

Tabletták előállítása

A tablettázás művelete

Dr. Hódi Klára
Professor emerita

Definíció

A tabletták egy vagy több hatóanyag egyszeri adagját tartalmazó, szilárd, bevételre szánt gyógyszerkészítmények, amelyeket rendszerint azonos térfogatú szemcsemennyiség présselésével, vagy egyéb megfelelő gyártástechnológiával – extrudálás, sajtolás vagy fagyasztva szárítás (liofolizálás) – állítanak elő (Ph. Hg. VIII., Ph. Eur.)

Témakörök

A gyógyszerforma előnyei, csoportosítása

Tablettázógépek

Az anyagok deformációja, vizsgálata

Erőmérés lehetőségei

Előállítási módok

Segédanyagok csoportosítása

Kötődési mechanizmusok

A tabletták szerkezete: textúra

Tabletta alakok



Előnyei

1. A hatóanyag viszonylag kis térfogatban pontosan adagolható.
2. A legtöbb szilárd halmazállapotú farmakon tablettázása megoldható.
3. Viszonylag egyszerű módon, gépi úton nagy mennyiségben előállítható.
4. A farmakon védelme a környezet, ill. a gyomornedv káros hatásával szemben.
5. Sok esetben a felszívódás szabályozható.
6. Hosszabb ideig történő tárolhatóság (stabilitás).
7. Kényelmes és biztonságos alkalmazás, jó bevételi lehetőség.
8. Tetszetős külső, könnyebb azonosíthatóság.

Orális tabletták

Csoportosítás

Bevonat nélküli tabletták

Bevont tabletták

Pezsgőtabletták

Oldódó tabletták

Diszpergálható tabletták

Gyomornedv-ellenálló tabletták

Módosított hatóanyagleadású tabletták

Szájüregben alkalmazott tabletták

Szájüregben alkalmazott tabletták

Nyelv alatti (szublingvális)

Szájban tartandó (bukkális)

Szopogató tabletták és pasztillák

Szájban diszpergálható

A száj nyálkahártyájához tapadó (mukoadhezív) tabl.

(Rágótabletták)

Egyéb: Gyógyszeres rágógumik

Más tabletták

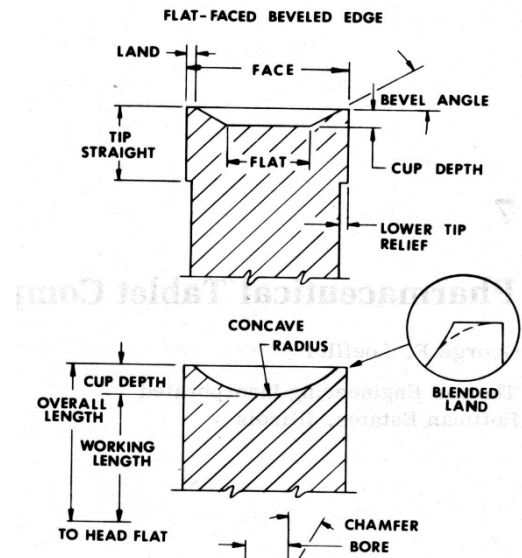
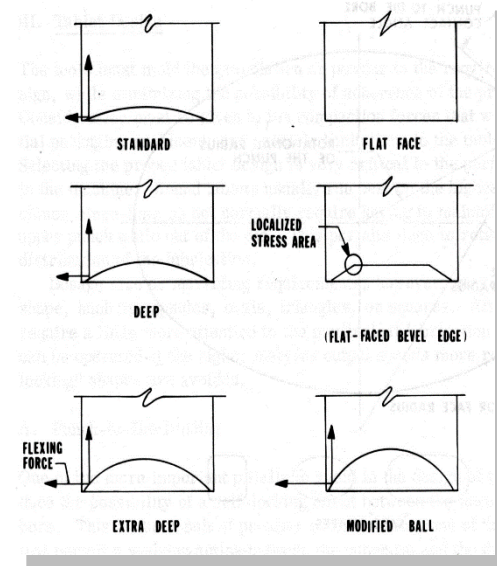
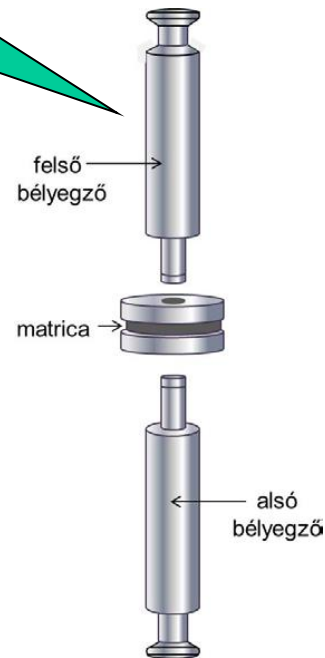
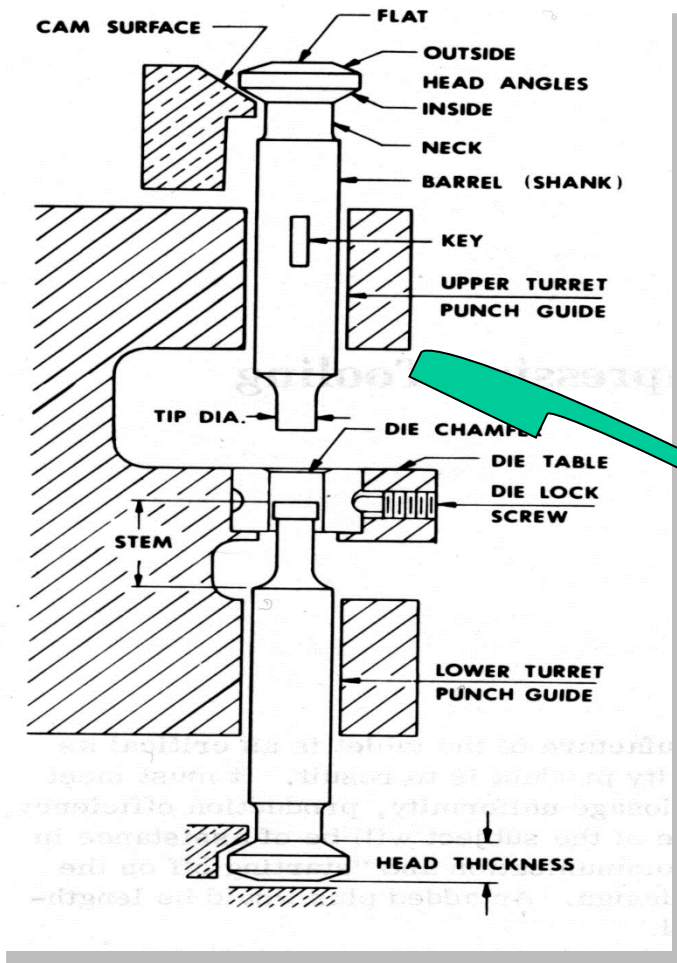
hüvelytabletták, végbéloldatokhoz való tabletták, stb.

Követelmények

- **egy-egy széria makroszkópos ellenőrzéssel egyforma és tetszetős legyen**
- **a hatóanyag-tartalom feleljen meg a kívánt követelményeknek**
- **a farmakon stabilitása biztosítva legyen**
- **megfelelő fiziko-kémiai paraméterekkel rendelkezzen**
- **a hatóanyag felszabadulása a kívánt célnak megfelelő legyen**
- **optimális védelem a környezet káros hatásával szemben**
- **a gyógyszer hatását kedvezőtlenül befolyásoló segédanyagot ne tartalmazzon**
- **mikrobiológiai tisztasága feleljen meg a szabvány-előiratokban foglaltaknak (Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, gombák)**

Présszerszámok, tablettázógépek

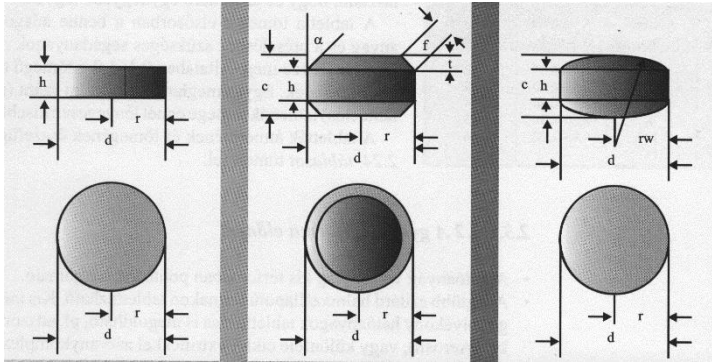
Présszerszámok



Présszszámok



Tabletta alakok



1 STANDARD CONVEX	2 STANDARD CONVEX BISECT NOT FLUSH	3 STANDARD CONVEX QUADRISECT FLUSH	4 STANDARD CONVEX STRAIGHT-THRU BISECT
5 COMPOUND CUP	6 CONVEX WITH BEVEL	7 FLAT-FACED PLAIN	8 FLAT-FACED BEVEL-EDGED
9 FLAT-FACED BEVEL-EDGED BISECT	10 FLAT-FACED BEVEL-EDGED QUADRISECT	11 FLAT-FACED RADIUS-EDGED	12 LOZENGE
13 MODIFIED BALL	14 CORE ROD TYPE (HOLE IN CENTER)	15 CAPSULE	16 MOD CAPSULE
17 OVAL	18 BULLET	19 ARROW HEAD	20 TRIANGLE
21 ARC TRIANGLE	22 SQUARE	23 PILLOW (ARC SQUARE)	24 RECTANGLE
25 MODIFIED RECTANGLE	26 DIAMOND	27 PENTAGON	28 HEXAGON
29 OCTAGON NATURAL EDGE	30 HEART	31 HALF MOON ("D" SHAPE)	32 ALMOND

Felezővonal

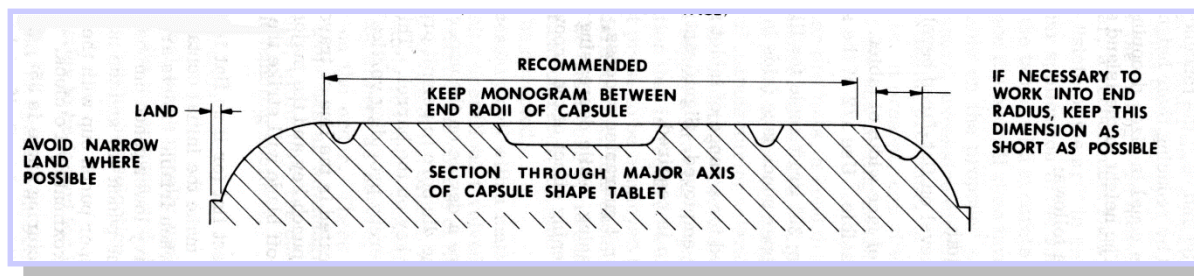
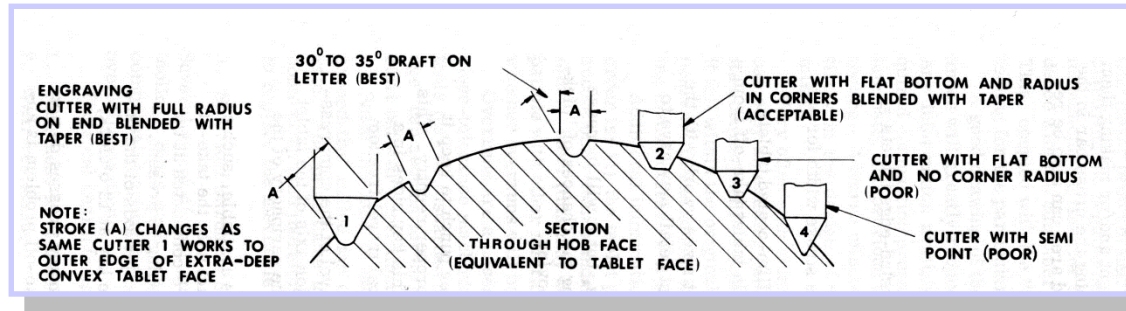
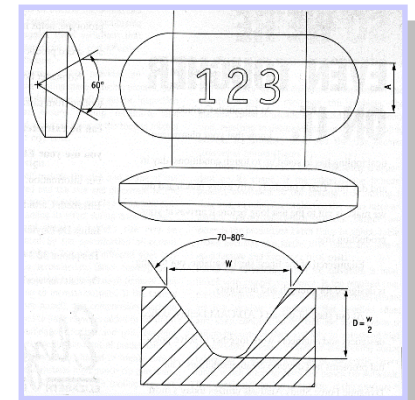
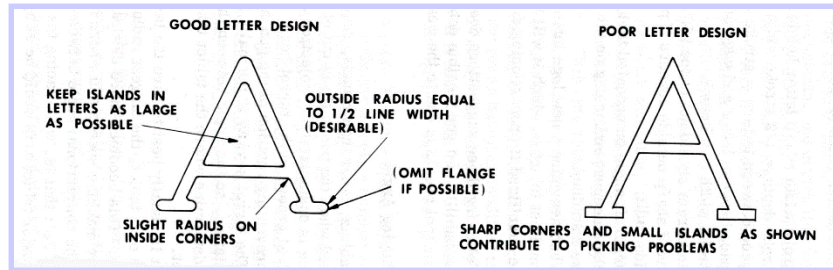
	FACE VIEW	END VIEW
① PRESSURE SENSITIVE BISECT G TYPE		
② CUT THROUGH BISECT D TYPE		
③ DECREASING BISECT C TYPE		
④ STANDARD PROTRUDING BISECT A TYPE		
⑤ STANDARD BISECT E TYPE		
⑥ SHORT BISECT B TYPE		
⑦ PARTIAL BISECT H TYPE		

NOTES:

1. ALL BISECT LINES ARE BASED ON A 90° ANGLE.
2. AN UPPER PUNCH DESIGNATION IS SUGGESTED IF THE BISECT'S DEI OR IF THE BISECT PROTRUDES INTO THE TABLET'S BAND, AS IN BI AND 4. OTHER TYPES OF BISECTS MAY ALSO PROTRUDE INTO THE MAKE IT EASIER TO BREAK THE TABLET.

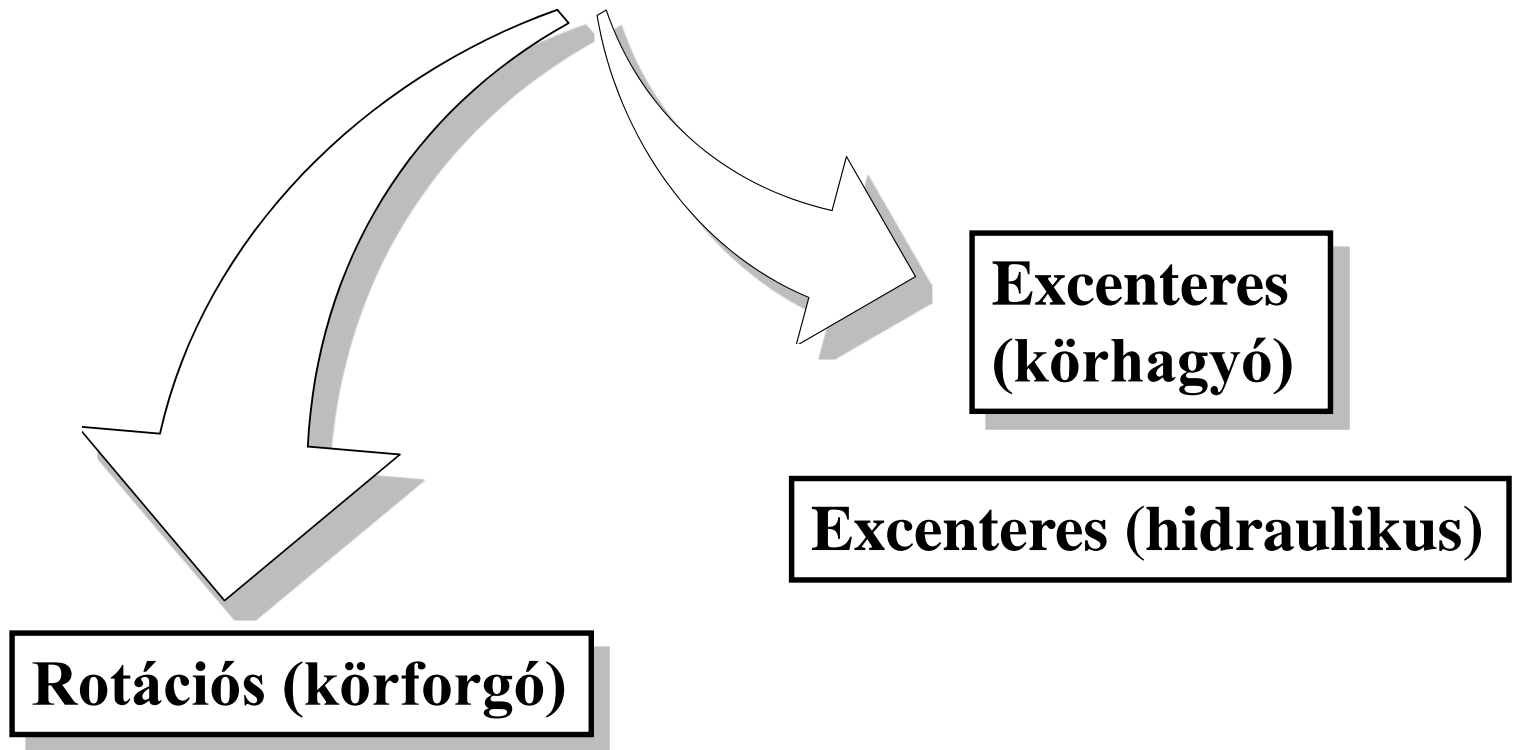
Gravírozás

Ideális terület, szög és mélység



Tablettázógépek

Tipusai



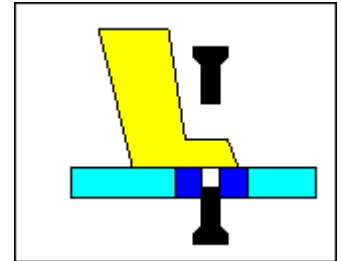
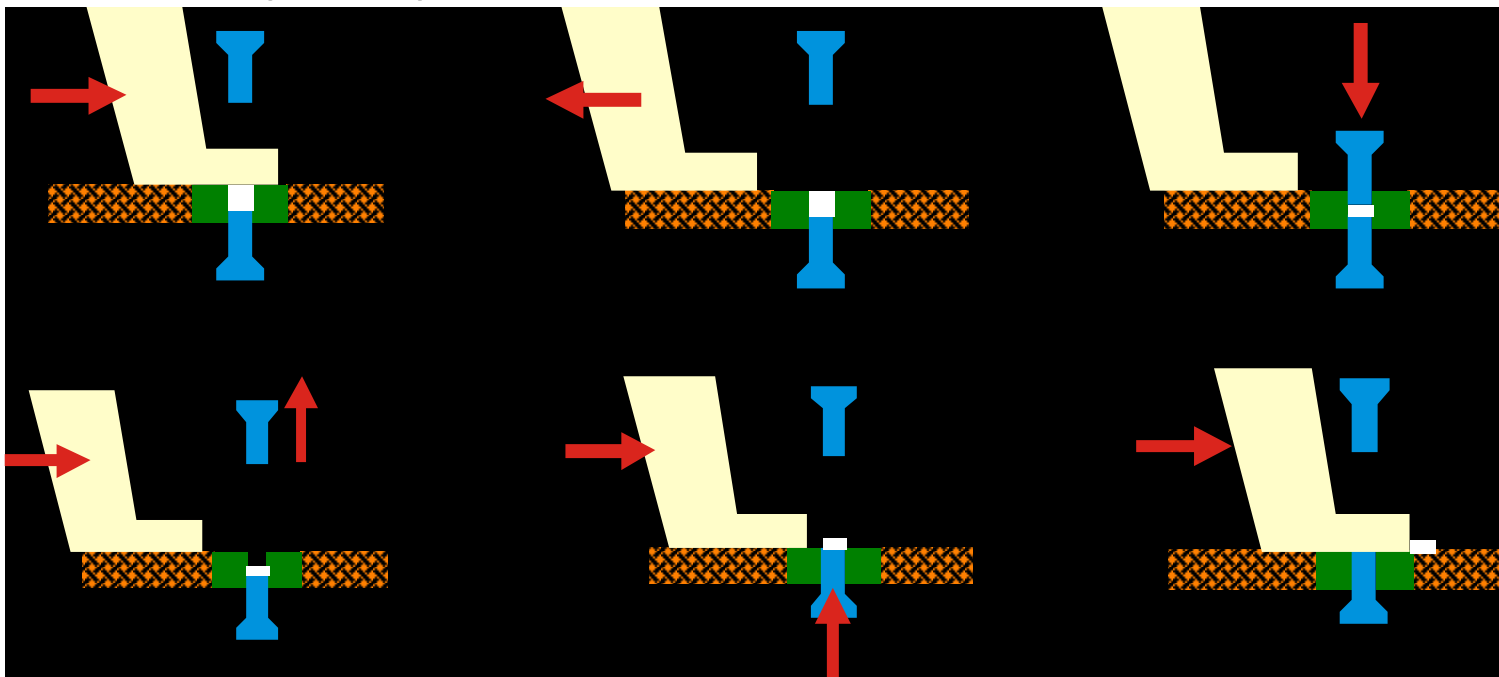
Excenteres (körhagyó) tablettázógép

Működési vázlat

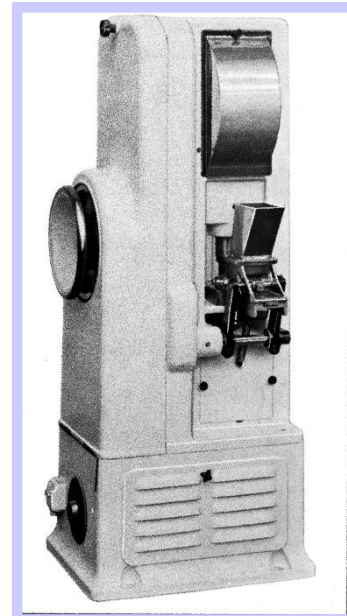
Szakaszos működésű

Préselőt csak a felső bélyegző fejt ki

Adagoló mozog



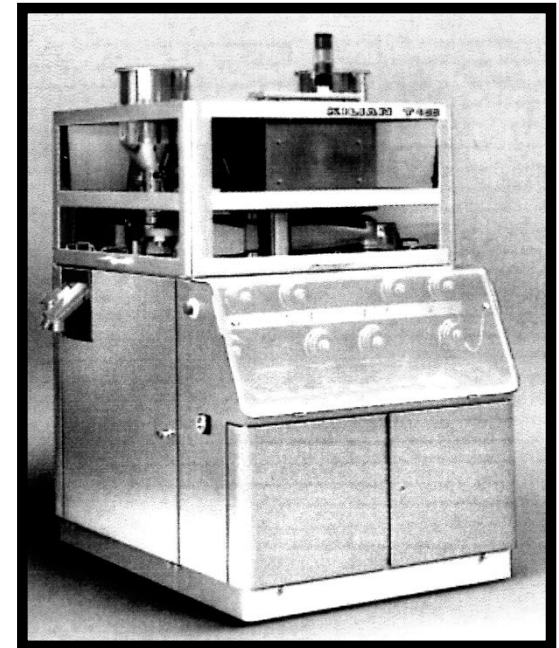
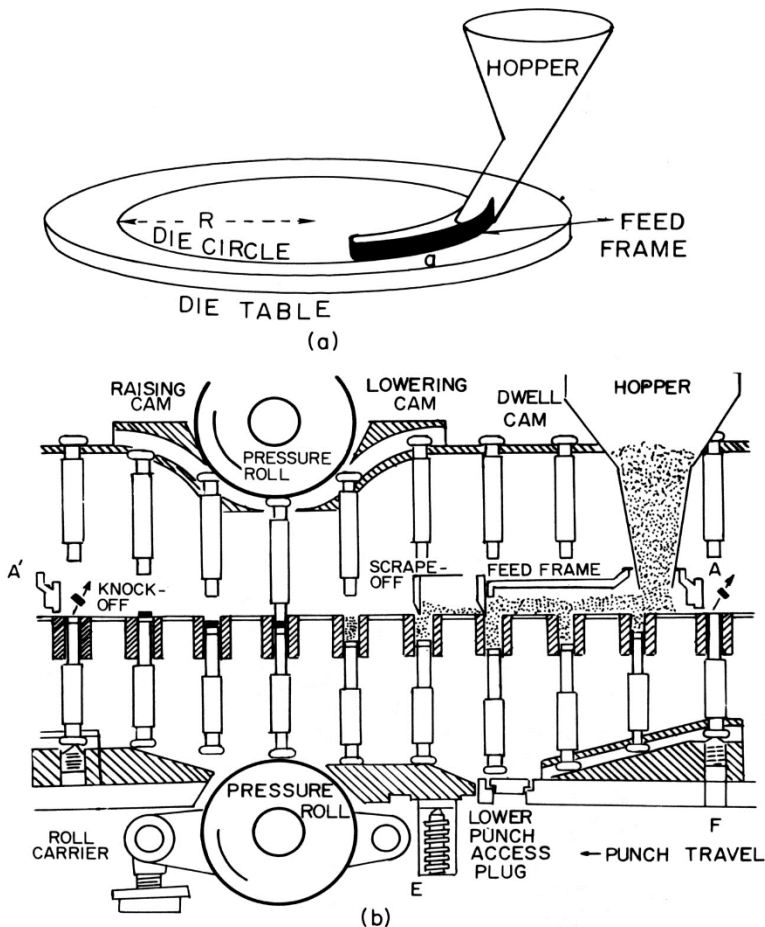
Hanseaten Exacta 2



Rotációs (körforgó) tablettázógép

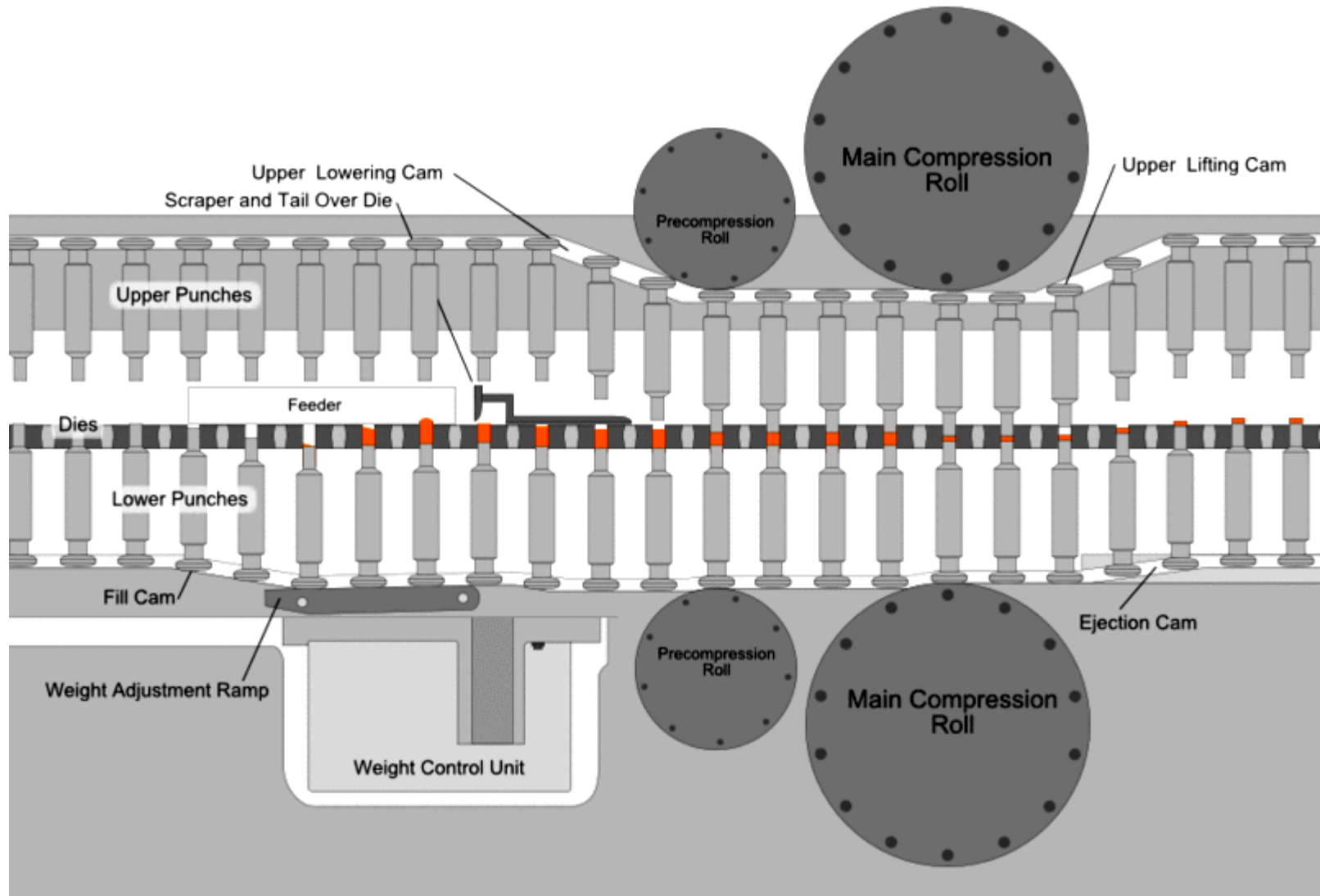
Működési vázlat

*Folyamatos működésű
Erőt mindkét bélyegző kifejt
Adagoló fix helyzetben van*



Kilian T400
900 000 tabl/óra
73 bélyegzőpár

Körforgós tabletázógép működési elve

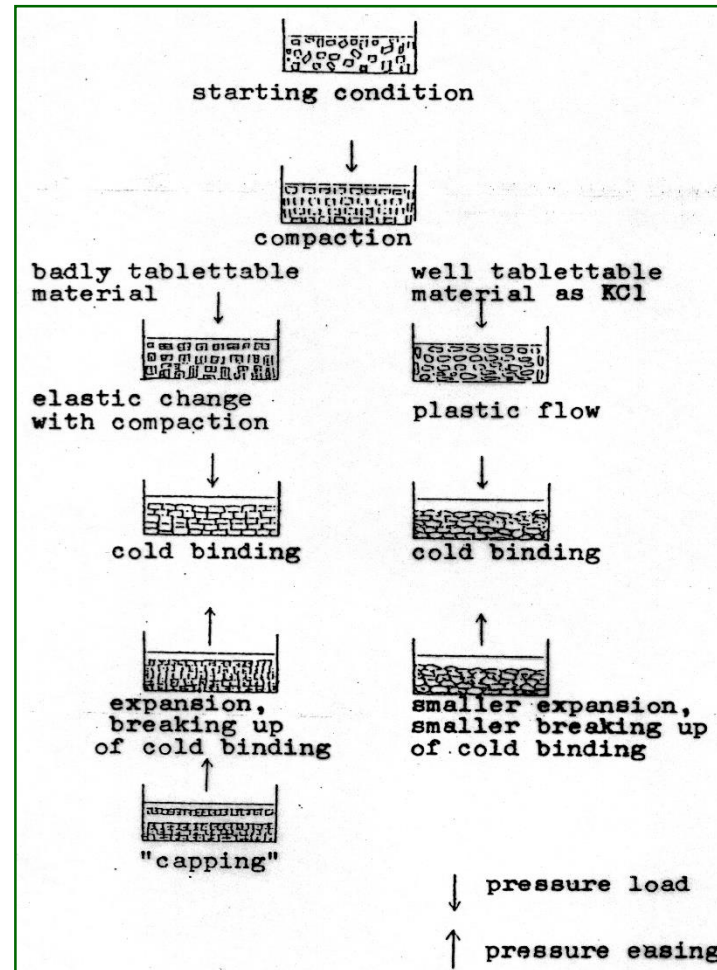


RONCHI

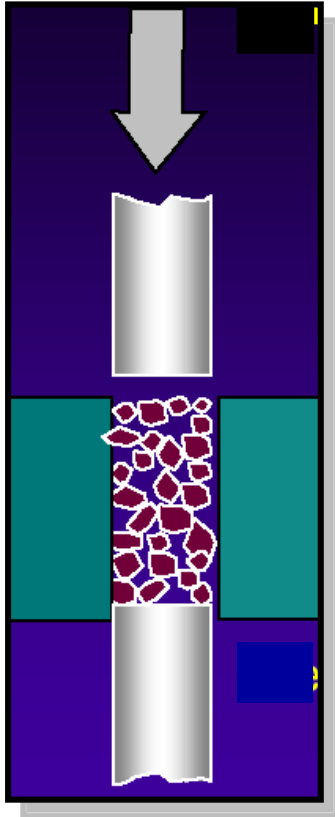


A préseelés során lejátszódó deformációk

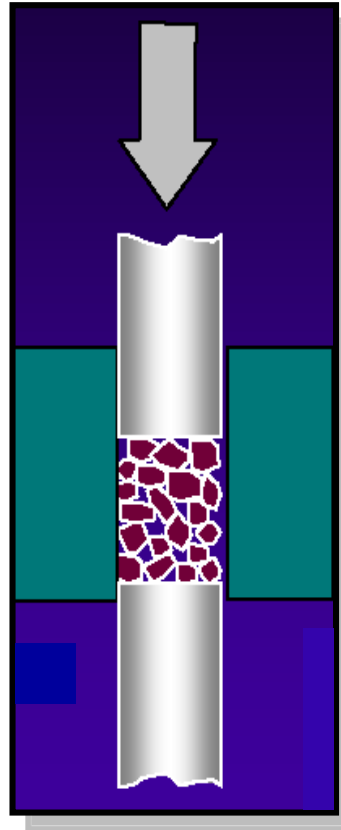
Mi történik a matricaüregben?



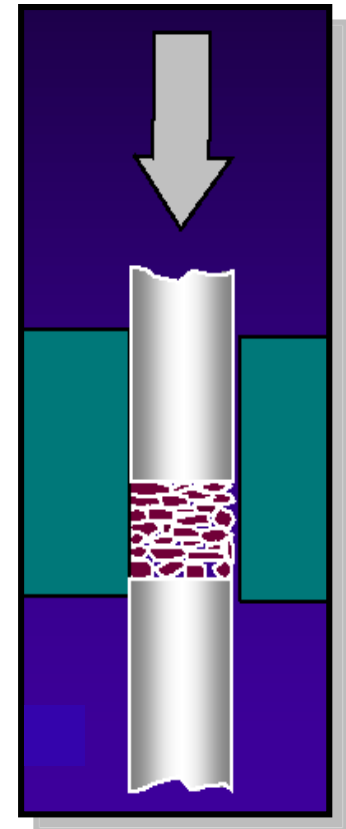
A préselés fázisai



Kiindulási állapot

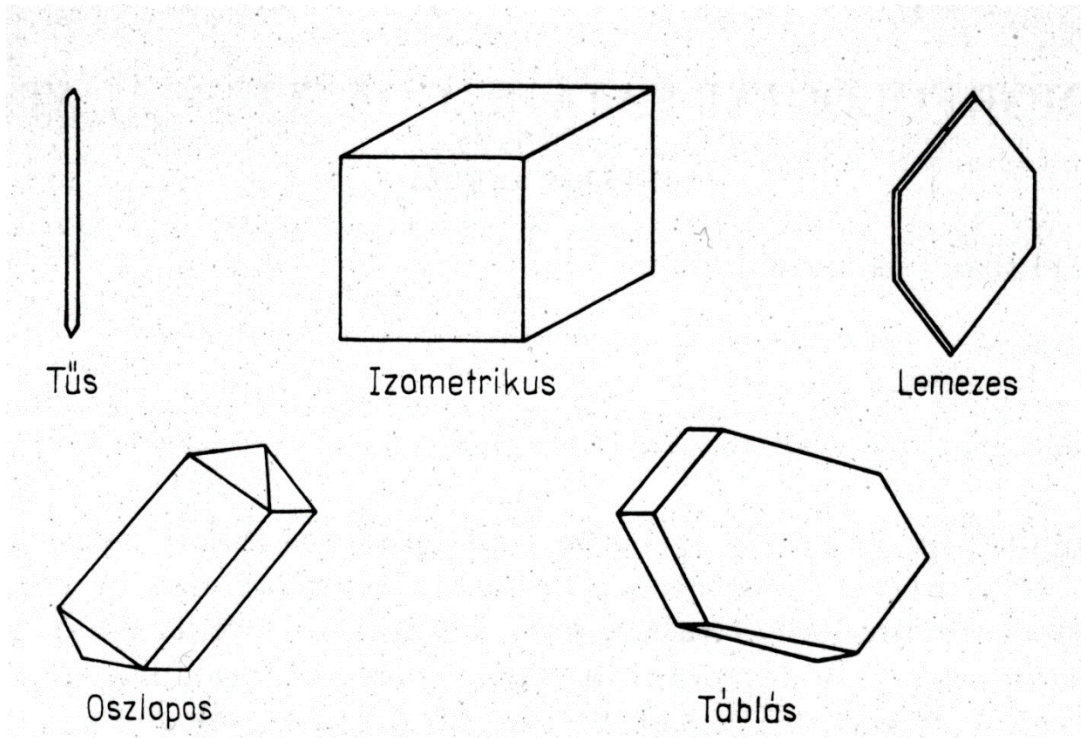


Tömörödés



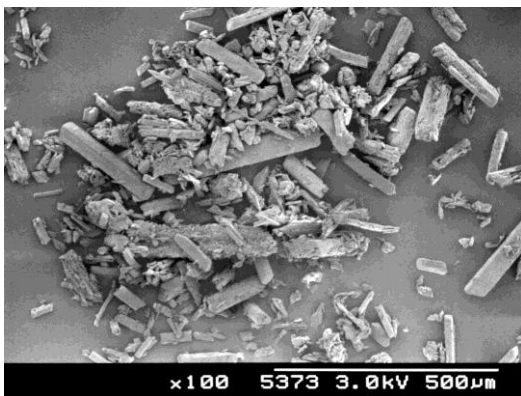
Deformáció

Habitus

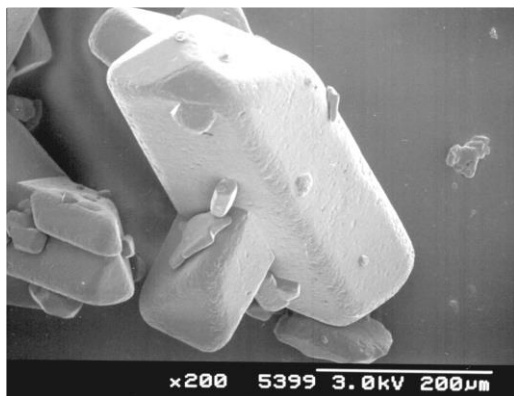


Kristályok osztályozása habitus alapján

Különböző habitusú kristályok



Teofillin



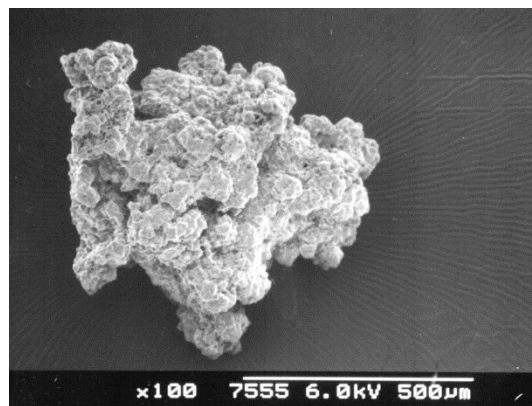
Metronidazol



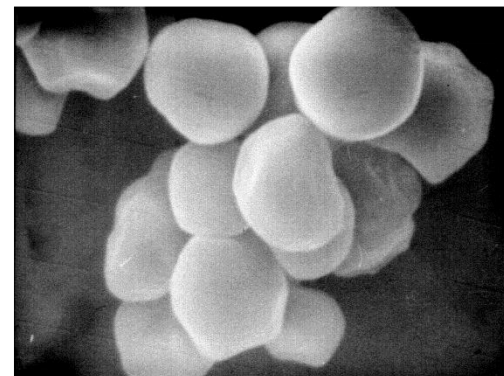
Avicel PH 101



Fenilbutazon



Karion



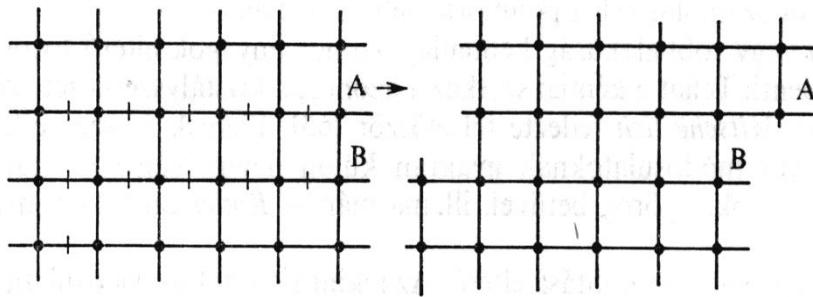
Kukorica-keményítő

A préselési állapot tanulmányozása

Plasztikus deformáció

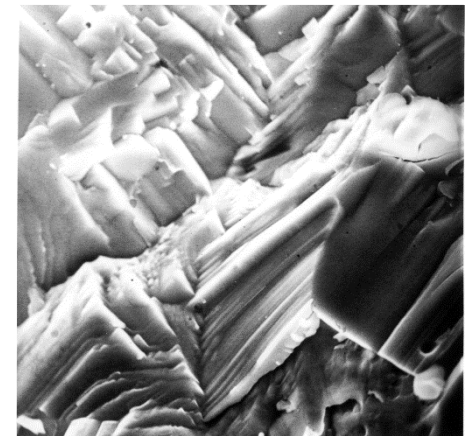
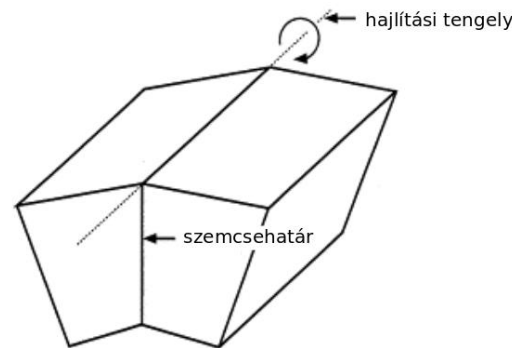
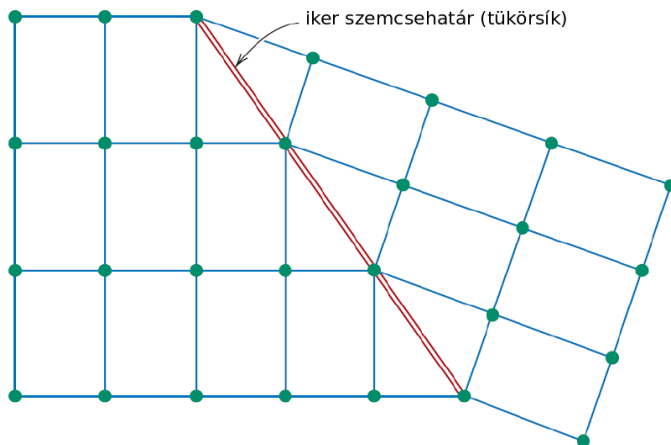
2 alapvető folyamat:

1. Mechanikai transzláció



KCl-komprimátum, 5kN

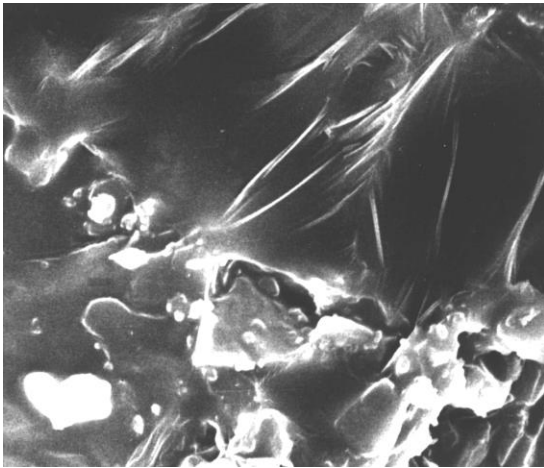
2. Ikerképződés



KCl-komprimátum, 10³ kN

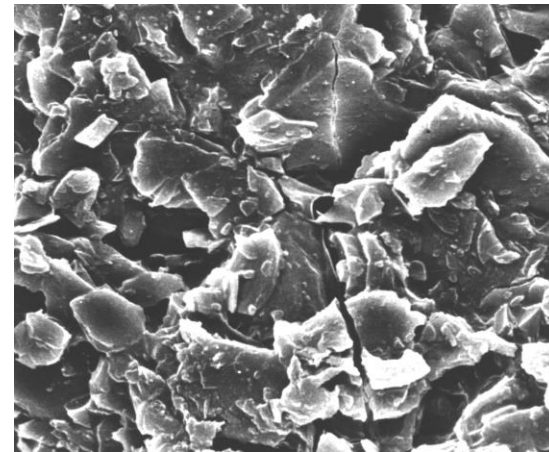
Plasztikus deformáció és törés

Ráncosodás



Szulfacetamid nátrium kompr., 15 kN

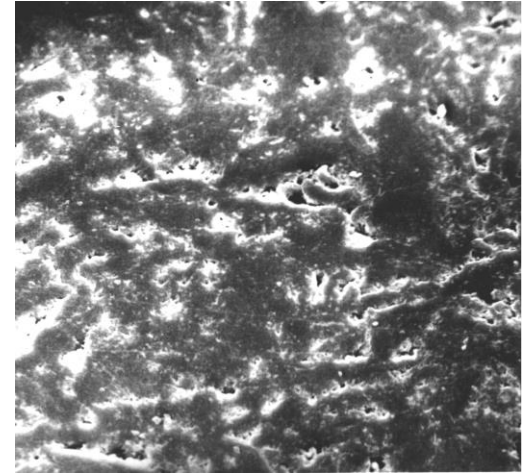
Törés



Szulfatiazol kompr., 5 kN

További deformációk

*Szinterelődés, rekrisztallizáció
(forró foltok)*



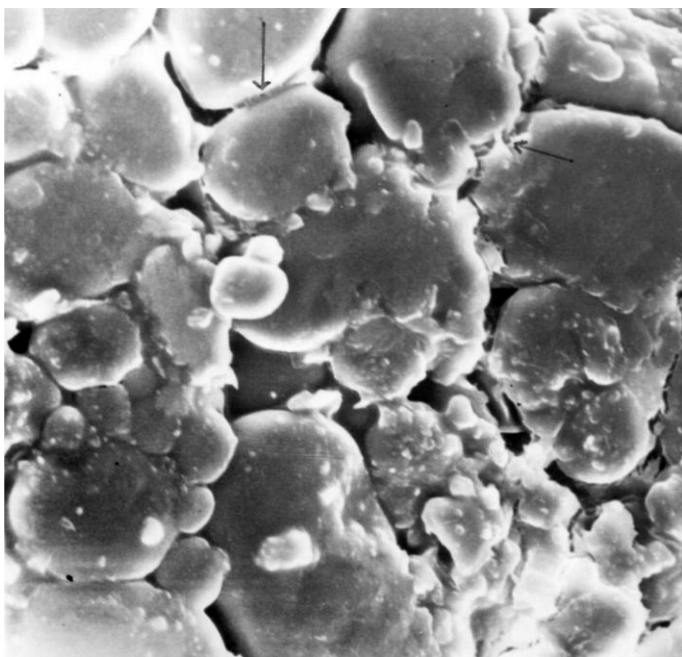
Teobromin komprimátum, 25 kN

*Rekrisztallizáció
(apró kristályok)*

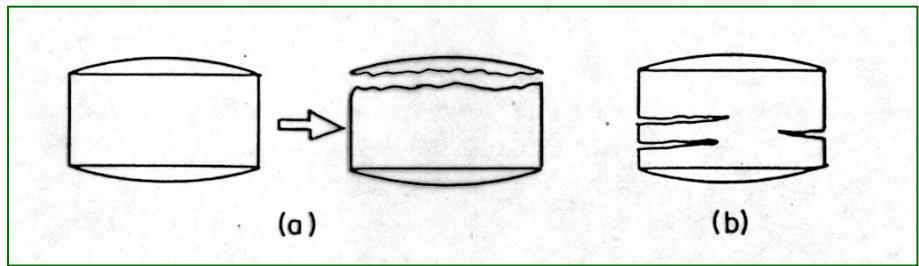


Barbitál komprimátum, 20kN

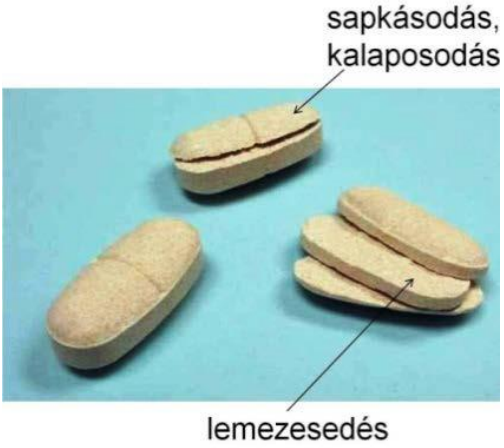
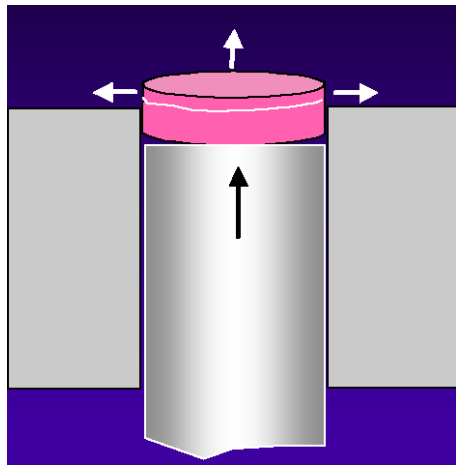
Elasztikus deformáció



Placebo tabletta, 10 kN

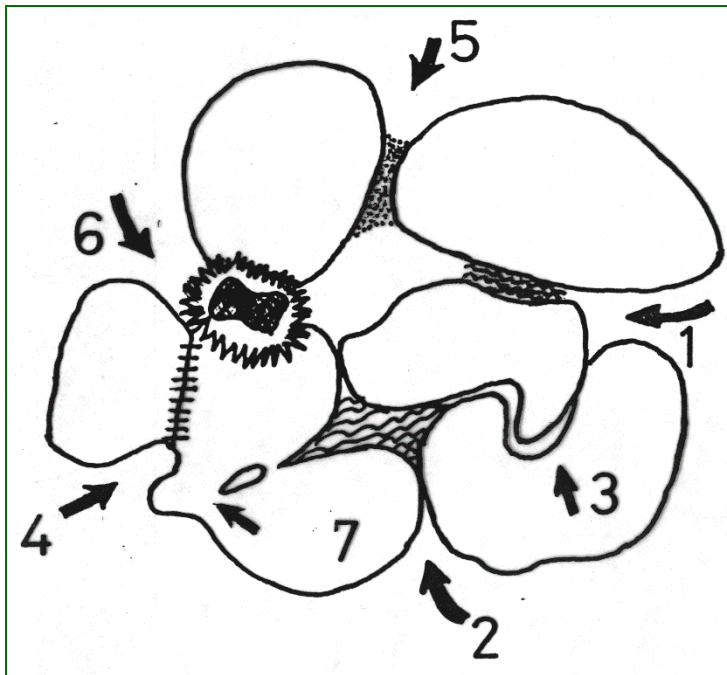


(a) Sapkásodott tabletta
(b) Lemezesedés



Dévay A: A gyógyszer technológia alapjai, egyetemi tankönyv, PTE, Pécs, 2013
26

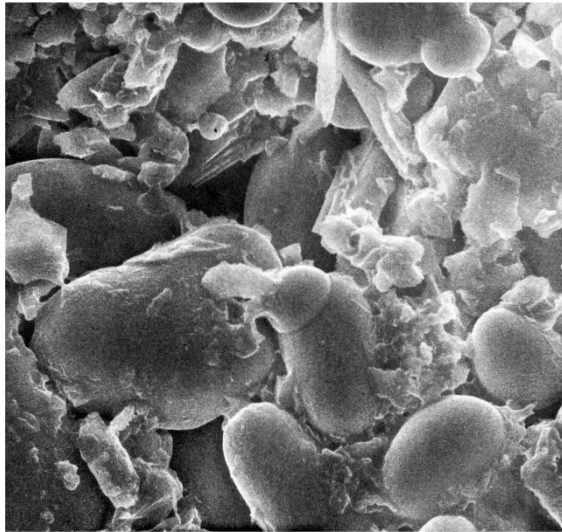
Kötődési mechanizmusok



1. Folyadék hidak
2. Kapilláris erők a folyadékkal telt üregekben
3. Formázó kötődések
4. Diszperziós erők
5. Megszilárduló kötőanyag
6. Oldott anyag kristallizációja
7. Szinter-hidak, hidegfolyás

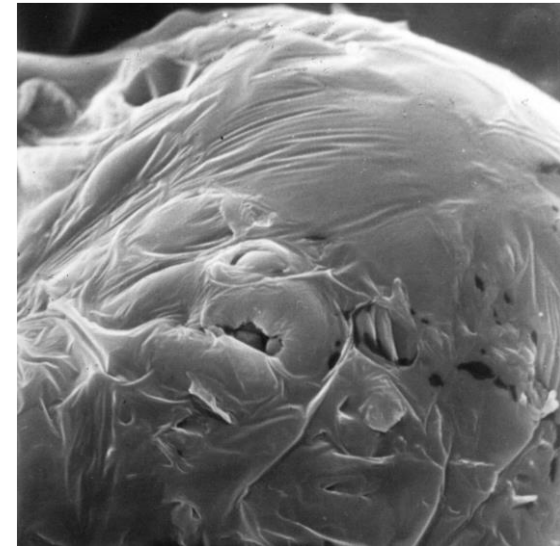
Kötődési mechanizmusok

Megszilárduló kötőanyag



Szulfacetamid-nátrium tableta
Kötőanyag: Polividon (PVP)
Préserő: 10 kN

Szulfacetamid-nátrium tableta
Kötőanyag: Modocoll
Préserő: 10 kN



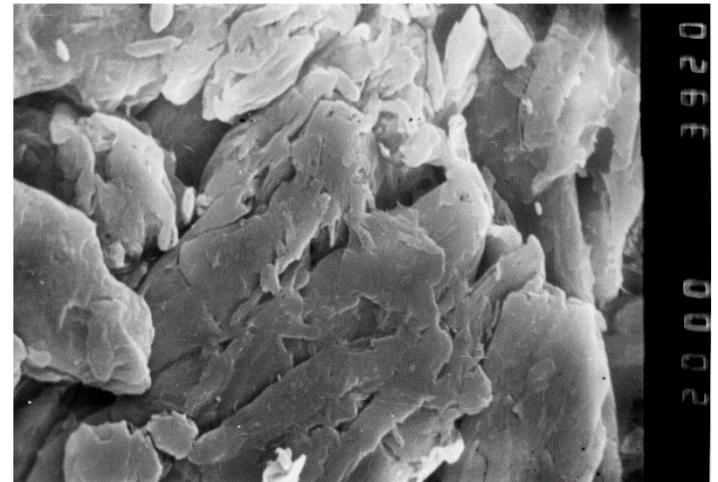
Kötődési mechanizmusok

Plasztikus deformáció



KCl- tablet, 10 kN
Kötőanyag: Avicel PH 101

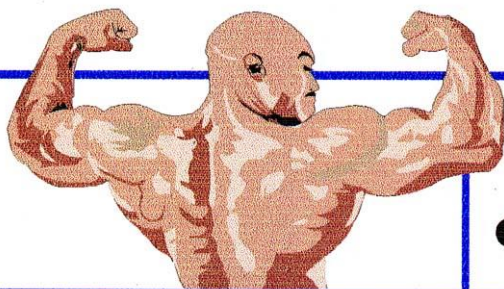
Formázó kötődés



Avicel PH 102 komprimátum, 2 kN

A préselelési folyamat tanulmányozása

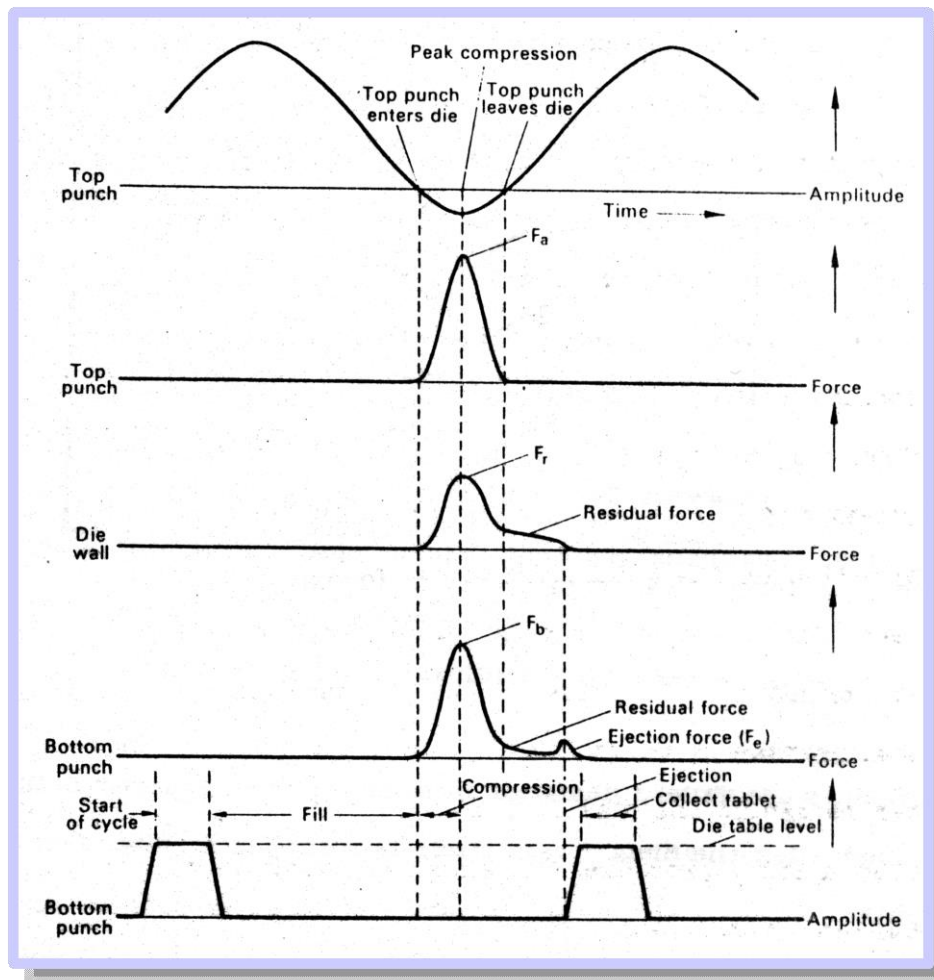
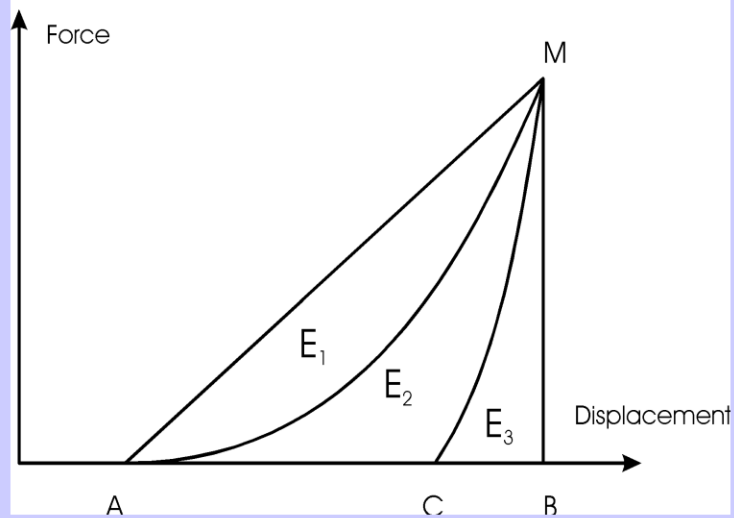
Tablettázógépek erőmérési lehetőségei



Erő	Tablettázógép	
	excenteres	rotációs
<i>Préserő a felső bélyegzőn</i>		
<i>Préserő az alsó bélyegzőn</i>		
<i>Kilökési erő</i>		
<i>Maradék erő</i>		
<i>Matricafalon fellépő erő</i>		
<i>Lelökési erő</i>		

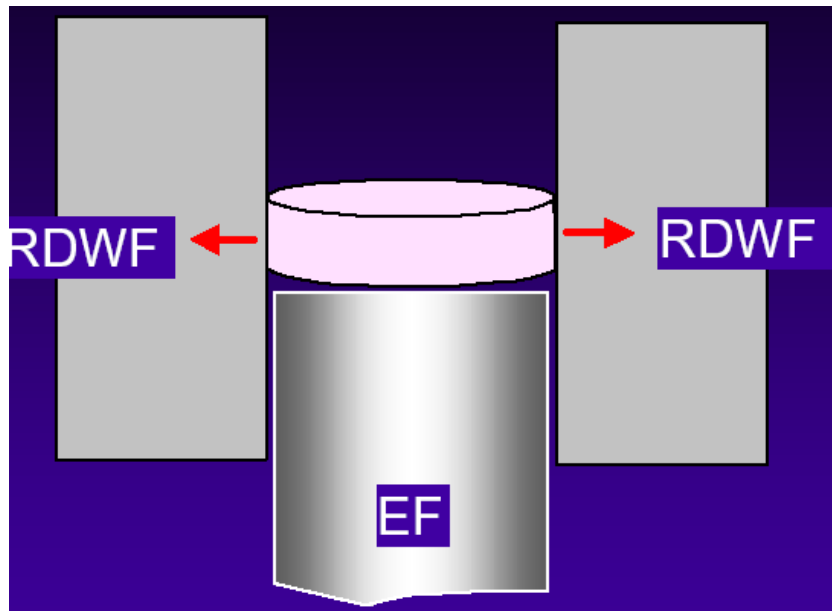
Préselési erőgörbék

Erő-elmozdulás diagram

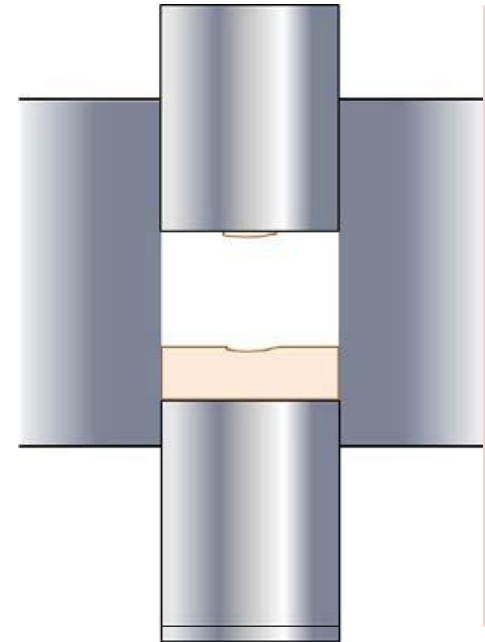


Erő-Idő diagram 32

Surlódás



Ragadás



Dévyay A: A gyógyszer technológia alapjai, egyetemi tankönyv, PTE, Pécs, 2013

RDWF = residual die wall force = maradékerő a matricafalon
EF = ejection force = kilökési erő

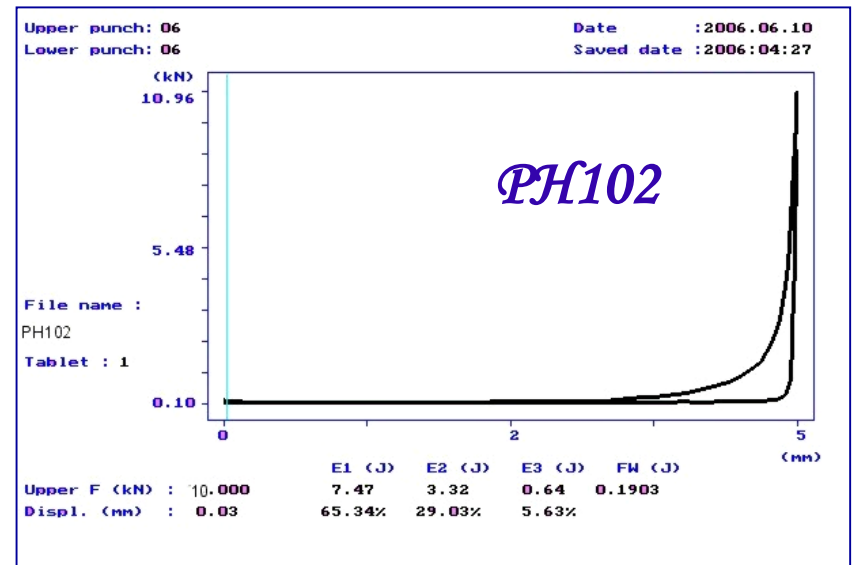
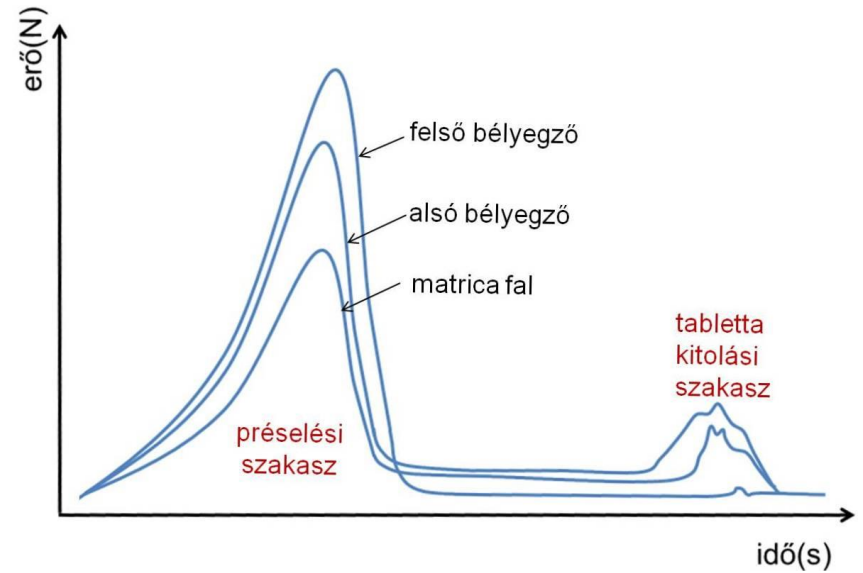
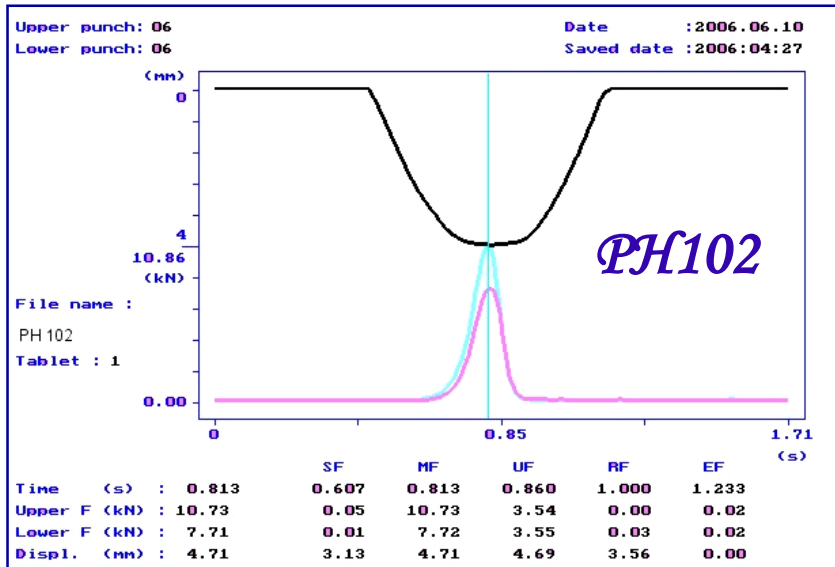
Erőgörbék értékelése

- *Segédanyagok befolyása*
- *Lubrikánsok hatása*
- *Levegő relatív páratartalma*
- *Hőmérséklet befolyása*

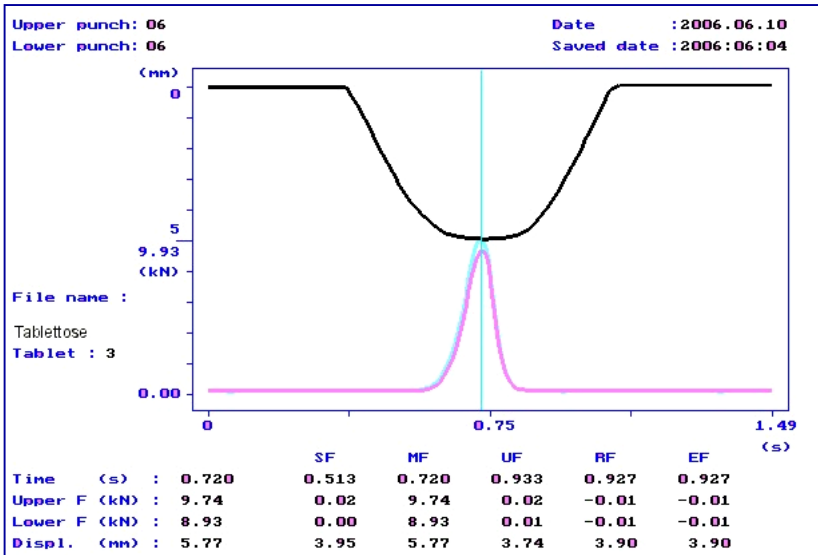
Préselési paraméterek

- *Abszolút és relatív értékek*
- *Préselhetőségi érték*

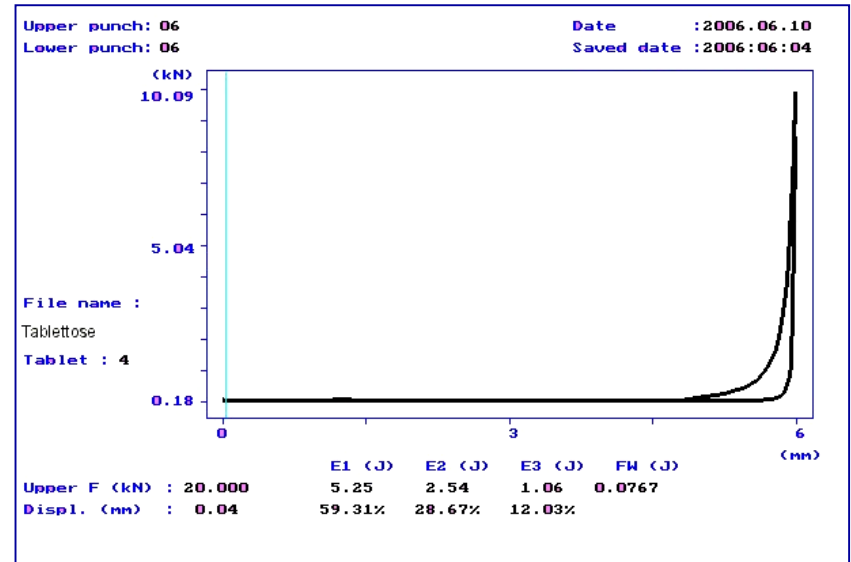
Excipients



Excipients



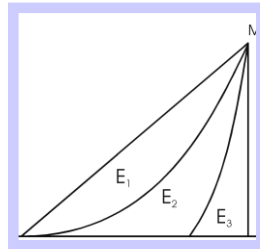
Tablettose



Abszolút értékek

Energia megoszlás

$$ED = \frac{E_2(\%)}{E_1(\%)*E_3(\%)}$$



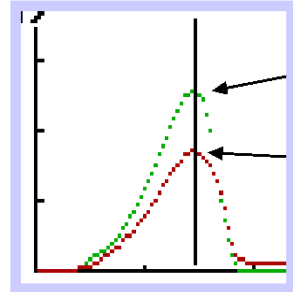
Plaszticitás

$$Pl_2 = \frac{E_2}{E_2 + E_3} * 100$$

$$Pl_1 = \frac{B}{A}$$

Stamm-Mathis

Emschermann



Surlódási munka

$$FW = \int_{s_0}^{s_m} \left\{ F_{felső} - \left[(F_{felső} - F_{alsó}) / n \frac{F_{felső}}{F_{alsó}} \right] \right\} * ds$$

Hasznos munka

$$W_{use} = W_{eff} - W_{fw}$$

Lubrikációs koefficiens

$$R = \frac{F_{alsó}}{F_{felső}}$$

$$U_1 = \frac{F_{felső} - F_{alsó}}{F_{matricafal}} \quad (\text{statikai})$$

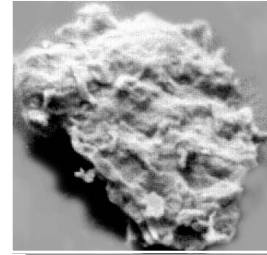
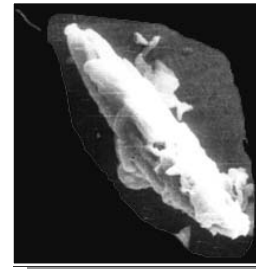
$$U_2 = \frac{\textit{kilökési erő}}{\textit{maradékerő a matricafal on}} \quad (\textit{kinetikai})$$

Préselhetőségi érték

$$\text{Pr}_{(mass)} = \frac{\sigma_x}{W_{\text{spec}}} = \frac{\sigma_x}{E_2 / m} \left[\frac{\text{Pa}}{\text{J} \cdot \text{kg}^{-1}} \right]$$

$$\sigma_x = \frac{2H}{\pi \cdot d \cdot h}$$

Préselhetőségi érték



Cellulózok

Avicel PH101

Avicel PH301

Avicel PH302

Vivapur 101

Vivapur 102

Vitacel M80

Vitacel A300

Pl
(%)

*Pr*_(mass)
(Pa/Jkg⁻¹)

95.08

144.30

98.28

93.76

97.80

93.99

94.64

>> 406.30

93.17

378.32

82.98

84.21

80.09

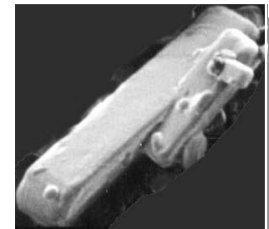
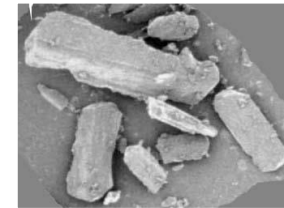
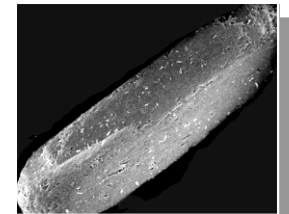
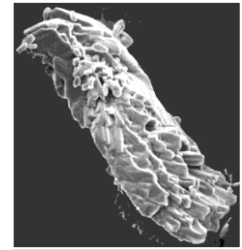
32.54

Préselhetőségi érték

Hatóanyagok

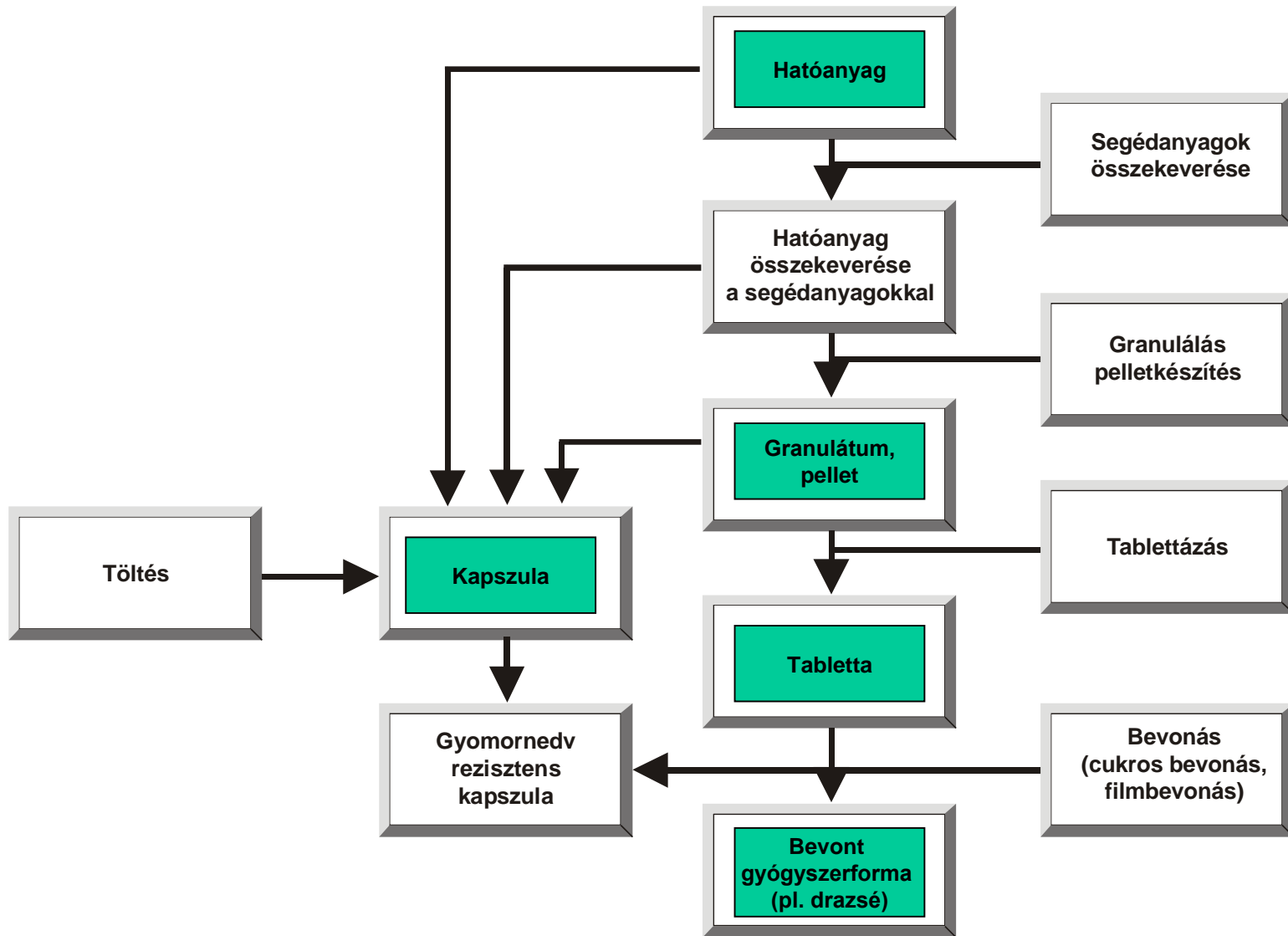
<i>Fenobarbitál</i>	<i>47.71</i>
<i>Piridinolkarbamát</i>	<i>129.13</i>
<i>Acetilszalícilsav (ASA)</i>	<i>76.94</i>
<i>α – metidopa</i>	<i>n.m.</i>
<i>Dimenhidrinát</i>	<i>n.m.</i>

*Pr*_(mass)
(Pa/Jkg⁻¹)

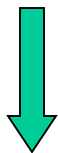


Előállítás lehetőségei

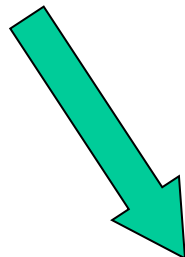
Hatóanyag feldolgozása szilárd gyógyszerformává



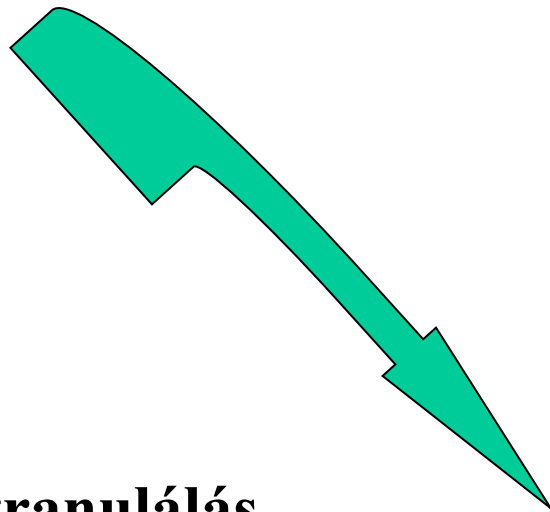
Előállítási módok



Nedves granulálás

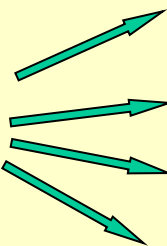


Szárás granulálás



Közvetlen (direkt) préseles

Előkészítő műveletek



Porítás

Szítálás

Mérés

Homogenizálás

Nedves granulálás

hatóanyag(ok)
segédanyagok

homogenizálás

granulálófolyadék
oldószer

aggregálás

diszpergálás

szárítás

külső fázis

homogenizálás

préselés

Száraz granulálás

hatóanyag(ok)
segédanyagok

homogenizálás

aggregálás

diszpergálás

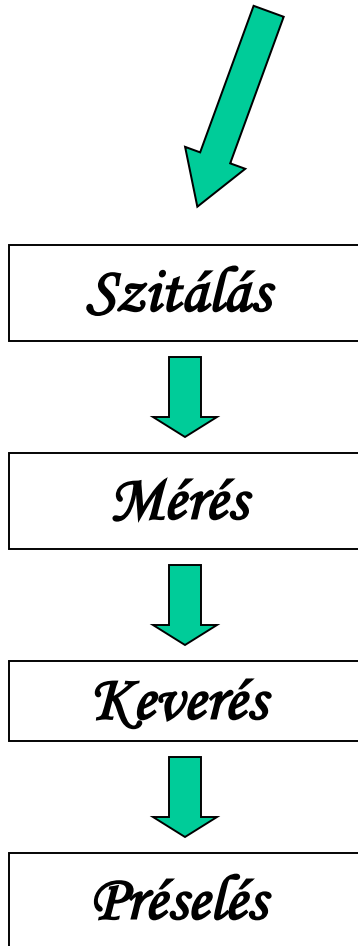
homogenizálás

préselés

Közvetlen préselés

“The most obvious advantage of direct compression is economy”

Prof. Shangraw



- *rövidebb előállítási idő*
- *kevesebb munkaerő-költség*
- *kevesebb műveleti lépés*
- *kevesebb berendezés*
- *kevesebb folyamat-validálás*

Segédanyagok

Követelmények

- ne legyen önálló farmakológiai hatása
- mikrobiológiai tisztasága megfelelő legyen
- általában szagtalan, színtelen, ízetlen és kellő stabilitású legyen
- könnyen beszerezhető és olcsó legyen

Segédanyagok

Csoportosítás

Töltőanyagok*

Dezintegráló anyagok*

Kötőanyagok*

Adszorpciós anyagok

Nedvességmegtartó anyagok

Hidrofilizáló anyagok

Oldódást késleltető anyagok

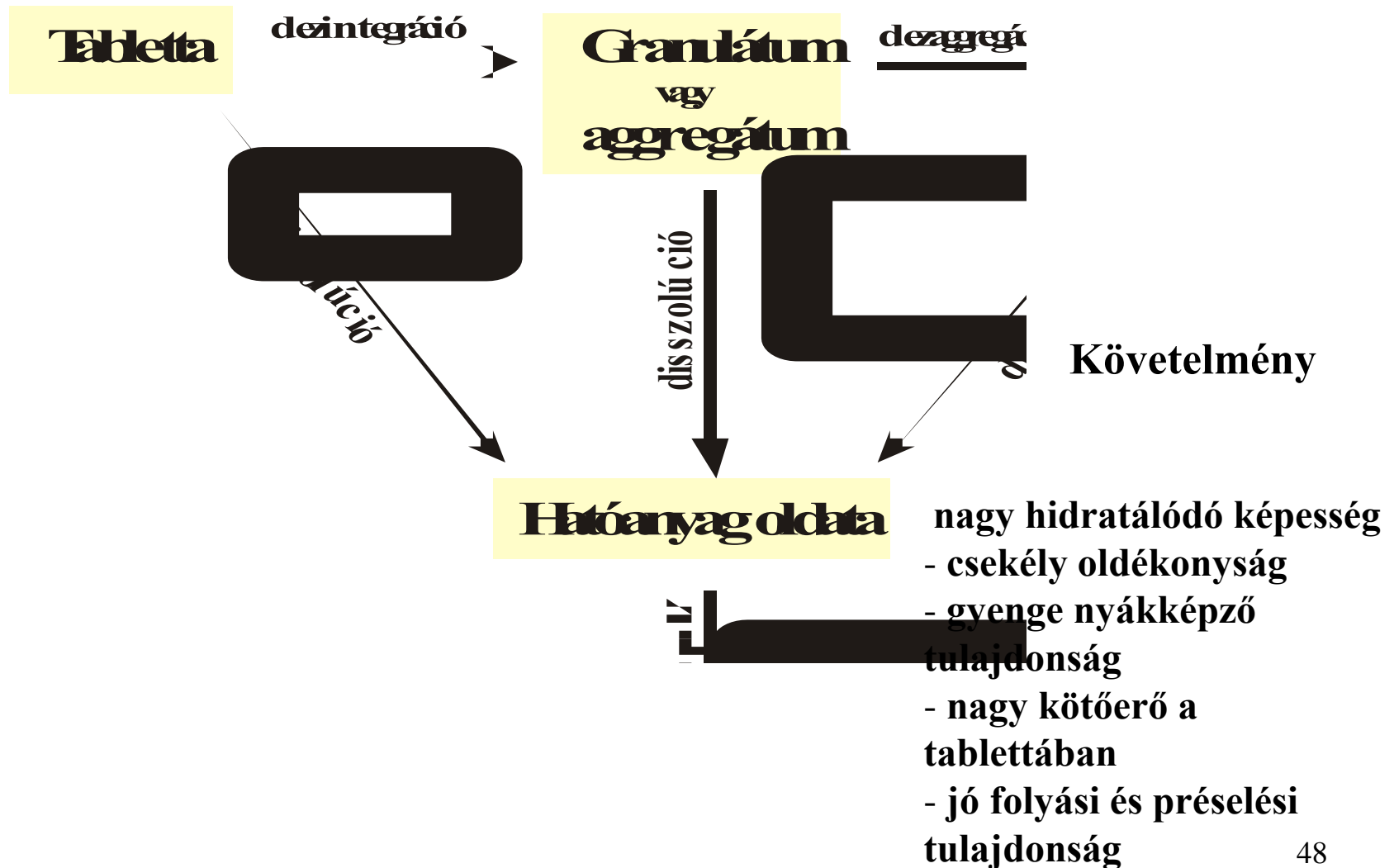
Glidánsok*

Lubrikánsok*

Antisztatikumok*

Ízjavító és színező anyagok

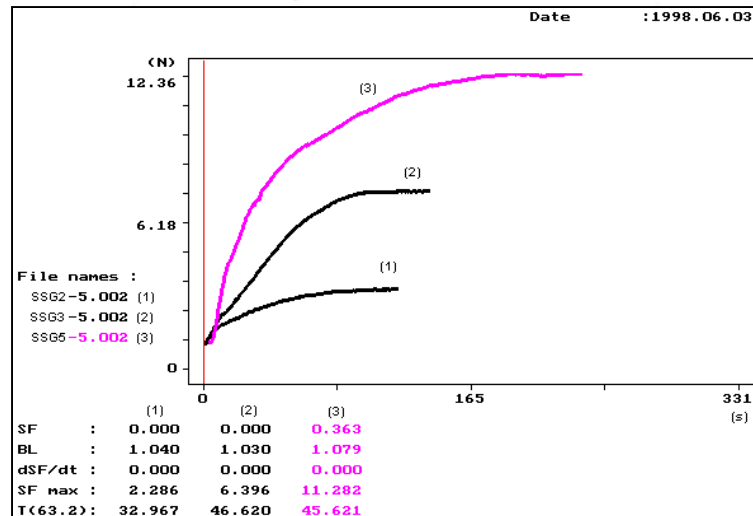
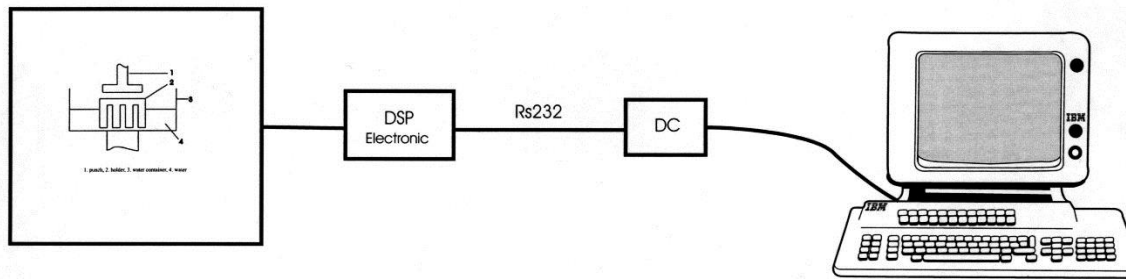
Dezintegráló anyagok szerepe



Szétesés mechanizmusa

- duzzadási nyomás/erő
- kanóchatás
- a nedvesedéssel szabaddá váló adszorpciós hő
- gázfejlődés

Duzzadási nyomás/erő mérése



Segédanyagok

Csoportosítás

Töltőanyagok*

Dezintegráló anyagok*

Kötőanyagok*

Adszorpciós anyagok

Nedvességmegtartó anyagok

Hidrofilizáló anyagok

Oldódást késleltető anyagok

Glidánsok*

Lubrikánsok*

Antisztikumok*

Ízjavító és színező anyagok

A tabletták szerkezete = Textúra

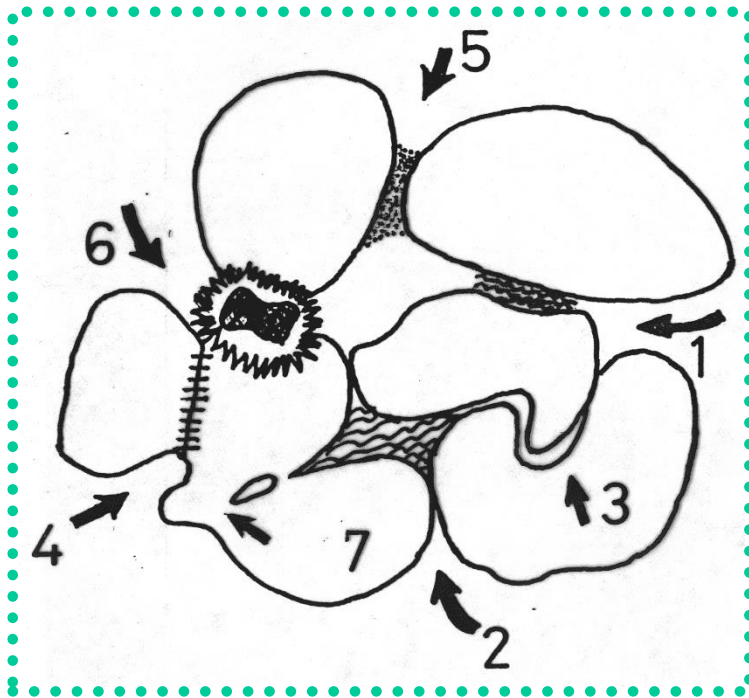
- szilárd koherens rendszerek
- helyhez kötött szilárd részecskék
- közöttük üregek (pórusok)

A textúra jellemzői:

- fajlagos felület
- porozitás, ill. pórusméret-eloszlás

Kötődési mechanizmusok

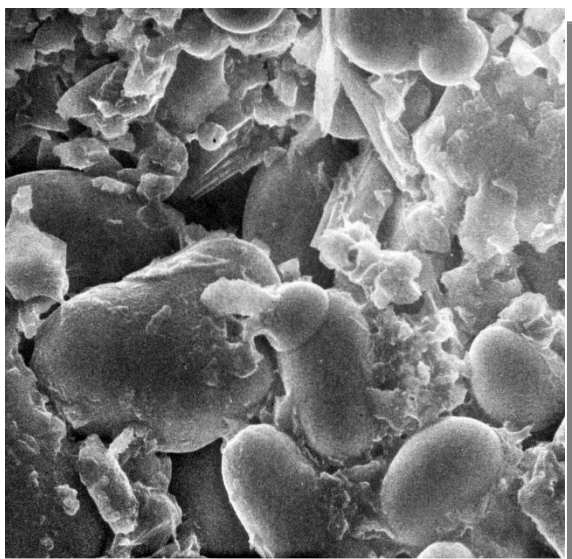
L. 27. dia



1. Folyadék hidak
2. Kapilláris erők a folyadékkal telt üregekben
3. Formazáró kötődések
4. Diszperziós erők
5. Megszilárduló kötőanyag
6. Oldott anyag kristallizációja
7. Szinter-hidak, hidegfolyás

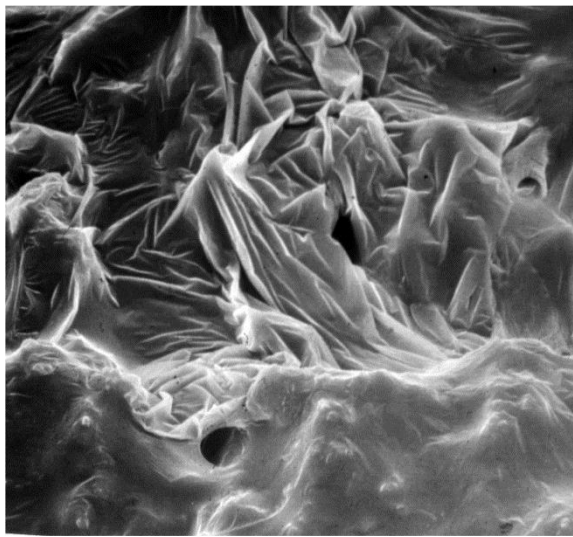
Megszilárduló kötőanyag

Felszín

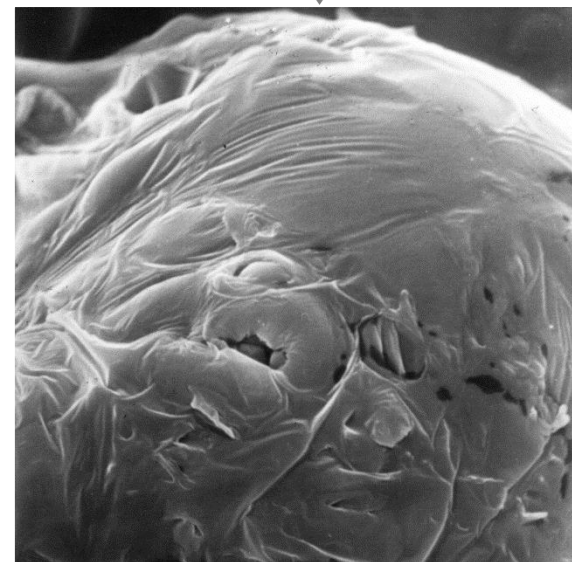


Szulfacetamid-nátrium tableta
Kötőanyag: Polyvidon
Préserő: 10 kN

Törési felület



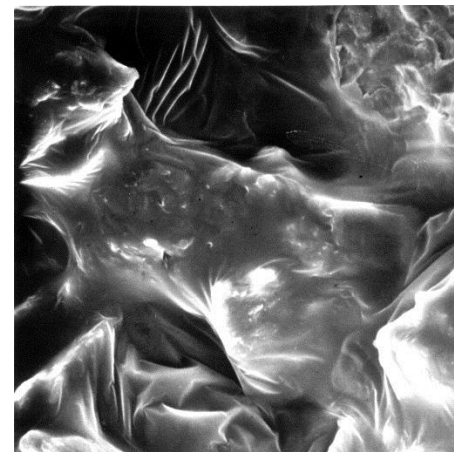
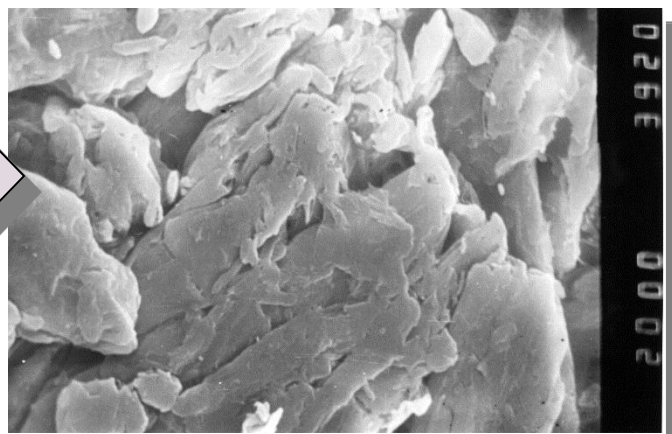
Furoszemid tableta
Kötőanyag: Klucel MF
Préserő: 10 kN



Szulfacetamid-nátrium tableta
Kötőanyag: Modocoll
Préserő: 10 kN

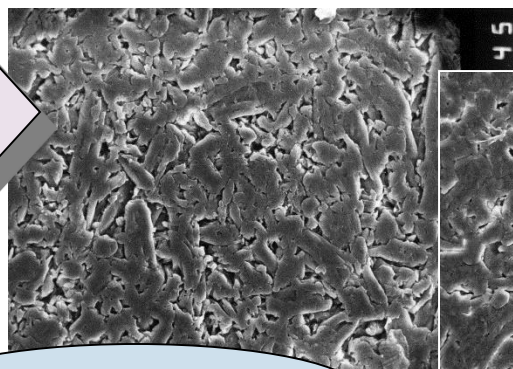
Formázáró kötődés

Avicel PH 102
2 kN

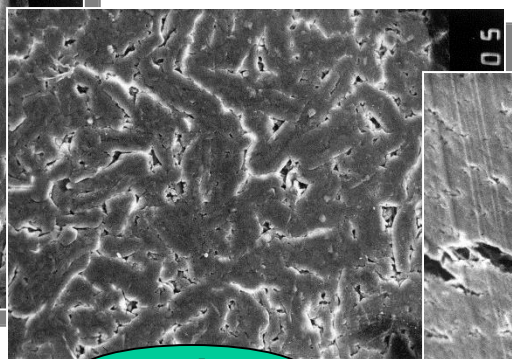


KCl + Avicel PH 101
10 kN

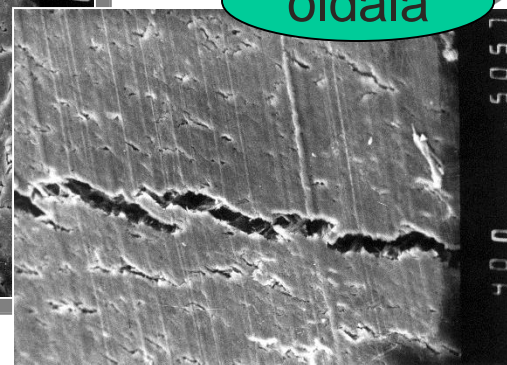
Avicel PH 101
25 kN



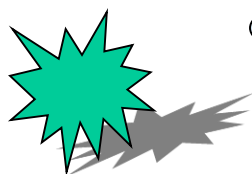
felszín közepe



széle

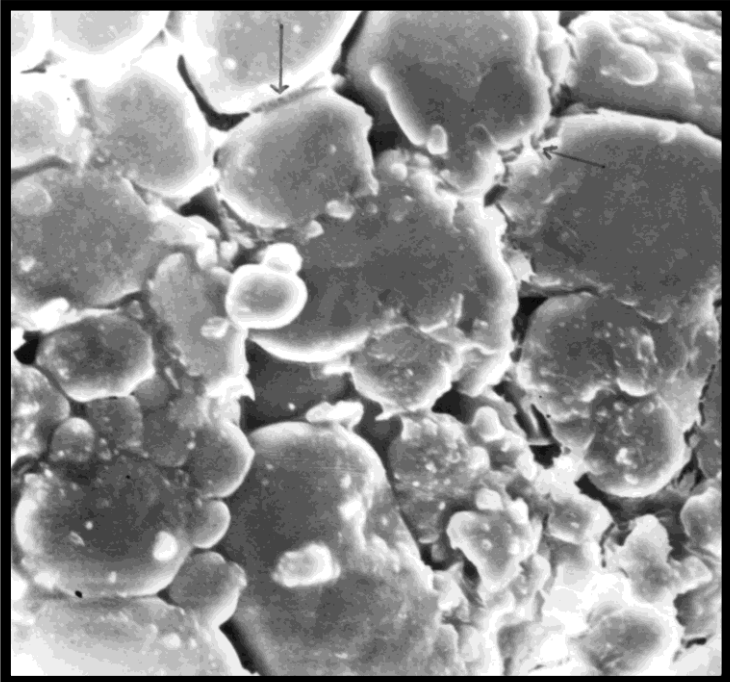


oldala

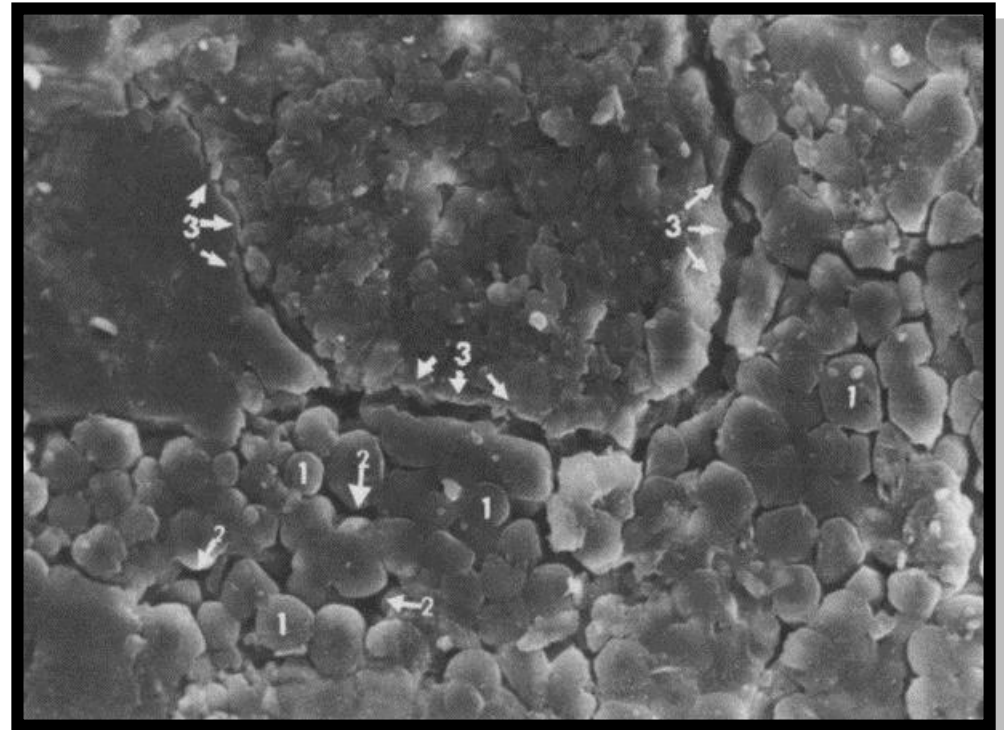


Pórusok jellege

Primér pórusok



Szekunder pórusok



1, 2 = *primér pórusok*
3 = *szekundér pórusok*

A fizikai paramétereket befolyásoló tényezők

**Anyagi tényezők: anyagok minősége
szemcsék alaki paraméterei
szemcsenagyság**

**Gépi tényezők: préselési erő
préselési sebesség
tablettázógép típusa
présszerszámok állapota**

**Előállítás körülményei: összetétel
technológia
tárolási körülmények**

A préselést befolyásoló fontosabb tényezők

- 1. Kristályszerkezet**
- 2. Morfológia**
- 3. Folyási sajátságok**
- 4. Kötıanyag minősége és mennyisége**
- 5. Préselő nagysága**
- 6. Préselési sebesség**
- 7. Préselés mechanizmusa**
- 8. Nedvességtartalom**
- 9. Levegő relatív nedvességtartalma**
- 10. Prészerszámok állapota**

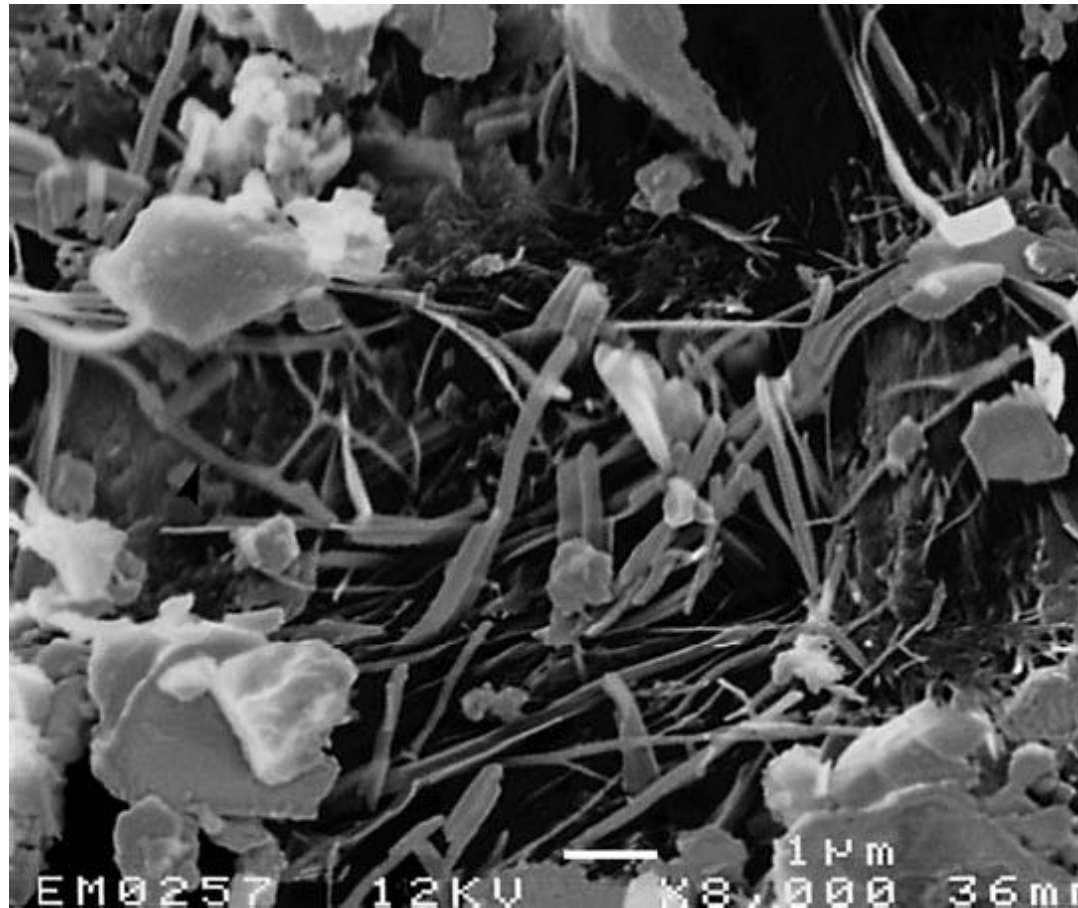
Tablettázás közben fellépő komplikációk

- 1. Rendellenes zörejek a gépen**
- 2. Ragadás ill. tapadás a bélyegzőhöz**
- 3. Sapkásodás**
 - **Túl sok finom por**
 - **Kristályszerkezet**
 - **Kevés kötőanyag**
 - **Túl kicsi nedvességtartalom**
 - **Túl nagy, ill. ütésszerű préserő**
 - **Kopott bélyegzőfelület**
 - **Bezárt levegő**
- 4. Kis mechanikai szilárdság**
- 5. Hosszú dezintegrációs idő**
- 6. Nagy tömegingadozás**

Gyártásközi ellenőrzés = in process control (IPC)

Termék (köztitermék)	Kritikus paraméterek
Hatóanyag	Szemcseméret (eloszlás)
Porkeverék	Homogenitás, nedvességtartalom
Granulátum	Szemcseméret, nedvességtartalom, hatóanyagtartalom, homogenitás, sűrűség (töltött, tömör), kifolyási idő
Tabletta	Tömeg egységessége, szilárdság (törési, kopási), magasság, dezintegrációs idő, hatóanyagtartalom, hatóanyageloszlás egységessége, kioldódás, mikrobiológiai tisztaság (E. coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, gombák, patogen mikroorg.)

Köszönöm a figyelmet!



Gomba fonatok C-vitamin tablettá felületén