

TABLETTÁZÁS

eljárások, folyamatábrák
és

tabletták
vizsgálata

Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai
Intézet

Tablettázási eljárások

1. közvetlen / DIREKT / préselés

2. granulálás

a) száraz úton

b) nedves granulálás

Direkt tablettázás

Feltétele:

Jó préselhetőség- kristályszerkezet (pl. NaCl)

Segédanyagok:

- Mikrokristályos cellulóz-származékok
- Porlasztással szárított laktóz (DC jelzés is lehet)
- karboxi-metil-keményítő-származékok
- di-, tri-kalcium-foszfát,
-

Száraz granulálás

Alkalmazása: Nedvességre

Hőre érzékeny anyagok

Eljárás: kompaktálás

brikettezés

szinterezés

Hátrány: sok por

könnyen kopnak

Nedves granulálás

- Alkalmazás : Leggyakrabban /vö. granulálás

- Kötő anyaghidak:

Folyadékhidak – oldott anyag

- kötőanyag (pl. makromolekula)

Előnyök: jó préselhetőség

kedvező fizikai paraméterek (pl.kopás, törés)

aerofil anyagoknál

kis hatóanyag-tartalom

Tabletták gyártása

Tabletta gyártás lépései:

Porok
homogenizálása

Belső fázis

Külső fázis

Prézelés

Csomagolás

Belső fázis: szemcseméret 500-1200 μ m

- - hatóanyagok
- - töltő- ~
- - kötő- ~
- ? dezintegráló, stb.

Külső fázis: szemcseméret <320 μ m

- - glidáns- ~
- - lubrikáns-~
- ?antisztatikus, stb.

Tablettázó gépek

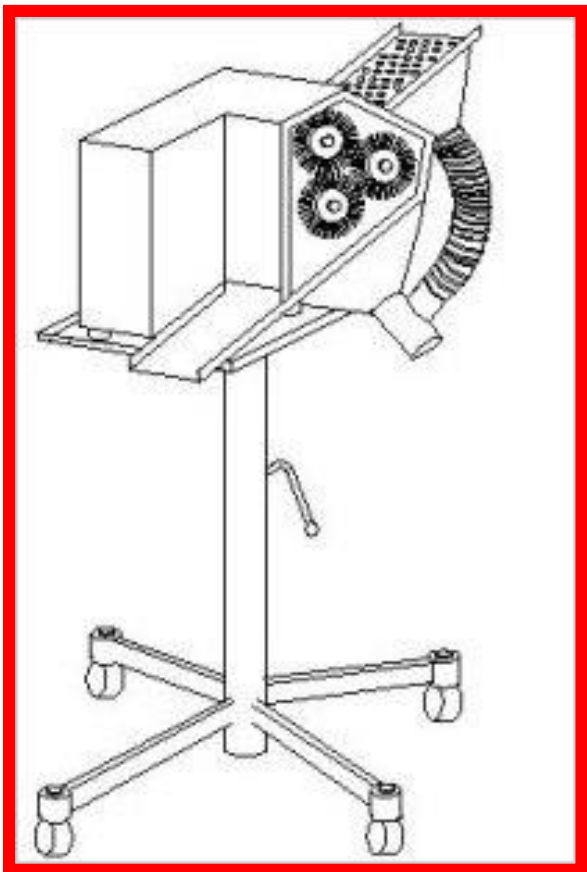
- **Excenteres**

- ✓ matrica nem mozdul
- ✓ töltő tölcsér és az adagoló mozog
- ✓ kis termelékenység

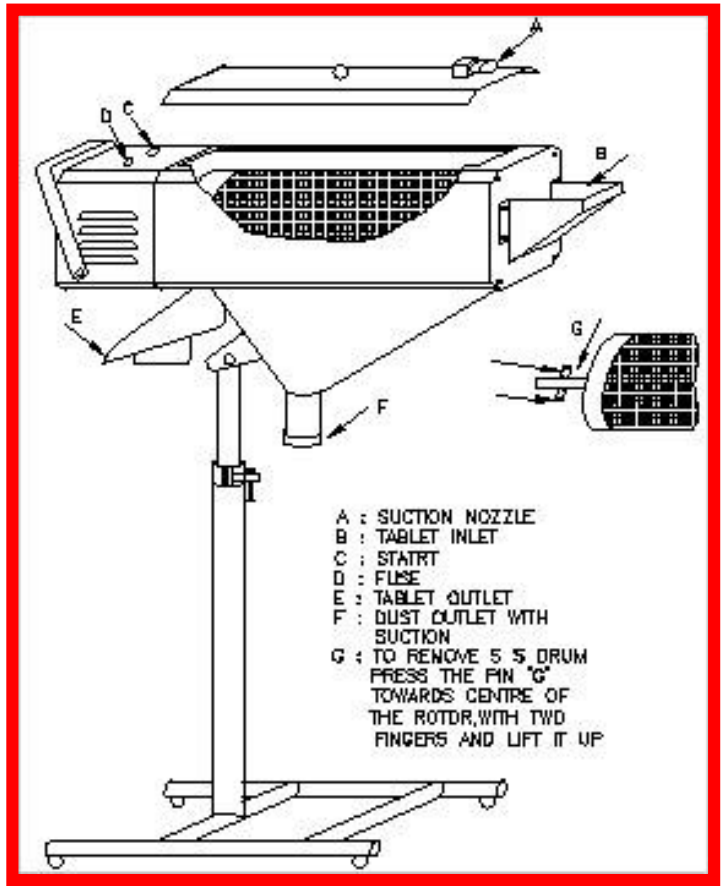
- **Körforgós**

- ✓ az asztal (matrica) forog
- ✓ álló tölcsér
- ✓ nagy termelékenység

Portalanítás (deduster)



Kefe típusú



Spirálos típusú

Tabletták ellenőrzése / Vizsgálatok

- Makroszkópos vizsgálat, tömeg, geometria
- Összetétel
- Fizikai paraméterek
- Biofarmáciai vizsgálatok

Tabletták:

- 1.) présselhetőség,
- 2.) tabletták geometriai adatai (pl. domborulat, élmagasság, felület),
- 3.) átlagtömeg és egyedi szórás,
- 4.) mechanikai szilárdság (pl. törés, kopás),
- 5.) szétesés,
- 6.) hatóanyagtartalom egységessége,
- 7.) kioldódás

Tabletták vizsgálata

Fizikai vizsgálatok

Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézet

Tabletták vizsgálata

Tabletták vizsgálata

Makroszkópos vizsgálat

Felület – ép, egynemű

- fényes – matt

- színsorozat

Geometria – átmérő ($\sim x,x$ / mm)

- magasság

Tabletták vizsgálata

Egyadagos gyógyszerkészítmények tömegének egységessége

Tabletták átlagtömege

Tömeg – egyedi (content uniformity)

- átlag (50-20 tabl - ~ 10 mg pontosság)

*A tömegingadozás (MV) és
a hatóanyagtartalom egységesség (CU) vizsgálat*

Az elfogadási érték (Acceptance Value; AV) :

$$AV = M - X + ks$$

X = az egyedi tartalmak (x_1, x_2, \dots, x_n) átlagértéke,

M = a gyógyszerkönyv által megadott referenciaérték,

k = elfogadhatósági állandó

(ha $n = 10$, akkor $k = 2,4$, ha $n = 30$, akkor $k = 2,0$),

S = a minta szórása.

Tabletták vizsgálata

Egyadagos gyógyszerkészítmények tömegének egységessége Tabletták átlagtömege

Tömeg – egyedi (content uniformity)

- átlag (50-20 tabl - ~ 10 mg pontosság)

Egyenként lemérjük a **húsz**, véletlenszerűen kiválasztott tabletták tömegét, és meghatározzuk az átlagtömeget. Az átlagtömegtől a táblázatban megadott százalékos eltérésnél 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
Tabletták (bevonat nélküli és filmbevonatú)	80 mg vagy kevesebb	10
	80 mg-nál több, de 250 mg-nál kevesebb	7,5
	250 mg-nál több	5

tömegingadozás meghatározása

tömegingadozás kiszámítása - egyedileg kiszámított hatóanyagtartalom (x_i):

$$x_i = w_i A / W$$

w_i = a vizsgált adagolási egységek egyedi tömege,

A = hatóanyagtartalom az előírt érték százalékában kifejezve,

W = a tartalmi meghatározás során vizsgált egységek egyedi tömegeinek átlagértéke.

Tabletták vizsgálata

- **Fizikai paraméterek** – mechanikai szilárdság

Kopási veszteség – friabilitás

Gyk: 1 %, lemezleválás \emptyset

Friabilátor – ejtőlappal,

meghat. ford/perc /ford-ok száma

Törési szilárdság – N, kg,

diametrikus (radiális), axiális

Ütési

Ejtési

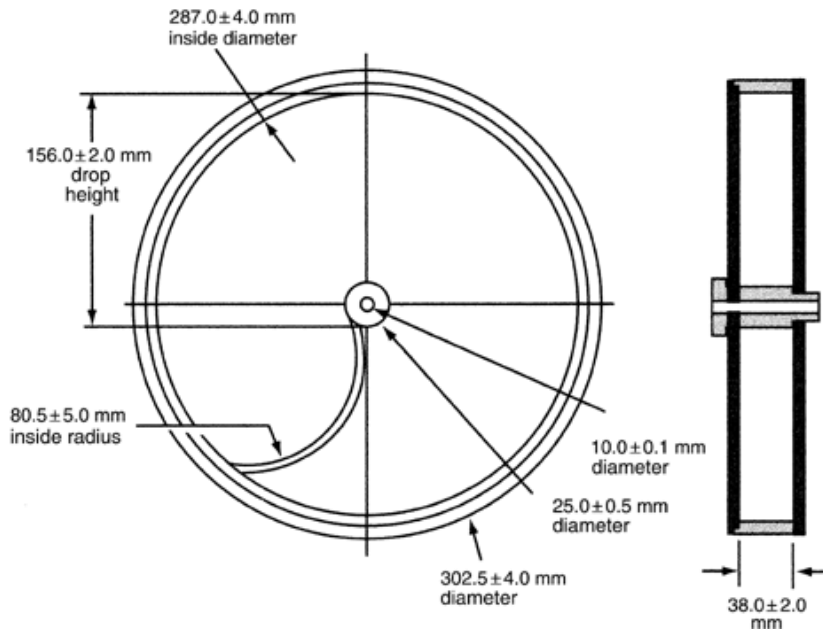
Szakítószilárdság

Tabletták vizsgálata

Kopási szilárdság vizsgálat

- a bevonat nélküli **tabletták kopási vesztesége**
 $FR(\%)$

Kopás fogalma alatt a tabletták ütődés és mechanikai koptatás hatására \longrightarrow felületi károsodás és/vagy lemezesedés, széttörés



- A dob 25 fordulat/perc sebességgel forog,
- a tabletták minden egyes dobfordulatnál gördülnek vagy csúsznak,
 - a dob falára, illetve egymásra esnek.
 - a legfeljebb 1% tömegveszteség

$$FR(\%) = \frac{m_{ve} - m_{vu}}{m_{ve}} 100$$

Törési szilárdság vizsgálat

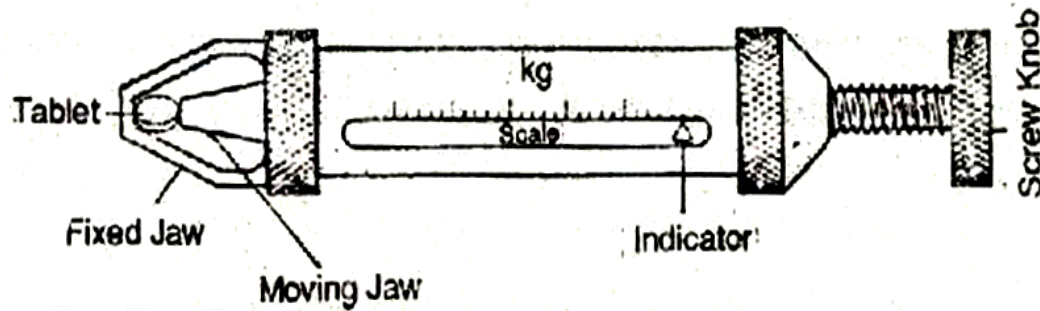
Tabletták törési szilárdsága azzal a **newton**ban kifejezett **nyomóerő**vel jellemezhető, amely a széttörés pillanatában mérhető.

Méréskor a tablettákat a készülék két egymással **szembe levő** (álló és mozgatható) **törőfejei** közé helyezzük.

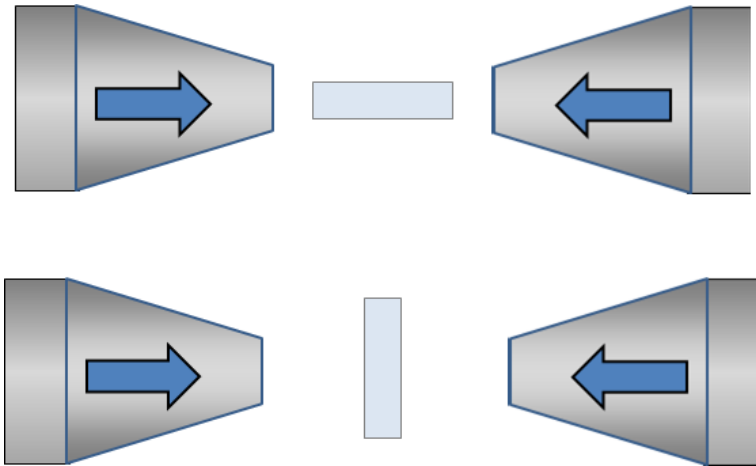
Egyedi mérésekre alkalmas
hordozható,
digitális kijelzésű
készülék
törési szilárdság vizsgálatára

Tabletták vizsgálata

Törési szilárdság vizsgálat



Kézi készülék



A modern műszerek mechanikus meghajtással működnek, nyúlásmérővel mérik az erőt, és elektronikus jelfeldolgozást alkalmaznak.

Tabletták vizsgálata

Törési szilárdság vizsgálat

A készülék két szembenálló törőfejből áll, melyek közül az egyik a másik irányában elmozdítható. A törőfejek felületének síkja merőleges a mozgás irányára. A pofák törőfelületei simák és nagyobbak, mint a tablettával érintkező zóna.

A tablettát a törőfejek közé helyezzük, a méréseket **tíz tablettával** végezzük, ügyelve arra, hogy az egyes mérések után a tablettatörmeléseket eltávolítsuk.

Az eredmény a mért erők középértékének, valamint legnagyobb és legkisebb értékének newtonban kifejezett nagysága.

Tabletták vizsgálata

Kémiai vizsgálatok

Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézet

Tabletták vizsgálata

Hatóanyagtartalom egységessége

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

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.

Tabletták vizsgálata

Biofarmáciai vizsgálatok

Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézet

Tabletták vizsgálata

Szétesés vizsgálat

A szétesés vizsgálatlalt azt határozzuk meg, hogy a készülékbe helyezett tabletták vagy kapszulák az előírt időn belül szétesnek-e.

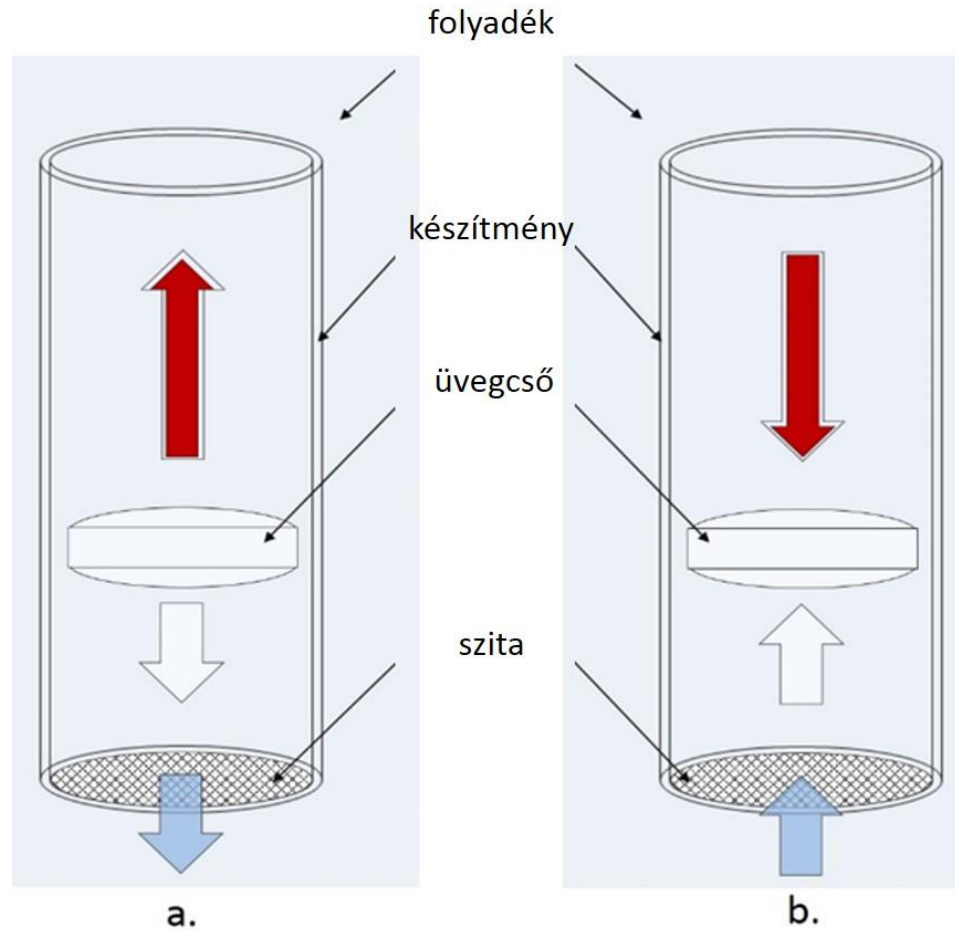
A szétesést megtörténtnek tekintjük, ha :

- a.) a szitán nincs maradék, vagy
- b.) van ugyan maradék, de az puha állományú, és nem tartalmaz át nem nedvesedett, kemény tapintású magot, vagy
- c.) csak a bevonat töredékei (tabletták) vagy csak a tok töredékei (kapszulák) maradnak a szitán.

Az előírt időn belül valamennyi tablettának szét kell esnie.

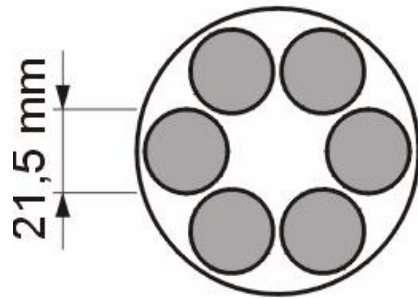
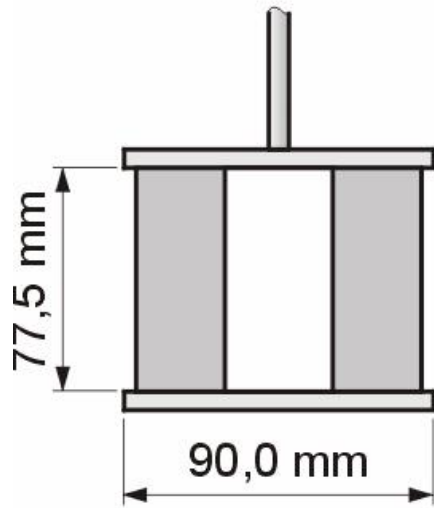
Tabletták vizsgálata

Szétesés vizsgálat



Tabletták vizsgálata

Szétesés vizsgálat



lásd: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai könyv/Biofarmácia vizsgálatok és e-könyv

Tabletták vizsgálata

Szétesés vizsgálat

Szétesési idő – konvencionális tabl. 15 perc
oldatkészítésre tabl.: 5 perc
bukkális tabl: 5-30 perc között

Vizsgálóközeg: víz

mesterséges gyomor- , bélnedv

Módszer: készülék – 6 db

Tabletták vizsgálata

- Biofarmáciai vizsgálatok – **KIOLDÓDÁS**

In vitro: vizsgálóközeg: víz,

mesterséges gyomor- , bélnedv

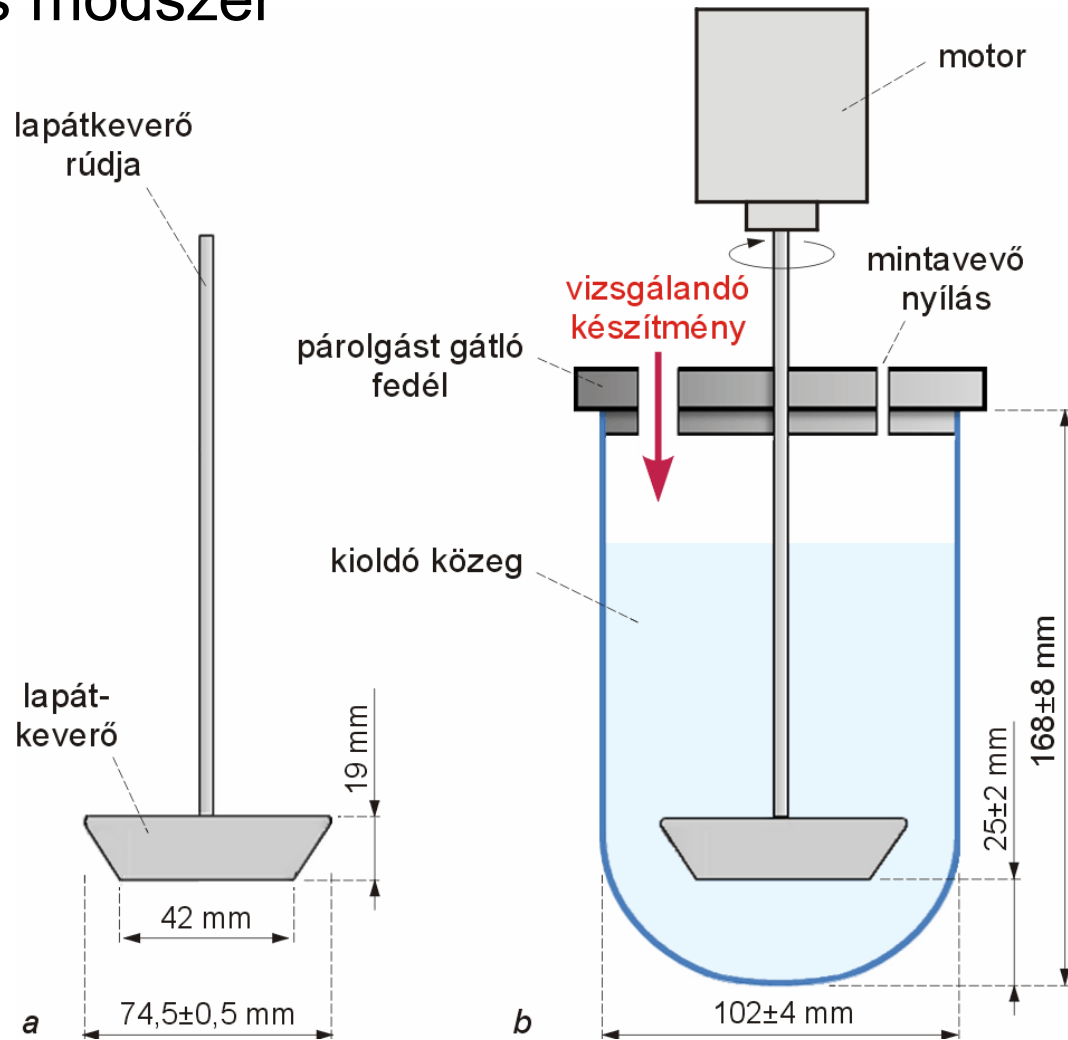
Módszer: készülék – forgólapátos,

- forgókosaras,

- átfolyócellás

Tabletták vizsgálata

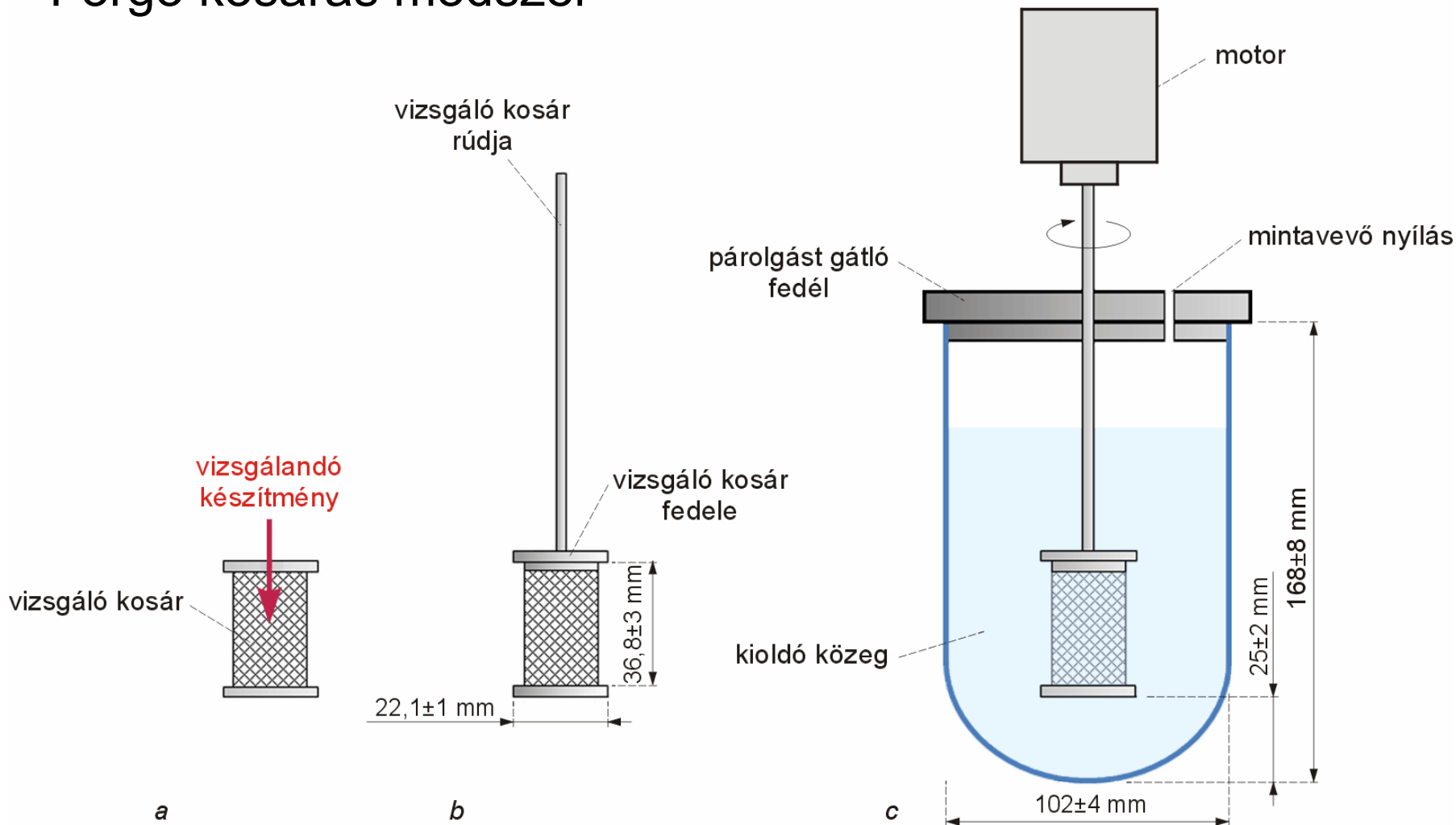
Hatóanyag kioldódás vizsgálat
Forgólapátos módszer



lásd: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai könyv/Biofarmácia vizsgálatok és e-könyv

Tabletták vizsgálata

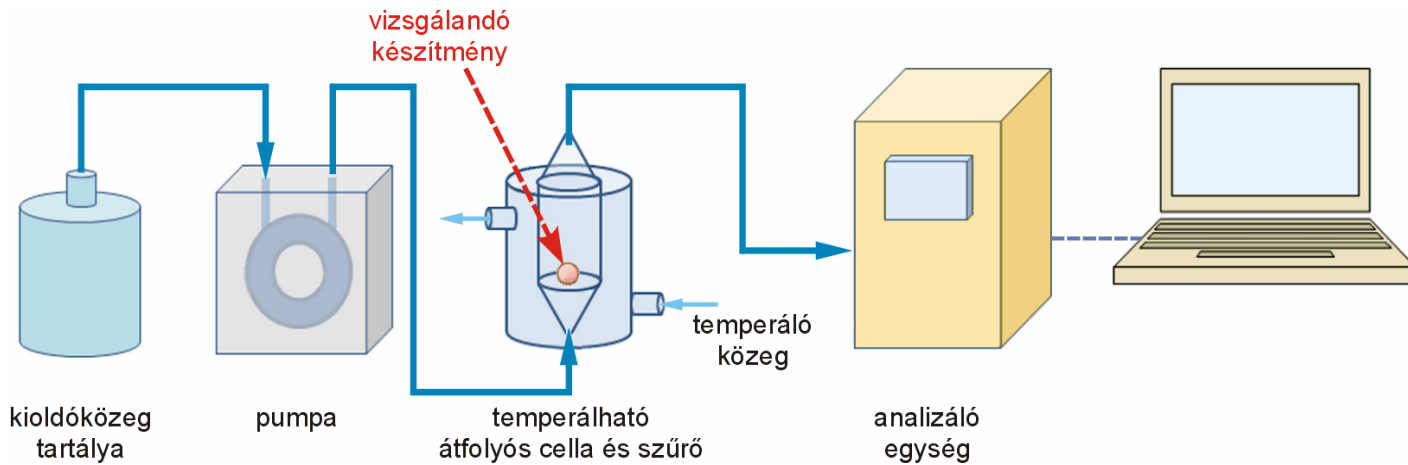
Hatóanyag kioldódás vizsgálat
Forgó kosaras módszer



lásd: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai könyv/Biofarmácia vizsgálatok és e-könyv

Tabletták vizsgálata

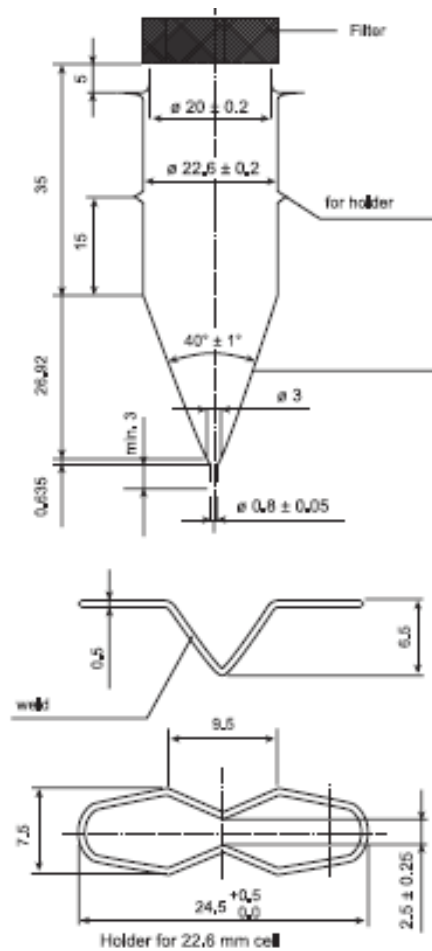
Hatóanyag kioldódás vizsgálat Átfolyó cella



lásd: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai könyv/Biofarmácia vizsgálatok és e-könyv

Hatóanyag kioldódás vizsgálat

Átfolyó cella



Erweka típusú átfolyócellás
kioldódásvizsgáló készülék

Tabletták vizsgálata

Hatóanyag kioldódás vizsgálata

Kioldófolyadékok

pH	kioldófolyadék
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	foszfát-, vagy acetát–tompítóoldat
pH 5,5 és 5,8	foszfát-, vagy acetát–tompítóoldat
pH 6,8	foszfát–tompítóoldat
pH 7,2 és 7,5	foszfát–tompítóoldat

Hatóanyag kioldódás vizsgálata

Kioldódás vizsgálat

Időtartam vizsgálat és az ajánlott pufferek pH értékei

idő (óra)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
pH	1,0							
pH	1,2	6,8						
pH	1,2	2,5	4,5	7,0		7,5		
pH	1,5	4,5			7,2			

A kioldódást *befolyásoló*,
készülékkel összefüggő vizsgálati körülmények pl.:

- a készülék anyaga,
- a kioldó edény geometriai adatai,
- a keverő típusa, mérete,
- a keverés vagy áramoltatás sebessége

Tabletták vizsgálata

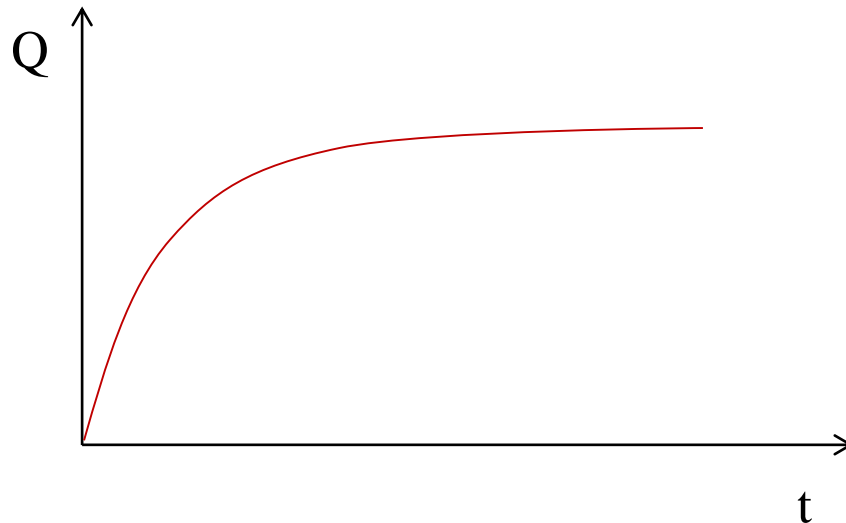
A kioldódási követelmény

***Q érték** = a megadott időtartam alatt kioldott hatóanyag mennyisége a névleges **hatóanyagtartalom százalékában** kifejezve.*

Hagyományos hatóanyag-leadású szilárd gyógyszerformák

Ha más előírás nincs, ***Q értéke 75%***.

(a hatóanyag 75%-ának 45 perc alatt ki kell oldódnia.)

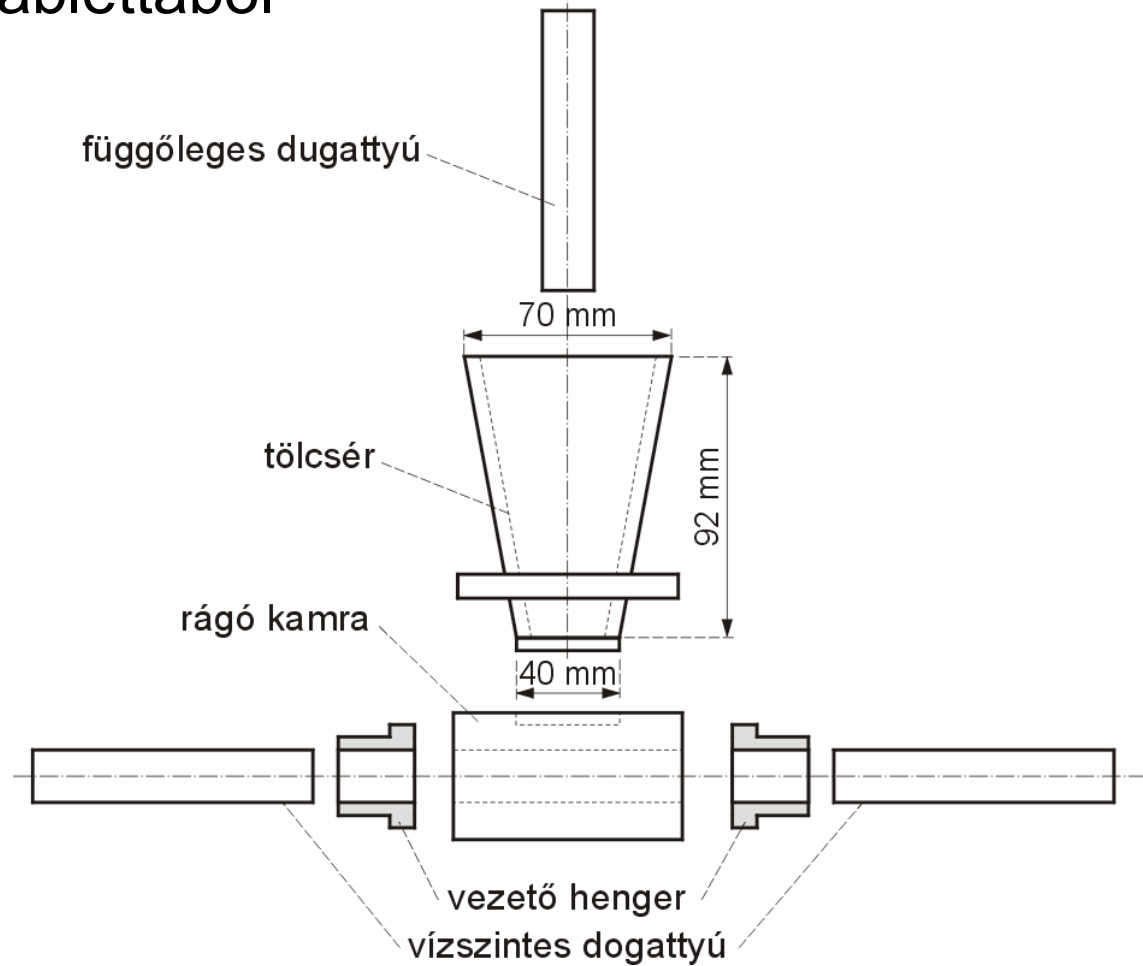


ORÁLIS GYÓGYSZERFORMÁK KIOLDÓDÁSI KÖVETELMÉNYEI

- A kioldódási követelmény
- ***Q érték** = a megadott időtartam alatt kioldott hatóanyag mennyisége a névleges **hatóanyagtartalom százalékában** kifejezve.*
- **Hagyományos hatóanyag-leadású szilárd gyógyszerformák**
- Ha más előírás nincs, ***Q értéke 75%.***
- *a hatóanyag 75%-ának 45 perc alatt ki kell oldódnia.*
- -amikor a fenténél hosszabb kioldódási idő megadása indokolt, 2 időtartományra is megadhatunk határértéket.

Tabletták vizsgálata

Hatóanyag kioldódás vizsgálat
Kioldódás rágó tablettából



lásd: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai könyv/Biofarmácia vizsgálatok

Tabletták vizsgálata

Hatóanyag kioldódás vizsgálat

The following checklist is offered as an example for the purpose of monitoring the performance of the system. It does not constitute a part of the requirements.

Proposed checklist for performance of the dissolution test

(one sheet per test)

Name of product

International Nonproprietary Name (INN).....

Proprietary Name.....

Date

Spectrophotometer

Verified **Further details
(values and
comments)**

Cleanliness of cells

.....

Description

Apparatus

.....

Device(s)

.....

- single/multi-spindle (3/6 vessels)

.....

Cleanliness of paddle or basket

.....

Cleanliness of vessel(s)

.....

Dissolution medium (name and composition)

.....

.....

Tabletták vizsgálata

Hatóanyag kioldódás vizsgálata

- pH of buffer
- de-aerated water
Filling of vessel and its position
Level of the dissolution medium	
Position of paddle or basket (2.5cm from the bottom of the vessel)	
Insertion of tablets		
- time interval
- position
Initial speed	
- after 15 minutes	
- after 30 minutes	
Initial temperature of dissolution medium	
- after 15 minutes	
- after 30 minutes	
Sampling		
Cleanliness of withdrawal device (e.g. needle)	

Tabletták vizsgálata

Hatóanyag kioldódás vizsgálat

Sampling

Cleanliness of withdrawal device (e.g. needle)

Initial position of device (e.g. 4.5 cm from the surface of the dissolution medium)

Position of device throughout the test

Results

Name of product

Date

Test sample	Percentage of active ingredient dissolved/time					
	Time 1	Time 2	Time 3	Time 4	Time 5	Time 6
1						
2						
3						
4						
5						
6						
Mean value						
Standard deviation						
Relative standard deviation (%)						

Tabletták ellenőrzése

- Makroszkópos vizsgálat, tömeg, geometria
- Összetétel
- Fizikai paraméterek

- Oszthatóság /felezhetőség (kézzel törni – minden résznek a tömegét, HA-tartalmát ellenőrizni kell- szigorú határérték)

- Biofarmáciai vizsgálatok

Tablettázási rendellenességek

A préselési rendellenességek ***alapokai:***

- tablettázandó ***anyagok*** kedvezőtlen sajátságai
- ***segédanyagok*** minősége, mennyisége
- ***préselés*** körülményei

Több paraméter is lehet hiba oka

Tablettázási rendellenességek

Ragadás a bélyegzőkhöz – kiszakadás

- túl nagy nedvességtartalom
- eutektikum képződés
- kevés kötőerő
- nem kellő adhéziós hatás
- hibás bélyegző felület

Tablettázási rendellenességek

Kis mechanikai szilárdság

- szemcseforma, szemcsenagyság
- nagy porozitás
- elégtelen mennyiségű kötőanyag
- nedvességtartalom (túl kicsi illetve túl nagy)
- glidánsok, lubrikánsok (talkum, polioxetén- javítják; zsírsavak, zsíralkoholok – rontják a mechanikai szilárdságot)
- kis présnyomás
- tablettá formája

Tablettázási rendellenességek

Nagy tömegingadozás

- nem megfelelő szemcseméret
- nagy portartalom
- szemcseforma
- nem megfelelő gördülékenységű granulátum
- nagy nedvességtartalom
- elektrosztatikus feltöltődés
- vibráció az adagolótölcséren
- túl nagy sebesség
- laza alsó bélyegző (excenteres gépnél)

Tablettázási rendellenességek

Hosszú dezintegrációs idő

- kevés vagy nem megfelelő szétesést elősegítő anyag
- túl sok kötőanyag
- aerofil vagy lipofil hatóanyag
- sok glidáns, lubrikáns
- szemcsenagyság, szemcseforma
- kicsi porozitás
- nagy présnyomás

Tablettázási rendellenességek

Sapkásodás - kalaposodás, lemezesezés

- kis nedvességtartalom
 - kevés kötőanyag
 - aerofil anyagok
 - túl nagy porozitás
 - nem megfelelő szemcseforma
 - nagy sebesség
 - tablettá forma (nagy átmérőjű, vékony tablettá)
- 