Technologia form stałych: granulaty i tabletki

Materiały do ćwiczeń z Technologii Postaci Leku II dla 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.

Omawiane zagadnienia:

1. Farmakopealna definicja granulatu jako postaci leku
2. Granulat jako produkt pośredni do tabletkowania
3. Rodzaje granulatów
4. Metody wytwarzania granulatów i technologie granulacji
5. Proces granulacji

Grupa A

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1A (s. 25) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: czerwień koszenilowa)

Sposób wykonania

<u>Granulacja:</u>

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: MCC/O/data/grupa.
7. Tacę z granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa A

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1A (s. 25) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: czerwień koszenilowa)

Sposób wykonania:

<u>Granulacja:</u>

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 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 granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa B

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1B (s. 26) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: błękit metylenowy)

Sposób wykonania:

<u>Granulacja:</u>

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 granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa B

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1B (s. 26) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: błękit metylenowy)

Sposób wykonania:

<u>Granulacja:</u>

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 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: A12/T/data/grupa.
7. Tacę z granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa C

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1C (s. 27) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: oranż metylowy)

Sposób wykonania:

<u>Granulacja:</u>

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 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: MIX/O/data/grupa.
7. Tacę z granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa C

Ćwiczenie 1. 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 tabletce powinna wynosić 50 mg. Zaprojektuj formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 1C (s. 27) (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)
- Lepiszcze z PVP 10% (barwnik: oranż metylowy)

Sposób wykonania:

<u>Granulacja:</u>

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 granulatem przenieś do suszarki powietrznej i pozostaw do wysuszenia: temperatura 40°C, czas 12 godzin.

Grupa A.

Ćwiczenie 2. Granulat musujący.

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 formulację granulatu z wykorzystaniem następujących substancji i informacji zawartych w Tabeli 3 (s. 29) (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 mieszankę z punktu 6 z mieszanką z punktu 3 w mieszalniku obrotowym ERWEKA (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2).

Grupa B.

Ćwiczenie 2. Granulat musujący.

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 (s. 29) (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 mieszankę z punktu 6 z mieszanką z punktu 3 w mieszalniku obrotowym ERWEKA (czas mieszania 3 minuty, pozycja 2)

Grupa C.

Ćwiczenie 2. Granulat musujący.

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 (s. 29) (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 tabletek

Cel ćwiczenia:

Celem ćwiczenia jest zapoznanie studentów z przemysłowymi metodami projektowania i wytwarzania tabletek jako postaci leku.

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

Ćwiczenie 3. Tabletkowanie

<u>Przygotowanie materiału do tabletkowania:</u>

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 obrotowego ERWEKA.
2. Odważ substancję poślizgową oraz pozostałą część substancji rozsadzającej obliczoną wcześniej z przepisu (Tabela 1A-1C, ss. 25-27), przesiej obydwie substancje przez sito i dodaj do wysuszonego granulatu. Odważone ilości odnotuj w Tabeli 5 (s. 31).
3. Wymieszaj w mieszalniku obrotowym (czas mieszania 2 minuty, obroty pozycja 2).

<u>Wyznaczenie optymalnego nacisku stempla:</u>

1. Z pomocą prowadzącego przeprowadź kilka prób tabletkowania przy różnej sile nacisku. Zmierz twardość otrzymanych tabletek i odnotuj ją w Tabeli 6 (s. 31)
2. Określ „optymalny” nacisk, tj. taki, który pozwala uzyskać tabletki o najwyższej twardości.

Technologia peletek

Cel ćwiczenia:

Celem ćwiczenia jest zapoznanie studentów z przemysłowymi metodami projektowania i wytwarzania peletek.

Omawiane zagadnienia:

1. Otrzymywanie peletek w skali laboratoryjnej.
2. Zastosowanie peletek w kapsułkach twardych.

Ćwiczenie 4. 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 (s. 32) (wypełnij brakujące informacje):

- API
- Celuloza mikrokrystaliczna typ 101 (substancja wypełniająca „1")
- DI-CAFOS A12 (substancja wypełniająca „2")
- Laktoza (substancja wypełniająca „3")
- Lepiszcze 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.
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 XII (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 [FP XII, str. 1084].

1. Analiza sitowa

W przypadku granulatów analiza sitowa definiuje nie tylko stopień rozdrobnienia granulatu, ale także jego ujednolicenie pod względem wielkości cząstek. Granulat o bardzo zróżnicowanym rozdrobnieniu może nastręczać 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 granulatu 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 granulatu.

2. Czas rozpadu granulatu w wodzie, w temperaturze pokojowej

Czas rozpadu w wodzie jest parametrem decydującym o możliwości uwolnienia i rozpuszczenia substancji leczniczej. FP XII wymaga takiego badania jedynie dla granulatu musującego. FP XII nie precyzuje jednak takich założeń dla granulatu jako postaci leku czy też dla granulatu jak produktu pośredniego w produkcji tabletek (choć badanie takie było opisane w FP VI). Wydaje się jednak zasadne prowadzenie badania rozpadu w wodzie dla granulatu jako produktu pośredniego, gdyż może ono stanowić czynnik prognostyczny dla czasu rozpadu produktu gotowego, jakim jest tabletka, a także dla dostępności farmaceutycznej API z tabletki.

Wykonanie badania:

1. Przygotuj kolbę stożkową z 50 ml wody oczyszczonej o temperaturze pokojowej (15-25^{o}C).
2. Odważ 1,0 g granulatu.
3. Umieść granulat w wodzie i, wykonując kolbą 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 XII). Badanie przeprowadza się w wodzie, w temperaturze pokojowej.

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 granulatowej), 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 zgniatania nie jest wystarczająca aby wytworzyć między nimi wystarczającą liczbę wiązań molekularnych. Ponadto, w myśl jednej z teorii tabletkowania, w procesie tworzenia tabletki konieczna jest obecność tzw. wody kapilarnej, która pozwala na zlepienie 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 sód lub węglik 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 granulat - 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 granulatem 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 zsypowe 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.
2. Otwórz ruchomą przegrodę, równocześnie (!) włączając stoper. Zmierz czas całkowitego zsypania się granulatu z lejka. Procedurę powtórz 3-krotnie dla tej samej porcji granulatu.
3. Badanie przeprowadź dla granulatu bez środka poślizgowego oraz ze środkiem poślizgowym.

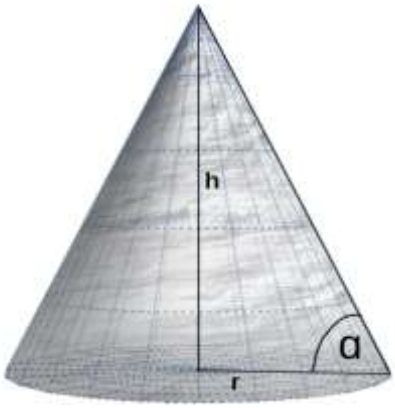
6. Kąt usypu granulatu

Postępowanie zalecane do badania kąta usypu (za FP XII):

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.
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*).



$$tg\ \alpha = h/r$$

$$\alpha = arctg(tg\ \alpha)$$

7. Gęstość nasypowa granulatu – metoda z wykorzystaniem wolumetru

FP XII 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 kilkukrotnie (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 tabletce.

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 zsypową 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 miarowego[1] umieszczonego pod komorą zsypową 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. 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 XII badanie gęstości nasypowej proszków po ubiciu może być wykonane 3 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 granulatem 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:

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

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

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

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

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

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

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 XII).

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

Badanie tabletek

1. Analiza cech wizualnych

Według FP XII 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 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 XI *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	± 10%
80 mg – 250 mg	± 7,5%
powyżej 250 mg	± 5%

5. Odporność tabletek na ścieranie

Zgodnie z FP XII, 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 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 XII 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).

Pomiar przeprowadza się w celu określenia fizycznej wytrzymałości tabletek. W określonych warunkach wyznacza się siłę potrzebną do zniszczenia tabletek przez pokruszenie. 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/m^2] lub [kG/mm^2],

F – siła potrzebna do zgniecenia tabletki w [N] lub [kG],

r – promień tabletki w [m] lub [mm],

h – grubość tabletki w [m] lub [mm].

Tabletki uznaje się za dostatecznie wytrzymałe na zgniecenie, jeżeli współczynnik twardości T jest większy od 9,8·10^5 N/m² (tj. > 0,1 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 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°C oraz urządzenia umożliwiającego podnoszenie i obniżanie koszyczka ze stałą szybkością 29 do 32 cykli na minutę na drodze 55 ±2 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 ±2°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 XII 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 XII tabletki spełniają wymagania, jeżeli najwyżej masa 1 części przekracza zakres od 85% do 115% średniej masy. Tabletki nie spełniają wymagania, 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.

SPORZĄDZENIE 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 (dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku")	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
		Masa otrzymanego 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 (dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku")	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
		Masa otrzymanego 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 (dodana w postaci 10% roztworu wodnego, tzw. „kleiku")	3		
6.	Substancja rozsadzająca	3		Uwzględnić w obliczeniach składu formulacji, ale nie dodawać na etapie granulacji!
7.	Substancja poślizgowa	1		
		Masa otrzymanego granulatu [g]:		
		Wydajność procesu [%]:		

SPORZĄDZENIE GRANULATU

Tabela 2. Standardowa Procedura Operacyjna 1. Raport z procesu granulacji.

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano:	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 otrzymanego granulatu [g]:		
		Wydajność procesu [%]:		

SPORZĄDZENIE GRANULATU MUSUJĄCEGO

Tabela 4. Standardowa Procedura Operacyjna 2. Raport z procesu granulacji. Granulat musujący.

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano:	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:	

SPORZĄDZENIE 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 otrzymanego 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 otrzymanego materiału [g]:		
		Wydajność procesu [%]:		

SPORZĄDZENIE PELETEK

Tabela 8. Standardowa Procedura Operacyjna 3. Raport z procesu sporządzenia peletek.

Nazwa serii:			
Data produkcji:			
L.p.	Zadanie	Wykonano:	Podpis:
1.	Odważenie wody		
2.	Odważenie glicerolu		
3.	Odważenie substancji wiążącej		
4.	Otrzymanie roztworu lepiszcza		
5.	Odważenie pierwszej porcji substancji wypełniającej 1		
6.	Przetarcie przez sito pierwszej porcji 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 drugiej porcji substancji wypełniającej 1		
16.	Przetarcie przez sito drugiej porcji 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:	

ANALIZA OTRZYMANEGO GRANULATU, seria:

1. Analiza sitowa (tylko granulat 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 granulat bez środka poślizgowego)

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

3. Czas rozpadu granulatu <u>musującego</u>

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

4. Zawartość wilgoci (tylko granulat 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 leja [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. Gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu – metoda z wykorzystaniem cylindra

Rodzaj granulatu:	Granulat bez środka poślizgowego	Granulat z dodatkiem środka poślizgowego
Masa próby (M) [g]:		
Objętość początkowa (V_0) [cm^3]:		
Obj. po 10 uderzeniach (V_{10}) [cm^3]:		
Obj. po 500 uderzeniach (V_{500}) [cm^3]:		
Obj. po 1250 uderzeniach (V_{1250}) [cm^3]:		
Gęstość nasypowa (M/V_0) [g/cm^3]:		
Gęstość po ubiciu (M/V_{1250}) [g/cm^3]:		
Współczynnik zagęszczalności:		
Współczynnik Hausnera:		
Zdolność granulatu do płynięcia:		

ANALIZA TABLETEK, seria:

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 XI:	% od-do:		=> Zakres wagowy od-do:	
Dopuszczalne odchylenie „podwójne” wg FP XI:	% od-do:		=> Zakres wagowy od-do:	
Po obliczeniu dopuszczalnych wagowych zakresów odchyleń sprawdź, czy mieszczą się w nich masy poszczególnych tabletek. Oznacz wyraźnie różnymi symbolami te masy jednostkowe, które nie 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 <u>połówek</u> (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 <u>wagowych</u> zakresów odchyleń sprawdź, czy mieszczą się w nich masy poszczególnych połówek. Oznacz wyraźnie <u>różnymi</u> symbolami te masy jednostkowe, które <u>nie</u> mieszczą się w zakresach I i II.					

OBSERWACJE: _____