

A szilárd gyógyszerformák

**GRANULÁLÁS,
TABLETTÁZÁS,
KAPSZULÁZÁS**

SEGÉDANYAGAI

Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

*Dévay A.: A gyógyszertechnológia alapjai (e-könyv), 2013. és a
- Dévay A.: Gyógyszertechnológiai és biofarmáciai vizsgálatok (e-könyv),
2015.*

Segédanyagok

- **Segédanyagok:** a hatóanyag(ko)n kívül minden olyan gyógyszeranyag, amelye(ke)t a gyógyszerkészítmény
 - tartalmaz,
 - a készítés során felhasználtak,
 - elősegíti a gyárthatóságot.
- csak annyifélet és olyan mennyiségben, ami feltétlen szükséges az adott gyógyszerkészítmény megfelelő elkészítéséhez

SZILÁRD GYÓGYSZERFORMÁK SEGÉDANYAGAI

Granulálás – tablettázás - kapszulázás segédanyag választása:

- a hatóanyag sajátosságai, mennyisége (pl. térfogattömeg, préselhetőség, stb.)
- granulátum, tablettá, kapszula alkalmazási módja (pl. nyújtott hatás, pezsgő-forma, stb.)

Követelmények: (ez általános minden gyógyszerkészítménynél)

- A segédanyagoknak ne legyen önálló farmakológiai hatása (\neq hatás befolyásolása)

- NE LEGYEN KEDVEZŐTLEN BEFOLYÁSA

Követelmények

- a készítmény hatását a terápiás célnak megfelelően befolyásolja
- ne legyen gyomor- bél- száj-nyálkahártya irritáló
- kompatibilis a többi anyaggal, hatóanyaggal
- megfelelő mikrobiológiai tisztaságú
- lehetőleg szagtalan, íztelen, színtelen (hacsak nem ízjavításra, színezésre alkalmazzuk)
- kellő stabilitású
- könnyen beszerezhető
- elfogadható, olcsó árfekvése

Szilárd gyógyszerformák segédanyagainak csoportosítása

- töltőanyagok
- kötőanyagok
 - oldószer
- gördülékenységet fokozó (glidáns) ~
- lubrikáns ~
- szétesést elősegítő (dezintegráló)~
- elektrosztatikus feltöltődést gátló (antisztatikumok) ~
- tapadást gátló (antiadhéziós) ~
- nedvességmegtartó ~
- ízjavító,
- Színező ~
- adszorpciós ~
- hidrofilizáló ~
- oldódást késleltető ~

Töltőanyagok

Alkalmazása:

- Ha növelni kell az egyszeri adag, granulátum térfogatát, a tablettá, kapszula tömeget
- A tablettá, kapszula kis hatóanyag-tartalmú, és növelni szükséges a tablettázandó mennyiséget (térfogatot)
- Szemcsék közti kohézió biztosítása
- Közvetlen préseles megvalósíthatósága

Töltőanyagok:

- laktóz
- keményítő
- cellulóz /
mikrokristályos cellulóz
- szacharóz
- glukóz
- mannit
- szorbit
- karbamid
- xilit
- maltit
- laktit
- dikálcium-foszfát
- trikálcium-foszfát
- ciklodextrinek
- (NaCl)

LAKTÓZ:

diszacharid: glükóz + galaktóz

α -laktóz vízmentes és monohidrát formában is létezik

(β -laktóz csak vízmentes)

- Injekciós oldat készítésére használt tabletták készítéséhez is (nem jellemző, ritka)
- kellő mechanikai szilárdság
- vízben rosszul oldódó hatóanyag + laktóz → gyorsabb felszabadulás;
- kristályai: ridegek – inkább törnek, mint plasztikus deformáció
- nagyobb présnyomás → szinterelődés, rekrisztallizáció
- szinterelődés - póruszám-csökkenés → megnő a szétesési idő
- utókeményedéssel - tárolás

hátrányok kivédése: keverve pl. keményítővel

laktóz + cellulóz → kötőerő nő, jobb gördülékenység,
csökkent dezintegrációs idő

LAKTÓZ:

- inkompatibilitás
- laktóz hidrolizál → cukor-aldehid bomlástermék -primer aminocsoportokkal (aminok, aminosavak, peptidek, proteinek) → Schiff-bázis (barna szín)
- nitroglicerín → színeződés, bomlás (lúgos reakció → bomlást elősegíti, katalizálnak: acetát, foszfát, citrát-vegyületek)
- nedvesség, magasabb hőm. → színeződés, átkristályosodás

Tárolás: száraz helyen

KEMÉNYÍTŐ:

poliszacharid: glükóz α -glükozid kötődéssel

kb. 80 % amilopektin - vízben oldhatatlan

kb. 20 % amilóz - vízdoldékony

- forgalomban levő keményítők:
- rizs~ (*Amylum oryzae*)
- burgonya~ (*Amylum solani*)
- búza~ (*Amylum tritici*)
- kukorica~ (*Amylum maydis*)

különbség: a szemcsék alakja, nagysága

mikrobiológiai szennyezettség

(*A. solani* > *A. oryzae* > *A. tritici* > *A. maydis*)

- hatása: töltő + szétesést elősegítő

KEMÉNYÍTŐ:

nagyobb mennyiségben egymagában alkalmazva → nem megfelelő mechanikai szilárdság – „kalaposodás”

prézelés: szemcsék deformálódnak, elasztikus viselkedés, szemcsék között kohéziós erők

nedvességmegkötő → nedvességre érzékeny hatóanyagok stabilitása romlik

- mikrobiológiai stabilitás: penészgombák elszaporodása (hőm. nedvesség)
- Placebo tabletták összetétele: laktóz + keményítő

Tárolás: száraz helyen, magas hőtől védve

CELLULÓZ:

poliszacharid: glükóz β -glükozid kötődéssel

Forgalomban levők: tisztított α -cellulózból előállítottak

aprítják, őrlik: polimerizációs fok kb.1000

Mikrokristályos cellulóz-származékok:

cellulóz + kémiai, mechanikai kezelés →

Polimerizációs fok csökk. (kb. 200-300), kristályossági fok nő,

direkt tablettázásra alkalmasak

- Előny: plasztikus deformáció → jó kötőerő
bizonyos esetekben a dezintegrációt is segítik
- cellulóz-féleségek különbözősége: polimerizációs fok, kristályossági fok → préselhetőség
- Inkompatibilitás: nedvességmegkötő anyag → nedvességre érzékeny hatóanyagok stabilitását rontja

Tárolás: száraz helyen

CUKROK, CUKORALKOHOLOK:

elsődlegesen szájbán (sublingvális-, bukkális-, rágó-tabletták)
alkalmazandó készítményeknél

töltő- és szilárd kötőanyagok

Szacharóz:

nagy mechanikai szilárdság,
utókeményedés

szétesési idő hosszú (nem hátrány- pl. bukkális)

hátrány: ragad a szerszámokhoz

Glükóz:

vaginális tabletták töltőanyaga (glükogén,
kémhatás, vaginális flóra)

tabletták oldódási ideje hosszú (előny)

hátrány: sok hatóanyaggal inkompatibilis

CUKROK, CUKORALKOHOLOK:

Mannit :

injekciós oldatkészítéshez való tabletták (hőstabil, száraz hővel sterilizálható, és jól oldódik vízben)

nincs ismert inkompatibilitása

Szorbit :

erős nedvszívó → kalaposodásra hajlamos anyagok tablettázásánál
makrogóllal cukormentes per os tabletták (diabetes)

jól préselhető

inkompatibilitás nem ismert

jól oldódik (rágó-szopogató tabletták)

nagyobb mennyiségben (kb.30g/nap) laxatív

CUKROK, CUKORALKOHOLOK:

➤ Xilit:

5 értékű cukoralkohol (xilózból állítják elő katalitikus hidrolízissel)

édességi fok = szacharóz

jó oldékonyság

nem higroszkópos

stabil

tabletták, ostyatokok készítésénél alkalmazzák

➤ D-maltit :

diszacharid jellegű cukoralkohol (D-maltóz katalitikus hidrogénezése)

édességi fok ~90 % szacharóz

jó oldékonyság

stabil

Di / trikálcium-foszfát

jó folyási tulajdonság, jó gördülékenység

direkt tablettázásnál elsősorban

hátrány: hatóanyag-foszfát képződhet – rosszabb oldékonyság

Ciklodextrin

Oldatkészítésre szánt tabletták töltőanyagai: (igen alkalmasak)

- nátrium-klorid – egyúttal izotonizál is
- karbamid

Kötőanyagok

- Alkalmazás:
- szemcsésítés kialakítása
- anyagok préselhetőségének biztosítása,
- tabletták mechanikai szilárdságának biztosítása
- **kéreg-granulátum:** az alkalmazott oldószer kismértékben oldja a komponens(eke)t
 - vagy a granuláló oldat szilárd alkotója (cukor) kikristályosodik, szilárd hidat képez
- **ragasztott granulátum:** makromolekulás anyagok (kolloid,nyák) anorganikus gél
- **direkt préseles, granulálás nélkül**

Kötőanyagok

1. Cukrok:
 - szacharóz
 - glukóz

2. Polimerek

2.1. *természetes polimerek*

zselatin
keményítő
akacia
tragakanta

2.2. *szintetikus polimerek*

-cellulóz származékok

metilcellulóz
etilcellulóz
karboximetilcellulóz nátrium
hidroxipropilcellulóz

-polividon ~

-polioxetének

RAGASZTOTT GRANULÁTUMOK

Zselatin:

oldható proteinek keveréke, kollagénből készül hidrolízissel

Típusai: A-zselatin - savas hidrolízissel

B-zselatin - lúgos hidrolízis (ezt alkalmazzuk)

Sajátságai: gél-szol átalakulás kb. 35-40 °C-on (kocsonya)

hosszú ideig főzve: depolimerizálódás → viszkozitás csökk.

Jó táptalaj - mikrobiológiai stabilitás! – frissen alkalmazzuk

- 5-10 % alkoholos oldata is használatos
- nagyobb mennyiségben nő a (tabletta) szilárdság,
- nő a szétesési és kioldódási idő

Tárolás: száraz helyen

Keményítő

nyákokat képezve jó kötőanyag

- Készítés: 70 °C-t meghaladó hőmérsékleten csirizesítünk
Ált-ban 5 %-os nyák formájában alkalmazzuk,
lehet

zselatinnal kombinálni

Új módosítás (pregelatinized): mechanikailag és/vagy
kémiaailag kezelt,
hidegen oldódó (csirizesítés művelete kiváltható)

- Előny: kötőhatás mellett dezintegrációt elősegíti

Cellulózderivátumok

a cellulóz szubsztituált származékai különböző oldószerekben oldódnak

Metilcellulóz :

Karboxi-metil-cellulóz-nátrium /Carmellosum natricum

Etil-cellulóz

Hidroxi-etil-cellulóz

Etil-hidroxi-etil-cellulóz

Hidroxi-propil-cellulóz

Hidroxi-propil-metil-cellulóz

Polividon:

mono-N-vinil-pirrolidon polimere
szeszes oldat - vízre érzékeny hatóanyagoknál
gyorsan száradó granulátum
egyenletes szemcsenagyság
jó gördülékenység
jó mechanikai szilárdság (törés, kopás csekély)
gyors dezintegráció

Tárolás: jól záró edényben (higroszkópos)

Polivinil-acetát

Polivinil-alkohol

Polivinil-oxoazolid

Alginátok

arabmézga, tragakanta, pektin

Direkt tablettázás fontosabb segédanyagai

cellulóz- mikrokristályos formák (Avicel[®], Vivapur[®])

jó plasztikus tulajdonság - szemcsék rétegződnek, deformálódnak - formazáró kötések

több termékcsalád (ld. kötőanyagok)

vinil-pirrolidon - vinil-acetát polimerizátum (Luviscol[®])

kb. 5 %-ban alkalmazható

makrogol -származékok: etilén-glikol polimerizátum (Carbowax[®], Lutrol[®])

tablettázáshoz 4000, 6000
egyben jó glidáns, lubrikáns

hátrány: sok anyaggal inkompatibilisek
mikrobiológiai stabilitás meg bomolhat

cukrok, cukoralkoholok :

különböző néven védjegyzett termékek

Glidáns anyagok

Gördülékenységet növelő anyagok

Alkalmazás:

javítják a porkeverék, granulátum, az anyagok (tablettázandó)
folyási sajátságait

az interpartikuláris súrlódást csökkentik

az anyagok tapadását gátolják /eszközökhöz, tölcser, matrica
egyenletesebb matricatöltés → adagolás pontossága nő

a porkeverék/ granulátum **folyási sajátságait** befolyásolja:

- a komponensek sajátságai
- szemcsék, részecskék formája, nagysága, alakja
- a szemcsemegoszlás
- nedvességtartalom

gördülékenység javítható:

- előbbi paraméterek optimalizálása,
- megfelelő segédanyagok, glidánsok

gördülékenységi faktor - a glidáns tartalmú granulátum vagy porkeverék adatai viszonyítva a glidánsot nem tartalmazó értékekkel

jellemző *kinetikus súrlódási koefficiens* (K_{ks}):
$$K_{ks} = \frac{t}{t_o}$$

vagy: $f = t_g / t_o$

glidáns segédanyagot tartalmazó granulátum kifolyási ideje
/glidáns segédanyagot nem tartalmazó granulátum kifolyási ideje

gyakorlatban a glidáns anyagok jó lubrikáns és jó antiadhéziós anyagok (elvileg különbséget tenni!)

Anyagok: 0,5 -5 %

talkum

keményítő

makrogol 4000 – 6000

szilikonolaj

vízmentes kolloid szilícium-dioxid (pl.Cab-o-sil)

szilikonizált talkum

Lubrikánsok (kenőanyagok)

Alkalmazása: a préselés során a matrica fala és a tableta oldala között fellépő súrlódás csökkentése, a tableta kilökődése során hatnak

lubrikánsok hatását kifejezi: kenőképességi faktor /lubrikáló faktor (M_i)

$$M_i = (1 - F1/F2)100 (\%)$$

F1 = a préselmény kilökéséhez szükséges erő kenőanyag nélkül

F2 = a préselmény kilökéséhez szükséges erő kenőanyaggal

Un. *Higuchi-féle* lubrikációs együttható (R)

$R = \text{alsó} / \text{felső bélyegzõn mért préserõ hányadosa}$

$R < 0,6$ nem megfelelően lubrikált

$R = 0,6 - 0,8$ kismértékben lubrikált

$R > 0,9$ megfelelően lubrikált

Lubrikáns anyag koncentráció

~ alacsony:

- tapadás, ragadás a bélyegzőkhöz
- matrica falán súrlódás, tapadás → erő megnövekedés

~ túl nagy:

- csökken a tablettá szilárdsága
- nő a szétesési idő
- csökken a kioldódás sebessége
- nem préselhető össze

Lubrikánsok csoportosítása:

Hidrofil lubrikánsok

- nátrium-laurilszulfát
- nátrium-sztearil-fumarát
- észteresített gliceridek
- *PEG* 4000 - 6000

Hidrofób lubrikánsok

magnézium-sztearát
sztearinsav

magnézium-aluminium-szilikátok
hidrogénezett növényi olajok
glicerín-behenát

Hatás típusok: hidrodinamikai – folyadék
határréteg

Dezintegráló anyagok

Alkalmazása:

a dezintegráció jelenti a tabletták szétesését vagy feloldódását vízben vagy emésztőnedvekben, nedvekben - ennek a folyamatnak az elősegítését szolgáló anyagok a dezintegráló anyagok

A tabletták szétesési folyamatát befolyásolja:

ható- segédanyagok mennyisége és jellege

granulálási mód

előállítás módja

préserő nagysága

tárolási körülmények ill. folyamatok

öregedés

dezintegráló anyagok optimális tulajdonságai:

- nagy hidratálóképesség
- csekély oldékonyság
- gyenge nyákképzés
- jó folyási/gördülékenységi és préselési tulajdonságok
- nagy kötőerő a szemcsékben, a tablettában

Dezintegráló anyagok

Szétesési idő csökkenthető dezintegrációt elősegítő anyagokkal

- keményítő,
- nátrium-karboxil-keményítő
- keresztkötésű keményítő
- alginátok, alginsav (Manucol)
- keresztkötésű PVP, kroszpovidon (Polyplasdone)

*dezintegrációt elősegítő anyagok **hatásmódjai:***

- Duzzadási nyomás
- Kapilláris hatás
- Adszorpciós hő fejlődése a nedvesedés során
- Gázfejlődés (CO₂)

Nedvességmegtartó anyagok

Alkalmazása:

a szemcsékben, a tablettában csekély mennyiségű, de szükséges *vizet megkössenek*,
meggátolják a szemcsék, a tabletták kiszáradását,
javítja a tabletták mechanikai szilárdságát , kopását
a kalaposodást meggátolják

Anyagok:

- Glicerín - 5 %-ban a granulálófolyadéokban
- Szorbit,
- Nátrium-laktát,
- Glükóz- cukorszirup, propilénglikol
- Keményítő - bizonyos fokban

Hidrofilizáló anyagok

Alkalmazása:

ható- segédanyagok különböző, gyakran hidrofób sajátosságúak,

- növeli a tablettá nedvesedőképességét
- granuláló hatás növelése
- kiszáradás ellen véd
- kalaposodást gátol
- szétesési idő kedvezőbb (emésztőnedvek tablettába hatolása jobb)

Anyagok:

- Poliszorbátok – Tween 20, 60, 80
- Nátrium-dioktil-szulfoszukcinát
- Dihexil-nátrium-szulfoszukcinát

Adszorpciós anyagok

- Alkalmazása: folyékony állományú hatóanyagok szemcsésítése, tablettázhatóvá tétele
(illóolaj, eutektikum, növényi kivonatok, higroszkópos anyagok)
- nagy fajlagos felület - megköti a folyadékot, nedvességet,
- vízfelvevő képesség 40-99 %
- Anyagok: pl. Silicica colloidalis hydrophilicum

Antisztatikumok

Antisztatikumok: elektrosztatikus feltöltődés megakadályozása

Alkalmazása: a porok, szemcsék, az anyagok hajlamosak elektrosztatikus feltöltődésre, a tablettázógép tölcserében "összeáll", laza aggregátumot képezve, ún. híd vagy fészkek képződik, melynek következménye a töltés akadályozottsága, tömegszórás, adagolás pontatlansága

Hatásuk: a részecskék közti súrlódást csökkentik, az anyagok elektromos vezetőképességét növelik

Anyagok:

polietilén-glikol

talkum

kolloid-szilícium-dioxid (pl. Aerosil)

ANTISZTATIKUMOK

- elektrosztatikus feltöltődés megakadályozása:
 - szemcse- kristályforma megváltoztatása
 - ionizáló sugarakkal kezelés
 - megfelelő nedvesség-tartalom
 - segédanyagok alkalmazása
- antisztatikus anyagok bevitele:
 - finom, eloszlatott formában hatnak
 - nagyon finom por keverése
 - permet formában /szerves oldószerben oldva (?)

ANTISZTATIKUMOK

- **Anyagok**: csekély mennyiségben alkalmazhatóak
 - Kolloid szilícium-dioxid
 - Poliszorbát-származékok (0,1-0,5 %)
 - Makrogol 4000
 - Nátrium-lauril-szulfát (1%)
 - Kvarterner ammónium-vegyületek (1%)

Töltőanyagok közül a **laktóz, mannit** (50%) az elektrosztatikus feltöltődést gátolhatja

Ízjavító, színező anyagok

Alkalmazása:

ha a gyógyszerforma a szájon alkalmazandó, célszerű kellemes ízt adni,

- ugyanazon hatóanyag több hatáserősségű készítményénél biztonsági szempont miatt színezés indokolt (gyógyszercsere elkerülése)
- placebo készítményeknél (pl. pszichiátriai készítmények)
- dragsék színezése
- figyelemfelkeltés, pl. külsőleges célra szánt tabletták,
- de: vitaminok, OTC szerek ("reklám"!!!) - tetszetősek

Bevonószerek - Filmképző szerek

Akrilát-származékok

Cellulóz-acetát-ftalát

Cellulóz-származékok

Gasztroszolvens bevonatok

Makrogol 6000, Eudragit E (aminoalkil-metakrilát kopolimer)

Intesztinoszolvens bevonatok

Sellak, CAP, Eudragit L, S (metakrilsav kopolimerek)

Alkalmazás

Védelem

Gyomorsav-rezisztens – bélben oldódó

Nyújtott kioldódás – pH független

- pH függő

Megjelenés

Por

Vizes diszperzió

Szerves oldószer??

Antiadhéziós (tapadásgátló) anyagok

Alkalmazása: az adhézió csökkentésével kivédik a matricához és a bélyegzőkhöz való tapadást, ragadást

A tablettának fényt adnak

Hidrofób tulajdonságúak - kis arányban, kevés anyag alkalmazása, mert a dezintegrációt növelhetik

Mechanikai szilárdságot csökkenthetnek

A tablettaszerszámokhoz való ragadás okai:

- anyagokból adódó: túl nagy nedvességtartalom
- eutektikum képződés /prézelés során is felléphet
- gépből adódó: kopott, csorbult, hibás bélyegző felület

Körülmények: nem megfelelő hőmérséklet /szerszám, gép, tablettázandó anyag

Anyagok: Id.lubrikáns anyagok