calcii phosphorici
összetétele: trikalcium-foszfát, kalcium-karbonát
Ízjavító: vanillin, szacharóz
granuláló folyadék: víz (desztillált víz)
Javallat: per os kalcium terápia
- Granulatum magnesi trisilicici
összetétele: magnézium-triszilikát, magnézium-oxid
Ízjavító: vanillin, szacharóz
granuláló folyadék: víz (desztillált víz)
Javallat: antacidum
- Granulatum carbonis activati
összetétele: Carbo activatus /aktív szén
granuláló folyadék: polividon (por alak) + víz
Javallat: adszorbens enterális fertőzéseknél

GRANULÁTUM

- *Magisztrális készítmények* (egyedi, kórházi):

- Pezsgőgranulátum

Anyagai: nátrium-hidrogénkarbonát + szerves sav (citromsav, borkősav)

Alkalmazás:

rosszízű hatóanyagok bevitelének könnyítése.

bélvizsgálatokhoz

- Instant granulátumok

A szemcsék felületét hidrofil bevonattal látjuk el - a pórusokba vezeti a vizet, könnyen oldódnak

GRANULÁTUM - FoNoVet

- **Granulatum calcii phosphorici** FoNoVet III.
összetétele: trikalcium-foszfát
Ízjavító: vanillin, szacharóz
granuláló folyadék: 70 %-os alkohol
Javallat: per os kalcium terápia
- **Granulatum carbonis activati** FoNoVet IV.
összetétele: Carbo activatus /aktív szén
granuláló folyadék: polividon (por alak) + víz
Javallat: adszorbens enterális fertőzéseknel
putrid (eves, rothadó) méhgyulladás,
mérgezések (3-5x adag)