

A bevonás művelete
Bevont tabletták
Drazsék

Dr. Hódi Klára
egyetemi tanár

2019.11.20.

Vázlat

A bevonás módjai

- *cukros drázsírozás*
- *filmbevonás*
- *olvasztásos bevonás*
- *száraz bevonás*
- *elektrosztatikus bevonás*

A bevonás kivitelezése

(folyamatos bevonás)

Vizsgálatok

(érintőlegesen)

A hatóanyag feldolgozása szilárd gyógyszerformávc

Hatóanyag

Közvetlen
prézelés

Bevonás

Nedves
granulálás

Kapszula

Tabletta

Pellet

Granulátum

Bevonás

Tabletta

Kapszula

Tabletta



A bevonás célja

- kellemetlen íz ill. szag elfedése
- védelem a külső behatások ellen
(fény, nedvesség stb.)
- könnyebb bevehetőség
- tetszetősebb külső
- intesztinoszolvens bevonat

A bevonattal szemben támasztott követelmények

- **síma, fényes, egyenletes színtónus**
- **kellő mechanikai szilárdság**
- **védelem a külső paraméterekkel szemben**
- **tökéletes ízfedés**
- **gyomor- ill. bélnedvben gyorsan oldódjon**
- **minél vékonyabb legyen**
- **ne legyen inkompatibilitás**

A bevonás módjai

1. Cukros drázsírozás

- alapozás
- símitás
- festés
- fényesítés

2. Filmbevonás

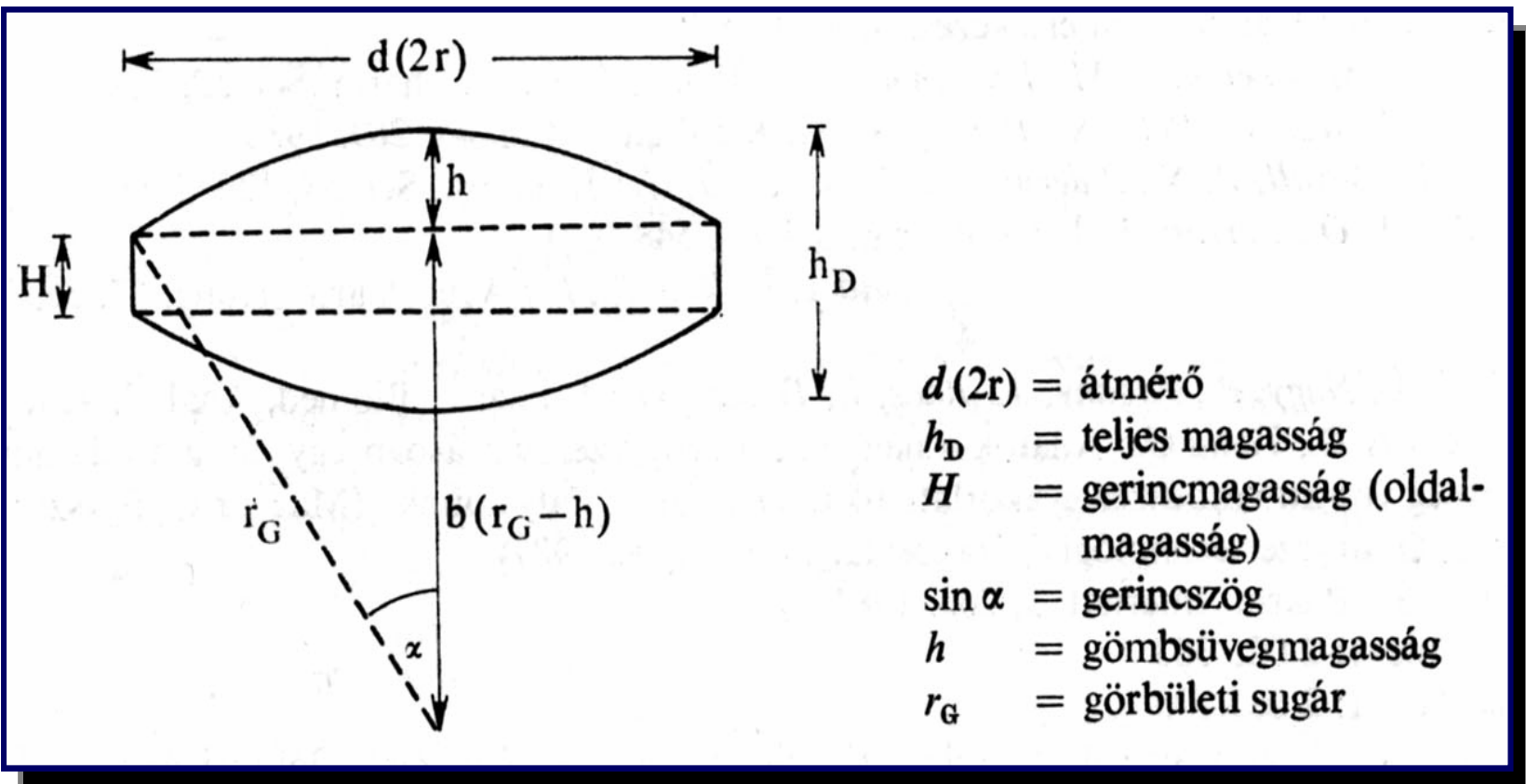
- gyomorban oldódó
- bélben oldódó
- permeábilis bevonatok

3. Olvasztásos bevonás

4. Száraz bevonás

5. Elektrosztatikus bevonás

A drázsémag jellemző méretei



Fiziológiás tényezők

- a) a tablettá (drazsé) tartózkodási ideje a gyomorban, ill. a bél egyes szakaszaiban**
- b) a gyomor, ill a bél kémhatása**
- c) az emésztőrendszerben levő enzimek hatása a bevonatra**

A gasztrointesztinális traktus pH-változásai

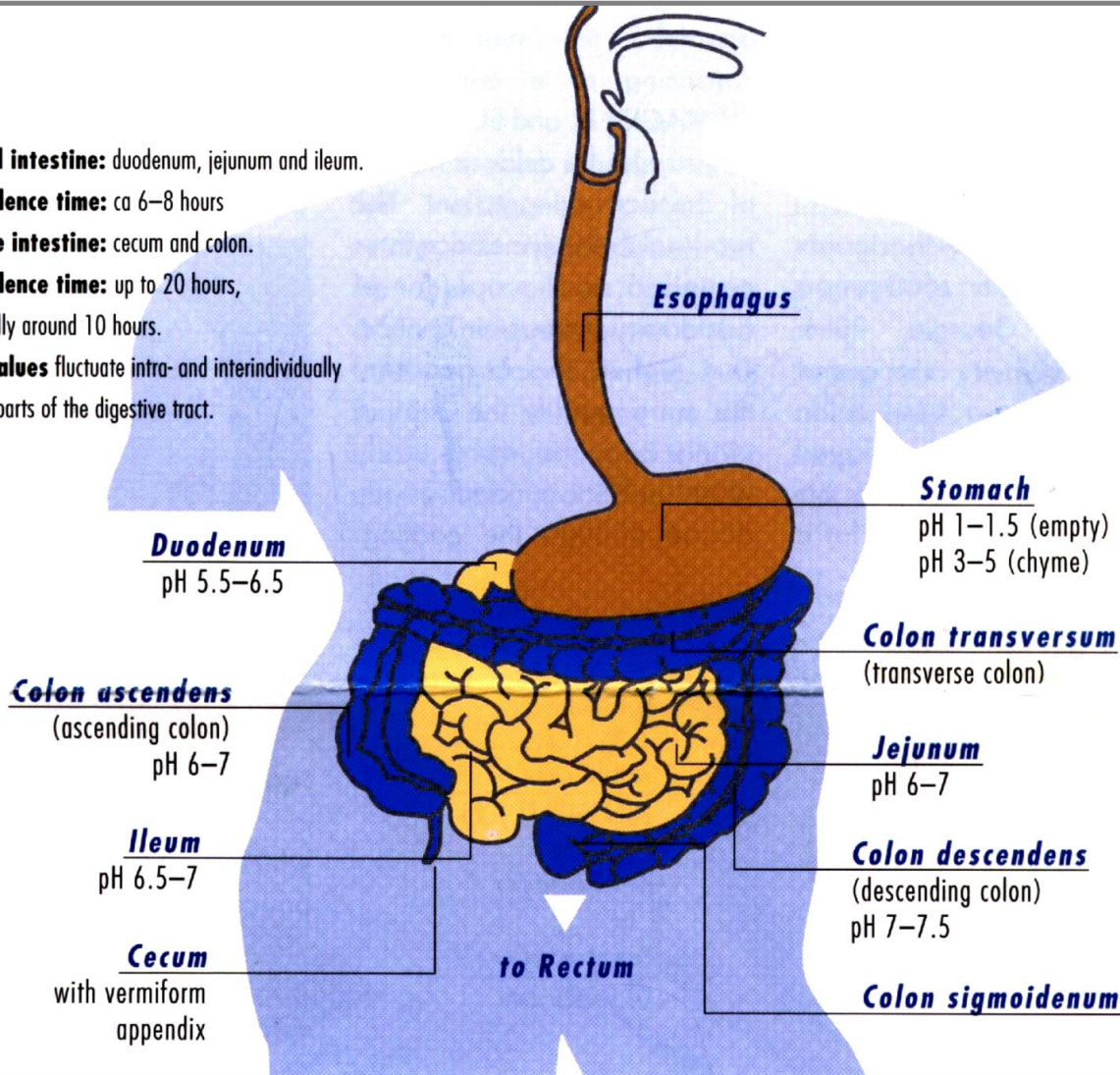
Small intestine: duodenum, jejunum and ileum.

Residence time: ca 6–8 hours

Large intestine: cecum and colon.

Residence time: up to 20 hours,
typically around 10 hours.

pH values fluctuate intra- and interindividually
in all parts of the digestive tract.



Az áthaladás időtartamát befolyásoló tényezők

- napszak
- pszichikai tényezők
- a gyomortartalom minősége és mennyisége
- a vékonybél első szakaszának állapota



duodénium (kb 20 cm)

intestinum jejunum (kb 2 m)

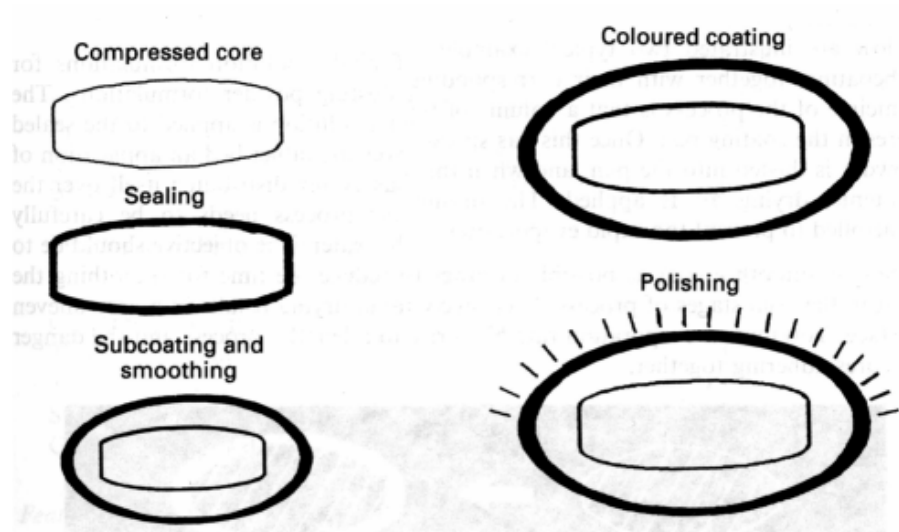
intestinum ileum (kb 3 m)

Cukros drasztizálás

A cukros drázsírozás fázisai

Alapozás

Festés



Símitás

Fényesítés

A festékek csoportosítása

- 1. szintetikus színezékek
(kromofor csoport alapján)**
- 2. növényi és állati eredetű színezékek**
- 3. természetes pigmentek**
- 4. mesterséges pigmentek**
- 5. festéklakkok**

Követelmények

- **színtartósság**
- **erős színező hatás**
- **különböző színek színe azonos legyen**
- **ne legyen inkompatibilitás**
- **stabil legyen (a gyártás és a tárolás során)**

Filmbevonás

A filmbevonás előnyei

Kevésbé időigényes

Kisebb tömegnövekedés

Vékony, plasztikus bevonat

Kristályok, pelleték is bevonhatók

Trópusrezisztens bevonat

Intesztinoszolvens bevonat

Szabályozott hatóanyag-leadás

A bevonóanyagokkal szemben támasztott követelmények

- *ne legyen toxikus*
- *lehetőleg fehér vagy színtelen legyen*
- *ellenálló legyen a levegővel, fénnnyel, hővel és nedvességgel szemben*
- *kémiaailag indifferens legyen*
- *az emésztőnedvekben oldódjon (kivéve permeábilis bevonatok)*
- *alacsony párolgási hőmérsékletű oldószerekben oldódjon*
- *olcsó, gazdaságos legyen*
- *szagtalan és íztelen legyen*

Filmképző anyagok (1)

Cellulózéterek

karboxi-metil-cellulóz (CMC)

*karboxi-metil-cellulóz-nátrium ill. kálcium
(Na ill. CaCMC)*

etil-cellulóz (EC)

hidroxi-etil-cellulóz (HEC)

hidroxi-propil-cellulóz (HPC)

hidroxi-propil-metil.-cellulóz (HPMC)

metil-cellulóz (MC)

Cellulózészterek

cellulóz-acetát-ftalát (CAP)

hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát (HPMCP)

Filmképző anyagok (2)

Metakrilsav-kopolimerek

Eudragit L 100-55 ill. L30D

Eudragit S 100

Kollicoat MAE 30DP

Aminoalkil-metakrilát-kopolimer

Eudragit E 100

Filmképző anyagok (3)

Metakrilészter-kopolimer

Eudragit RL 100 ill. RL 30D

Eudragit RS 100 ill. RS 30D

Eudragit NE 30D

Kollicoat EMM 30D

Poli-vinil-acetát-kopolimer

Kollidon VA 64

Kollicoat SR 30D

Poli-vinil-pirrolidon

Kollidon

Acryl-EZE,

Acryl-EZE MP

Vizes polimer diszperziók típusai

*Nyújtott kioldódás
(semleges csoportok)*

Etilcellulóz

**Aquacoat ECD,
Surelease**

Akrilát polimerek

Eudragit NE, RL, RS

Kollicoat EMM

Polivinilacetát

Kollicoat RS

*Késleltetett kioldódás
(savas csoportok)*

Cellulóz félészterek

Aquacoat CPD

Akrilát polimerek

Eudragit L,

Kollicoat MAE

Vizes polimer diszperziók előállítása

Polimerizáció (valódi látex)

Akrilát polimerek

Eudragit NE, RL, RS

Eudragit L,

Kollicoat MAE

Kollicoat EMM

Polivinilacetát

Kollicoat RS

Oldószer elpárologtatás (pseudo látex)

Etilcellulóz

Aquacoat ECD,

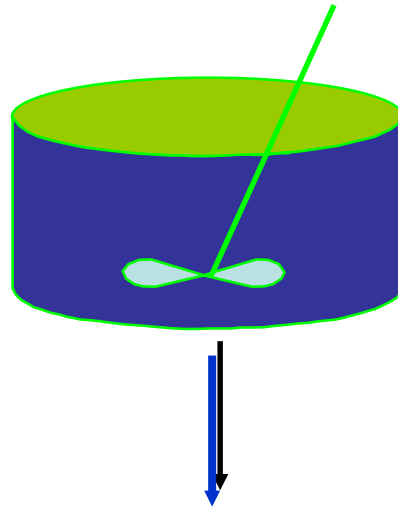
Surelease

Cellulóz félészterek

Aquacoat CPD

Polimerizációs eljárás

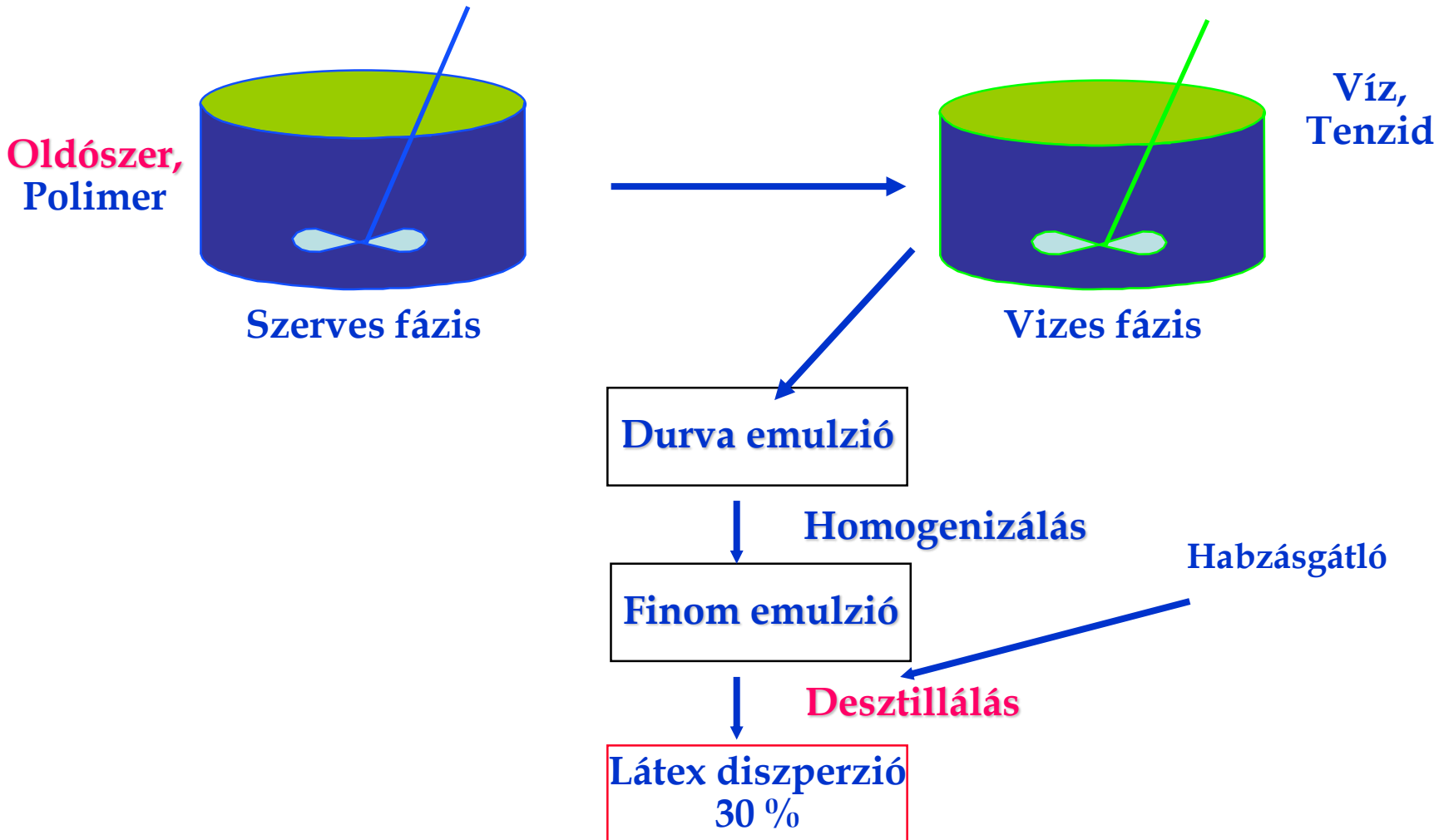
Vizes fázis



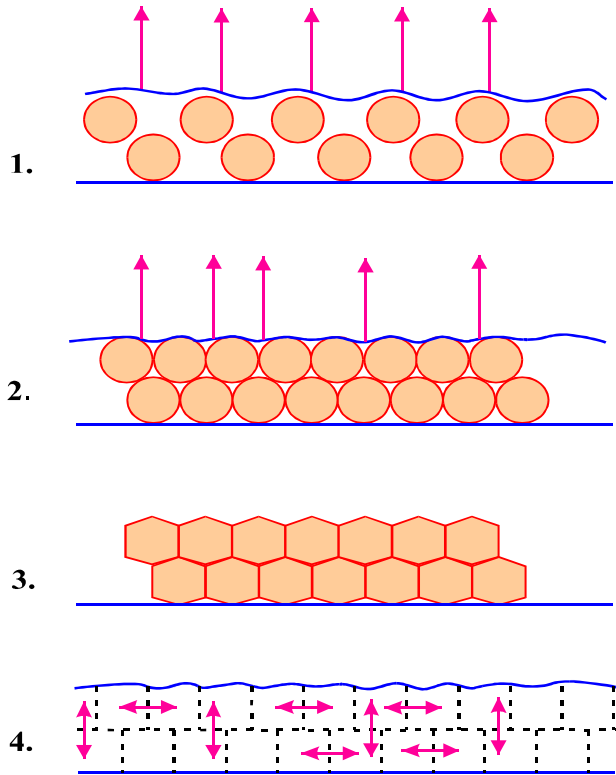
Víz
Monomer
Tenzid
Katalizátor

Látex diszperzió
30 %

Oldószer-elpárologtatásos eljárás



Filmkialakulás mechanizmusa vizes polimer diszperzióból

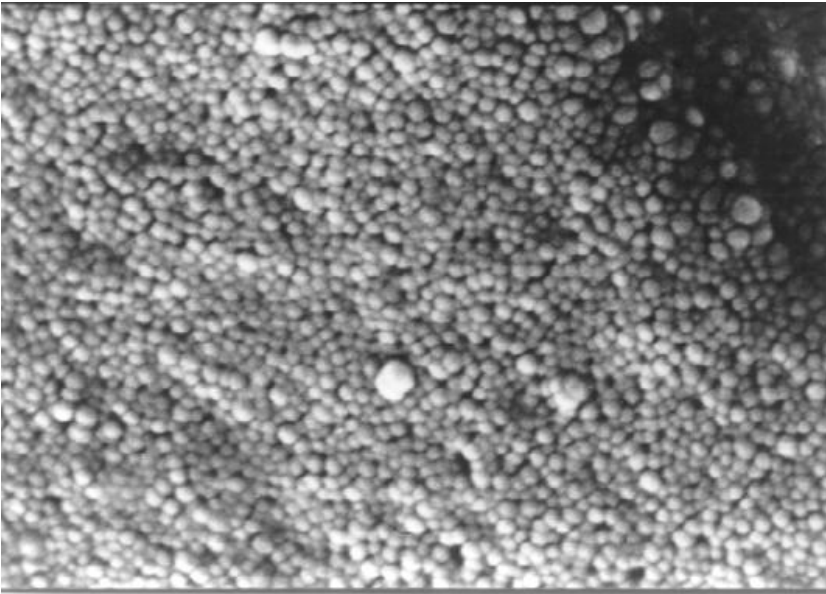


G. Cole, J. Hogan, M. Aulton:
Pharmaceutical Coating Technology
Taylor & Francis Ltd., 1995.



- 1. Párolgás során a részecskék közt kapilláris erőhatás alakul ki**
- 2. A víz további elpárolgása következtében a részecskék közel kerülnek egymáshoz**
- 3. A víz elpárolgása után a részecskék deformálódnak**
- 4. Összefolynak (koaleszcencia)**

Filmképződés mechanizmusa



A száradás alatt megkezdődik a porlasztott latex-részecskék koaleszcenciája



A további hőkezelés hatására befejeződik a koaleszcencia

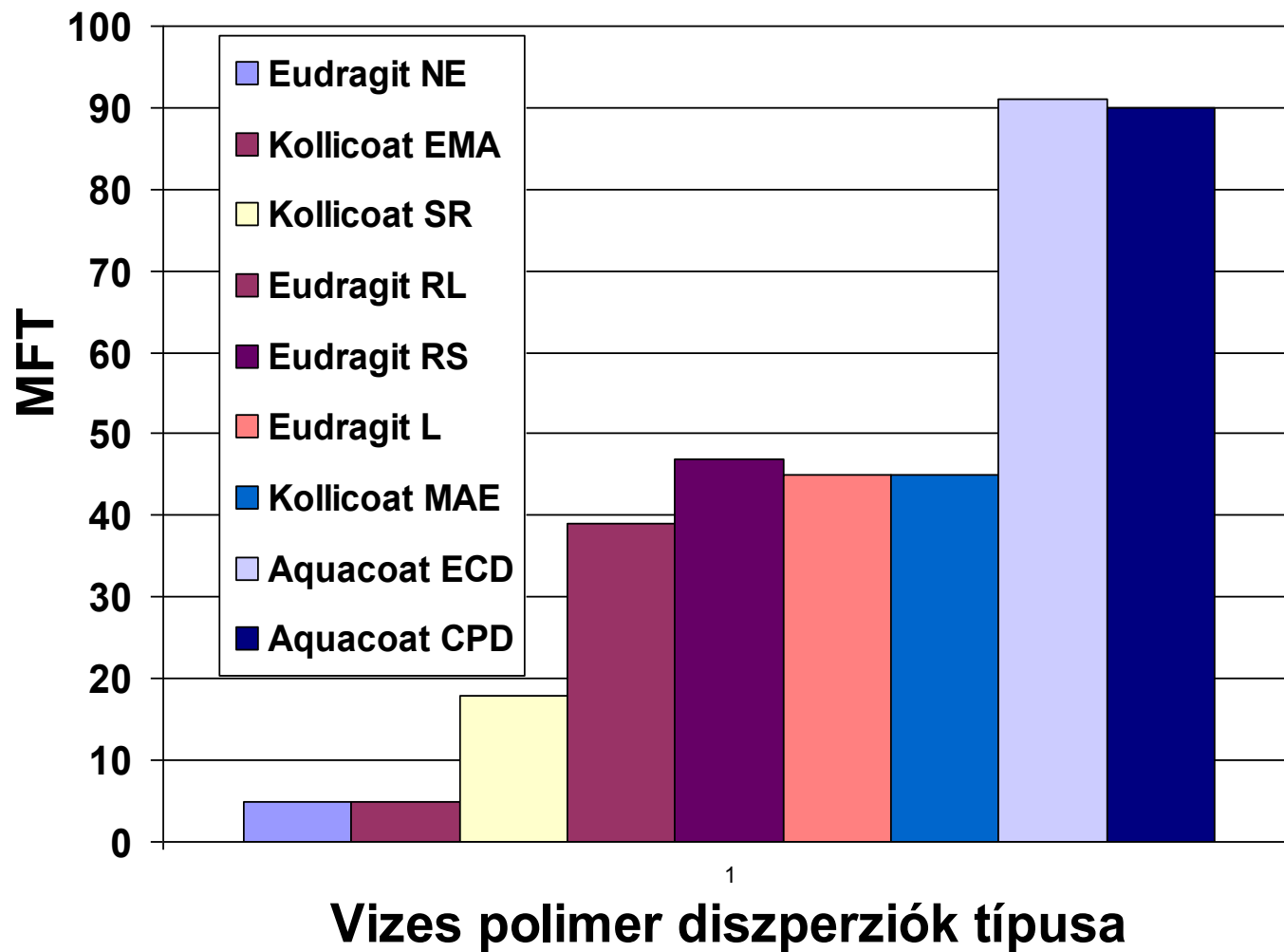
Az MFT kulcs-paraméter!

Minimális filmképződési hőmérséklet

**Homogén, átlátszó, hibamentes film
képződéséhez szükséges hőmérséklet**

**Bevonásnál a termék hőmérsékletet
 $\approx 10-15\text{ C}^\circ$ -al az MFT felett kell tartani**

Minimális filmképződési hőmérséklet (MFT)



Lágyítók

Csoportosítás

1. Poliolok

- *glicerin*
- *propilén-glikol*
- *PEG 200-6000*

2. Szerves észterek

- *ftalát észterek (dietyl, dibutil)*
- *dibutil szebakát*
- *citrát észterek (trietyl, acetyl-trietyl, -tributil)*
- *triacetin*

3. Olajok/gliceridek

- *ricinus olaj*
- *acetilezett monogliceridek*
- *kókuszdió olaj*

Minimális filmképződési hőmérséklet csökkentése

Lágyítók alkalmazása (10 -30 %)

Trietil-citrát

Dibutil-szebakát

Glicerín-triacetát

1,2 propilén-glikol

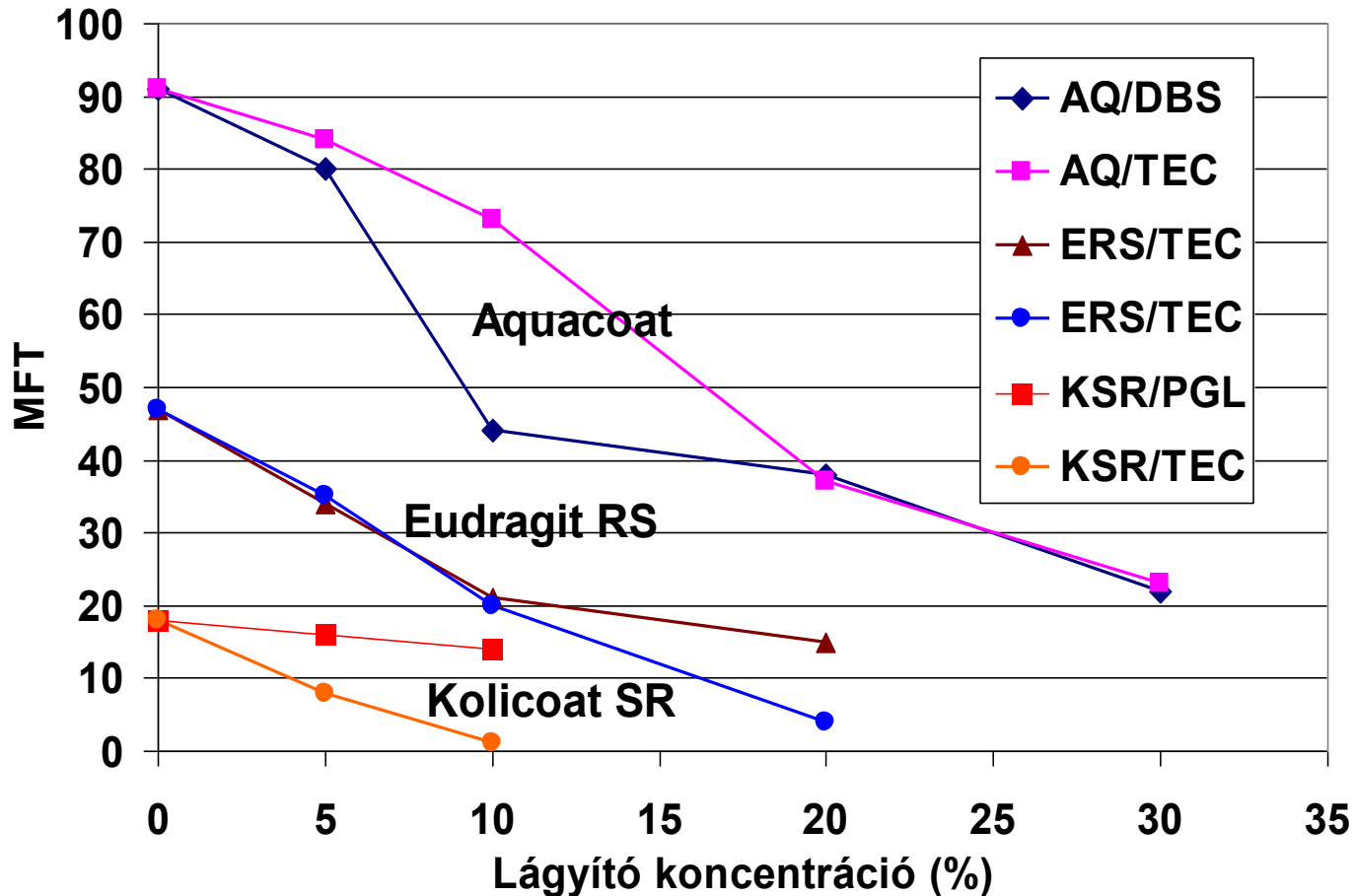
Polietilén-glikol

(Dietyl-ftalát, dibutil-ftalát)

Acetil-trietil-citrát

Acetil-tributil-citrát

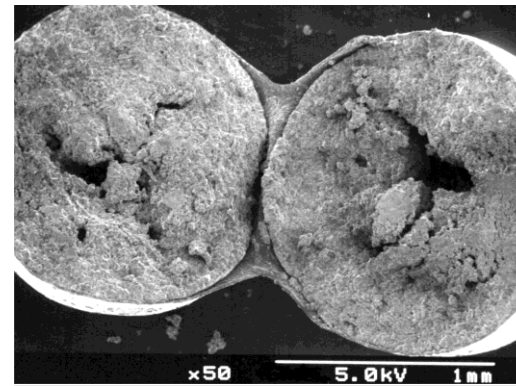
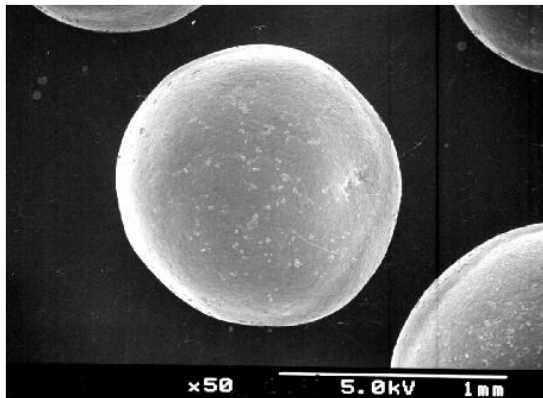
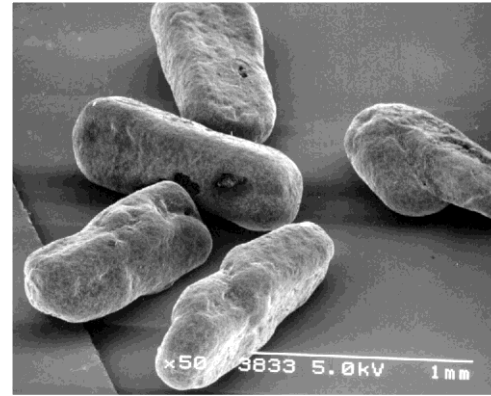
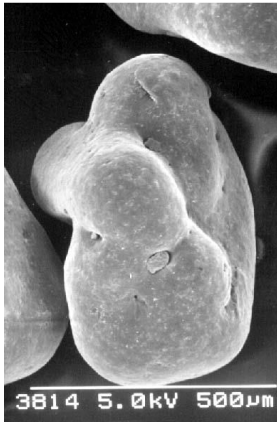
Lágyítók hatása a minimális filmképződési hőmérsékletre (MFT)



Lágyítók hatása

- **Csökkentik a minimális filmképzési hőmérsékletet**
- **Növelik a film rugalmasságát (szakadási nyúlás)**
- **Csökkentik a film szakító szilárdságát**
- **Növelik a film ragadósságát**
- **Befolyásolják a kioldódási sebességet**

Filmbevonatú kristályok, pelletek



Bevonó rendszer összetétele

Filmképző polimer

Lágyító

Antiadhéziós anyag

Dimetilpolisziloxan, gliceridek (GMS)

Mikrokristályos cellulóz

Talkum, Syloid, kaolin

Pórusformázó anyagok

Hidrofil polimerek (HPMC, PVP, PEG)

Vízoldékony anyagok (NaCl, laktóz)

Felületaktív anyagok

Olvasztásos bevonás

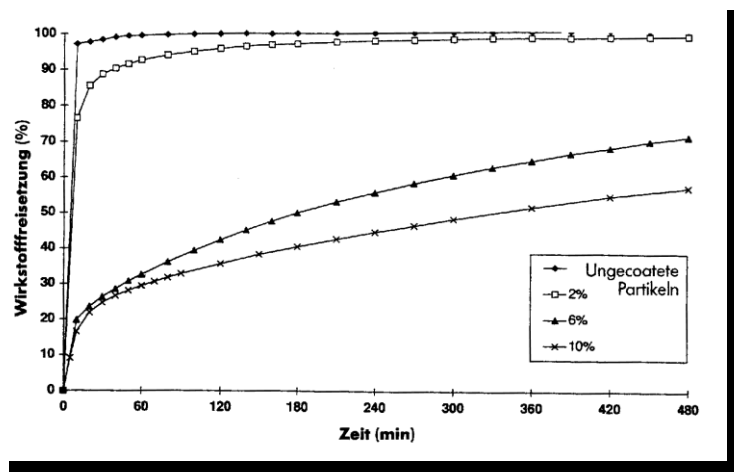
Előnyei:

- *lényegesen rövidebb műveleti idő*
- *az élelmiszeriparban használatos anyagok*
- *gazdaságosság*
- *hőmérséklet által szabályzott hatóanyagleadás lehetősége*

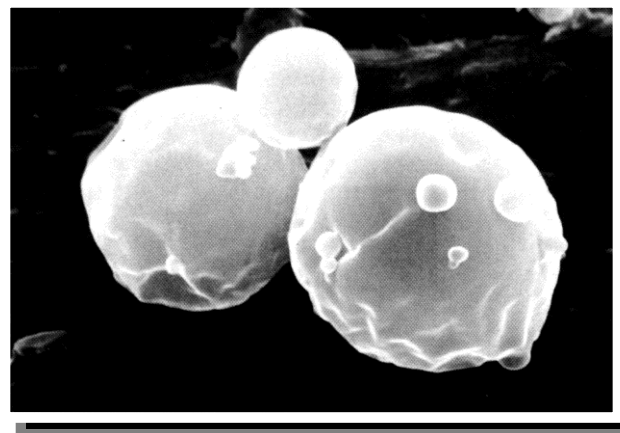
Bevonó anyagok

- *csokoládé*
- *PEG 4000 és 6000*
- *viaszok*
- *lipid észterek*

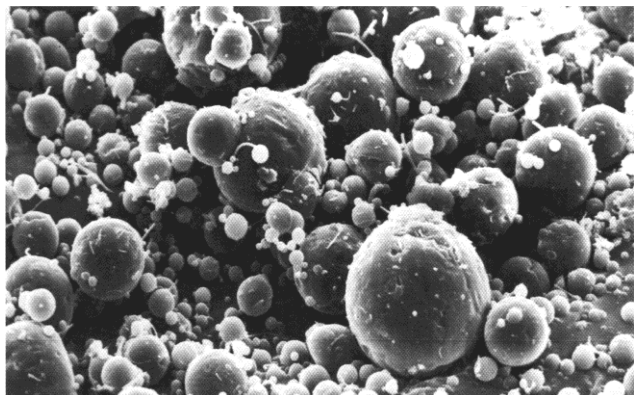
Olvasztásos bevonás



*Teofillin felszabadulása
bevonóanyag: Compritol 888 ATO*



*Precirol ATO 5
(gliceryl-palmitosztearát)*

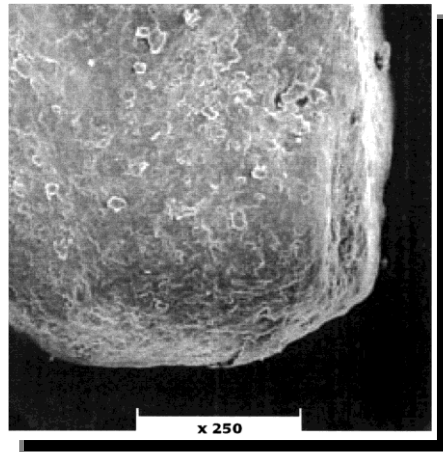
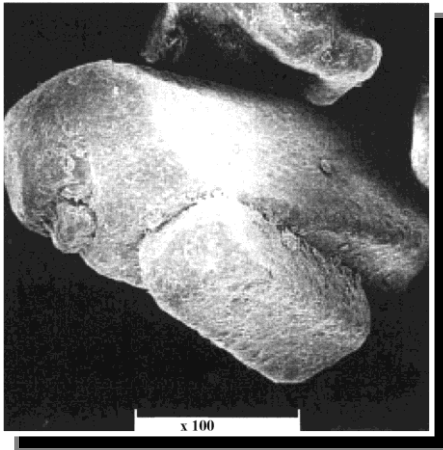


*Compritol 888 ATO
(gliceryl.behenát)*

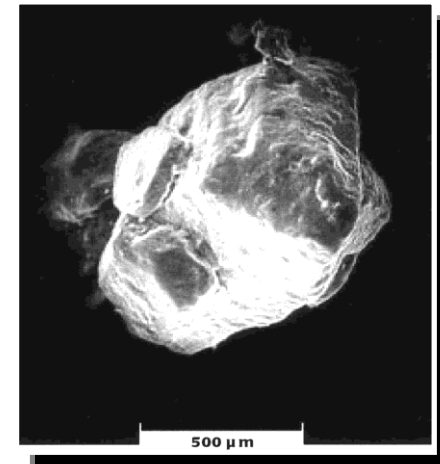
Olvasztásos bevonás

Gattaprine (acetyl-szalicilsav)

(gliceryl-behenát)



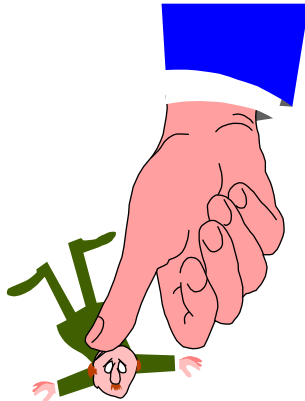
Gattaphen T (paracetamol)



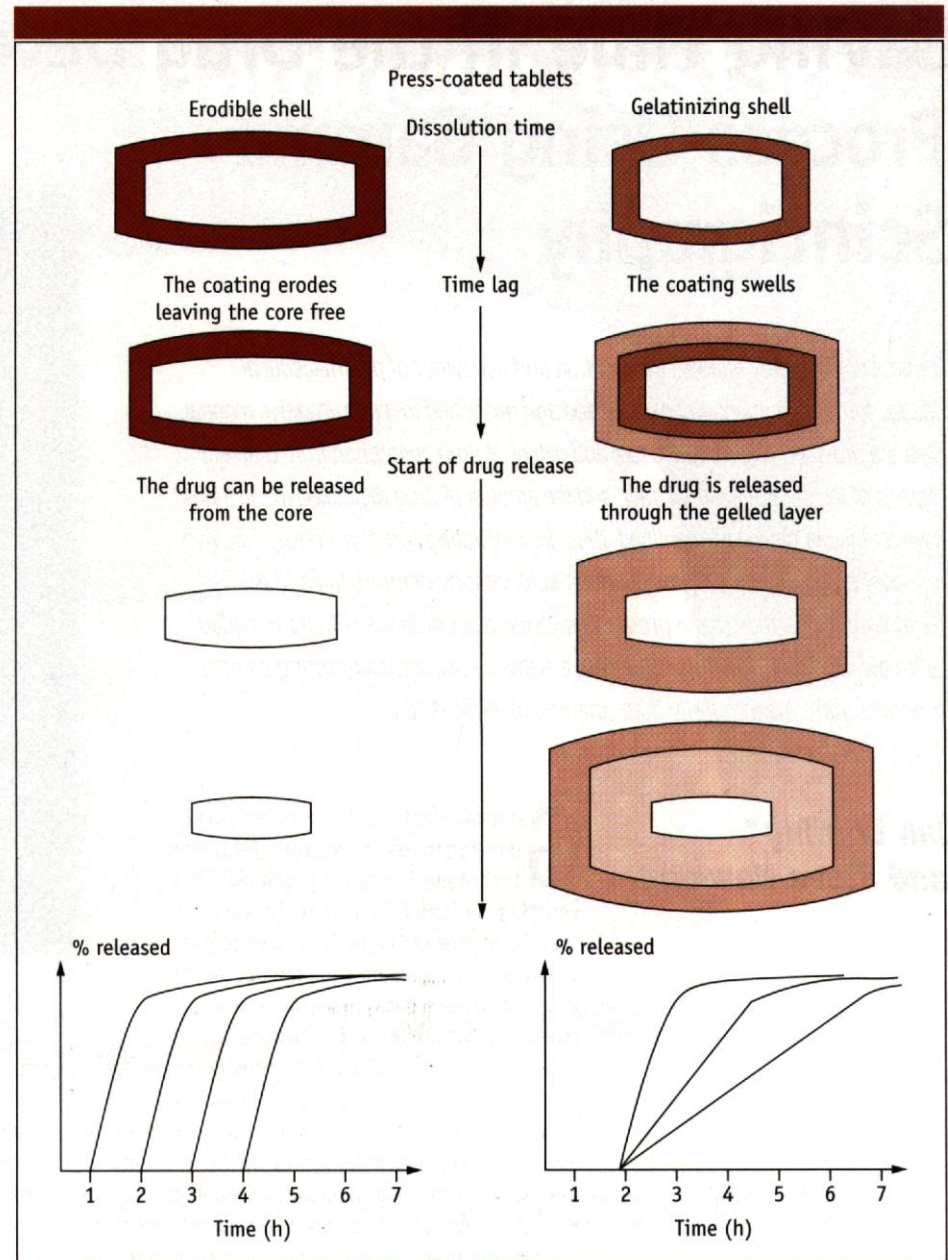
(gliceryl palmitosztearát)

Száraz bevonás

Préselt bevonatok

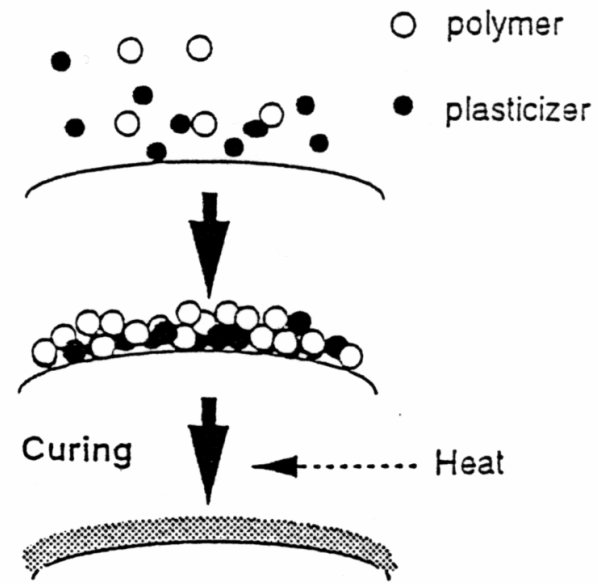
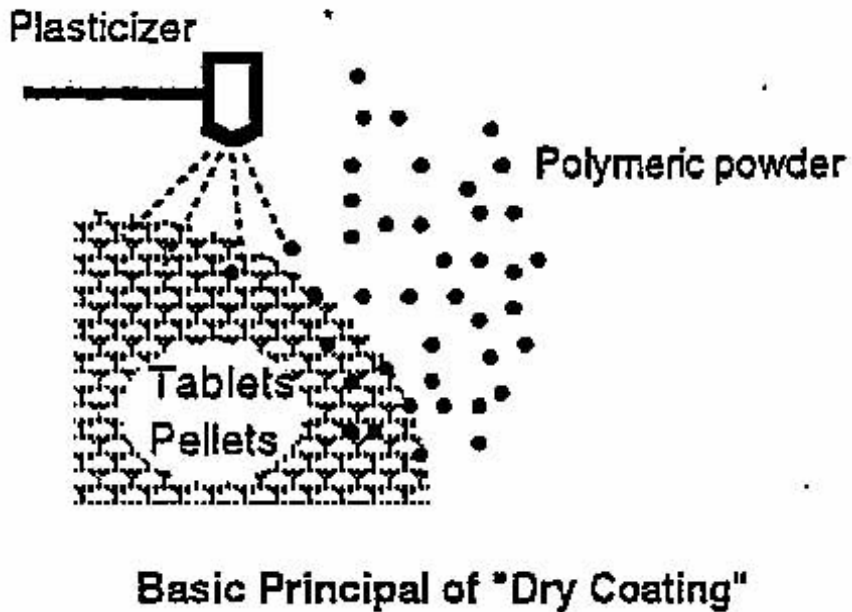


*Conte, U., Maggi, L.:
Multy-Layer Tablets as
Drug Delivery Devices,
Pharm. Technol. Eur.
Vol. 10, No 2, 18-25,
February 1998.*



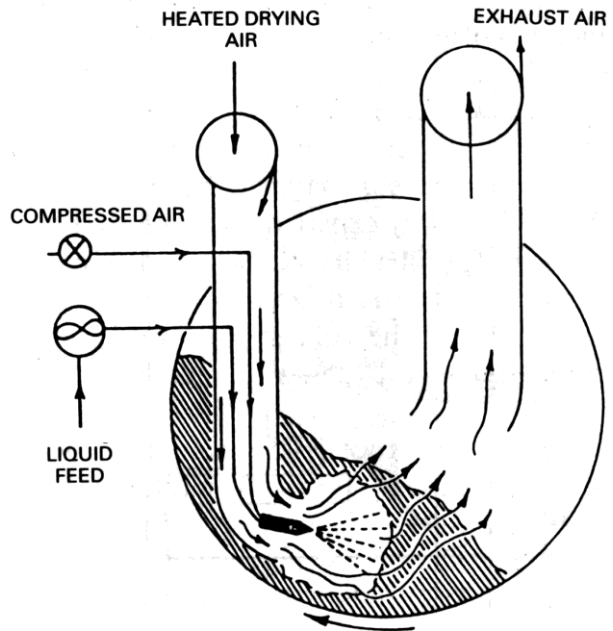
Dissolution behaviour of press-coated delivery devices.

Bevonás felépítő porral



Kivitelezés

Drazséüst



g. 8.3 Standard coating pan using the immersion tube system.

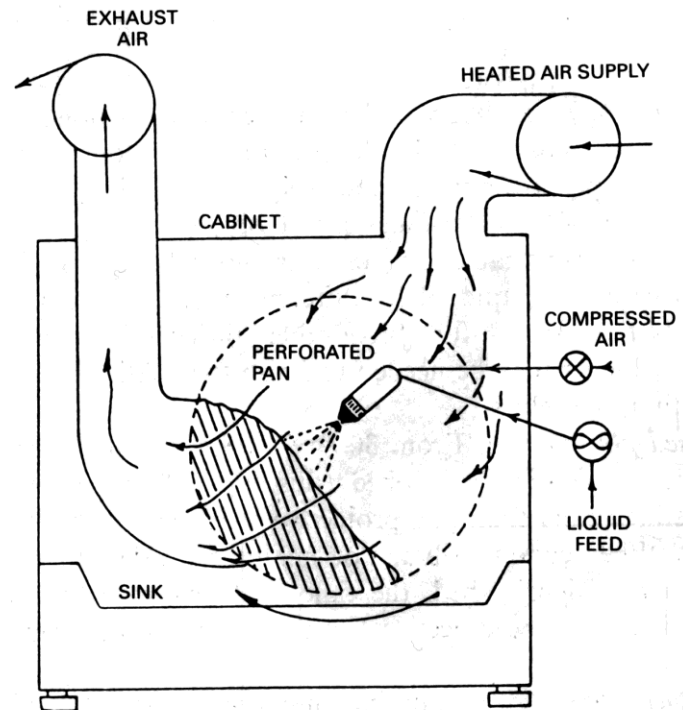


Fig. 8.4 Manesty Accelacota.

Hi-coater



Drazsírozó berendezés



LAB-coater



Fúvóka

Accelacota 10 (perforált üst)



A magágy mozgása a perforált üstben



Magágymozgás oldalnézetben



Porlasztófejek



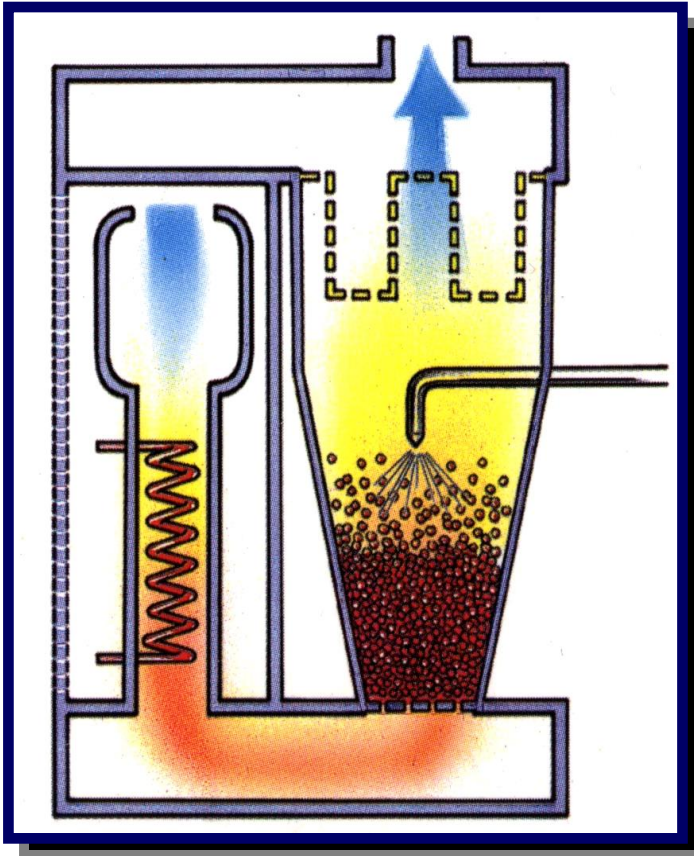
Folyamatos üzemi bevonás



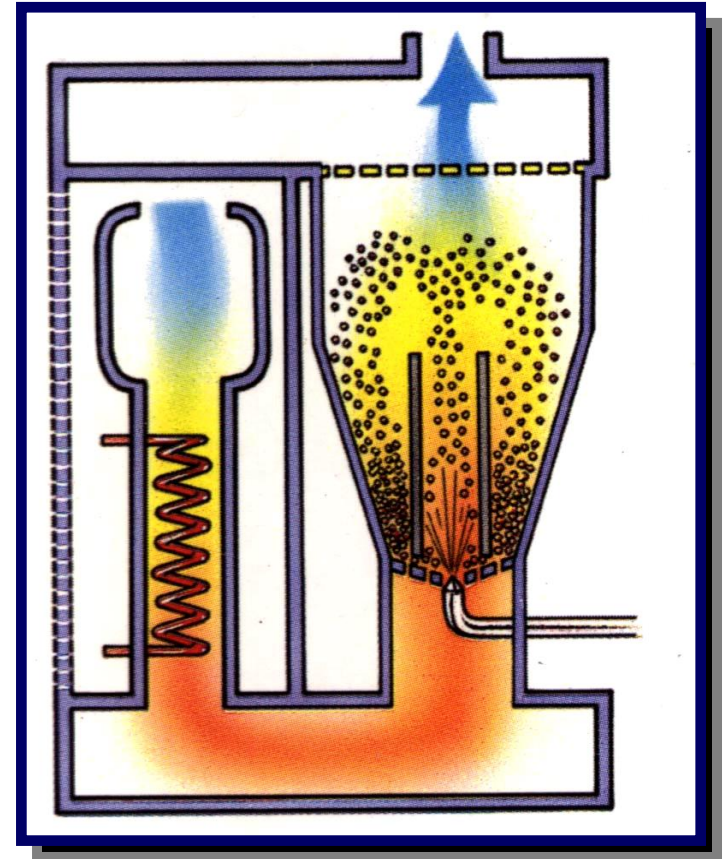
O'Hara



Filmbevonás fluidizációs készülékben

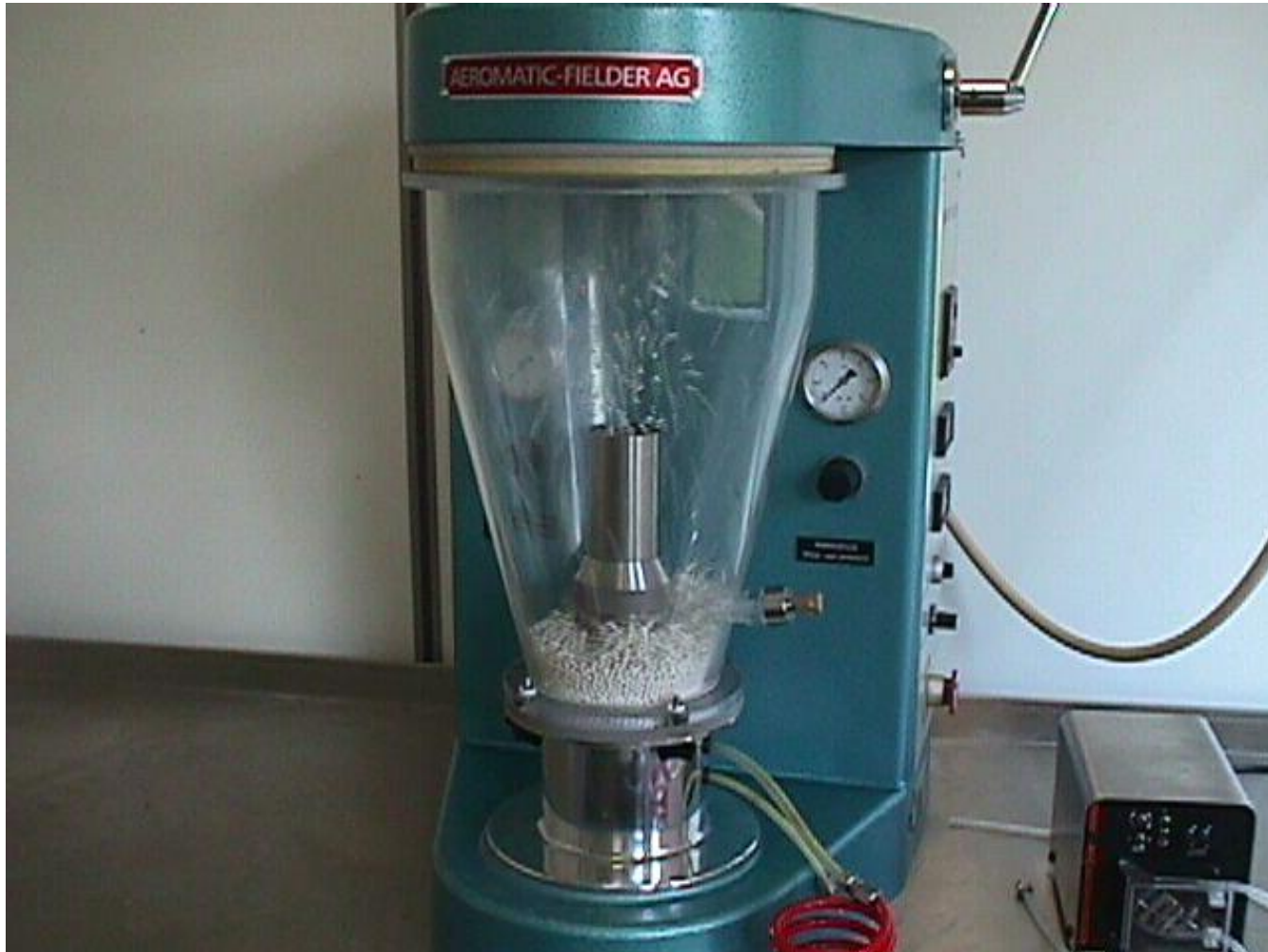


Felső porlasztás (Strea-1)

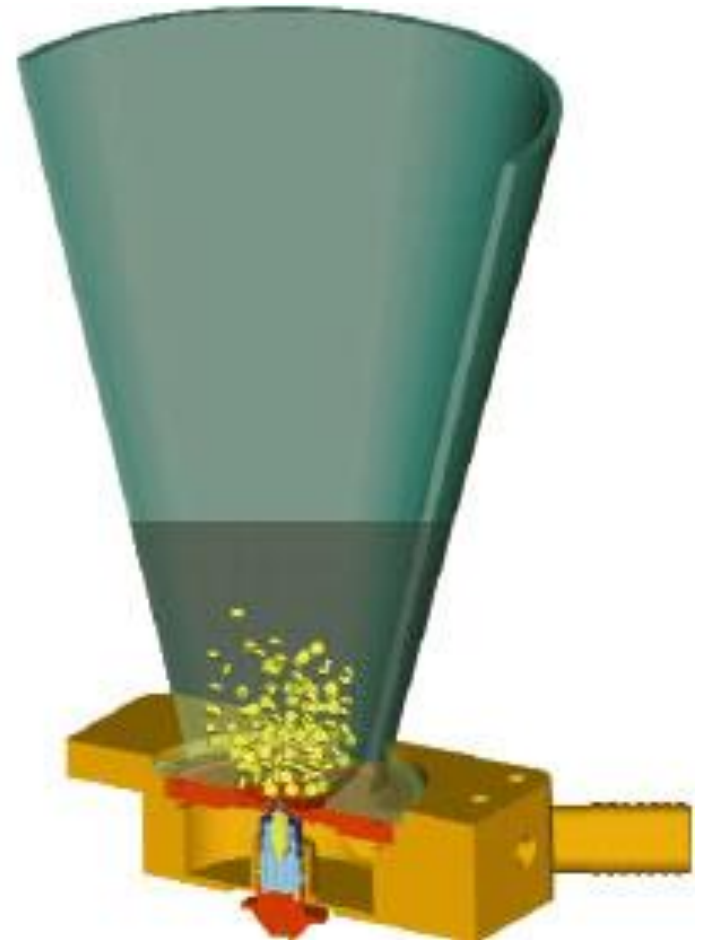
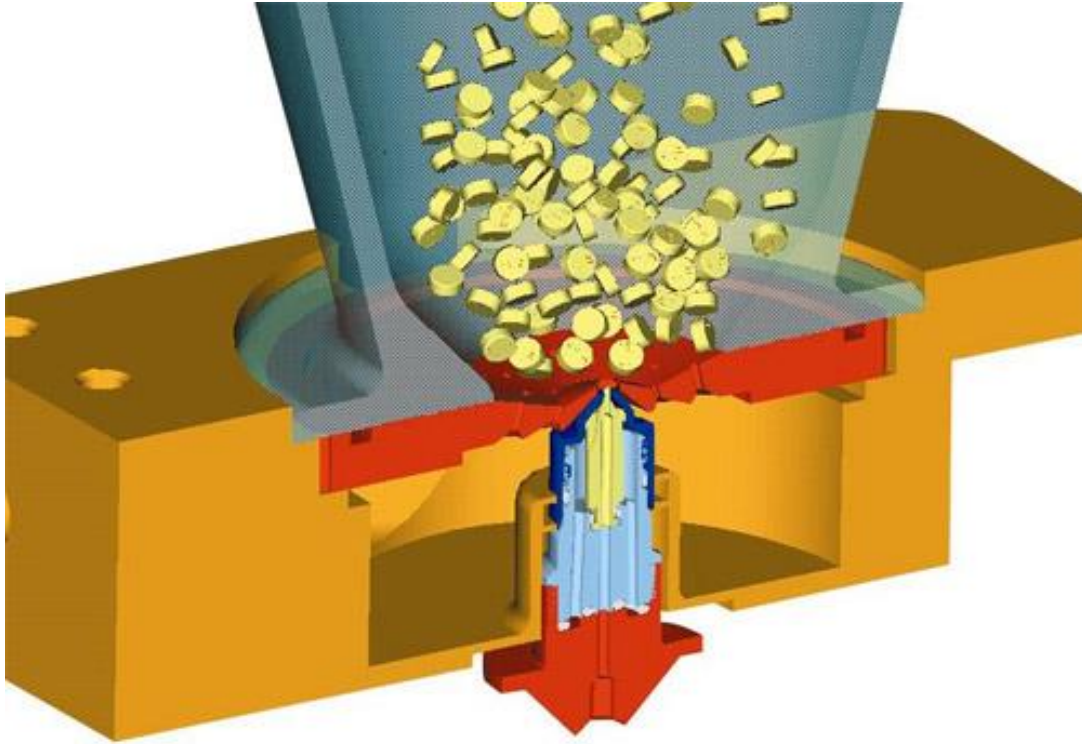


*Alsó porlasztás (Strea-1)
(Wurster elv)*

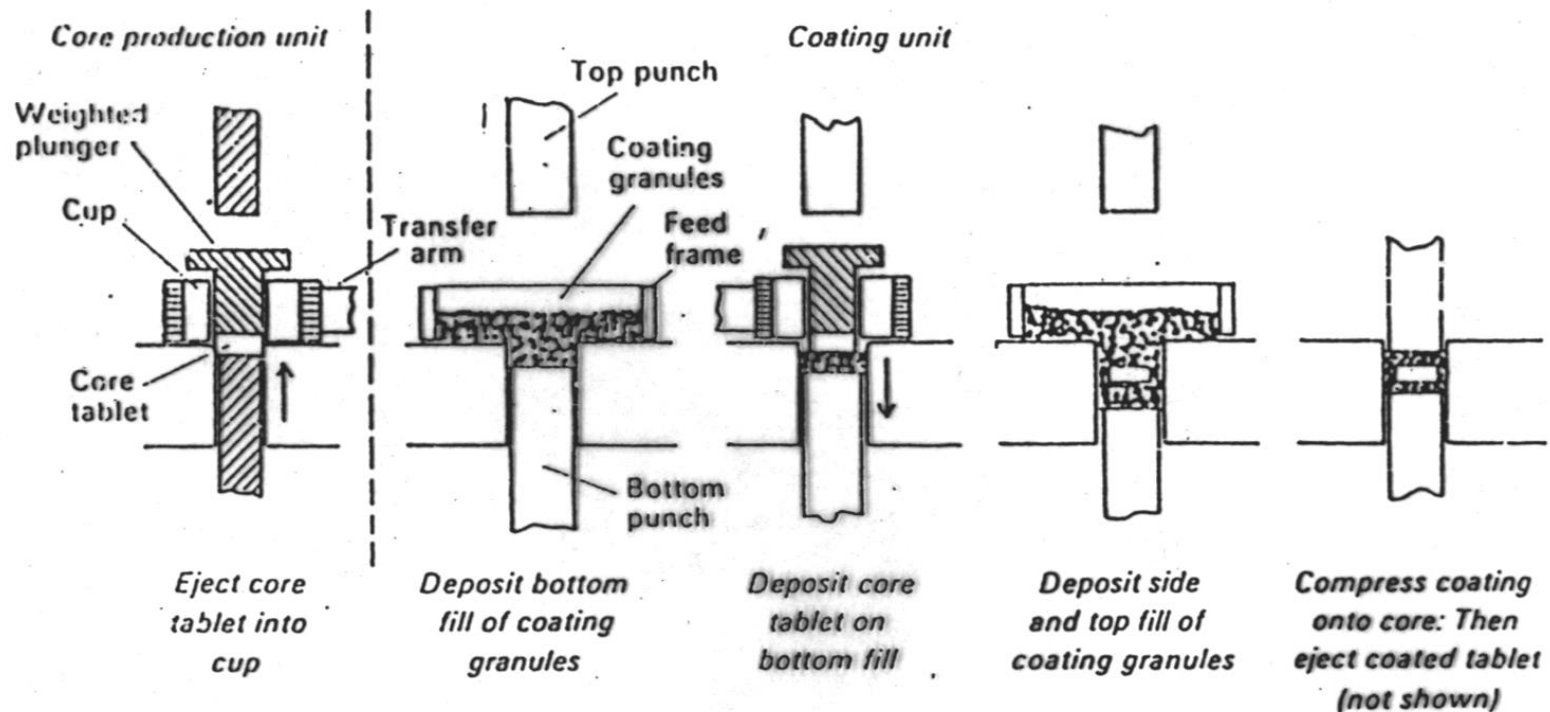
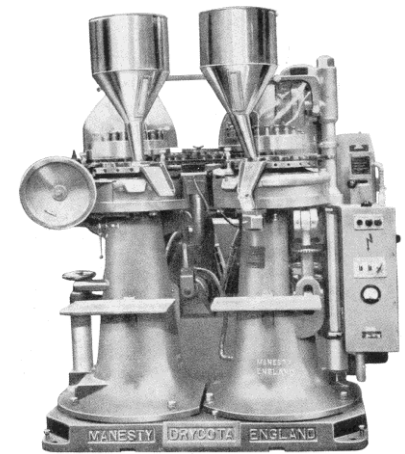
Fluidizációs bevonás Wurster kolonnában



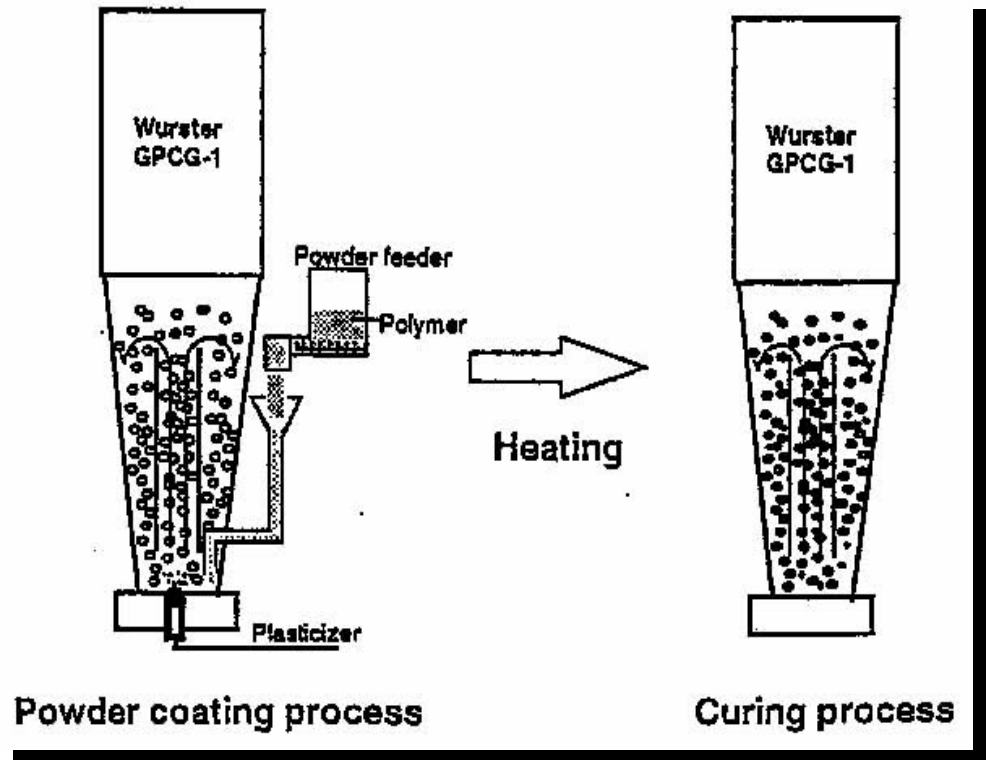
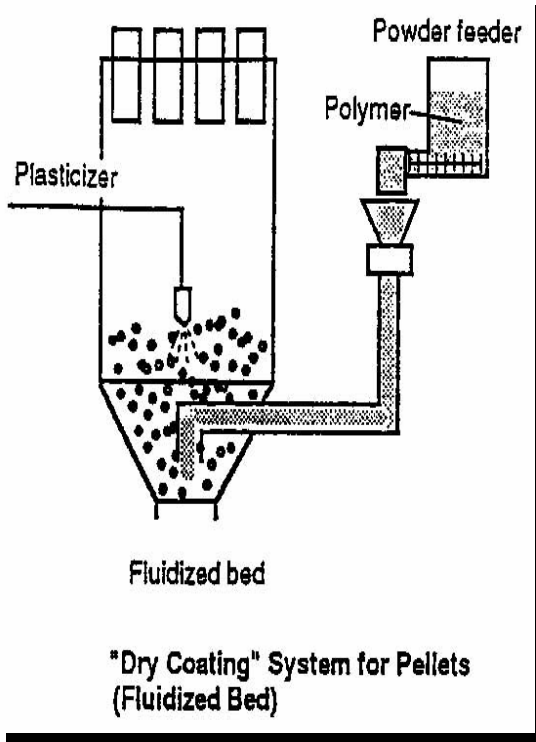
Supercell



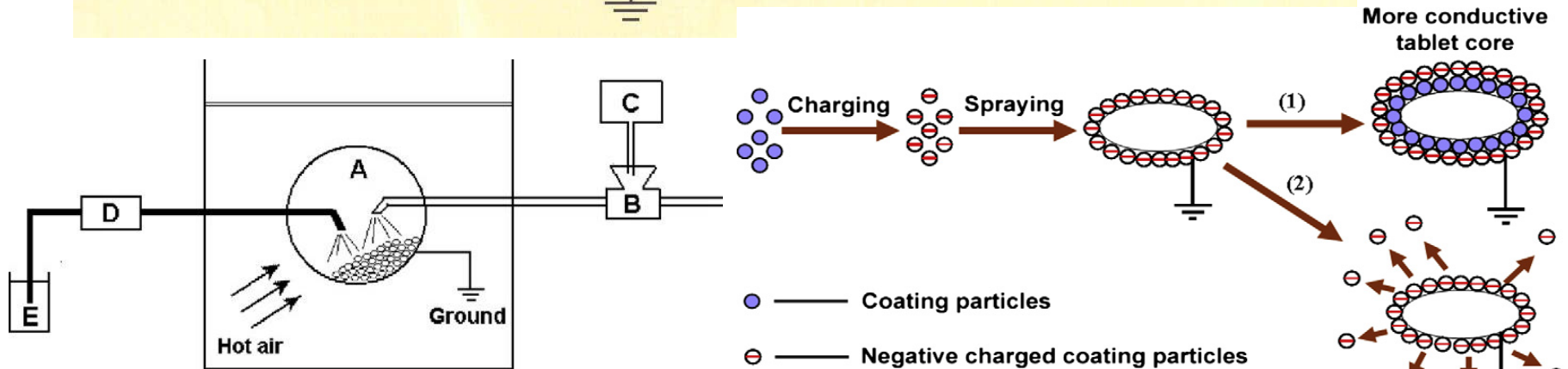
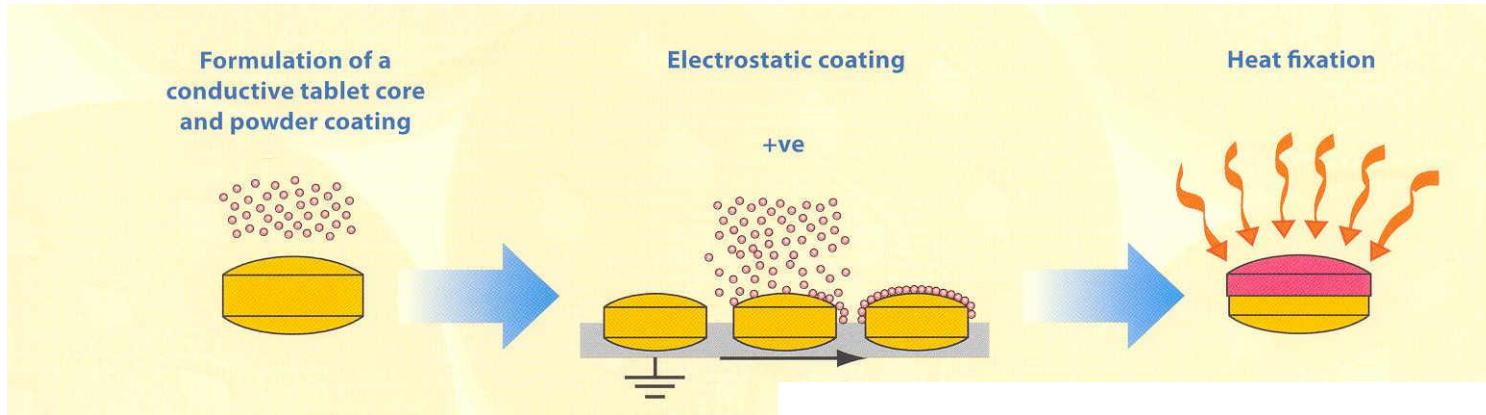
Préselt bevonat készítése



Száraz bevonás fluidizációs berendezésben (pellet)



Elektrosztatikus bevonás



(A) Coating pan, (B) electrostatic spray gun, (C) powder feeder, (D) liquid metering pump, and (E) liquid plasticizer

Mingxi Qiao et al: A novel electrostatic dry powder coating process for pharmaceutical dosage forms: Immediate release coatings for tablets, EJPB, 2010, 78,304-310

Vizsgálatok

Cél:

- 1. Megfelel-e a gyógyszeres terápia céljára (tömeg egységessége, hatóanyag-tartalom, hatóanyag egyenletes eloszlása)*
- 2. Alkalmas-e a meghatározott alkalmazási célra, megfelel-e a csomagolás, szállítás követelményeinek (méret, mechanikai szil.)*
- 3. Megfelelő-e a hatóanyag felszabadulása (biológiai használhatóság)*

Vizsgálatok (1)

1. Korpusz (drazsémag)

- makroszkópos vizsgálat, adagolási pontosság, geometria*
- összetétel vizsgálat (azonossági, tisztasági, tartalmi, hatóanyag tartalom tablettánkénti egységessége)*
- mechanikai szilárdság (törési szilárdság, kopási veszteség)*
- dezintegrációs idő*
- porozitás*
- hatóanyag-felszabadulás*

Vizsgálatok (2)

2. A bevonat színe és fénye

- *színárnyalat, színtónus, színmélység*
- *reflexióhajás*

3. Bevont készítmény

- *dezintegráció*
- *hatóanyag kioldódás*

Komplikációk, bevonási hibák

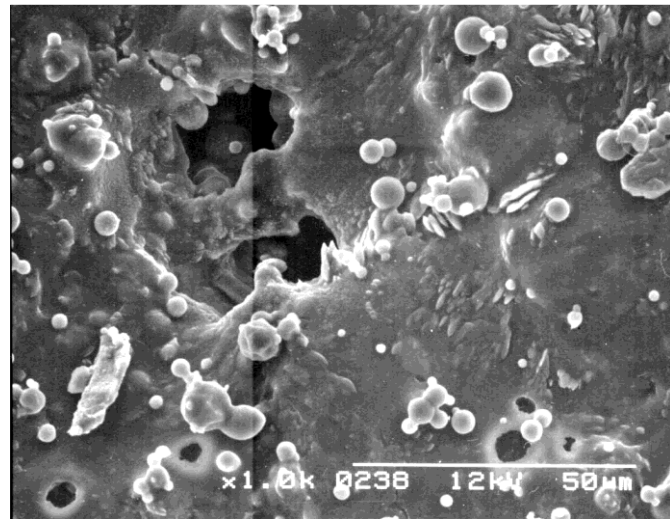
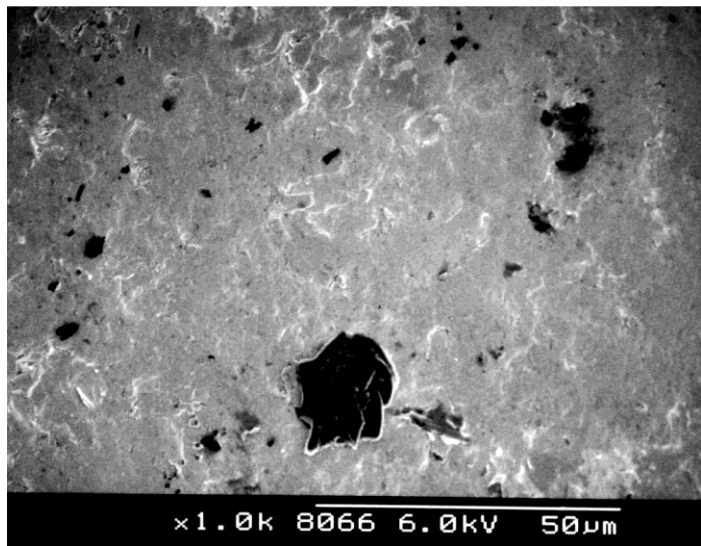
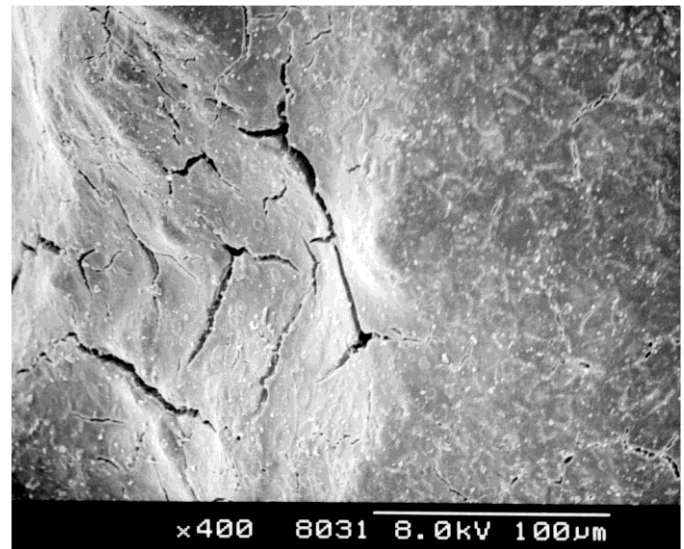
A cukros drasztírozásnál felmerülő komplikációk

- 1. A mag morzsálódása, töredezése**
- 2. A tabletták éle lemorzsolódik**
- 3. A draszték hozzáragadnak az üst falához**
- 4. A szirup nehezen szárítható, a bevonat nem elég szilárd**
- 5. A magok felpúposodása**
- 6. Lyukak a bevonatban**
- 7. Barázda (horony) a draszté peremén**
- 8. A draszték színe foltos**
- 9. A draszté szélein világos foltok (hold) láthatók**
- 10. Színeltolódás eltérő sarzsoknál**

Filmbevonási hibák

repedés

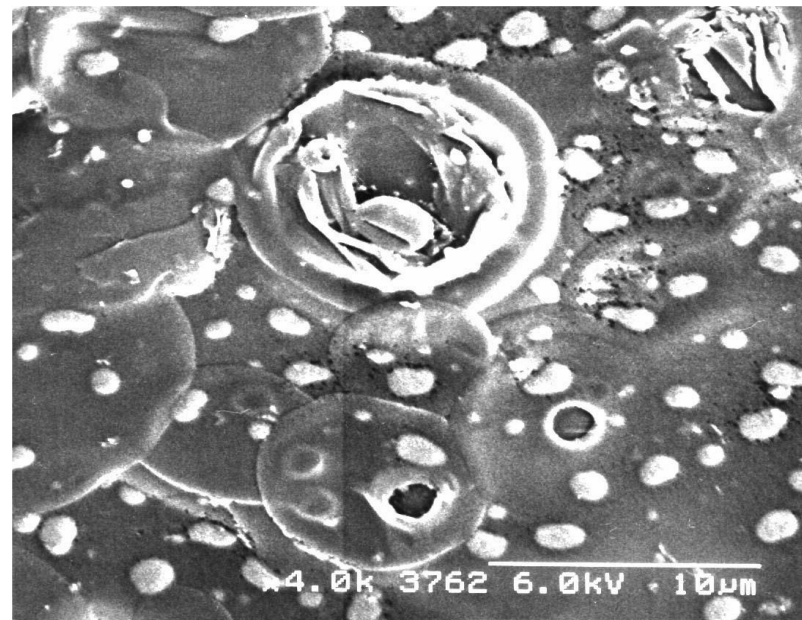
kráterképződés



hídképződés

Filmbevonási hibák

rétegződés

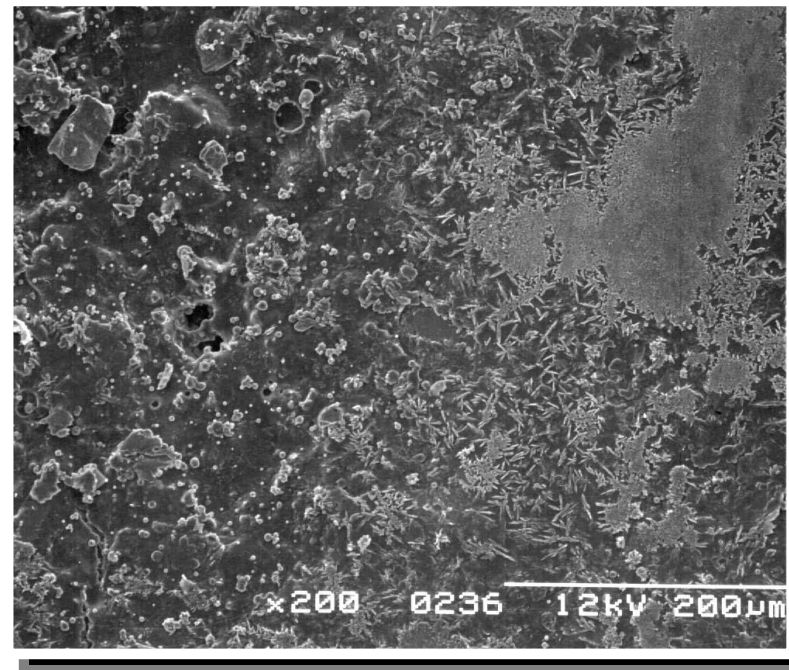
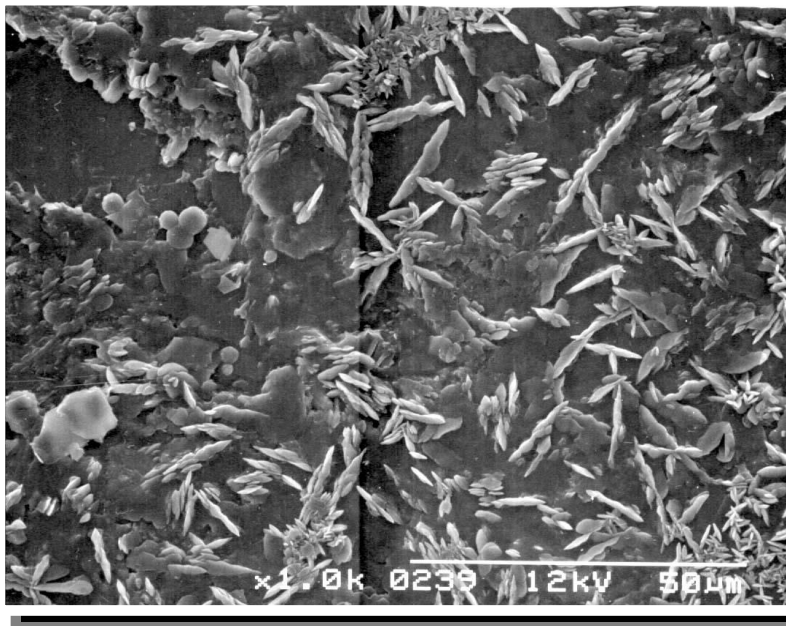


hólyagosodás

buborékképződés

Filmbevonási hibák

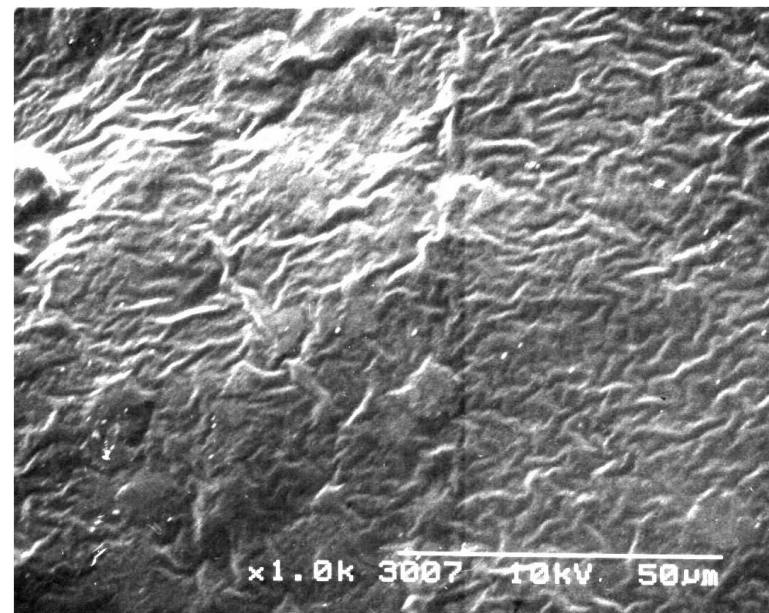
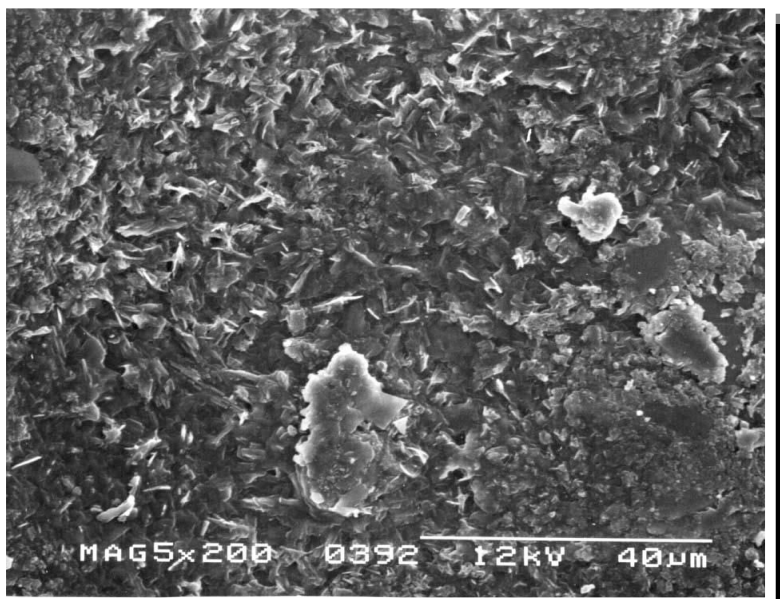
rekrisztallizáció



márványozottság

Filmbevonási hibák

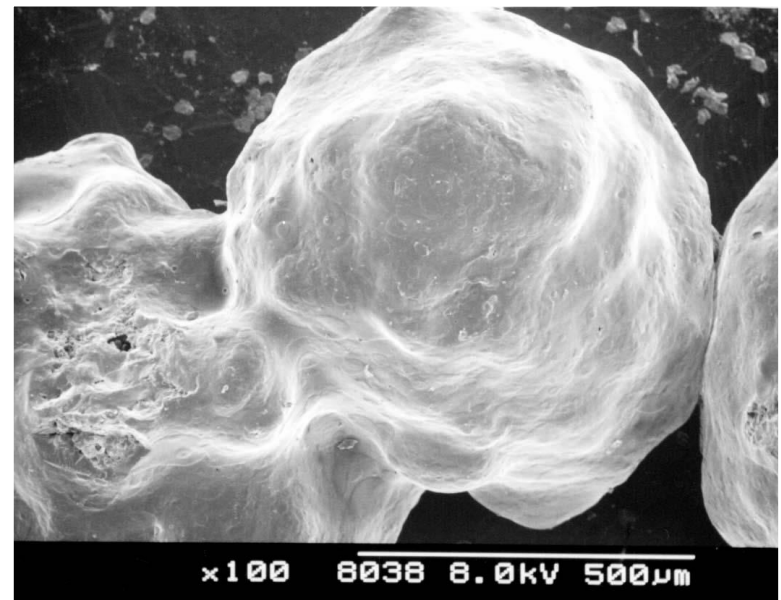
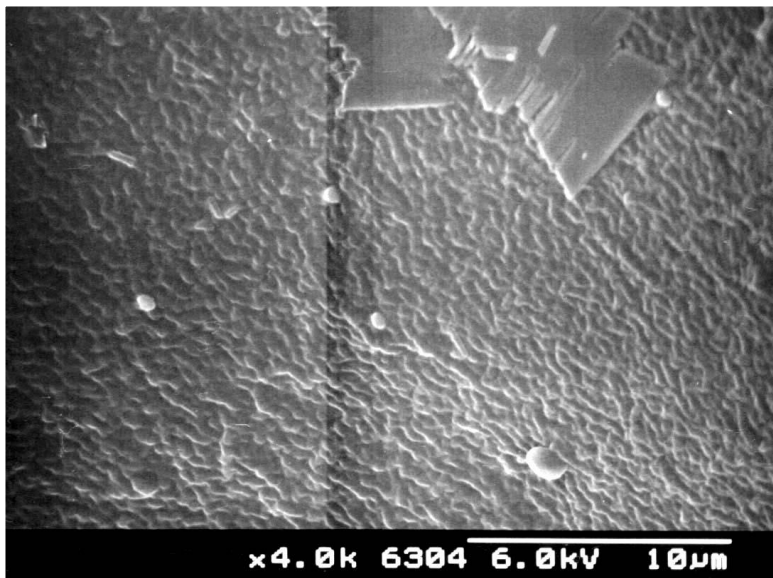
pikkelyesedés



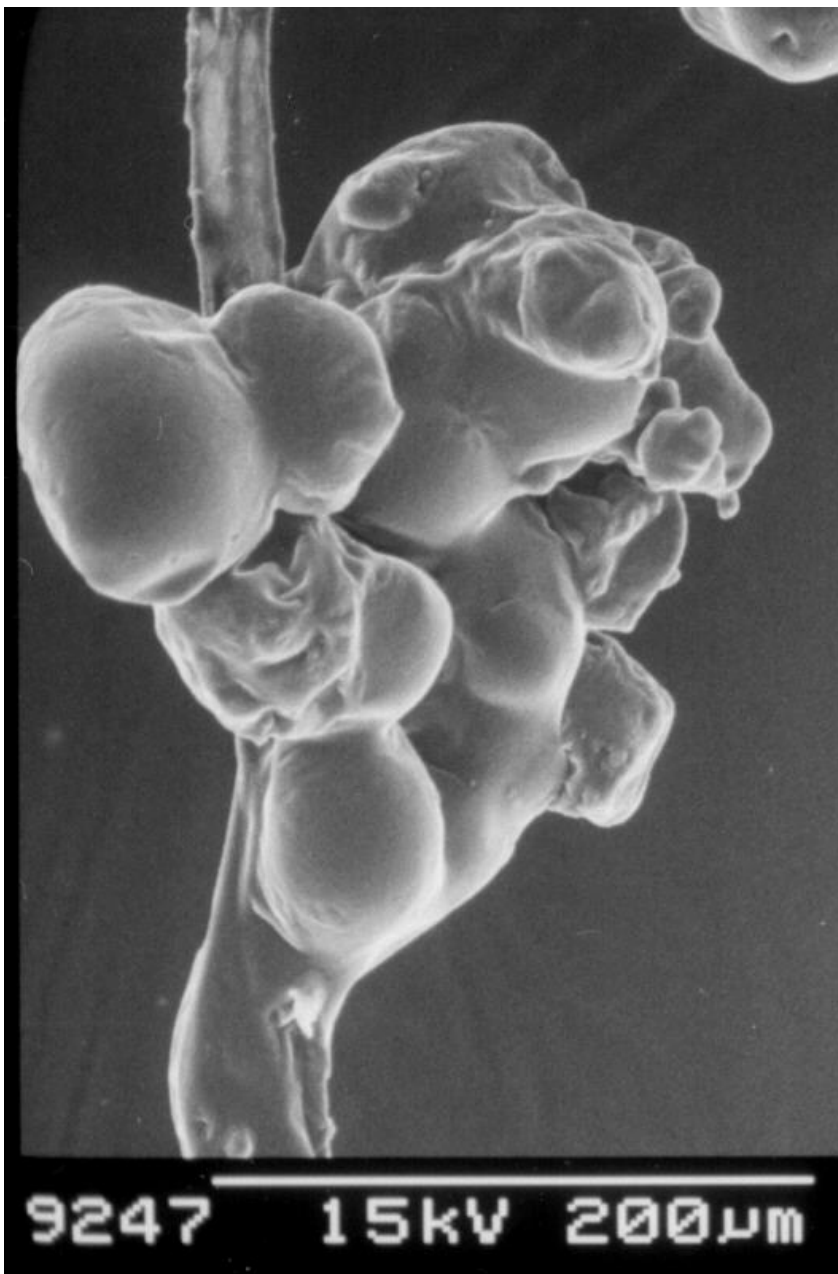
ráncosodás

Filmbevonási hibák

narancsbőr



ikresedés



~~*Mi ez?
Szőlőfürt?*~~

Rosszul kivitelezett bevonási művelet

Köszönöm a figyelmet!

