

W zależności od celu zastosowania oraz stanu miejsca aplikacji, którym jest na przykład nienaruszona lub uszkodzona skóra bądź głębsze rany, skład pudru jest bardzo różny. W przypadku zastosowania na nienaruszoną skórę lub w celach kosmetycznych można wykorzystać szeroki wachlarz nieorganicznych i organicznych trwałych materiałów pomocniczych, o ile mają one wystarczająco rozdrobione cząstki, są całkowicie nietoksyczne i przede wszystkim nie podrażniają skóry. Najczęściej stosowane są talk, węglan wapnia i węglan magnezu, krzemionka, tlenek magnezowy, mydła, sproszkowana celuloza, czyste i zmodyfikowane skrobie, cukier mleczny oraz określone sproszkowane polimery (rozdz. 6).

Pudrom, które stosuje się na otwarte rany, stawiane są wyższe wymagania. Muszą być one produkowane z zawierających niewielkie ilości bakterii lub antyseptycznych i możliwie jak najlepiej wchłanianych substancji pomocniczych. Przystawalne pudry są produkowane na bazie zmodyfikowanych w określony sposób skrobi. Skrobia o odpowiedniej jakości jest otrzymywana przez sieciowanie lub w wyniku reakcji fosforowania, ponieważ po wprowadzeniu tych modyfikacji skrobia traci zdolność do tworzenia kleiku w środowisku wodnym lub pod wpływem ciepła. Można je – co jest ważne w przypadku pudrów przyswajalnych – sterylizować i są one wchłaniające (skrobie, rozdz. 6). Pudry do stosowania chirurgicznego, na rany, muszą być sterylne.

3. Granulaty

Granulaty są grubsze i bardziej ziarniste niż substancje sproszkowane. Określenie granulatu pochodzi od łacińskiego słowa *granula* oznaczającego ziarno. Granulaty farmaceutyczne są produkowane z reguły poprzez wspólne leżakowanie lub agregowanie drobnych cząstek substancji sproszkowanej. W zależności od techniki produkcji cząsteczki granulatu mogą mieć różne kształty. Cząstki granulatu w postaci kuleczek są określane mianem **peletek**. Nazwa ta pochodzi od angielskiego słowa *pellet* określającego kuleczkę lub ziarno sru. Granulaty, podobnie jak substancje sproszkowane, mają niewielkie znaczenie jako samodzielna forma leków. Znajdują zastosowanie przede wszystkim jako półprodukty przejściowe do produkcji tabletek lub do napełniania kapsulek. Granulaty farmaceutyczne są produkowane według następujących etapów lub operacji jednostkowych:

- mieszanie,
- agregowanie bądź formowanie zmieszanych cząstek proszku po uprzednim ich zwilżeniu pod ciśnieniem lub w wyniku dostarczenia ciepła,
- wysuszenie wilgotnego granulatu,
- klasyfikowanie poprzez przesiewanie; żądana średnia wielkość cząstek zależy od wymagań i zastosowania lub dalszej obróbki granulatu, np. powlekania, albo od wielkości tabletek.

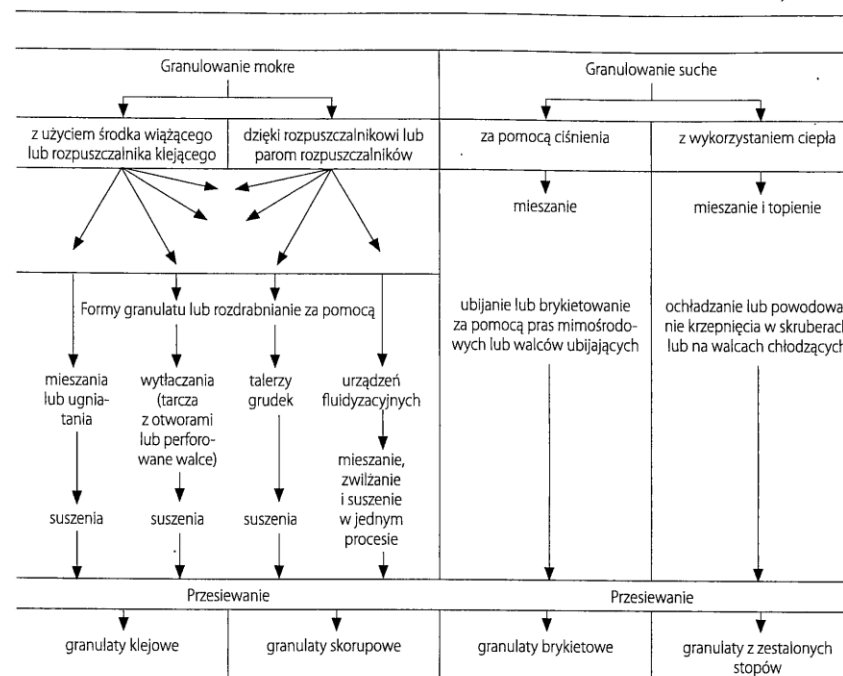
Dzięki produkcji granulatu osiągane są przede wszystkim następujące cele:

- 1) powiększenie cząstek, a przez to zmniejszenie specyficznych powierzchni oraz objętości nasypowej, co powoduje polepszenie właściwości związanych z przepływem i dokładności dozowania. Poza tym powinna się zmniejszyć ilość pyłu;
- 2) poprawienie formowalności i plastyczności, zwilżalności, porowatości, rozpuszczalności lub rozkładu w odniesieniu do farmakodynamiki i farmakokinetyki substancji czynnej;
- 3) optymalizacja właściwości powierzchni, nawilżenia, porowatości, rozpuszczalności lub czasu rozpadu w odniesieniu do farmakodynamiki i farmakokinetyki substancji czynnej;
- 4) wykluczenie skłonności do rozpadu, np. poprzez unieruchomienie substancji czynnej w mieszanke tworzącej granulatu.

3.1. Techniki granulowania i produkcja granulatu

Systematyczny podział granulatu jest dokonywany najczęściej ze względu na technologię ich produkcji. Granulaty mogą być produkowane metodami granulowania wilgotnego, suchego lub w procesie prasowania, a także metodą granulowania poprzez zestalanie substancji stopionych. Najczęściej stosowaną techniką granulowania jest **granulowanie wilgotne**, ponieważ technika ta posiada najmniejsze ograniczenia i prowadzi najpewniej do uzyskania granulatu o najkorzystniejszych cechach. W ten sposób można granulować właściwie wszystkie substancje, poza substancjami wrażliwymi na obecność wilgoci.

W przypadku technik granulowania wilgotnego wyróżnia się **granulowanie klejowe** i **skorupowe**, w zależności od tego, czy nawilżenie i agregowanie



Ryc. 14.9. Przegląd najważniejszych technik granulowania

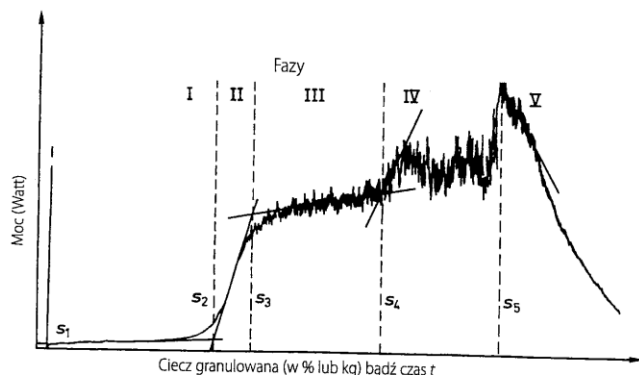
mieszanek substancji sproszkowanych używanych do granulowania zostaje przeprowadzane za pomocą roztworów środków wiążących lub klejów, czy też po prostu czystych rozpuszczalników albo ich mieszanek (ryc. 14.9), przy czym najważniejsza jest obecność składnika wiążącego w mieszanke granulatu.

Przyszłościowy trend związany z metodą granulowania zmierza obecnie, ze względów ekonomicznych i ekologicznych, w kierunku prowadzonych w hermetycznie zamkniętych układach reakcji w jednym naczyniu i jednym etapie produkcyjnym, w intensywnych mieszalnikach z wykorzystaniem efektywnych metod konwekcji i metod suszenia odpowiednim promieniowaniem.

Z technicznego punktu widzenia wyróżnia się **granulację przez konstrukcję** i **granulację przez destrukcję**. W pierwszej metodzie drobne cząsteczki łączą się w większe agregaty, podczas gdy w drugiej – w wyniku rozdrabniania większych struktur powstają nowe, drobniejsze granulaty. W farmaceutycznej metodzie granulowania etapy konstrukcji

i destrukcji przebiegają często jeden po drugim lub obok siebie.

Prostszą techniką granulowania mokrego jest metoda **produkcji granulatu skorupowego**, ponieważ w procesie tym można zrezygnować z etapu otrzymywania roztworu środka wiążącego. Sproszkowana mieszanina przeznaczona do produkcji granulatu jest tylko zwilżana rozpuszczalnikiem, np. wodą, lub mieszaną etanolu z wodą. Natychmiast po osiągnięciu określonej wilgotności powstają najpierw mostki cieczy między cząstkami, które nadają sproszkowanej mieszanke wysoką przyczepność cząstek. Przyczepność ta zostaje wzmocniona poprzez jeden lub więcej składników substancji sproszkowanej (środki wiążące). Masa staje się wilgotna, plastyczna i daje się formować. Po nadaniu jej za pomocą odpowiednich urządzeń żądanego kształtu i określonej wielkości masa jest poddawana suszeniu. Podczas procesu suszenia zostają oddzielone ulegające częściowo przechodzeniu z mostków cieczy do roztworu części mieszaniny sproszkowanej.



Ryc. 14.10. Pobór mocy mieszalnika planetarnego jako funkcja dodanej ilości granulowanej cieczy (Bier i wsp., 1979). Krzywa ma 5 faz, którym zostają przypisane poniższe znaczenia.

Faza I (s_1-s_2) – sproszkowana mieszanina zostaje nawilżona, ale nie następuje aglomeracja, dlatego nie obserwujemy wzrostu krzywej poboru mocy prądu elektrycznego.

Faza II (s_2-s_3) – fazę tę charakteryzuje początek aglomeracji lub budowy granulatu, krzywa poboru mocy wskazuje intensywny wzrost.

Faza III (s_3-s_4) – plateau między punktami s_3 i s_4 przedstawia zakres optymalnego nawilżenia sproszkowanej mieszaniny do granulowania. Poniżej punktu s_3 mieszanina jest jeszcze za sucha, przez co granulaty stają się zbyt miękkie, a powyżej punktu s_4 mieszanina jest już zbyt wilgotna.

Faza IV (s_4-s_5) – sproszkowana mieszanina jest nawilżona, a krzywa poboru mocy wykazuje nieregularne odchylenia.

Faza V – nawilżona sproszkowana mieszanina przechodzi w postać płynnej zawiesiny, co objawia się nagłym spadkiem krzywej poboru mocy

W ten sposób może dojść do wzmocnienia wiązania przez płynne mostki. Amorficzne, oddzielone składniki prowadzą zasadniczo do sklejaniasię cząstek, dlatego granulaty tego typu są zaliczane do granulatów klejowych.

Oddzielone składniki o czysto krystalicznym charakterze prowadzą do powstawania wystarczająco trwałych wiązań między cząstkami, jeśli istnieje odpowiednie podobieństwo lub powinowactwo krystalograficzne między sieciami krystalicznymi powierzchni a ponownie krystalizującym materiałem.

Prawdziwe granulaty skorupowe można otrzymać wówczas, gdy komponent mieszaniny sproszkowanej, który w decydującym stopniu przyczynia się do tworzenia skorupy, ma wystarczająco duży udział w substancji sproszkowanej.

Produkcja tabletek do ssania na bazie sacharozy jest dobrym przykładem zastosowania techniki granulowania skorupowego. Sacharoza bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Jeśli do sproszkowanej mieszaniny jest dodana wystarczająca ilość wody,

w wyniku częściowego rozpuszczenia cząstek sacharozy powstaje silnie stężony syrop, który umożliwia powstawanie mostków cieczy. Podczas suszenia mostki łączące substancję stałą przekształcają się, co prowadzi do połączenia cząstek sproszkowanej sacharozy przez sacharozę skryształizowaną w syropie. Tego rodzaju mostki tworzone z udziałem substancji stałej są bardzo wytrzymałe mechanicznie.

Higroskopijność sacharozy jest w tym przypadku wadą, ponieważ zachodzące dalej w wyniku wchłaniania wody tworzenie się mostków prowadzi do znacznego utwardzenia wtórnego. W przypadku tabletek do ssania zjawisko to jest bez znaczenia, jednak inaczej rzecz się ma, gdy chodzi o normalne tabletki, od których oczekuje się krótkich czasów rozpadu. Dlatego w produkcji normalnych tabletek preferowane jest stosowanie niehigroskopijnego cukru mlekowego (laktozy) zamiast sacharozy.

Granulowanie klejowe, w przypadku którego stosuje się głównie roztwory amorficznych, polimerycznych środków wiążących jest zatem metodą

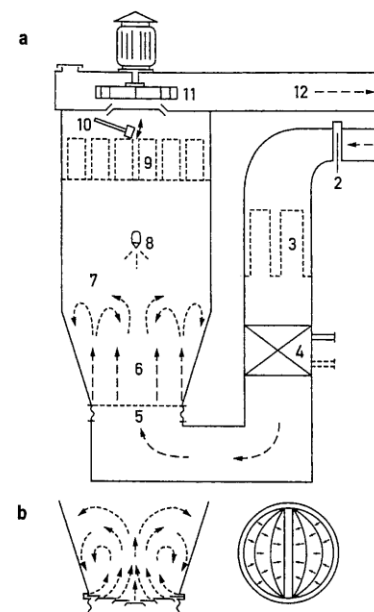
pewniejszą i mniej skomplikowaną. Mostki sklejące nie mają charakteru krystalicznego i dlatego też wykazują plastyczność i, w zależności od stopnia zamknięcia struktury, również zdolność do silnego spajania. Cechy mostków, takie jak trwałość i nierozzerwalność, mają ścisły związek z typem użytego środka wiążącego. Jeśli właściwości fizyczne wiązań, zwłaszcza czas rozpadu granulatu w okresie przydatności ma pozostać niezmienny, mostki substancji stałej nie mogą ulegać zmianom ani fizycznym, ani chemicznym.

Najczęściej są stosowane obie techniki wilgotnej granulacji prowadzone w mieszalnikach, również w szybkich mieszalnikach lub mieszających wgniataczkach (rozdz. 5, podrozdz. 3.1.7). Mówimy wówczas o **granulacji mieszanej**. W przypadku tej granulacji obecnie dysponujemy efektywną metodą sterowania procesem, np. dokonując pomiaru poboru mocy prądu elektrycznego przez napęd mieszalnika. Krzywe poboru mocy wykazują dla różnych faz granulacji mieszanej charakterystyczny przebieg (ryc. 14.10).

Ten rodzaj sterowania procesem gwarantuje optymalne nawilżenie mieszaniny proszku w przypadku mieszanej granulacji prowadzonej z wykorzystaniem cieczy granulujących, a także każdorazowo pełną powtarzalność jakości granulatu oraz umożliwia prowadzenie dokumentacji procesu produkcji zgodne z zasadami GMP (rozdz. 1).

Granulowanie wytłaczarką ślimakową, tarczą z otworami lub walcem z otworami to kosztowniejsze metody, jeżeli chodzi o wykorzystywaną aparaturę, ponieważ dodatkowo oprócz mieszalnika potrzebna jest wytłaczarka ślimakowa lub granulator walcowy z otworami. Istotną zaletą tej techniki granulowania jest jednak to, że wymagają one zastosowania około 1/3 lub połowy zwykłych ilości cieczy granulującej. Dlatego w ten sposób wyprodukowany granulaty można wysuszyć szybciej, zużywając przy tym mniej energii. W tej technice granulowania potrzebna jest mniejsza ilość wody, ponieważ jako surowców wilgotnych nie trzeba w niej stosować plastycznych mas, jak w przypadku metody granulowania mieszanego, lecz zwiłzone, sproszkowane mieszaniny, które stają się plastyczne dopiero podczas wyciskania przez tarcze z otworami lub walec z otworami. W metodzie tej są wykorzystane zasady zarówno granulowania wilgotnego, jak i granulowania suchego pod ciśnieniem.

W metodzie granulowania suchego łączenie się cząstek użytych do granulowania następuje w wyniku działania wysokich ciśnień mechanicznych. Warunki takie można osiągnąć zarówno dzięki wy-



Ryc. 14.11. Granulator fluidyzacyjny: a – granulator fluidyzacyjny (Glatt GmbH, Binzen); b – półka rozdzielcza (Innojet, Lörrach);

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 powietrze zasilaające, | 7 strefa rozprężenia, |
| 2 zawór zasuwowy | 8 dysza rozpylająca, |
| 3 filtr powietrza zasilaającego, | 9 filtr powietrza odlotowego, |
| 4 podgrzewacz powietrza, | 10 urządzenie tłumiące drgania, |
| 5 półka rozdzielcza, | 11 wentylator, |
| 6 zbiornik na materiał, | 12 powietrze odlotowe |

korzystaniu wytłaczania tabletek, przy czym jako produkty pośrednie powstają wówczas większe tabletki lub brykiety, jak i walców prasujących, które tworzą wypraski. Otrzymane brykiety lub wypraski zostają w końcu rozdrobnione za pomocą poruszających się przeciwniebie bron kolczastych i/lub są przepuszczone przez sита.

Sucha granulacja jest techniką przemysłową, która jest odpowiednia dla substancji czynnych wrażliwych na obecność wilgoci, takich jak pochodne penicyliny. Wymaga ona jednak, aby dobrze podda-

staje przekształcony w kuliste pigułki. Szczególnie odpowiednie do wytwarzania peletek są mieszanki złożone z mikrokrystalicznej celulozy – z powodu jej dobrej zdolności łączenia z wodą – i laktozy. Często surowcem do produkcji peletek są tzw. peletki startowe z ziarnami o możliwie zbliżonym do siebie kształcie i posiadające kryształy o tej samej wielkości lub wykonane z cukru peletki, na które potem zostają nałożone kolejne warstwy składników aktywnych.

Tworzenie peletek głównie jest realizowane metodą granulacji na mokro.

Peletki stanowiące wypełnienie kapsulek wykonanych z twardej żelatyny lub peletki w tabletkach dzielą się w zależności od sposobu podawania leku i uzależnionym od niego rozpuszczaniem kapsułki w przewodzie pokarmowym, dzięki któremu uwalniają równomiernie substancje czynne na większej powierzchni (rozdz. 16, podrozdz. 6.2.1 i 6.2.5).

3.2. Wiązanie w granulatach

Wiązania między cząstkami mogą się pojawić pod wpływem wyładowań elektrycznych, bezpośrednio w wyniku wzajemnych oddziaływań spajających, dzięki zastosowaniu cieczy lub środka wiążącego wytwarzającego oddziaływanie wzajemne wiążące cząstki bądź w związku z zrastaniem się cząstek. Z reguły wyróżnia się najczęściej słabsze, spójne wiązania między cząsteczkami bez udziału tzw. mostków, a także silniejsze wiązania z udziałem mostków cieczy lub mostków substancji stałych, przy czym wszystkie wymienione typy wiązań przechodzą płynnie w siebie nawzajem.

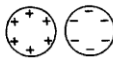
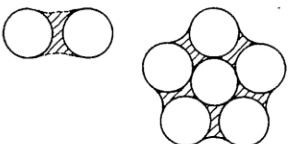
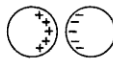


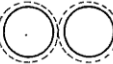
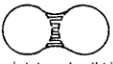
1. Aglomeracje zachodzące pod wpływem wyładowań elektrostatycznych (ryc. 14.15 A i B) mogą wystąpić w szczególnych przypadkach, np. w wyniku działania sił tarcia (rozdz. 4, podrozdz. 5.4). Wiązania te objawiają się przede wszystkim pogorszeniem właściwości ziół związanych z przepływem.
2. Wiązania spajające między cząsteczkami granulatu bez mostków, które są istotne z punktu widzenia procesu tworzenia granulatu, powstają głównie dzięki spajającym i łączącym, wzajemnym oddziaływaniom warstw sorpcyjnych wody na takich samych lub różnych materiałach bądź cząstkach pierwotnych. Pojawienie się tego typu wiązań następuje rzadziej z udziałem oddziaływań wtórnych, takich jak np. oddziaływania van der Waalsa, lub dipol-dipol, wiązania wodoro- tworzone przez wodę wchodzącą w skład czystych powierzchni.

Oddziaływania te nie mogą zostać wysyczone z powodu koniecznych do tego nieosiągalnie małych odległości występujących podczas stykania się cząstek. Także w wypadku tworzonych przez cząsteczki wody wiązań wodorowych wymagania przestrzenne mogą być osiągnięte tylko w nieznacznym zakresie. Z tego właśnie powodu suche, pozbawione warstw sorpcyjnych cząstki także nie ulegają spojeniu ze sobą. Na cząstkach posiadających polarne powierzchnie wraz ze wzrastającą podażą wilgoci powstają trwałe – dzięki obecności wiązań wodorowych – wodne warstwy sorpcyjne. Można potraktować je jako wspólne warstwy sorpcyjne spajających cząstek. Powodują one silniejszą spójność. (ryc. 14.15 C i D).

3. Mostki cieczy (ryc. 14.15 E).

Wraz ze wzrastającą grubością warstwy sorpcyjnej woda zewnętrznych warstwach przyjmuje strukturę coraz bardziej podobną do struktury wody niezwiązanej. Jeśli warstwa sorpcyjna stała się tak silna, że między cząstkami zostają wytworzone prawdziwe mostki cieczy, wtedy jest aglomeracja zdominowana przez inne zjawisko, mianowicie siły kapilarne. Ich działanie jest widoczne w postaci wypukłego menisku cieczy, który tworzy się między polarnymi, a zatem dobrze zwilżonymi powierzchniami. Każda zakrzywiona powierzchnia prowadzi do wytworzenia między graniczącymi ze sobą fazami (w tym przypadku powietrza i cieczy) różnicy ciśnień Δp , przy czym $\Delta p = 2\sigma \cdot r^{-1}$, gdzie σ jest napięciem powierzchniowym, a r – kątem krzywizny. Ponieważ faza gazowa znajduje się pod ciśnieniem atmosferycznym, w płynie znajdującym się między cząstkami musi panować podciśnienie, które unieruchamia i wiąże ze sobą obie cząstki.

4. Mostki fazy stałej. Wyróżnia się w tej grupie mostki fazy stałej ze środkami wiążącymi i mostki spieczone.
5. Mostki ze środkami łączącymi (ryc. 14.15 G) zostają utworzone w trakcie suszenia roztworów polimerów. Tego typu roztwory środków wiążących prowadzą w procesie granulacji najpierw do aglomeracji z udziałem mostków płynnych. W trakcie suszenia rośnie lepkość pobranego kapilarnie płynu obecnego między cząstkami, aż ostatecznie dochodzi do zestalenia się masy. Obecność polimeru gwarantuje dużą trwałość powstających wiązań, zwłaszcza po jego stwardnieniu w postaci ciała amorficznego i gdy polimer dysponuje wysokim stężeniem różnych grup polarnych, które mogą tworzyć oddziaływania z po-

Kohezyjne wiązania wewnątrzcząsteczkowe	Mostki cieczy
<p>A</p>  <p>siły Coulomba, siły elektrostatyczne wynikające z rozdzielania ładunków, np. przez tarcie, w przewodnikach i dielektrykach. W tych ostatnich substancjach siły przyciągania są większe, ponieważ ładunki są skupione w obszarze stykania się cząstek</p>	<p>E</p>  <p>tworzone dzięki kapilarnym siłom przyczepności wytwarzanym przez cieczę kapilarnie obecne w całkowicie lub częściowo wypelnionych porach. Faza wstępna w procesie granulacji na mokro. Przykład: granulacja na mokro</p>
<p>B</p> 	<p>Mostki stałe</p>
<p>C</p>  <p>upakowanie o ograniczonym kształcie powstające w wyniku zahaczania się lub filcowania trudnych do obróbki cząstek bądź cząstek włóknistych pod ciśnieniem. Ponadto mogą również występować wiązania typu A, B i D</p>	<p>F</p>  <p>powstające w wyniku zrastania, plastycznego przepływu, poprzez spiekanie lub sklekanie się po stopieniu pod działaniem ciśnienia, w wyniku częściowego stopienia i ponownego zestalenia, ewentualnie w wyniku następczej reakcji chemicznej. Przykład: granulacja sucha</p>
<p>D</p>  <p>Oddziaływania kohezyjne na powłokach sorpcyjnych wody między materiałami tego samego rodzaju. Oddziaływania adhezyjne między różnymi materiałami poprzez powłoki sorpcyjne wody. W zależności od zastosowanego ciśnienia wiązania takie mogą przejść w upakowania o ograniczonym kształcie</p>	<p>G</p>  <p>tworzone przez twardejące środki łączące podczas suszenia roztworów polimerów wiążących lub rekrytalizacji niskomolekularnych środków wiążących. Przykład: granulacja sucha</p>

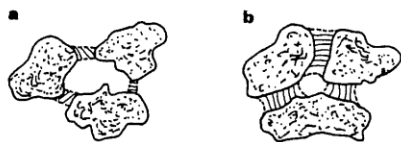
larnymi powierzchniami cząstek. W przypadku mostków fazy stałej z udziałem środków wiążących połączone cząstki zachowują swoją indywidualność. Dlatego aglomeraty tego rodzaju mogą rozpaść się ponownie na tworzące je pierwotne cząstki w wyniku rozpuszczenia wysuszonego środka wiążącego.

6. Mostki spieczone (ryc. 14.15 F). Przez to pojęcie rozumie się wszystkie mostki utworzone z fazy stałej, w przypadku których zanik indywidualny charakter pierwotnych cząstek w wyniku bezpośredniego zrastania się cząstek w większe agregaty. Może do tego dojść przez tworzenie się wzrostów z roztworu lub prawdziwe spiekanie się stopionej masy powierzchni. Tworzenie się wzrostów następuje podczas suszenia w procesie granulacji na mokro, wtedy gdy od cieczy granulującej zostają odłączone cząsteczki, a rozpuszczony materiał łączy cząstki na stałe w trakcie ponownej krystalizacji.

Prawdziwe mostki spieczone powstają w trakcie rekrytalizacji stopu wiążącego ze sobą cząsteczki. Mogą one powstać na przykład w wyniku działania procesów mechanicznych, to znaczy w wyniku tarcia cząsteczek o siebie, prowadzących lokalnie do wytworzenia wysokich poziomów energii.

To, czy mostki fazy stałej łączą się ze sobą poprzez duże powierzchnie, czy też powstają tylko łączenia o charakterze punktowym, zależy nie tylko od rodzaju i stężenia środków wiążących, lecz także od warunków prowadzenia procesu granulacji.

W trakcie ugniatania z silnym efektem ugniatania powstają granulaty o wysokiej gęstości, w granulatach fluidyzacyjnych tworzą się natomiast granulaty bardziej luźne. W wyniku użycia par rozpuszczalnika zamiast roztworów powstają wieloporowe granulaty typu instant, które wprowadzone do cieczy, z powodu dużej porowatości, dyspergują niezwykle szybko (ryc. 14.16).



Ryc. 14.16. Mostki fazy stałej w luźnych i gęstych granulatach; a – połączenia punktowe: luźne, porowate granulaty, krótkie czasy rozpadu uzależnione od rozpuszczalności i siły spajającej środków wiążących, b – szersze połączenia mostkowe: większe gęstości, mniejsza liczba porów

Najważniejsze środki wiążące, stosowane w produkcji granulatów w technice farmaceutycznej, oraz ich stężenia w standardowych zastosowaniach* to:

kleiki skrobiowe	5–15%,
żelatyna	1–3%,
poliwinylolopirolidon	3–5%,
etery celulozy	1–5%.

Wymagane dla danego zastosowania stężenia wynikają z efektywności poszczególnych środków wiążących. Silnie działające środki wiążące muszą być zastosowane w małych ilościach.

4. Tabletki

Tabletki są definiowane z technologicznego punktu widzenia jako pojedyncze dawki stałych form leków, które są produkowane poprzez sprasowanie substancji sproszkowanych lub granulatów w najróżniejszych formach (ryc. 14.17). Wypukłe tabletki są przeważnie półproduktami do produkcji tabletek powlekanych. Dzięki tej właściwości noszą one także nazwę ziaren.

Pojęcie tabletka wywodzi się od łacińskiego słowa *tabuleta* oznaczającego tabliczkę. Tłumaczenie łacińskiego słowa tabletka w farmakopei to nie *tabuleta*, lecz *compressi* (wyprasowania). Określenie *compressi* pochodzi również od łacińskiego słowa *comprimere* i oznacza ono sprasowanie. Połączenie tych słów jest sensowne w technologii produkcji, ponieważ ujmuje wszystkie formy leków otrzymywane przez sprasowanie, bez narzucania ograniczeń na ich kształty.

Określenie *tabuleta* odnosi się w ścisłym znaczeniu do tabletek w kształcie tabliczki.

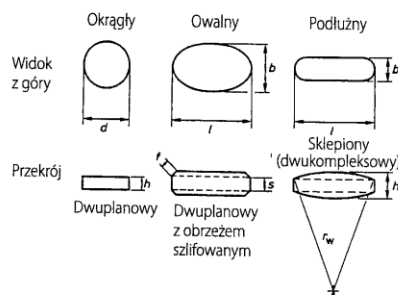
* Podane dane procentowe dotyczą fazy stałej środków wiążących na mieszanke suchą granulatu.

Również **pastylki** mogą mieć kształt tabliczki, chociaż zgodnie z powyższą definicją nie są one tabletkami. Pastylki są formowane nie w wyniku prasowania, lecz przez skraplanie, wycinanie i wybijanie lub wykrawanie z mas plastycznych o najróżniejszym składzie.

Z fizycznego punktu widzenia tabletki klasyfikuje się jako układy dyspersyjne tworzone przez fazy gazową/stałą. Udział fazy gazowej lub porów może przy tym wykazywać duże wahania, w zależności od stopnia sprasowania pastylki. Tabletki to najbardziej rozpowszechnione formy leków. Powody takiego rozpowszechnienia tabletek są następujące:

- mogą być one wyprodukowane na skalę przemysłową, z użyciem maszyn, w dużych ilościach z prawie wszystkich substancji czynnych,
- charakteryzują się dużą dokładnością dozowania,
- są zazywane w łatwy i wygodny sposób,
- mają długi czas trwałości, są łatwe do zapakowania, dobrze nadają się do magazynowania i transportu,
- uwalnianie substancji czynnych z tabletek może być sterowane i modyfikowane w szerokich granicach za pomocą technik formacji i/lub produkcji.

Tabletki najczęściej są produkowane nie z czystych substancji, lecz z mieszanek substancji czynnych i pomocniczych. Rolą substancji pomocniczych jest nadanie tabletkom takich właściwości, które są konieczne ze względu na łatwość i bezpieczeństwo ich stosowania, optymalizacji farmakokinetyki i farmakodynamiki substancji czynnych i produkcji tabletek.



Ryc. 14.17. Najważniejsze kształty tabletek.

d – średnica ($2r$),
 l – długość, b – szerokość,
 f – obrzeże, s – wysokość mostka,
 h – wysokość tabletki,
 r_w – promień krzywizny

cznych jest nadanie tabletkom takich właściwości, które są konieczne ze względu na łatwość i bezpieczeństwo ich stosowania, optymalizacji farmakokinetyki i farmakodynamiki substancji czynnych i produkcji tabletek.

4.1. Substancje pomocnicze do produkcji tabletek i granulatów

Specjalne substancje pomocnicze stosowane w procesach tabletkowania i granulowania (rozdz. 6) mogą być ujęte wspólnie, ponieważ do produkcji obu form leków są stosowane w przeważającej większości te same substancje (tab. 14.1).

4.2. Receptury bazowe dla tabletek

Skład tabletek może być różny. Musi być on opracowany indywidualnie dla każdej substancji czynnej, docelowego zastosowania i danej technologii

produkcji. Każda substancja czynna ma określone właściwości fizyczne i chemiczne, np. dobrą lub złą prasowalność bądź rozpuszczalność, wrażliwość na reakcje hydrolizy, utleniania itp. Właściwości te należy uwzględnić przy wyborze substancji pomocniczych i postępowania produkcyjnego, podobnie jak docelową farmakokinetykę i farmakodynamikę substancji czynnej i czas przydatności gotowej formy leku. Błędem jest granulowanie tabletek prowadzone z wykorzystaniem wrażliwych na obecność wilgoci penicylin w obecności wody lub dodawanie do tabletek kwasu acetylenowego, wrażliwego na reakcję hydrolizy reagujących substancji pomocniczych o charakterze zasadowym. Błędem jest również produkowanie tabletek, które mają ulegać szybkiemu rozpadowi, z wykorzystaniem higroskopijnej sacharozy lub wytwarzanie tabletek podjęzykowych bądź przeznaczonych do ssania, które mają rozpuścić się w ustach, wraz z substancjami powodującymi rozzerwanie tabletki. Tabletki stosowane doodbytniczo i dopochwowo muszą być tak stworzone, by uwalniały substancje aktywne w niewielkich ilościach, proporcjonalnych do niewielkich ilości wody obec-

Tabela 14.1. Substancje pomocnicze stosowane podczas tabletkowania i granulowania

Rodzaj substancji pomocniczej	Cel zastosowania i przykłady
Wypełniacz	obojętne i dobrze tolerowane substancje umożliwiające wypełnienie objętości w przypadku małych dawek substancji aktywnych lub umożliwiające lepsze dyspergowanie substancji aktywnych w formach leków, np. w celu uniknięcia zbyt małej odległości pojedynczych cząsteczek substancji aktywnych. Przykłady: laktosa, sproszkowana celuloza, mannitol, wodorofosforan wapnia, różne skrobie
Substancje rozrywające tabletki Substancje ułatwiające rozkład Substancje przyspieszające rozkład	silnie pęczniące w wodzie substancje, które jednak w temp. do 37°C nie mogą się rozpuszczać, np. skrobie i pochodne skrobi nieuciowywane poprzecznie poliwinylolopirolidon, słabo podstawiona sól sodowa karboksymetylocelulozy. W przypadku tabletek musujących używa się substancje wydzielającą CO ₂ , np. NaHCO ₃
Środki wiążące lub kleje w granulacji na mokro	do produkcji roztworów klejów do granulacji na mokro, np. kleiki skrobiowe, żelatyna, poliwinylolopirolidon, etery celulozy, cukier. Większe dawki środków wiążących mogą także być stosowane jako środki przeciwko rozrywaniu tabletki, np. w przypadku tabletek do ssania
Środki wiążące suche do suchej granulacji	stosowane w celu poprawy zdolności do formowania plastycznego lub umożliwienia upakowania o ograniczonym kształcie w trakcie granulacji, np. celuloza mikrokrystaliczna otrzymana metodami enzymatycznymi i suszona rozpyłowo skrobia, substancje włókniste
Środki wiążące wilgoć	dotądki do tabletkowanych mieszanek, jeśli te mają skłonność do wysychania i z tego powodu nie nadają się do tabletkowania, np. gliceryna lub sorbitol
Środki suszące lub adsorbujące	stosowane do powlekania płynnych substancji czynnych lub w celu uniknięcia upłynienia tabletkowanych mieszanek, np. silnie rozdrobniona krzemionka
Środki antyadhezyjne (regulujące przepływ, smarowanie czy środki rozdzielające kształt)	poprawiające właściwości przepływu lub płynność, np. silnie rozdrobniona krzemionka. Zmniejszają tarcie między tabletkowanymi mieszanekami i narzędziami tabletkującymi (stemple i matryce), np. kwas stearynowy, stearynian magnezu