



TABLETLER

Yardımcı maddeler/Eksipiyanlar

Tablet hazırlama yöntemleri - Kontroller

Tablet basım fiziği

Tabletlerin yaygın kullanımının nedenleri:

- + Hastanın tabletleri kullanması, saklaması, taşıması ve beraberinde bulundurması kolaydır.
- + Katı şekilde bulunmaları nedeniyle etkin maddenin fiziksel ve kimyasal stabilitesi uzun süre korunabilmektedir.
- + İçerik tektürlülüğü yüksektir.
- + Etkin maddenin tam olarak ve güvenilir bir şekilde salımı sağlanmaktadır.
- + Etkin maddelerin hoş gitmeyen tat ve kokuları maskelenebilmektedir.
- + Maliyetleri düşük olduğundan, bu ucuzluk alıcıya da yansımaktadır.

Dikkat edilmesi gereken noktalar:

- + Düşük çözünürlüğe sahip etkin maddeler için biyoyararlanım,
- + GI sisteme ve mukozaya irritasyon,
- + Yutma güçlüğü.



Tabletlerde kullanılan eksipiyanlar

- Dolgu maddeleri (fillers – diluents)
- Bağlayıcılar (binders)
- Dağıtıcılar (disintegrants)
- Minör komponentler
 - Lubrikantlar
 - Glidantlar
 - Yapışmayı önleyiciler (antiadherents)
- Diğer maddeler
 - Renk vericiler (coloring agents)
 - Koku ve tat vericiler (flavours)
 - Adsorbanlar (adsorbents)

Taşımaları gereken özellikler

- Fizyolojik olarak inert olmalıdır.
- Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak stabil olmalıdır.
- Etkin maddenin biyoyararlanımını etkilememelidir.
- Farmasötik standartlara uygun saflık ve formda ticari olarak mevcut olmalıdır.
- Resmi olarak mevcut tüm gereksinimlere uygun olmalıdır.



Dolgu maddeleri (fillers/diluents)

Çözünmeyen dolgu maddeleri	Çözünebilen dolgu maddeleri
Mikrokristal selüloz <i>Avicel[®] Emcocel[®] Vivapur[®]</i>	Laktoz <i>Pharmatose[®]; Spherolac[®]; Granulac[®]</i>
Toz edilmiş selüloz <i>Solca Floc[®]; Vitacel[®]</i>	Sukroz
Dibazik kalsiyum fosfat <i>Di-Tab[®]; Emcompress[®]</i>	Dekstroz
Tribazik kalsiyum fosfat <i>Tri-Tab[®]</i>	Mannitol <i>Parteck[®]M; Pearlitol[®]; Mannogem[®]</i>
Kalsiyum sülfat <i>Compactrol[®]</i>	Sorbitol <i>Sorbifin[®]; Neosorb[®]</i>
Kalsiyum karbonat	Nişasta!

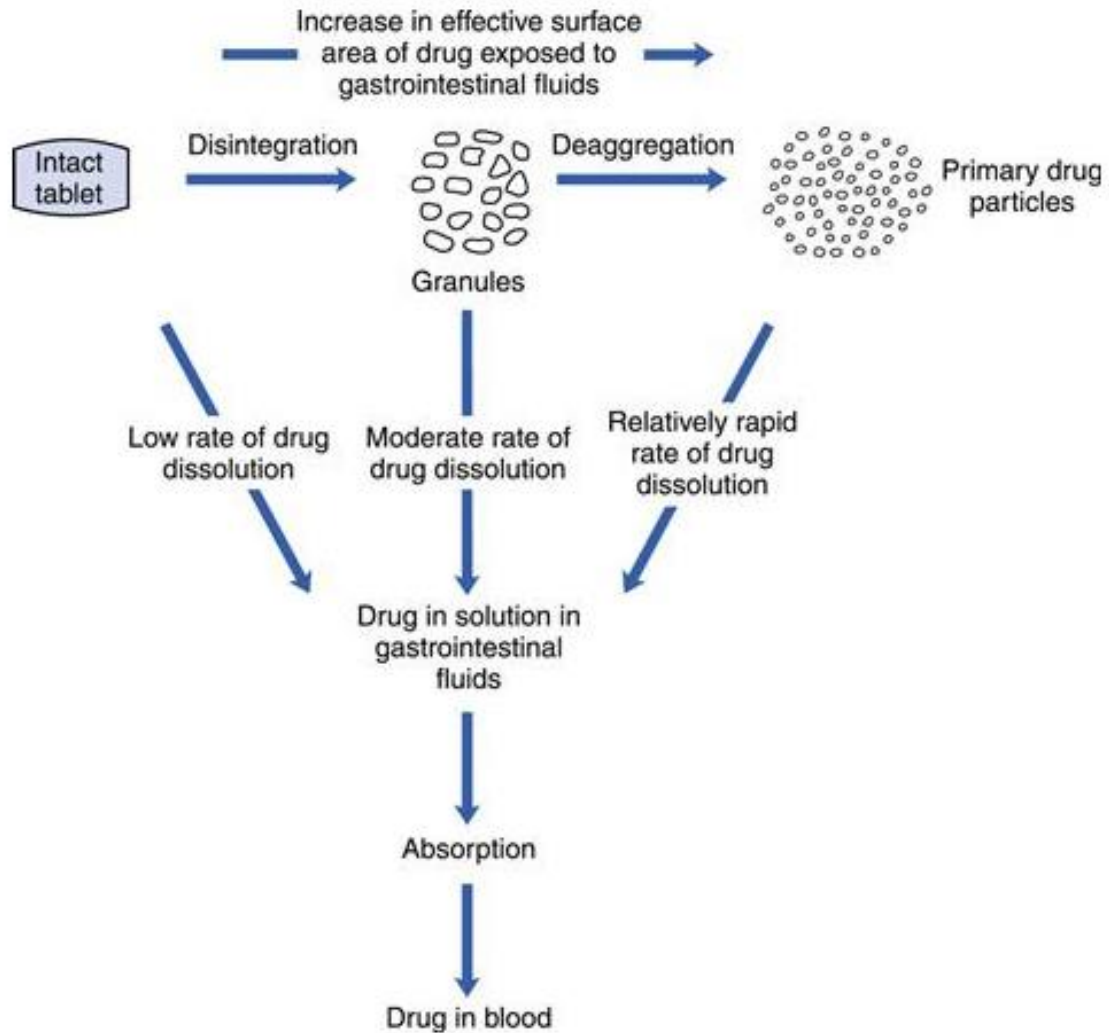
Bağlayıcılar (binders)

Binder	Method of incorporation	Percentage used in formula	Solvent	Percentage used in granulating system
Natural polymers				
Starch	Wet mixing	2-5	Water	5-25
Pregelatinized starch	Wet mixing	2-5	Water	10-15
	Dry mixing	5-10	Water	
Gelatin	Wet mixing	1-3	Water	5-10
Acacia	Wet mixing	3-5	Water	10-15
Alginic acid	Dry mixing	1-5	Water	
Sodium alginate	Wet mixing	1-3	Water	3-5
Synthetic polymers				
PVP	Wet mixing	0.5-5	Water or hydroalcoholic solution	5-10
	Dry mixing	5-10		
Methyl cellulose	Wet mixing	1-5	Water	2-15
	Dry mixing	5-10		
HPMC	Wet mixing	2-5	Water or hydroalcoholic solution	5-10
	Dry mixing	5-10		
Na-CMC	Wet mixing	1-5	Water	5-15
	Dry mixing	5-10		
Ethyl cellulose	Wet mixing	1-5	Ethanol	2-10
	Dry mixing	5-10		
Sugars				
Glucose	Wet mixing	2-25	Water	25-50
Sucrose	Wet mixing	2-25	Water	50-67
Sorbitol	Wet mixing	2-10	Water	2-25

MW

PEG
6000

Dağıtıcılar (disintegrants)



Dağıtıcı	Granülasyon içinde konsantrasyonu (% a/a)	Dağıtma mekanizması
Nişasta	5-20	Kapiler etki ve deformasyon
Prejelatinize nişasta	5-10	Şişme etkisi
Avicel PH 101 ve PH102 (YG↓)	5-20	Kapiler etki
Solka floc	5-15	Kapiler etki
Kaolin (eksternal))	5-15	Şişme etkisi
Bentonit (eksternal)	5-15	Şişme etkisi
Aljinik asit	5-10	Şişme etkisi
Veegum (YG↓)	5-15	Şişme etkisi

Süperdisintegranlar

Süperdisintegran	Örnekler	Etki	Yorumlar
Çapraz bağlı selüloz	Crosscarmellose® Ac-Di-Sol® Nymce ZSX® Primellose® Solutab® Vivasol®	-<10 san'de 4-8 kat şişer. -Şişme ve kapiler etki.	-Doğrudan basım veya yaş granülasyon
Çapraz bağlı PVP	Crosspovidone Crosspovidon M® Kollidon® Polyplasdone®	-Çok az şişer ve basımdan sonra orijinal çapına döner. -Kapiler etki.	-Suda çözünmez ve süngerimsi yapıdadır ve poröz tablet oluşturur.
Çapraz bağlı nişasta Sodyum nişasta glikolat	Explotab® Primogel®	-<30 san'de 7-12 kat şişer.	-Yüksek düzeyde sürekli salım matrisi olarak yardımcıdır.

Süperdisintegran	Örnekler	Etki	Yorumlar
Çapraz bağlı aljinik asit	Alginic acid NF Satialgine®	-Sulu ortamda hızlı şişme veya kapiler etki.	-Hem yaş hem kuru granülasyonda disintegrasyonu hızlandırır.
Natural super disintegrant	Soya polisakkaritleri Emcosoy®	-Kapiler etki olabilir.	-Nişasta veya şeker içermez. Besin desteği ürünlerde kullanılır.
İyon deęiřtirici reçine	Amberlite® (IPR 88)	-Şişme.	-Doğrudan basım veya yaş granülasyon.

Lubrikantlar

Fonksiyonları:

- Tabletlerin zımba yüzeylerine yapışmalarını önler.
- Tabletlerin matris boşluğu / mühreden atılma kolaylığını sağlar.
- Zımbalar ve matris / mühre arasındaki sürtünmeyi önler, dolayısıyla aşınmayı önler.
- Zımba basıncının tablete eşit olarak dağılımını sağlar.

Etkinlikleri:

- Yüzey alanına,
- Formüle ilave edilme şekli ve sırasına,
- Karıştırma süresine bağlıdır.



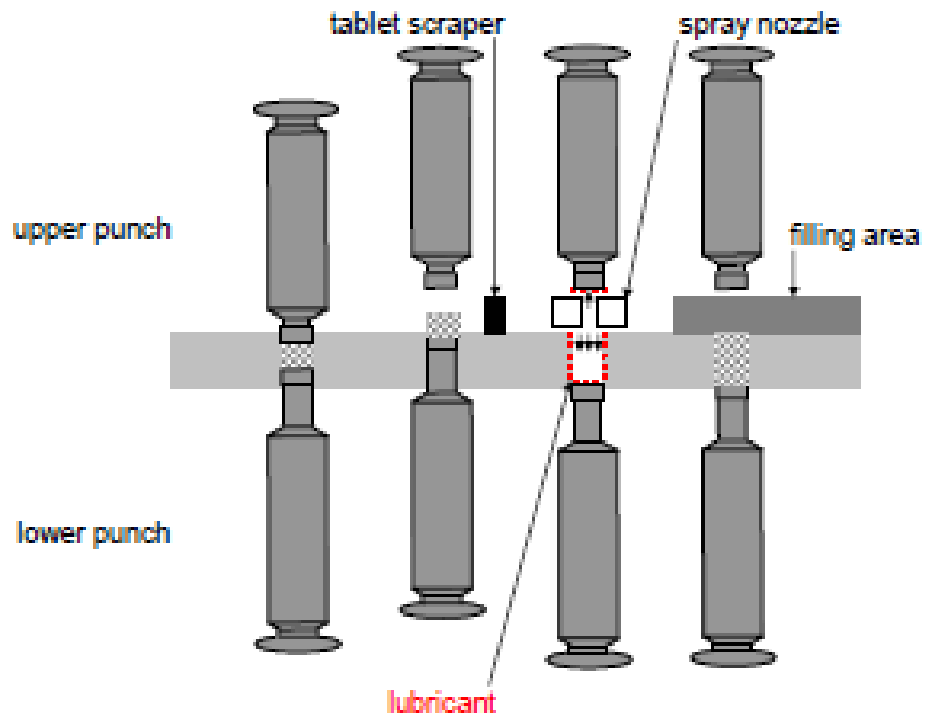
Uzun süreli karıştırma:

1. Partiküllerin yüzeyinde monomoleküler bir film tabakasından ziyade kalın bir tabaka oluştuğundan tablet sertliği azalır.
2. Friabilite yükselir.
3. Tabletten zımba ve matristen atılma zorluğu oluşabilir.
4. Tabletlerin hidrofobisitesi artar.
5. Fiziksel ve kimyasal stabilite sorunları meydana gelebilir.

Suda çözünmeyen lubrikantlar	% a/a
Metalik stearatlar (Mg-, Al-, Ca-, Na-, Zn-)	0.25 - 1
Stearik asit	
Hidrojene bitkisel yağlar (Sterotex [®] , Lubritab [®] , Cutina [®] HR)	0.5-2
Yağ asidi esterleri	
Na-stearil fumarat (Pruv [®])	1-3
Gliseril behenat (Compritol [®] 888)	1.5-3
Gliseril palmito stearat (Precirol [®] ATO)	0.5
Sükroz mono-palmitat ve -laurat	12
PTFE (Fluon L 169)	0.5
Talk	0.5-5

Suda çözünebilen lubrikantlar	% a/a
Sodyum lauril sülfat	1-5
Magnezyum lauril sülfat	1-2
Polimerler PEG 4000 ve 6000 (Carbowax) POE-POP kopolimeri (Lutrol F68)	1-5
Sodyum benzoat	5
Adipik ve fumarik asit	
DL-Lösin	1-5

Eksternal lubrikasyon



Glidantlar

Etki mekanizmaları:

- Granüle yüzeyindeki elektrostatik yük dağılımını kontrol ederler.
- Granüleler / partiküller arasında yer alarak statik kuvvetlerin etkinliklerini azaltırlar.
- Partiküller / granülelerin yüzeylerine yapışarak yüzeylerine yapışarak yüzeysel kabalıklarını ve aralarındaki sürtünmeyi azaltırlar.
- Partiküller / granülelerin yüzeylerinde oluşabilecek gaz / hava adsorpsiyonuna, kendileri adsorbe etmek suretiyle, mani olurlar.

Tipi	% a/a
Nişasta*	2 – 5
Talk*	0.3 – 10
Metalik stearatlar	0.2 – 3
Dibazik kalsiyum fosfat	1-3
Magnezyum karbonat	0.5-2
Magnezyum oksit	0.5-2.5
Kalsiyum silikat	0.5-1
Silika arojeller (SiO ₂)*	0.1-0.5
Cab-O-Sil, Aerosil	

TABLET HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

1. Granülasyon yöntemi

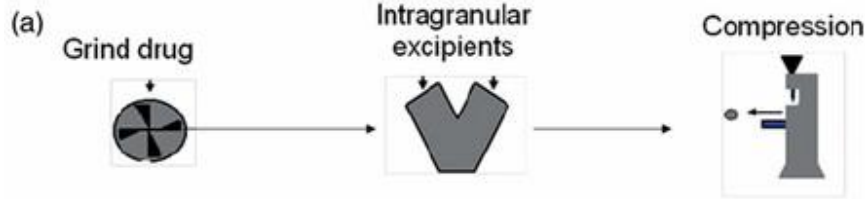
a. Yaş granülasyon

b. Kuru granülasyon

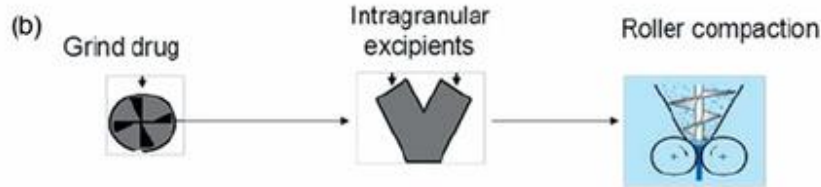
i. Briket tabletlerden granüle hazırlanması

ii. Dönen silindirler arasında sıkıştırarak granüle hazırlanması

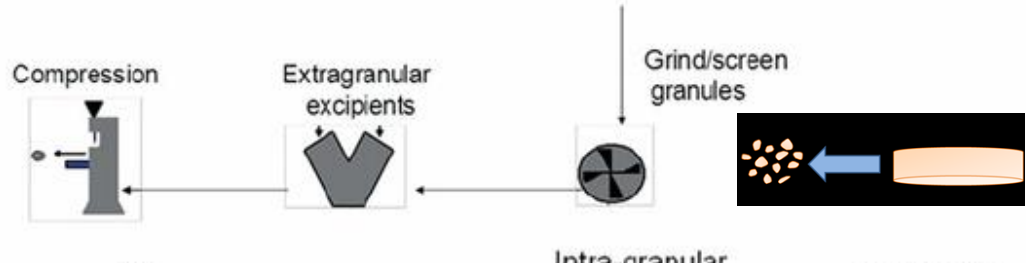
2. Doğrudan tablet basımı



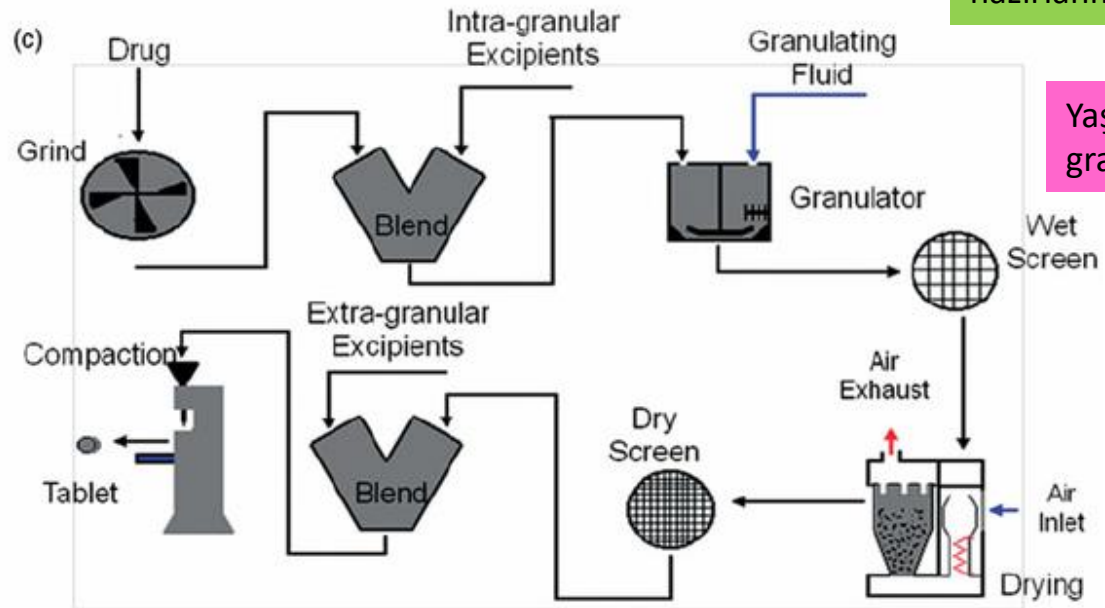
Doğrudan tablet basımı



b-1. Dönen silindirler arasında sıkıştırarak granüle hazırlanması



b-2. Briket tabletlerden granüle hazırlanması

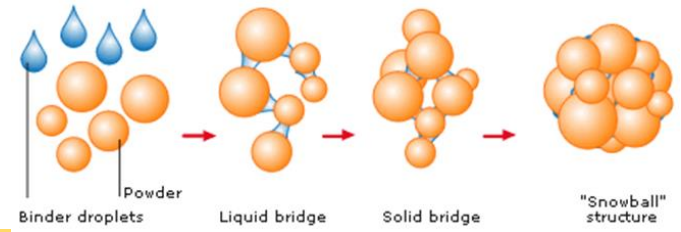


Yaş granülasyon

Granülasyon (yaş/kuru) yönteminin yararları:

- ✚ Toz akışında düzelme
- ✚ Küme dansitesinde artış
- ✚ Tektür bir çap dağılımı ve şekli
- ✚ Zimba yüzeylerine yapışmada azalma
- ✚ Kapak atma eğiliminde azalma
- ✚ İşlemci emniyetinde artış
- ✚ Segregasyon oluşumunun önlenmesi

Yaş granülasyon yönteminin avantajları şunlardır:



1. Tozların kohezifliği ve basılabilirliği, her bir toz partikülünü kaplayan bağlayıcı çözelti ilave edilmesi nedeniyle düzeltilmektedir.
2. Yüksek dozda, zayıf akış ve zayıf basılabilirlik özelliği olan etkin maddeler, bu yöntemle basım için uygun akış ve koheziona sahip granüleler haline getirilmektedir.
3. YG'da kullanılan bağlayıcı miktarı, DT'de kullanılan kuru bağlayıcı miktarından daha azdır.
4. Çözünür olan düşük dozdaki etkin maddeler ve renk katkıları bağlayıcı çözelti içersine katılabilir. Böylece iyi bir dağılım ve içerik tektürlülüğü sağlanır.
5. Çeşitli tozlar bu işlemde biraraya getirilerek tabletleme işlemine faydalı olacak şekilde bireysel özellikleri değiştirilebilmektedir.
6. Hacimli ve tozlaşma özelliğindeki tozlar, çapraz kontaminasyon oluşturmaksızın kolayca işlenebilmektedir.
7. YG, tabletleme işlemi esnasında bileşenlerin segregasyonunu önlemektedir.
8. Çözücü ve bağlayıcı seçimine bağlı olarak çözünmeyen bir etkin maddenin çözünme hızı artırılabilen veya kontrollü etkin madde salımı sağlanabilmektedir.

YG işleminin sınırlamaları / dezavantajları da vardır:

- 1- Çok sayıda işlem basamağı nedeniyle sıcaklık ve nemin kontrol edildiği bir alan gereksinim vardır.
- 2- Çok sayıda ekipman gerektirir.
- 3- Özellikle ıslatma ve kurutma adımları nedeniyle zaman alıcıdır.
- 4- Bir işlemden diğer işleme geçişte materyalin taşınması sırasında kayıp olasılığı vardır.
- 5- DT'ye göre daha yüksek çapraz kontaminasyon olasılığı vardır.
- 6- Bazen granülenin iç tarafından etkin maddenin çözünmesi yavaşlayabilmektedir.

Kuru granülasyon

Şu durumlarda tercih edilmektedir:

- 1- Etkin maddenin dozu çok yüksek olduğunda,
- 2- Etkin maddenin basılabilirliği uygun olmadığında,
- 3- Neme ve/veya sıcaklığa duyarlı etkin maddeler olması durumunda,
- 4- Toz partiküllerinin bağlayıcı madde ile biraraya getirilemediği durumlarda,
- 5- YG'un kurutulması sırasında etkin maddenin migrasyonu ve homojen dağıtılamaması durumunda,
- 6- Bir bağlayıcı kullanılmadığından disintegrasyon ve çözünmenin iyileştirilmesi için.

Farmasötik birim işlem	Proses parametresi	Potansiyel kalite özellikleri
Silindirler arasında sıkıştırma ile granülasyon (roller compaction)	Silindir dönü hızı Silindirlerarası boşluk Silindir basıncı Burgu hızı Silindir tipi	Görünüm Şerit/partikül büyüklüğü ve şekli Şerit dansitesi, direnci ve kalınlığı Katı form



ROLLER
COMPACTOR

Doğrudan / direkt basım yöntemi

İşlemin avantajları şunlardır:

1. Birinci ve açık avantajı ekonomik olmasıdır.
2. YG ile tabletlemede gerekli nemlendirme ve ısı ile KG için gerekli yüksek basınç uygulaması bulunmamaktadır.
3. YG ile tabletlemede uygulanan nem ve ısı etkin maddelerin stabilitesi için uygun olmayabilmektedir.
4. YG'da granülasyon işlemi parametreleri granüle özelliklerini etkilemekte; kurutma işlemi çözünür etkin maddelerin migrasyonuna neden olabilmektedir.
5. Granülasyon yöntemi ile tabletlerin hazırlanmasında birim işlemlerin çok olması tablet özelliklerinin seriden seriye değişim olasılığını artırabilmektedir.
6. Tabletlerin disintegrasyonu / dağılması ve etkin maddenin çözünme hızında olumsuz etkisi yoktur.
7. Doğrudan basımda dağıtıcıların etkisi optimumdur.

DT işleminin sınırlamaları ve değerlendirilmesi gereken noktalar:

1. Mikronize etkin maddelerin bu yöntemle hazırlanması uygun değildir.
2. DT işleminde hem dolgu maddesi, hem de bağlayıcı olarak iki fonksiyona birarada sahip olan akış özellikleri ve basılabilirliği uygun doğrudan tabletleme ajanlarına (DTA) gereksinim vardır.
3. DTA'ların dilüsyon potansiyelleri önemlidir.
4. Diğer bir sınırlama içerik tektürlülüğüdür.
5. Renk maddelerinin homojen dağılmaması söz konusu olabilir.
6. Lubrikasyon DT'de daha önemlidir.

İdeal bir DTA'nın taşıması gereken özellikler:

- ✚ İyi akabilirlik
- ✚ Basılabilirlik
- ✚ İyi bir basınç-sertlik profiline sahip olması
- ✚ Yüksek dilüsyon potansiyeli
- ✚ Uniform olarak renklendirilebilme
- ✚ Etkin maddenin BA'na girişim yapmaması
- ✚ Etkin maddelerinkine özdeş partikül çap aralığı
- ✚ Küme dansitesi
- ✚ Nem içeriği
- ✚ Akabilirliği ve basılabilirliğini kaybetmeksizin yeniden çalışılabilirliği
- ✚ Fizyolojik inertlik
- ✚ Geçimlilik
- ✚ Stabilite
- ✚ Renksiz ve kokusuz olması

Daha iyi tabletleme özellikleri sağlamak için kullanılan birlikte işlenmiş (Co-Processed) Eksipiyanların Listesi

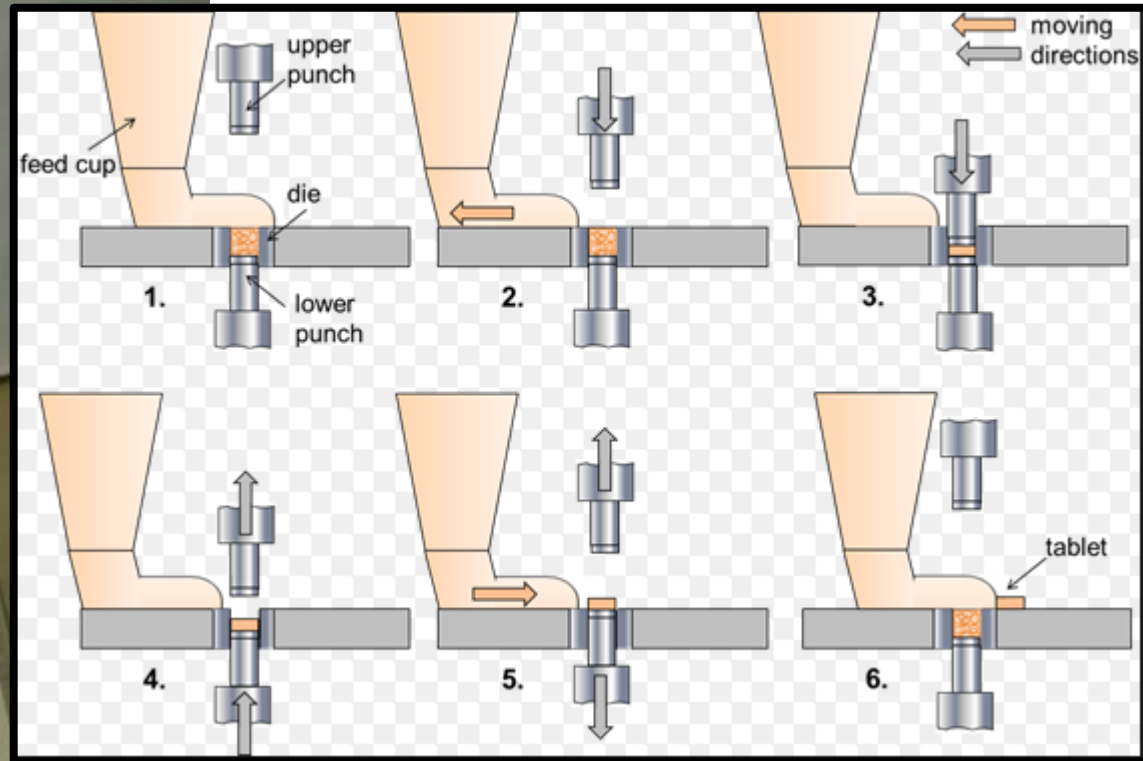
Ticari adı/İmalatçı	Hazırlama yöntemi	İçerik	Yorumlar
Fast Flo lactose® <i>Foremost Whey Products</i>	Püskürterek kurutma	Kristal α -laktoz monohidrat ve amorf laktoz	Püskürtelerek kurutulmuş laktozdan çok daha fazla basılabilirliğe sahiptir.
Microcellac® Cellactose® <i>Meggle</i>	Püskürterek kurutma	Laktoz monohidrat 75% ve MCC 25%	Zayıf akış özelliğine sahip yüksek dozlu etkin maddelerin küçük tabletler halinde basılabilmesini sağlar.
Ludipress® <i>BasfAG</i>	Püskürterek kurutma	α -laktoz monohidrat % 93.4, PVP % 3.2, crospovidone % 3.4	İyi basım ve bağlayıcı özellik, iyi akışkanlık, düşük derecede higroskopisite, basım hızından bağımsız sertlik.

Tablet basımı

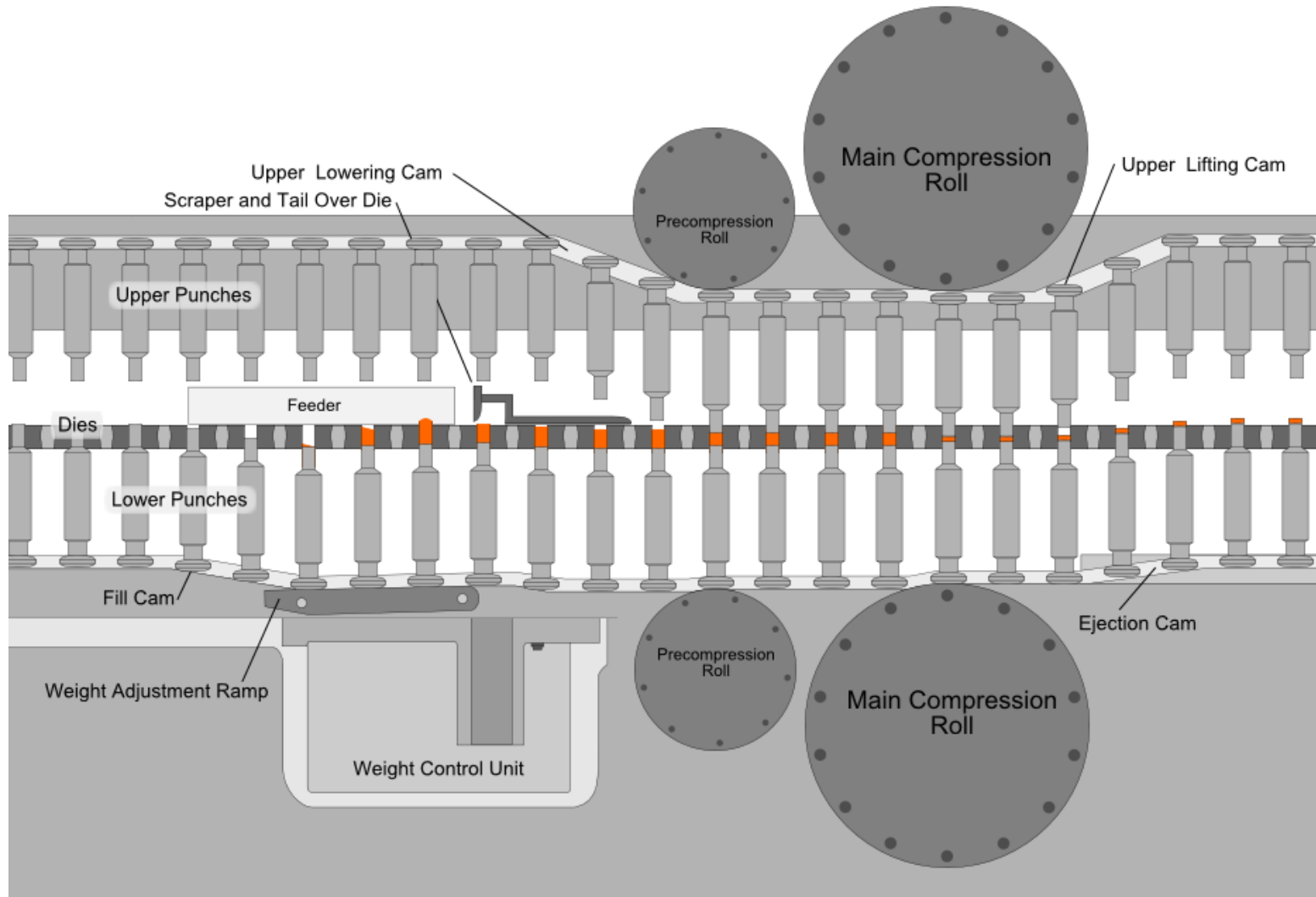


Bakımları?

Eksantrik tablet makinası



Rotatif tablet makinası



The tail over die is an essential feature of the high-speed tablet press. The function of the tail over die is to keep the filled die covered until the last moment before the upper punch enters the die.