

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Technologia granulatów

Cel ćwiczenia:

Celem ćwiczenia jest zapoznanie studentów z przemysłowymi metodami projektowania i wytwarzania granulatów jako postaci leku oraz produktu pośredniego. Zapoznanie z technologią i urządzeniami stosowanymi do wytwarzania stałych form leków. Wytworzenie serii granulatów w skali laboratoryjnej i ocena wytworzonego półproduktu przed procesem suszenia.

Omawiane zagadnienia:

1. Farmakopealna definicja granulatu jako postaci leku.
2. Granulat jako produkt pośredni do tabletkowania.
3. Rodzaje granulatów i ich zastosowania.
4. Substancje pomocnicze stosowane w procesach granulacji.
5. Metody wytwarzania granulatów i technologie granulacji.
6. Proces granulacji.

Przebieg ćwiczenia

Grupa ćwiczeniowa dzieli się na ćwiczeniu na 3 grupy opisane dalej jako A, B i C. Każda z grup wytwarza granulat (lub granulaty) zgodnie z opisem w poniższych instrukcjach. Dla **każdej serii** wytworzonej należy sporządzić raport zawierający części odpowiednie do rodzaju granulatu:

- Raport odważania – Tabela 1A lub 1B lub 1C, lub Tabela 3
- Raport z wytwarzania granulatu – Tabela 2 lub Tabela 4

Raport należy sporządzić w grupie, podpisać wszystkich wykonujących na raporcie i przekazać prowadzącemu do zatwierdzenia. Tabele znajdują się w końcowej części materiałów.

Każdy zatwierdzony produkt do suszenia należy opisać za pomocą kartki z datą, nazwą serii i numerem grupy ćwiczeniowej.

Obsługa urządzeń technologicznych tylko i pod opieką i nadzorem prowadzącego.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa A

Granulat 1, seria: MCC/O/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1600 tabletek o założonej masie około 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1A (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepiszczce z PVP 10% (barwnik: czerwień koszenilowa)

Sposób wykonania

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do pojemnika plastikowego i zmieszaj kolejno w mieszalniku
 1. typu Turbula: API z substancją wypełniającą (czas mieszania 2 minuty), następnie dodaj
 2. substancję rozsadzającą (czas mieszania 3 minuty).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika planetarnego.
4. Dodaj porcjami lepiszcze do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora oscylacyjnego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrzyć etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: MCC/O/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa A

Granulat 2, seria: MCC/T/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1400 tabletek o założonej masie 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formułację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1A (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepiszczce z PVP 10% (barwnik: czerwień koszenilowa)

Sposób wykonania:

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do mieszalnika obrotowego i zmieszaj kolejno: API z substancją
1. wypełniającą (czas mieszania 2 minuty, pozycja 3), następnie dodaj substancję rozsadzającą
2. (czas mieszania 2 minuty, pozycja 2).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika „typu Z” ERWEKA.
4. Dodaj porcjami lepiszcze do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora tarczowego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrz etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: MCC/T/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa B

Granulat 3, seria: A12/O/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1450 tabletek o założonej masie 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formułację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1B (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepiszczce z PVP 10% (barwnik: błękit metylenowy)

Sposób wykonania:

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do pojemnika plastikowego i zmieszaj kolejno w mieszalniku typu Turbula: API z substancją wypełniającą (czas mieszania 2 minuty), następnie dodaj substancję rozsadzającą (czas mieszania 3 minuty).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika planetarnego.
4. Dodaj porcjami lepiszcze do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora oscylacyjnego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrz etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: A12/O/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa B

Granulat 4, seria: A12/T/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1550 tabletek o założonej masie 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1B (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepszcze z PVP 10% (barwnik: błękit metylenowy)

Sposób wykonania:

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do mieszalnika obrotowego i zmieszaj kolejno: API z substancją wypełniającą (czas mieszania 2 minuty, pozycja 3), następnie dodaj substancję rozsadzającą (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika „typu Z” ERWEKA.
4. Dodaj porcjami lepszczce do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora tarczowego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrz etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: A12/T/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa C

Granulat 5, seria: MIX/O/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1450 tabletek o założonej masie 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1C (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokryształiczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepszcze z PVP 10% (barwnik: oranż metylowy)

Sposób wykonania:

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do pojemnika plastikowego i zmieszaj kolejno w mieszalniku typu Turbula: API z substancją wypełniającą „2” (czas mieszania 2 minuty), następnie dodaj substancję rozsadzającą (czas mieszania 2 minuty), kolejno dodaj substancję wypełniającą „1” (czas mieszania 3 minuty).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika planetarnego.
4. Dodaj porcjami lepszczce do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora oscylacyjnego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrzyć etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: MIX/O/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Grupa C

Granulat 6, seria: MIX/T/data/grupa

Przygotuj granulat prosty z wykorzystaniem granulacji na mokro do wytworzenia serii pilotażowej 1500 tabletek o założonej masie 340 mg. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej tabletkie powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1C (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ Native starch/PharmGel™ 03406 (substancja rozsadzająca)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Lepiszczce z PVP 10% (barwnik: oranż metylowy)

Sposób wykonania:

Granulacja:

1. Odważone substancje kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
2. Odważone substancje przenieś do mieszalnika obrotowego i zmieszaj kolejno: API z substancją wypełniającą „2” (czas mieszania 2 minuty, pozycja 3), następnie dodaj substancję rozsadzającą (czas mieszania 2 minuty, pozycja 2), kolejno dodaj substancję wypełniającą „1” (czas mieszania 3 minuty, pozycja 1).
3. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika „typu Z” ERWEKA.
4. Dodaj porcjami lepiszcze do uzyskania wilgotnej mieszaniny proszków.
5. Otrzymaną masę przenieś do granulatora tarczowego w celu uformowania ziaren granulatu.
6. Wilgotny granulat rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrz etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: MIX/T/data/grupa.
7. Tacę z granulem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa A

Granulat musujący 1.

Przygotuj granulat musujący z wykorzystaniem granulacji na sucho do wytworzenia serii pilotażowej 100 saszetek o założonej masie 3 gramów. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej saszetce powinna wynosić 600 mg. Zaprojektuj formułację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 3 (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Wodorowęglan sodu
- ☐ Kwas cytrynowy bezwodny
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Substancja wypełniająca
- ☐ Substancja słodząca: sukraloza
- ☐ Symetykon (substancja obniżająca napięcie powierzchniowe)
- ☐ Aromat porzeczkowy
- ☐ Barwnik brązowy

Sposób wykonania:

1. Odważony wodorowęglan sodu i kwas cytrynowy włóż na osobnych tacach (!) do pieca (temperatura 80 °C, czas 45 minut), celem osuszenia.
2. Odważone substancje: API, wodorowęglan sodu, kwas cytrynowy bezwodny, substancja słodząca kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
3. Odważone substancje przenieś do mieszalnika typu Turbula i zmieszaj kolejno: API z wodorowęglanem sodu (czas mieszania 2 minuty).
4. Odważoną substancję słodzącą, aromat i barwnik przesiej przez sito i zmieszaj ręcznie w pojemniku plastikowym (czas mieszania 30 sekund).
5. Następnie odważony i przesiany kwas cytrynowy zmieszaj ręcznie z przesianą przez sito krzemionką koloidalną (czas mieszania 30 sekund).
6. Substancje z punktu 4 przenieś do pojemnika z punktu 5 i zmieszaj razem w mieszalniku typu Turbula (czas mieszania 2 minuty).
7. Połącz mieszanekę z punktu 6 z mieszaneką z punktu 3 w mieszalniku obrotowym ERWEKA (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2).

Grupa B

Granulat musujący 2.

Przygotuj granulat musujący z wykorzystaniem granulacji na sucho do wytworzenia serii pilotażowej 120 saszetek o założonej masie 2 gramów. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej saszetce powinna wynosić 500 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 3 (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Wodorowęglan sodu
- ☐ Kwas cytrynowy bezwodny
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Substancja wypełniająca
- ☐ Substancja słodząca: cukier biały
- ☐ Aromat mięty pieprzowej
- ☐ Substancja obniżająca napięcie powierzchniowe: symetykon.

Sposób wykonania:

1. Odważony wodorowęglan sodu i kwas cytrynowy włóż na osobnych tacach (!) do pieca (temperatura 80 °C, czas 45 minut), celem osuszenia.
2. Odważone substancje: API, wodorowęglan sodu, kwas cytrynowy bezwodny, substancja słodząca kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
3. Odważone substancje przenieś do mieszalnika typu Turbula i zmieszaj kolejno: API z wodorowęglanem sodu (czas mieszania 2 minuty).
4. Odważoną substancję słodzącą, substancję wypełniającą, aromat i barwnik przesiej przez sito i zmieszaj ręcznie w pojemniku plastikowym (czas mieszania 30 sekund)
5. Następnie odważony i przesiany kwas cytrynowy zmieszaj ręcznie z przesianą przez sito krzemionką koloidalną (czas mieszania 30 sekund).
6. Substancje z punktu 4 przenieś do pojemnika z punktu 5 i zmieszaj razem w mieszalniku typu Turbula (czas mieszania 2 minuty).
7. Połącz mieszanekę z punktu 6 z mieszaneką z punktu 3 w mieszalniku obrotowym ERWEKA (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2).

Grupa C

Granulat musujący 3.

Przygotuj granulat musujący z wykorzystaniem granulacji na sucho do wytworzenia serii pilotażowej 80 saszetek o założonej masie 3 gramów. Zawartość substancji aktywnej (API) w każdej saszetce powinna wynosić 600 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 3 (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Wodorowęglan sodu
- ☐ Kwas cytrynowy bezwodny
- ☐ Krzemionka koloidalna (substancja ułatwiająca poślizg)
- ☐ Substancja słodząca: cukier biały
- ☐ Aromat miodu
- ☐ Substancja obniżająca napięcie powierzchniowe: symetykon
- ☐ Barwik: żółcień opadry

Sposób wykonania:

1. Odważony wodorowęglan sodu i kwas cytrynowy włóż na osobnych tacach (!) do pieca (temperatura 80 °C, czas 45 minut), celem osuszenia.
2. Odważone substancje: API, wodorowęglan sodu, kwas cytrynowy bezwodny, substancja słodząca kolejno przesiej przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.
3. Odważone substancje przenieś do mieszalnika typu Turbula i zmieszaj kolejno: API z wodorowęglanem sodu (czas mieszania 2 minuty).
4. Odważoną substancję słodzącą, substancję wypełniającą, aromat i barwnik przesiej przez sito i zmieszaj ręcznie w pojemniku plastikowym (czas mieszania 30 sekund).
5. Następnie odważony i przesiany kwas cytrynowy zmieszaj ręcznie z przesianą przez sito krzemionką koloidalną (czas mieszania 30 sekund).
6. Substancje z punktu 4 przenieś do pojemnika z punktu 5 i zmieszaj razem w mieszalniku typu Turbula (czas mieszania 2 minuty).
7. Połącz mieszankę z punktu 6 z mieszanką z punktu 3 w mieszalniku obrotowym ERWEKA (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2).

Technologia stałych doustnych postaci leku

Technologia tabletek

Cel ćwiczenia:

Celem ćwiczenia jest zapoznanie studentów z przemysłowymi metodami projektowania i wytwarzania tabletek jako postaci leku. Wytworzenie serii tabletek w skali laboratoryjnej.

Omawiane zagadnienia:

1. Farmakopealna definicja tabletki jako postaci leku
2. Rodzaje tabletek
3. Budowa tabletkarki uderzeniowej i rotacyjnej
4. Proces tabletkowania
5. Metody wytwarzania tabletek

Przebieg ćwiczenia

Grupa ćwiczeniowa dzieli się na ćwiczeniu na 3 grupy opisane dalej jako A, B i C. Każda z grup otrzymuje granulat wytworzony wcześniej opisany przez daną grupę (lub inną). Granulat należy przeprocesować w formę tabletki zgodnie z poniższymi instrukcjami. Dla **każdej serii** wytworzonej należy sporządzić raport zawierający części:

- Przygotowania materiału do tabletkowania. Tabela 5.
- Wyznaczenie optymalnego nacisku. Tabela 6.

Raport należy sporządzić w grupie, podpisać wszystkich wykonujących na raporcie i przekazać prowadzącemu do zatwierdzenia. Tabele znajdują się w końcowej części materiałów.

Obsługa urządzeń technologicznych tylko i pod opieką i nadzorem prowadzącego.

Tabletkowanie

Przygotowanie materiału do tabletkowania:

1. Wysuszony granulat otrzymany w Ćwiczeniu 1 przesiej przez sito 2,0 mm celem ujednolicenia wielkości ziaren. Następnie odsiej go od pyłu na sicie 0,75 mm i przenieś do mieszalnika Turbula.
1. Odważ substancję poślizgową oraz pozostałą część substancji rozsadzającej obliczoną wcześniej z przepisu (Tabela 1A-1C), przesiej obydwie substancje przez sito i dodaj do wysuszonego granulatu. Odważone ilości odnotuj w Tabeli 5

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



2. Wymieszaj w mieszalniku obrotowym (czas mieszania 2 minuty).

Przygotowanie tabletkarki – tabletkarka mimośrodowa:

1. Odważ oczekiwaną masę tabletki (340-350 mg) z przygotowanego granulatu.
2. Za pomocą koła zamachowego ustaw pozycję stempla dolnego do kalibracji objętości nasypu.
3. Wsyp do pustej matrycy odważoną porcję granulatu.
4. Ustaw pozycję stempla dolnego przy pomocy pokrętła znajdującego się po lewej stronie od tacki odbieralnika tak aby uzyskać płaskie wypełnienie matrycy „bez menisku”.
(Pokrętło ma śrubę zabezpieczającą przed zmianą pozycji w czasie pracy. Na czas ustawiania należy poluzować, po czym należy zakręcić zabezpieczenie)
5. Odczytać i zapisać głębokość pozycji dolnego stempla na skali.
6. Ustawić głębokość penetracji górnego stempla przy pomocy pokrętła mocowanego bezpośrednio nad stemplem górnym na poziomie ok 50% pozycji dolnego.
(Pokrętło ma śrubę zabezpieczającą przed zmianą pozycji w czasie pracy. Na czas ustawiania należy poluzować za pomocą pokrętła, po czym należy zakręcić zabezpieczenie)

Wyznaczenie optymalnego nacisku stempla

7. Sprawdzić proces kręcąc kołem zamachowym zgodnie ze strzałką.
8. Jeżeli po zgnieceniu wytworzona tabletki rozpada się sama lub pod wpływem nacisku palca należy zwiększyć głębokość nacisku górnego stempla.
9. Jeżeli nie ma możliwości poruszenia kołem zamachowym przez cały cykl pracy (zatrzymanie na kompresji) należy zmniejszyć głębokość nacisku górnego stempla.
10. W przypadku otrzymania produktu zbliżonego wyglądem do tabletki zamontuj lej nasypowy zabezpieczony zworką.
11. Wsyp granulatu do leja i podstaw odbieralnik na tabletki.
12. Wykonaj serię min 15 tabletek z użyciem napędu silnika na wolnych obrotach
13. Odrzuć pierwsze 3 tabletki
14. Zmierz twardość min 5 otrzymanych tabletek i odnotuj ją w Tabeli 6
15. Z pomocą prowadzącego przeprowadź kilka prób tabletkowania przy różnej sile nacisku.
Zmierz twardość otrzymanych tabletek i odnotuj ją w Tabeli 6
16. Określ „optymalny” nacisk, tj. taki, który pozwala uzyskać tabletki o najwyższej twardości.

Przygotowanie tabletkarki – tabletkarka rotacyjna:

1. Odważ oczekiwaną masę tabletki (340-350 mg) z przygotowanego granulat.
2. Za pomocą pokrętła ręcznego ustaw pozycję stempla dolnego do kalibracji objętości nasypu. Upewnij się że stempel dotyka stożka dozującego.
3. Wsyp do pustej matrycy odważoną porcję granulat.
4. Ustaw stożek dozujący przy pomocy przycisków opisanych na panelu jako „+” i „-” tak aby uzyskać płaskie wypełnienie matrycy „bez menisku”.
5. Ustawić głębokość penetracji górnego stempla przy pomocy pokrętła na górze urządzenia na poziomie 2
6. Wykonać jeden obrót rotora tak aby tabletka została podebrana przez zgarniak oraz by stempel dolny wrócił do pozycji kalibracyjnej.
7. W przypadku gdy widnieje przestrzeń między ustawioną pozycją stożka a stemplem dolnym należy wymienić krzywkę obniżającą stempel dolny na inną dostosowaną.

Wyznaczenie optymalnego nacisku stempla

8. Sprawdzić proces kręcąc korbą zgodnie ze strzałką.
9. Jeżeli po zgnieceniu wytworzona tabletka rozpada się sama lub pod wpływem nacisku palca należy zwiększyć głębokość nacisku górnego stempla.
10. Jeżeli nie ma możliwości poruszenia kołem zamachowym przez cały cykl pracy (zatrzymanie na kompresji) należy zmniejszyć głębokość nacisku górnego stempla.
11. W przypadku otrzymania produktu zbliżonego wyglądem do tabletki zamknij osłony.
12. Wsyp granulat do leja i podstaw odbieralnik na tabletki.
13. Wykonaj serię min 15 tabletek z użyciem napędu silnika na wolnych obrotach.
14. Odrzuć pierwsze 3 tabletki
15. Zmierz twardość min 5 otrzymanych tabletek i odnotuj ją w Tabeli 6
16. Z pomocą prowadzącego przeprowadź kilka prób tabletkowania przy różnej sile nacisku.
Zmierz twardość otrzymanych tabletek i odnotuj ją w Tabeli 6
17. Określ „optymalny” nacisk, tj. taki, który pozwala uzyskać tabletki o najwyższej twardości.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Technologia stałych doustnych postaci leku

Technologia peletek

Cel ćwiczenia:

Celem ćwiczenia jest zapoznanie studentów z przemysłowymi metodami projektowania i wytwarzania peletek. Wykonanie serii peletek w skali laboratoryjnej.

Omawiane zagadnienia:

1. Otrzymywanie peletek w skali laboratoryjnej.
2. Zastosowanie peletek w kapsułkach twardych.
3. Metodyka i zastosowanie powlekania stałych postaci leku

Przebieg ćwiczenia

Grupa ćwiczeniowa sporządza peletki zgodnie z poniższą instrukcją. Dla **każdej serii** wytworzonej należy sporządzić raport zawierający części:

- Raport odważania. Tabela 7.
- Raport wytwarzania peletek. Tabela 8.

Raport należy sporządzić w grupie, podpisać wszystkich wykonujących na raporcie i przekazać prowadzącemu do zatwierdzenia. Tabele znajdują się w końcowej części materiałów.

Obsługa urządzeń technologicznych tylko i pod opieką i nadzorem prowadzącego.

Otrzymywanie peletek niepowlekanych

Przygotuj 500 g granulatu w postaci peletek z wykorzystaniem metody ekstruzji i sferonizacji. Użyj substancji wymienionych poniżej, ilości odczytaj z Tabeli 7 (wypełnij brakujące informacje):

- ☐ API
- ☐ Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1”)
- ☐ DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2”)
- ☐ Laktoza (substancja wypełniająca „3”)
- ☐ Lepiszczce z PVP z dodatkiem glicerolu (barwnik: wg zalecenia prowadzącego)

Przygotowanie masy i ekstruzja:

1. Przygotuj roztwór lepiszcza: do 100 g wody dodaj przepisaną masę glicerolu, wymieszaj, następnie dodaj przepisaną masę PVP. Mieszaj aż do otrzymania klarownego roztworu.
2. Odważ substancje suche i kolejno przesiej je przez sito celem ujednolicenia ziaren proszków.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



3. W mieszalniku typu Turbula zmieszaj API z równoważną porcją substancji wypełniającej „1” (czas mieszania: 30 sekund).
4. Dodaj substancję wypełniającą „3” i mieszaj przez 30 sekund. Następnie dodaj substancję wypełniającą „2” i pozostałą część substancji wypełniającej „1”. Mieszaj przez 3 minuty.
5. Wymieszane substancje przenieś do mieszalnika planetarnego. Mieszaj, dodając porcjami roztwór lepiszcza w tempie ok. 10 mL roztworu na każde 15 sekund mieszania.
6. Po dodaniu w przybliżeniu połowy objętości roztworu zatrzymaj mieszalnik i zgarnij łopatką masę z dna i ścianek naczynia. Delikatnie przemieszaj masę łopatką.
7. Kontynuuj proces mieszania mechanicznego, dodając porcjami pozostałą część roztworu.
8. Gotową masę przenieś do ekstrudera i z pomocą prowadzącego uformuj z niej peletki.
9. Wilgotne peletki rozprowadź równomiernie po powierzchni tacy i opatrz etykietą z numerem serii utworzonym według wzoru: PEL/data/grupa.

Analiza stałych doustnych postaci leku

Badanie granulatów

Definicja wg FP XIII (definicja postaci leku)

Granulaty są preparatami złożonymi ze stałych, suchych agregatów cząstek proszków wystarczająco odpornych, aby mogły być pakowane i transportowane. Przeznaczone są do podawania doustnego.

1. Analiza sitowa

W przypadku granulatów analiza sitowa definiuje nie tylko stopień rozdrobnienia granulatów, ale także jego ujednolicenie pod względem wielkości cząstek. Granulat o bardzo zróżnicowanym rozdrobnieniu może następczo wiele problemów w dalszych procesach technologicznych, jak np. sedymentacja w leju nasypowym, czego wynikiem będzie nierównomierny nasyp do matrycy i w konsekwencji nierówna masa tabletek.

Wykonanie badania:

1. Przygotuj zestaw 3 sit, zestaw je razem w kolejności (patrząc od dołu) od sita z najmniejszymi oczkami do tego z największymi. Pod sito najmniejsze podłóż okrągłe naczynie do zbierania odsiewu.
2. Odważ na wadze 50 g granulatów z dokładnością do 0,01 g.
3. Przenieś odważony granulat na górne sito (sito z największymi oczkami), sito przykryj przykrywką.
4. Zestaw sit umocuj na wytrząsarce mechanicznej i wytrząsaj przez 10 minut lub wytrząsaj ręcznie przez 15 minut.
5. Zbierz osobno granulat z każdego sita oraz z naczynia na odsiew i zważ każdą frakcję na wadze z dokładnością do 0,01 g.
6. Oblicz zawartość procentową każdej z frakcji, narysuj wykres zawartości procentowej każdej z frakcji.
7. Oblicz wydajność procesu w oparciu o sumę mas otrzymanych frakcji i pierwotną masę badanej porcji granulatów.

2. Czas rozpadu granulatów w wodzie, w temperaturze pokojowej

Czas rozpadu w wodzie jest parametrem decydującym o możliwości uwolnienia i rozpuszczenia substancji leczniczej. FP XIII wymaga takiego badania jedynie dla granulatów musujących. FP XIII nie precyzuje jednak takich założeń dla granulatów jako postaci leku czy też dla granulatów jak produktu pośredniego w produkcji tabletek (choć badanie takie było opisane w FP VI). Wydaje się jednak zasadne prowadzenie badania rozpadu w wodzie dla granulatów jako produktu pośredniego, gdyż

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



może ono stanowić czynnik prognostyczny dla czasu rozpadu produktu gotowego, jakim jest tabletki, a także dla dostępności farmaceutycznej API z tabletki. W przypadku procesów produkcji wprowadza się to badanie produktów pośrednich w celu wykrycia zmienności na wczesnym etapie jako sprawdzenia międzyprocesowe.

Wykonanie badania:

1. Przygotuj kolbę stożkową z 50 ml wody oczyszczonej o temperaturze pokojowej (15-25°C).
2. Odważ 1,0 g granulatu.
3. Umieść granulat w wodzie i, wykonując kolbę ruch okrężny, zmierz czas rozpadu granulatu. Rozpad granulatu uznaje się za zakończony, gdy granulat rozpadnie się do cząstek zbliżonych wielkością do proszku.
4. Badanie powtórz dla 3 próbek, a z uzyskanych wyników oblicz średnią i odchylenie standardowe.

3. Czas rozpadu granulatu musującego

Granulat musujący powinien ulegać rozpadowi w czasie nie dłuższym niż 5 minut (FP XIII). Badanie przeprowadza się w wodzie, w temperaturze pokojowej 15-25°C.

1. Przygotuj zlewkę z 200 ml wody o temperaturze pokojowej.
2. Odważ porcję granulatu równą jednej dawce (2,5 g).
3. Umieść granulat w zlewce z wodą, zmierz czas potrzebny do zakończenia wydzielania się gazu.
4. Powtórz badanie dla 6 porcji granulatu, z uzyskanych wyników oblicz średnią i odchylenie standardowe.

4. Zawartość wilgoci

Zawartość wilgoci w granulacie ma istotne znaczenie technologiczne z dwóch powodów. Pierwszym z nich jest trwałość substancji aktywnej (API), drugi natomiast to możliwości dalszego tabletkowania. Jedną z wad granulacji na mokro jest narażenie API na kontakt z wodą, co może powodować jej degradację przez hydrolizę (istotne jest w tym wypadku również pH masy granulatu), ponadto środowisko wodne sprzyja rozwojowi drobnoustrojów, co ma szczególne znaczenie w przypadku granulatów roślinnych (postać leku). Dlatego też należy optymalizować proces suszenia pod kątem temperatury i czasu suszenia. Jednocześnie nie zaleca się bardzo wysokich temperatur suszenia, gdyż powodują one szybkie wysychanie powierzchni ziaren granulatu, podczas gdy ich wnętrze pozostaje wciąż mokre, a powstający na powierzchni rodzaj skorupy utrudnia jego dosuszenie.

Granulat o zbyt dużej zawartości wody w trakcie procesu tabletkowania powoduje przyklejanie się tabletek do stempli. Jednocześnie w procesie tabletkowania niekorzystne jest stosowanie zbyt suchych granulatów gdyż w trakcie prasowania ulegają one bardzo mocnemu rozdrobnieniu, natomiast ilość energii dostarczona podczas ich zginiatania nie jest wystarczająca aby wytworzyć między nimi wystarczającą liczbę wiązań molekularnych. Ponadto, w myśl jednej z teorii

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



tabletkowania, w procesie tworzenia tabletki konieczna jest obecność tzw. wody kapilarnej, która pozwala na zlepianie cząstek granulatu podczas prasowania.

Standardowo przyjmuje się, że ilość wilgoci w granulacie nie powinna być wyższa niż kilka procent, jednak jej optymalna zawartość jest ustalana doświadczalnie dla każdego rodzaju/składu granulatu. Do oznaczania zawartości wilgoci w granulacie mogą być stosowane metody fizyczne i chemiczne. Metody fizyczne oparte są na procesie suszenia (do stałej masy), destylacji azeotropowej, adsorpcji wody przez odpowiednie adsorbenty o większym powinowactwie do wody, oraz pomiarach przewodnictwa elektrycznego lub stałej dielektrycznej. Metody chemiczne są oparte na reakcji wody ze związkami takimi jak sól lub węgiel wapnia; można też przeprowadzić miareczkowanie wobec odczynnika Fischera.

W praktyce najczęściej stosowanymi metodami jest metoda suszenia granulatu oraz miareczkowanie metodą Fischera.

Wykonanie badania oceny wilgotności granulatu metodą suszenia:

1. Pobierz około 10 gramów ujednoliconego granulatu.
2. Naciśnij przycisk START/STOP na panelu wagosuszarki, dalej postępuj zgodnie z komunikatami wyświetlanymi na ekranie.
3. Pustą szalkę umieść delikatnie w komorze wagosuszarki w celu wytarowania.
4. Naciśnij przycisk ZERO/TARA.
5. Na szalce umieść granulaty - w płaskiej, równomiernie rozłożonej warstwie.
6. Po ustabilizowaniu się masy zamknij komorę suszenia.
7. W dalszej części wagosuszarka przeprowadzi proces suszenia automatycznie.

Po rozpoczęciu procesu suszenia co 10 minut spisuj % utraty masy przez cały proces suszenia. Po zakończeniu narysuj wykres zależności utraty masy od czasu.

Badania reologiczne granulatu

Kolejne badania pozwolą ocenić wpływ dodatku wybranego środka poślizgowego na niektóre parametry granulatu. Należy w nich równolegle zbadać próbkę granulatu zawierającą dodatek odpowiedniego środka poślizgowego.

Przygotowanie próbki granulatu zawierającej dodatek środka poślizgowego:

1. Przygotuj około 100 g granulatu do którego następnie dodasz środek poślizgowy. Granulat powinien być w miarę możliwości ujednolicony – przesiany przez sito o wielkości oczek 1,5 lub 2 mm.
2. Odważoną porcję granulatu umieść w słoiku ze szlifem. Dodaj do niej odpowiednią ilość środka poślizgowego (ustala prowadzący zajęcia):
 - a. talku: 1%, 2% lub 5%
 - b. stearynianu magnezu: 0,5% lub 1%
 - c. aerosilu: 0,5% lub 1%.

3. Po dodaniu odpowiedniego środka poślizgowego do słoika, należy go zamknąć i mieszać z granulatami ruchem obrotowym przez około 5 minut. Po tym czasie możesz przystąpić do dalszych badań.

5. Czas zsypywania granulatu

Badanie to należy do grupy badań określających właściwości zsypane masy tabletkowej lub granulatu jako postaci leku. Określenie czasu przepływu znanej masy proszku/granulatu przez otwór o znanej średnicy pozwala np. na określenie szybkości przepływu przez maszynę dozującą w trakcie rozdozowywania granulatu do opakowań końcowych. w badaniach preformulacyjnych pozwala także na dobór środków poślizgowych koniecznych w procesie tabletkowania i ocenę ich skuteczności.

Wykonanie badania:

1. Do metalowego lejka umieszczonego na odpowiedniej wysokości, zamkniętego za pomocą ruchomej przegrody, przenieś porcję granulatu. Pod lejek podstaw zlewkę o pojemności minimum 250 ml.
1. Otwórz ruchomą przegrodę, równocześnie (!) włączając stoper. Zmierz czas całkowitego zsypania się granulatu z lejka. Procedurę powtórz 3-krotnie dla tej samej porcji granulatu.
2. Badanie przeprowadź dla granulatu bez środka poślizgowego oraz ze środkiem poślizgowym.

6. Kąt usypu granulatu

Postępowanie zalecane do badania kąta usypu (za FP XIII monografia 2.9.36):

Kąt usypu tworzyć na określonej podstawie posiadającej krawędź zatrzymującą warstwę proszku. Podstawa nie może drgać. Zmieniać wysokość ustawienia lejka, aby ostrożnie usypać symetryczny stożek. Nie wstrząsać lejkiem podczas zmiany jego położenia. Utrzymywać lejek w odległości ok. 2-4 cm od wierzchołka tworzonego stożka, aby spadający proszek jak najmniej zniekształcał wierzchołek stożka. Metoda nie jest odpowiednia, jeżeli nie udaje się powtarzalnie usypywać symetrycznego stożka. Zmierzyć wysokość stożka proszku i obliczyć kąt usypu.

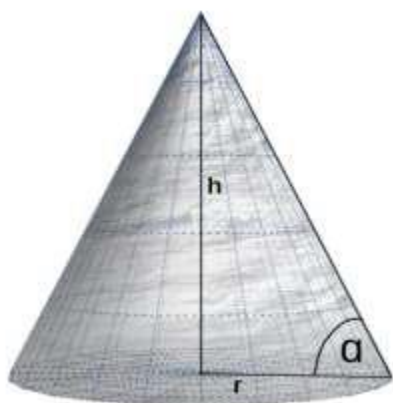
Wykonanie badania:

1. Odważ porcję ok. 100 g badanego granulatu.
2. Przenieś porcję granulatu do metalowego lejka umieszczonego na odpowiedniej wysokości, zamkniętego za pomocą ruchomej przegrody. Pod lejkiem zamontuj okrągłą płytę o znanej średnicy.
3. Otwórz ruchomą przegrodę i pozwól na swobodne zsypanie się granulatu. Średnica utworzonego stożka granulatu musi osiągnąć średnicę zamontowanej podstawy.
4. Za pomocą wysokościomierza zmierz wysokość otrzymanego stożka.
5. Procedurę powtórz 3-krotnie dla tej samej porcji granulatu.
6. Badanie przeprowadź dla granulatu bez środka poślizgowego oraz ze środkiem poślizgowym.

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji

7. Oblicz wartość kąta usypu korzystając ze wzoru na tangens kąta (poniżej), a następnie odpowiednich tabel matematycznych lub kalkulatora z funkcją *arcus tanges* (*arctg*, w notacjach obcojęzycznych *arctan* lub *atan*).



$$\operatorname{tg} \alpha = h/r$$

$$\alpha = \operatorname{arctg}(\operatorname{tg} \alpha)$$

7. Gęstość nasypowa granulatu – metoda z wykorzystaniem wolumetru

FP XIII monografia 2.9.34 definiuje gęstość nasypową proszków jako stosunek luźno nasypanej masy proszku do jej objętości. Zależy ona zarówno od gęstości cząstek proszku jak i od ich ułożenia przestrzennego w złożu. Ułożenie cząstek przy luźnym nasypywaniu masy jest zależne od kształtu ziarna, w tym wypadku granulatu, ale także od stopnia jednolitości uziarnienia. Ponieważ w badaniu wykorzystuje się naczynia o znanej objętości, to jako jednostkę gęstości nasypowej podaje się g/ml. Ponieważ wartość gęstości nasypowej jest w dużym stopniu uzależniona od warunków prowadzenia badania, test należy powtórzyć kilkakrotnie (min. 3 razy).

Znajomość gęstości nasypowej granulatu umożliwia ustalenie parametrów pracy tabletkarki w procesie tabletkowania. Określa bowiem, jaka musi być objętość matrycy w momencie jej napełniania, aby osiągnąć wymaganą dawkę substancji leczniczej w tablecie.

Wykonanie badania:

1. Przygotuj wymaganą ilość granulatu poprzez przesianie wstępne przez sito 1,0 mm.
2. Umieść suchy cylinder miarowy o znanej objętości pod komorą zsypaną wolumetru.
3. Granulat umieść w lejku wolumetru (zaopatrzonym w sito 1,0 mm), umożliwiając luźny przepływ granulatu przez wolumetr. Ilość granulatu musi być tak dobrana, aby umożliwić wypełnienie cylindra miarowego¹ umieszczonego pod komorą zsypaną z nadmiarem ("z górką").
4. Zbierz nadmiar granulatu za pomocą specjalnej szpatułki, poprzez zwolnienie blokady.
5. Zważ próbkę.

6. Oblicz gęstość nasypową w g/ml.
7. Badanie powtórz trzykrotnie, oblicz średnią i odchylenie standardowe.

¹ Cylinder miarowy wykorzystywany w badaniu może mieć ściśle określoną objętość podaną na cylindrze lub w instrukcji obsługi aparatu. Jeśli jednak nie jest znana objętość naczynia, należy ją wyznaczyć poprzez zważenie cylindra pustego oraz cylindra wypełnionego wodą oczyszczoną o temp. pokojowej (gęstość wody w 25°C: 0,997 g/ml).

8. Ścieralność granulatu – Monografia 2.9.41 Metoda B

Zgodnie z FP XIII, pomiar ścieralności przeprowadza się w celu określenia wytrzymałości fizycznej granulatu. Badanie wykonuje się przy użyciu urządzenia wyposażonego w szklany pojemnik o pojemności 107 ml w kształcie cylindra, który podczas badania będzie wprowadzony w ruch oscylacyjny z wychyleniem 18° względem położenia centralnego. Jedna strona cylindra jest otwierana za pomocą metalowej nakrętki. W zależności od twardości granulatu należy zastosować odpowiednie parametry badania. Dla granulatów twardych i peletek należy ustawić szybkość oscylacji 400 osc./min przez 240 sekund, a dla granulatów mniejszym stopniu upakowania należy zastosować mniej agresywne warunki badania. Farmakopea rekomenduje dla mniej wytrzymałych granulatów 140 osc./min przez czas 120 sekund.

Wykonanie badania:

1. Odsiać granulaty na sicie o oczkach 355 µm.
2. Na wadze proszkowej wytaruj cylinder do badania i odważ 10,0 g przygotowanego granulatu.
3. Zamknij cylinder napełniony granulem o dokładnie określonej masie
4. Cylinder z granulem należy umieścić w orientacji poziomej w metalowym uchwycie urządzenia oraz zabezpieczyć za pomocą 2 pasków „na rzep”.
5. Zamknij. osłonę zabezpieczającą.
6. Uruchom program o parametrach zgodnych z charakterystyką granulatu.
7. Przenieś ilościowo granulaty na sito o oczkach 355 µm i odsiej pył od granulatu
8. Na wadze proszkowej wytaruj pojemnik i przenieś do pojemnika odsiany granulaty.
9. Powtórzyć kroki w 2 powtórzeniu na świeżej porcji granulatu.
10. Oblicz stratę masy.

9. Gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu – metoda z wykorzystaniem cylindra

Gęstość nasypowa po ubiciu jest wartością uzyskaną po ubijaniu określonej ilości granulatu w naczyniu poprzez uderzanie naczyniem. Wartość ta opisuje sposób interakcji proszku w czasie gdy może podlegać on wibracjom oraz w trakcie przechowywania. Na wartość tę wpływ może mieć kształt cząstek granulatu, równomierność jego uziarnienia oraz wytrzymałość mechaniczna. Wg FP XIII monografia 2.9.34 badanie gęstości nasypowej proszków po ubiciu może być wykonane 3

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



metodami: w cylindrze miarowym, z wytrząsaniem mechanicznym lub ręcznym, lub w naczyniu pomiarowym z wytrząsaniem wyłącznie mechanicznym.

Wykonanie badania:

1. Na wadze technicznej wytaruj cylinder miarowy o pojemności 250 ml (z podziałką 2 ml).
2. W cylindrze odważ 100,0 g wybranego granulatu o wcześniej ujednoliconych ziarnach. Zapisz objętość (V_0) jaką zajmuje. Użyj innej masy granulatu, jeśli objętość nie mieści się w zakresie 150-250 ml.
3. Cylinder z granulem umieść w urządzeniu do ubijania (dobrze umocuj).
4. Wykonaj 10 uderzeń cylindra z próbką, następnie zapisz wartość objętości granulatu (V_{10}).
5. Wykonaj kolejne 490 uderzeń (w sumie 500), zapisz objętość granulatu (V_{500}).
6. Wykonaj kolejne 750 uderzeń (w sumie 1250), zapisz objętość granulatu (V_{1250}).
7. Jeśli różnica objętości pomiędzy V_{1250} i V_{500} jest większa niż 2 ml, wykonaj kolejne 1250 uderzeń.

Charakterystyka płynięcia granulatu

Na podstawie przeprowadzonych badań granulatu określ następujące parametry płynięcia dla granulatu oraz granulatu ze środkiem poślizgowym:

1. współczynnik Hausnera,
2. współczynnik zagęszczalności,
3. stopień płynięcia granulatu.

Odpowiedz na pytanie, czy zastosowany środek poślizgowy spełnia swoją rolę jako dodatek w procesie tabletkowania.

Sposób obliczenia wskaźników w oparciu o zmierzoną objętość początkową i końcową:

$$\text{Wskaźnik zagęszczalności} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Wskaźnik Hausnera} = \frac{V_0}{V_f}$$

Sposób obliczenia wskaźników w oparciu o obliczoną gęstość swobodną i gęstość po ubiciu:

$$\text{Wskaźnik zagęszczalności} = 100 \times \frac{\rho_{po\ ubiciu} - \rho_{swobodne}}{\rho_{po\ ubiciu}}$$

$$\text{Wskaźnik Hausnera} = \frac{\rho_{po\ ubiciu}}{\rho_{swobodne}}$$

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji

Tabela 1. Ocena zdolności płynięcia w oparciu o wskaźnik zagęszczalności i współczynnik Hausnera (FP XIII).

Wskaźnik zagęszczalności (%)	Płynięcie	Współczynnik Hausnera
1-10	Bardzo dobre	1,00-1,11
11-15	Dobre	1,12-1,18
16-20	Dość dobre	1,19-1,25
21-25	Dostateczne	1,26-1,34
26-31	Słabe	1,35-1,45
32-37	Bardzo słabe	1,46-1,59
> 38	Złe	> 1,6

Tabela 2. Ocena zdolności płynięcia w oparciu o kąt usypu proszku/granulatu (FP XIII).

Płynięcie	Kąt usypu (°)
Bardzo dobre	25-30
Dobre	31-35
Dość dobre (nie wymaga wspomagania)	36-40
Dostateczne (możliwe zawieszanie się)	41-45
Słabe (konieczne wstrząsanie, wibracja)	46-55
Bardzo słabe	56-65
Złe	> 66

Analiza stałych doustnych postaci leku

Badanie tabletek

1. Analiza cech wizualnych

Według FP XIII tabletki zwykle mają kształt cylindryczny o powierzchniach płaskich lub wypukłych, a ich krawędzie mogą być ścięte. Mogą posiadać kreskę lub inny znak dzielący, mogą mieć również symbol lub inne oznakowanie. Mogą być powlekane.

Tabletki powinny być jednakowe, gładkie, o jednakowej powierzchni bez plam i uszkodzeń. Otrzymany wynik świadczy o jakości użytych stempli i matrycy oraz pozwala na wstępną ocenę wytrzymałości mechanicznej tabletek. Plamy występujące na powierzchni tabletek mogą pochodzić ze złej jakości powierzchni stempli, zabrudzenia granulatu, niezgodności składników masy tabletkowej, nieodpowiedniej ich jakości oraz mogą świadczyć o rozkładzie substancji leczniczej.

Wykonanie badania:

Scharakteryzuj wygląd tabletek zwracając uwagę na ich kształt, brzegi, teksturę powierzchni, zabarwienie i wymiary.

1. Kształt: wszystkie tabletki badanej serii powinny mieć jednakowy kształt, np.: owalny, okrągły, płaski, wypukły.
2. Brzegi powinny być całe, bez odprysków i uszkodzeń.
3. Powierzchnia powinna być gładka, błyszcząca.
4. Zabarwienie jednolite, bez plam i ciemniejszych punktów na całej powierzchni tabletki.

2. Grubość tabletek

Różnice grubości tabletek mogą świadczyć o wadliwie przygotowanym granulacie (np. poprzez nierównomierne rozdrobnienie) lub problemach w samym procesie tabletkowania (np. zmiany nacisku podczas tabletkowania lub niepożądane dodatkowe rozdrabnianie granulatu w leju nasypowym podczas zsypu do matrycy).

Wykonanie badania:

1. Z każdej badanej serii wybierz losowo 10 tabletek.
2. Zmierz grubość przy pomocy suwmiarki lub mikrometru, odczytując wynik z dokładnością do 0,1 mm.
3. Z uzyskanych wyników oblicz średnią grubość.
4. Zinterpretuj otrzymane wyniki.

Tabela 3. Dopuszczalne odchylenie grubości tabletek.

Średnia grubość tabletki:	Dopuszczalne odchylenie:
≤ 4 mm	± 7,5%
> 4 mm	± 5%

3. Średnica tabletek

Jeśli badane tabletki nie są okrągłe, zbadaj osobno ich długość i szerokość.

1. Z każdej badanej serii wybierz losowo 10 tabletek.
2. Zmierz średnicę (lub długość i szerokość) przy pomocy suwmiarki, odczytując wynik z dokładnością do 0,1 mm.
3. Z uzyskanych wyników oblicz średnią średnicę (lub długość i szerokość) oraz odchylenia.
4. Zinterpretuj otrzymane wyniki.

4. Jednolitość masy pojedynczych tabletek

Badanie (monografia 2.9.5) jednolitości masy pozwala określić dokładność dozowania granulatu podczas tabletkowania. Dokładność dozowania zależy przede wszystkim od jednorodności ziaren granulatu, od właściwego zsypywania granulatu z leja dozującego, równomiernego wypełnienia matrycy oraz równomiernej (poprawnej) pracy tabletkarki.

Wykonanie badania:

1. Z każdej badanej serii wybierz losowo 20 tabletek.
2. Zważ każdą tabletkę z dokładnością do 0,001 g.
3. Oblicz średnią masę tabletek badanej serii.
4. Oblicz zakresy wagowe dla przewidywanych przez FP odchyleń. Sprawdź, czy masy jednostkowe mieszczą się w odchyleniach i oznacz masy, które nie mieszczą się w nich.
5. Zinterpretuj otrzymane wyniki.

Według FP XIII tylko 2 masy jednostkowe mogą różnić się od średniej masy o więcej niż podane poniżej procentowe odchylenie, lecz nie więcej niż 2-krotnie.

Tabela 4. Dopuszczalne procentowe odchylenie masy dla tabletek powlekanych i niepowlekanych.

Średnia masa:	Dopuszczalne odchylenie:
80 mg i poniżej	$\pm 10\%$
80 mg – 250 mg	$\pm 7,5\%$
powyżej 250 mg	$\pm 5\%$

5. Odporność tabletek na ścieranie

Zgodnie z FP XIII monografia 2.9.7, pomiar ścieralności przeprowadza się w celu określenia fizycznej wytrzymałości tabletek. Badanie wykonuje się przy użyciu bębna z przezroczystego, syntetycznego polimeru, charakteryzującego się jak najmniejszymi właściwościami elektrostatycznymi, o wypolerowanych powierzchniach wewnętrznych, którego wewnętrzna średnica wynosi 283-291 mm, a wysokość 36- 40 mm. Jedna strona bębna jest otwierana. Przy każdym obrocie bębna, tabletki są przetaczane przez wygiętą przegrodę o promieniu wewnętrznym 75,5-85,5 mm, która rozciąga się od środka bębna do ściany zewnętrznej. Bęben jest umocowany na poziomej osi

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



urządzenia, która obraca się z prędkością 25 ± 1 obr./min. Za każdym obrotem tabletki toczą się, ślizgają i spadają na ścianę bębna lub wzajemnie na siebie.

Według FP XIII maksymalny ubytek masy tabletek nie może przekraczać 1%.

Wykonanie badania:

1. Z badanej serii pobierz próbkę całych tabletek o masie jak najbardziej zbliżonej do 6,5 g (w przypadku tabletek o masie jednostkowej równej lub mniejszej niż 650 mg) lub 10 całych tabletek (dla tabletek o masie jednostkowej większej niż 650 mg).
2. Tabletki ostrożnie odpyl za pomocą pędzla.
3. Próbkę tabletek dokładnie zważ i umieść w bębnie friabilatora.
4. Wykonaj 100 obr. bębna i wyjmij tabletki.
5. Ponownie odpyl w sposób jak poprzednio i dokładnie zważ.
6. Oblicz i przedstaw w procentach ubytek masy.
7. Jeżeli uzyskany wynik jest trudny do interpretacji (np. uszkodzenie mechaniczne tabletki w próbce) lub jeżeli ubytek masy jest większy od oczekiwanej, badanie należy powtórzyć 2-krotnie i określić średnią wartość z trzech badań.

6. Odporność tabletek na zgniatanie

Badanie wytrzymałości mechanicznej tabletek przeprowadza się w celu oceny ich odporności na czynniki mechaniczne towarzyszące produkcji i dystrybucji (tj. toczenie, przesypywanie, uderzanie, tarcie, zgniatanie, potrząsanie), a mogące w swym następstwie spowodować ich uszkodzenia (pęknięcia, odpryski, pokruszenie).

Zgodnie z FP XIII monografia 2.9.8 pomiar przeprowadza się w celu określenia fizycznej wytrzymałości tabletek. w określonych warunkach wyznacza się siłę potrzebną do zniszczenia tabletek przez pokruszenie w newtonach [N]. Do badania stosuje się urządzenie składające się z 2 szczęk znajdujących się naprzeciw siebie, z których jedna jest ruchoma. Powierzchnie kruszące są płaskie, większe od powierzchni kontaktu z tabletką.

Dodatkowym parametrem pomagającym ocenić twardość tabletki przy równoczesnym uwzględnieniu jej rozmiarów jest tzw. współczynnik twardości T, wyrażany wzorem:

$$T = \frac{F}{2 * r * h},$$

gdzie:

- T – współczynnik twardości w [N/m²] lub [kG/mm²],
- F – siła potrzebna do zgniecia tabletki w [N] lub [kG],
- r – promień tabletki w [m] lub [mm],
- h – grubość tabletki w [m] lub [mm].

Technologia i analiza form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II
dla studentów IV roku farmacji



Tabletki uznaje się za dostatecznie wytrzymałe na zgniecenie, jeżeli współczynnik twardości T jest większy od $9,8 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$ (tj. $> 0,1 \text{ kG/mm}^2$).

Wykonanie badania:

1. Z każdej badanej serii wybierz losowo 10 tabletek.
2. Umieść kolejno pojedynczą tabletkę pomiędzy szczękami aparatu biorąc pod uwagę jej kształt i wygrawerowane elementy.
3. Do każdego pomiaru ustaw tabletkę w takiej samej pozycji względem działania siły.
4. Po zgnieceniu tabletki zwróć uwagę aby wszystkie okruchy były usunięte przed kolejnym oznaczeniem.
5. Przedstaw w niutonach wartość średnią, minimalną i maksymalną mierzonych sił. Podaj sposób ułożenia tabletek w czasie badania, jeśli dotyczy.
6. Oblicz współczynnik twardości T w oparciu o średnią twardość tabletki i jej średnie wymiary.

7. Czas rozpadu w wodzie

Badanie (monografia 2.9.1) przeprowadza się w celu określenia czy postać leku po umieszczeniu w odpowiednim płynie ulegnie rozpadowi w podanym czasie i warunkach. Rozpad oznacza pozostanie co najwyżej miękkiej masy preparatu, niezawierającej zwartego niezwilżonego rdzenia, z wyjątkiem fragmentów nierozpuszczalnej otoczki tabletki. Aparat składa się ze statywu z koszyczkami/rurkami zakończonymi siatką, niskiej zlewki na odpowiedni płyn o poj. 1 litra, termostatu utrzymującego temperaturę płynu w zakresie $35-39^\circ\text{C}$ oraz urządzenia umożliwiającego podnoszenie i obniżanie koszyczka ze stałą szybkością 29 do 32 cykli na minutę na drodze $55 \pm 2 \text{ mm}$. Objętość płynu w naczyniu jest taka, że gdy zestaw jest w najwyższym położeniu, metalowa siatka znajduje się przynajmniej 15 mm poniżej powierzchni płynu, a w najniższym położeniu co najmniej 25 mm powyżej dna zlewki. Powierzchnia statywu nie może być zanurzona. Podczas badania używa się krążków obciążających wykonanych z odpowiedniego materiału.

Badanie czasu rozpadu tabletek ma na celu sprawdzenie czasu fizycznego rozpadu lub rozpuszczenia postaci w odpowiednim środowisku. Czas rozpadu powinien być dostosowany do miejsca wchłaniania substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym. Zasadnicze znaczenie dla czasu rozpadu ma siła nacisku przy tabletkowaniu, a także zwilżalność i porowatość powierzchni tabletek.

Wykonanie badania:

1. W każdej z 6 rurek statywu umieść badaną tabletkę i krążek obciążający.
2. Uruchom aparat używając wody jako płynu, utrzymuj podczas badania temp. $37 \pm 2^\circ\text{C}$.
3. Obserwuj zachowanie tabletek w trakcie badania. Zanotuj czas rozpadu dla każdej tabletki z osobna. Badanie prowadź 15 min lub do czasu całkowitego rozpadu wszystkich tabletek, jeśli nastąpi on szybciej. Wyjmij statyw i oceń wygląd ewentualnych pozostałości na siatce.
4. Jeżeli 1 lub 2 tabletki nie ulegną rozpadowi, powtórz badanie 12 dodatkowych tabletek. Wg FP XIII wymagania badania są spełnione, jeśli nie mniej niż 16 z 18 badanych tabletek ulega rozpadowi w przewidzianym czasie.

5. Jeżeli tabletki przylegają do krążków, wyniki nie są wiarygodne. Powtórz badanie dla następnych 6 tabletek bez krążków obciążających.

8. Dzielenie tabletek

Tabletki mogą mieć kreskę/i dzielącą/e i mogą być podzielone w celu łatwiejszego przyjęcia lub zapewnienia właściwego dawkowania. Prawidłowość dzielenia musi zostać potwierdzona w odniesieniu do jednolitości dawki poszczególnych części. Każda dawka musi spełniać wymagania badania.

Według FP XIII tabletki spełniają wymagania, jeżeli najwyżej masa 1 części przekracza zakres od 85% do 115% średniej masy. Tabletki nie spełniają wymagań, jeżeli więcej niż 1 pojedyncza masa przekracza ten zakres lub masa 1 części przekracza zakres od 75% do 125% średniej masy.

Wykonanie badania:

1. Pobierz losowo 30 tabletek z serii.
2. Kolejno każdą tabletkę przełam ręcznie, jedną część tabletki pozostaw do badania, a pozostałą część odrzuć.
3. Zważ każdą z pojedynczych części i oblicz średnią masę.
4. Oblicz zakresy wagowe dla przewidywanych przez FP odchyleń. Sprawdź, czy masy jednostkowe mieszczą się w odchyleniach i oznacz masy, które nie mieszczą się w nich.

Innymi sposobami oceny jakości tabletek jako postaci leku i sprawdzenia procesu wytwarzania są między innymi:

- Badania uwalniania – dla tabletek o niemodyfikowanym profilu uwalniania (Aparat typu 1 i 2) - 1 punkt czasowy (15 – 30 min).
- Badania uwalniania dla modyfikowanych postaci leku (Aparat typu 1, 2 i 4) pobór w 3-10 punktach czasowych w celu wyznaczenia profilu uwalniania.
- Badania uwalniania dla dojelitowych postaci leku (Aparat typu 1, 2 i 3) przy zmiennym charakterze medium akceptorowego.
- Badania zawartości i jednolitości zawartości substancji czynnej.
- Oznaczanie zawartości zanieczyszczeń znanych.

SPORZADZENIE GRANULATU, seria: MCC/

Tabela 1A. Raport odważania: Granulat.

Nazwa serii:				
Data produkcji:				
Liczba tabletek w serii:				
Masa jednej tabletki:				
Obliczona masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	API	15		
2.	Substancja wypełniająca 1	66		
3.	Substancja wypełniająca 2	0		
4.	Substancja rozsadzająca	12		
5.	Substancja wiążąca (<u>dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku”</u>)	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
		Masa <u>otrzymanego</u> granulatu [g]:		
		Wydajność procesu [%]:		

SPORZĄDZENIE GRANULATU, seria: A12/

Tabela 1B. Raport odważania: Granulat.

Nazwa serii:				
Data produkcji:				
Liczba tabletek w serii:				
Masa jednej tabletki:				
Obliczona masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	API	15		
2.	Substancja wypełniająca 1	0		
3.	Substancja wypełniająca 2	66		
4.	Substancja rozsadzająca	12		
5.	Substancja wiążąca <u>(dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku”)</u>	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
		Masa <u>otrzymanego</u> granulatu [g]:		
		Wydajność procesu [%]:		

SPORZĄDZENIE GRANULATU, seria: MIX/

Tabela 1C. Raport odważania: Granulat.

Nazwa serii:				
Data produkcji:				
Liczba tabletek w serii:				
Masa jednej tabletki:				
Obliczona masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	API	15		
2.	Substancja wypełniająca 1	36		
3.	Substancja wypełniająca 2	30		
4.	Substancja rozsadzająca	12		
5.	Substancja wiążąca (<u>dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku”</u>)	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
			Masa <u>otrzymanego</u> granulatu [g]:	
			Wydajność procesu [%]:	

SPORZADZENIE GRANULATU**Tabela 2. Raport wytwarzania - proces granulacji.**

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano [godzina]:	Podpis:
1.	Odważenie API		
2.	Odważenie substancji wypełniającej 1/2 *		
3.	Odważenie substancji wypełniającej 1/2 *		
4.	Odważenie substancji rozsadzającej		
5.	Odmierzenie substancji wiążącej (lepiszcza)		
6.	Przetarcie przez sito API		
7.	Przetarcie przez sito Substancji wypełniającej 1/2 *		
8.	Przeniesienie substancji do mieszalnika Turbula		
9.	Mieszanie: 2 minuty		
10.	Przetarcie przez sito substancji rozsadzającej		
11.	Przeniesienie substancji do mieszalnika Turbula		
12.	Mieszanie: 2 minuty		
13.	Przetarcie przez sito Substancji wypełniającej 1/2 *		
14.	Przeniesienie substancji do mieszalnika Turbula		
15.	Mieszanie: 3 minuty		
16.	Przeniesienie mieszaniny do mieszalnika (typ.....)		
17.	Odważenie roztworu lepiszcza		
18.	Mieszanie + dodanie porcjami lepiszcza (obroty:.....)		
19.	Przeniesienie wilgotnej masy do granulatora (typ))		
20.	Przetarcie w granulatorze (typ:) (obroty:.....)		
21.	Wysuszenie granulatu w suszarce powietrznej (temperatura 40 °C, czas 12 godzin)		
22.	Ujednolicenie wielkości ziaren granulatu		
23.	Odsianie granulatu od pyłu		
24.	Odważenie substancji poślizgowej		
25.	Przetarcie przez sito substancji poślizgowej		
26.	Odważenie dodatku substancji rozsadzającej		
27.	Przesianie przez sito dodatku substancji rozsadzającej		
28.	Przeniesienie granulatu do mieszalnika obrotowego i połączenie z odważonymi substancjami		
29.	Mieszanie w mieszalniku obrotowym (czas mieszania 2 minuty, obroty pozycja 2)		
		Operator:	
		Podpis:	

* Rodzaj substancji wypełniających i kolejność dodawania według przepisu szczegółowego!
Niepotrzebne pozycje skreślić

SPORZĄDZENIE GRANULATU MUSUJĄCEGO

Tabela 3. Raport odważania: Granulat musujący.

Nazwa serii:				
Data produkcji:				
Liczba saszetek w serii:				
Masa jednej saszetki:				
Obliczona masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	API	20		
2.	Wodorowęglan sodu	23		
3.	Kwas cytrynowy bezwodny	17		
4.	Substancja wypełniająca	27		
5.	Substancja słodząca	6		
6.	Aromat (.....)	0,3		
7.	Barwnik (.....)	0,2		
8.	Symetykon	3,0		
9.	Krzemionka koloidalna	3,5		
			Masa <u>otrzymanego</u> granulatu [g]:	
			Wydajność procesu [%]:	

SPORZĄDZENIE GRANULATU MUSUJĄCEGO

Tabela 4. Raport z wytwarzania proces granulacji - granulat musujący.

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano [godzina]:	Podpis:
1.	Odważenie wodorowęglanu sodu		
2.	Odważenie kwasu cytrynowego		
3.	Wysuszenie wodorowęglanu sodu i kwasu cytrynowego w suszarce powietrznej (temperatura 80 °C, czas 45 minut)		
4.	Przetarcie przez sito wodorowęglanu sodu		
5.	Odważenie API		
6.	Przetarcie przez sito API		
7.	Przeniesienie API i wodorowęglanu sodu do mieszalnika Turbula		
8.	Mieszanie: 2 minuty		
9.	Odważenie substancji słodzącej		
10.	Przetarcie przez sito substancji słodzącej		
11.	Odważenie substancji wypełniającej		
12.	Przetarcie przez sito substancji wypełniającej		
13.	Odważenie aromatu		
14.	Przetarcie przez sito aromatu		
15.	Odważenie barwnika		
16.	Przetarcie przez sito barwnika		
17.	Przeniesienie substancji (pkt. 9, 11, 13, 15) do mieszalnika Turbula		
18.	Mieszanie: 30 sekund		
19.	Przetarcie przez sito kwasu cytrynowego		
20.	Odważenie krzemionki koloidalnej		
21.	Przetarcie przez sito krzemionki koloidalnej		
22.	Połączenie krzemionki koloidalnej i kwasu cytrynowego, przeniesienie do mieszalnika Turbula		
23.	Mieszanie: 30 sekund		
24.	Przeniesienie mieszaniny z pkt. 17 do pojemnika z mieszaniną z pkt. 22, przeniesienie do mieszalnika Turbula		
25.	Mieszanie: 2 minuty		
26.	Połączenie mieszaniny z pkt. 24 z mieszaniną z pkt. 7, przeniesienie do mieszalnika Turbula		
27.	Mieszanie: 3 minuty		
		Operator:	
		Podpis:	

SPORZADZENIE TABLETEK, seria:

Tabela 5. Przygotowanie materiału do tabletkowania:

Nazwa serii:				
Data produkcji:				
Masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	Granulat surowy	96		
2.	Substancja poślizgowa	3		
3.	Substancja rozsadzająca	1		
			Masa <u>otrzymanego</u> materiału [g]:	
			Wydajność procesu [%]:	

Tabela 6. Wyznaczenie optymalnego nacisku:

Granulat:					
Seria:					
Nacisk:					
Twardość tabletek [N]:					
Średnia [N]:					

Granulat:					
Seria:					
Nacisk:					
Twardość tabletek [N]:					
Średnia [N]:					

SPORZĄDZENIE PELETEK

Tabela 7. Raport odważania: Peletki.

Nazwa serii:			PEL/	
Data produkcji:				
Obliczona masa granulatu:				
L.p.	Składnik	% w formulacji	Masa obliczona	Masa odważona
1.	API	20		
2.	Substancja wypełniająca 1	33		
3.	Substancja wypełniająca 2	30		
4.	Substancja wypełniająca 3	10		
5.	Glicerol	3		
6.	Substancja wiążąca (dodawana razem z glicerolem w postaci roztworu wodnego)	4		
			Masa <u>otrzymanego</u> materiału [g]:	
			Wydajność procesu [%]:	

SPORZĄDZENIE PELETEK

Tabela 8. Raport wytwarzania z procesu sporządzenia peletek.

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano [godzina]:	Podpis:
1.	Odważenie wody		
2.	Odważenie glicerolu		
3.	Odważenie substancji wiążącej		
4.	Otrzymanie roztworu lepiszcza		
5.	Odważenie <u>pierwszej porcji</u> substancji wypełniającej 1		
6.	Przetarcie przez sito <u>pierwszej porcji</u> substancji wypełniającej 1		
7.	Odważenie API		
8.	Przetarcie przez sito API		
9.	Przeniesienie API i substancji wypełniającej do mieszalnika Turbula		
10.	Mieszanie: 30 sekund		
11.	Odważenie substancji wypełniającej 3		
12.	Przetarcie przez sito substancji wypełniającej 3		
13.	Przeniesienie substancji wypełniającej 3 do mieszalnika, do pojemnika z pkt. 9.		
14.	Mieszanie: 30 sekund		
15.	Odważenie <u>drugiej porcji</u> substancji wypełniającej 1		
16.	Przetarcie przez sito <u>drugiej porcji</u> substancji wypełniającej 1		
17.	Odważenie substancji wypełniającej 2		
18.	Przetarcie przez sito substancji wypełniającej 2		
19.	Przeniesienie substancji (pkt. 15, 17) do mieszalnika Turbula, do pojemnika z pkt. 13.		
20.	Mieszanie: 2 minuty		
21.	Przeniesienie mieszaniny do mieszalnika planetarnego		
22.	Mieszanie i stopniowy dodatek połowy przepisanej ilości lepiszcza		
23.	Zatrzymanie mieszalnika, ręczne zgarnięcie masy ze ścianek naczynia i przemieszanie masy.		
24.	Dalsze mieszanie masy i stopniowy dodatek pozostałej części lepiszcza		
		Operator:	
		Podpis:	

RAPORT ANALITYCZNY BADANEGO GRANULATU,

seria:

data wytwarzania:

1. Analiza sitowa (tylko granuląt bez środka poślizgowego)

Wielkość oczek sita [mm]:	Zawartość danej frakcji [g]:	Zawartość danej frakcji [%]:
RAZEM [g]:		
Wydajność procesu [%]:		

2. Czas rozpadu granulatu w wodzie, w temperaturze pokojowej (tylko granuląt bez środka poślizgowego)

Próba:	1	2	3
Czas rozpadu [s]:			
Średni czas rozpadu [s]:			
Odchylenie standardowe:			

3. Czas rozpadu granulatu musującego

Seria granulatu:			
Próba:	1	2	3
Czas rozpadu [s]:			
Średni czas rozpadu [s]:			
Odchylenie standardowe:			
Norma farmakopealna:			

4. Zawartość wilgoci (tylko granuląt bez środka poślizgowego)

Próba:	1	2	3
Masa próbki przed badaniem [g]:			
Masa próbki po badaniu [g]:			
Ubytek masy [%]:			
Średni ubytek masy [%]:			
Odchylenie standardowe:			

Przygotowanie porcji granulatu z dodatkiem środka poślizgowego

Ilość użytego granulatu surowego [g]:	
Ilość użytego środka poślizgowego [g]:	
Rodzaj użytego środka poślizgowego:	
Postępowanie:	

5. Czas zsypywania granulatu

Rodzaj granulatu:	Granulat bez środka poślizgowego			Granulat z dodatkiem środka poślizgowego		
Średnica otworu lejka [mm]:						
Próba:	1	2	3	1	2	3
Masa próbki granulatu [g]:						
Czas zsypywania [s]:						
Czas zsypywania w przeliczeniu na 100 g [s]:						
Średni czas zsypywania w przeliczeniu na 100 g [s]:						
Odchylenie standardowe:						

6. Kąt usypu granulatu

Rodzaj granulatu:	Granulat bez środka poślizgowego			Granulat z dodatkiem środka poślizgowego		
Próba:	1	2	3	1	2	3
Wysokość stożka [mm]:						
Obliczony tangens kąta usypu:						
Obliczony kąt usypu [°]:						
Średni kąt usypu [°]:						
Odchylenie standardowe:						
Zdolność granulatu do płynięcia:						

7. Gęstość nasypowa granulatu – metoda z wykorzystaniem wolumetru

Rodzaj granulatu:	Granulat bez środka poślizgowego			Granulat z dodatkiem środka poślizgowego		
Próba:	1	2	3	1	2	3
Masa granulatu [g]:						
Objętość naczynia [cm ³]:						
Gęstość nasypowa [g/cm ³]:						
Średnia gęstość nasypowa [g/cm ³]:						
Odchylenie standardowe:						

8. Odporność granulatu na ścieranie

Rodzaj granulatu (twardy/lekki)		
Szybkość oscylacji [osc/min]		
Czas oscylacji [s]		
Masa PRZED [g]:		
Masa PO [g]:		
UWAGI:		
Obliczona ścieralność [%]:		
Norma farmakopealna [%]:		

9. Gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu – metoda z wykorzystaniem cylindra

Rodzaj granulatu:	Granulat bez środka poślizgowego	Granulat z dodatkiem środka poślizgowego
Masa próby (<i>M</i>) [g]:		
Objętość początkowa (<i>V</i> ₀) [cm ³]:		
Obj. po 10 uderzeniach (<i>V</i> ₁₀) [cm ³]:		
Obj. po 500 uderzeniach (<i>V</i> ₅₀₀) [cm ³]:		
Obj. po 1250 uderzeniach (<i>V</i> ₁₂₅₀) [cm ³]:		
Gęstość nasypowa (<i>M/V</i> ₀) [g/cm ³]:		
Gęstość po ubiciu (<i>M/V</i> ₁₂₅₀) [g/cm ³]:		
Współczynnik zagęszczalności:		
Współczynnik Hausnera:		
Zdolność granulatu do płynięcia:		

OBSERWACJE:

RAPORT ANALITYCZNY BADANYCH TABLETEK,

seria:

data wytworzenia:

1. Ocena wizualna badanych tabletek (kształt, powierzchnia, powłoka, wytłoczenia, zabarwienie, brzegi, ...)

2. Grubość tabletek

Zmierzone grubości [mm]:					
Średnia grubość tabletki [mm]:					
Najwyższe jednostkowe odchylenie od średniej grubości [%]:					

3. Średnica tabletek (lub długość – dla tabletek, które nie są okrągłe)

Zmierzona średnica/długość [mm]:					
Średnia [mm]:					
Odchylenie standardowe:					
Względne odchylenie standardowe [%]:					

Szerokość tabletek (dla tabletek, które nie są okrągłe)

Zmierzona szerokość [mm]:					
Średnia szerokość tabletki [mm]:					
Odchylenie standardowe:					
Względne odchylenie standardowe [%]:					

4. Jednolitość masy tabletek

Masy poszczególnych tabletek (20 szt.) [g]:				
Średnia masa tabletki [g]:				
Odchylenie standardowe:				
Dopuszczalne odchylenie wg FP XIII:	% od-do:	=> Zakres wagowy od-do:		
Dopuszczalne odchylenie „podwójne” wg FP XIII:	% od-do:	=> Zakres wagowy od-do:		
Po obliczeniu dopuszczalnych <u>wagowych</u> zakresów odchyłeń sprawdź, czy mieszczą się w nich masy poszczególnych tabletek. Oznacz wyraźnie <u>różnymi</u> symbolami te masy jednostkowe, które <u>nie</u> mieszczą się w zakresach „pojedynczego” i „podwójnego” odchylenia.				

5. Odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie

Liczba tabletek:	
Masa PRZED [g]:	
Masa PO [g]:	
UWAGI:	
Obliczona ścieralność [%]:	
Norma farmakopealna [%]:	

6. Odporność tabletek na zgniatanie

Zmierzona twardość (10 szt.) [N]:					
Minimum:					
Maksimum:					
Średnia:					
Odchylenie standardowe:					
Sposób ułożenia tabletek:					
Współczynnik twardości T [N/m ₂]:					

7. Czas rozpadu tabletek

Próba:	1	2	3	4	5	6
Czas rozpadu [min:s]:						
Czas rozpadu [s]:						
Średni czas rozpadu [s]:						
Odchylenie standardowe:						
Norma farmakopealna:						

8. Dzielenie tabletek

Masy poszczególnych połówek (30 szt.) [g]:					
Średnia masa połówki [g]:					
Dopuszczalne odchylenie farmakopealne (I zakres):	% od-do:		Zakres wagowy od-do:		
Dopuszczalne odchylenie farmakopealne (II zakres):	% od-do:		Zakres wagowy od-do:		
Po obliczeniu dopuszczalnych wagowych zakresów odchyień sprawdź, czy mieszczą się w nich masy poszczególnych połówek. Oznacz wyraźnie różnymi symbolami te masy jednostkowe, które nie mieszczą się w zakresach I i II.					

OBSERWACJE:
