

## Ipari gyógyszer technológiai laboratórium gyakorlatai I. félév

### KÖVETELMÉNYEK

1. A hallgató a gyakorlatra **felkészülten** érkezik
  1. A művelet típusa
  2. Eredményt befolyásoló paraméterek (általában idő, sebesség, készülék, anyagok tulajdonságai)
  3. Ezek közül melyeket vizsgáljuk a gyakorlaton
  4. Értékelés módja (esetleg összefüggések – egyenletek -, grafikonok)
2. A gyakorlatok elvégzéséhez begombolt **munkaköpeny** használata kötelező!
3. Valamennyi gyakorlatról **jegyzőkönyvet** kell vezetni (ld. Következő diák)!
4. A gyakorlat csak akkor tekinthető elvégzettnek, ha a **jegyzőkönyvet a gyakorlatvezető aláírta.**
5. **A gyakorlati beugró hiánya (késés), valamint nem kielégítő eredmény esetén, ill. munkaköpeny és gyakorlati jegyzőkönyv hiányában a gyakorlat nem végezhető el, pótolni kell.**

### GYAKORLATOK

MŰVELETEK	ELLENŐRZŐ VIZSGÁLATOK
Keverés	Szilárd gyógyszerformák gyártásközi ellenőrzése
Aprítás	Adagolt gyógyszerformák egységesség-vizsgálata
Fluidizáció	
Szárítás	+ 1gyakorlat:
Szűrés	tudományos kiselőadás
Emulgeálás	

### Gyógyszer technológiai műveletek osztályozása

- Aprítás dezintegrálás
- Keverés homogenizálás
- Szárítás anyagátadás
- Szűrés elválasztás
- Prézelés integrálás
- Fluidizálás érintkeztetés
- Emulgeálás diszpergálás

### Aprítás

Az aprítás olyan **dezintegráló** mechanikai művelet, amellyel a szilárd anyag részecskéinek nagyságát csökkenteni, ill. ezzel egyértelműen az anyag **diszperzításhoz** növelni tudjuk. Az aprítás elnevezés fizikai szempontból nem fejezi ki a végrehajtott műveletet. Aprításkor ugyanis általában valamilyen törési, zúzási, nyírási, őrlési, vágási vagy húzási műveletet, ill. ezek közül néhányat végzünk. Általában **húzó-, nyomó-, hajlító-, nyíró- és csavaróhatások** eredményezik a diszperzításhoz növekedését.

### Az aprítást befolyásoló tényezők

Idő,  
Golyók mennyisége és mérete  
Malom fordulatszáma  
Töltet tömeg  
Kiindulási szemcseméret  
Anyagi minőség

**Vizsgáljuk:**  
idő  
kiindulási szemcseméret

A szemcseeloszlás valamilyen közelítő függvénnyel jellemezhetjük. Egy aprított szemcsehalmaz eloszlásának egyik lehetséges matematikai leírása a **Rosin és Rammler** által először javasolt, majd **Sperling és Bennett** által finomított

**RRSB**-eloszlás függvény

$$D(d) = 100 \cdot e^{-\left(\frac{d}{d'}\right)^n}, \quad R = 100 e^{-\left(\frac{d}{d'}\right)^n}$$

ahol D = áttűlés (%)  
 R = szítamaradék (%)  
 d = a szita lyukmérete (mm),  
 d' = a jellemző szemcseméret (mm),  
 n = egyenletességi tényező

A szemcse nagyság meghatározásának módja a szitaelemzés, szabványosított vizsgáló szitasorozattal.

• **Átlagos szemcseméret** számítása

$$\bar{d} = \frac{m_1 d_1 + m_2 d_2 + \dots + m_n d_n}{\sum_{i=1}^n m_i}$$

d = szemcseátmérő /szitalyukbőség  
 m = tömeg / adott frakció tömege

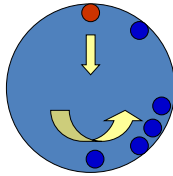
### Kritikus fordulatszám I.

•  $mg = mv^2/r$

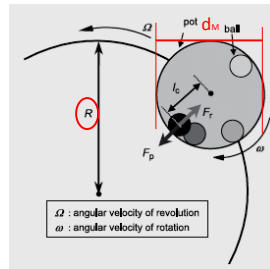
m = a golyó tömege  
 r = a malom sugara  
 v = a golyó kerületi sebessége

$$n_{krit} = \frac{42,3}{\sqrt{D}}$$

D = a malom átmérője



### Kritikus fordulatszám II.



$F_p = F_c$

$F_p = m l_C \omega^2$

$F_c = m(R-l_C)\Omega^2$

$$l_C = \frac{d_M}{2} - \frac{d_B}{2}$$

$d_M$  = malomátmérő  
 $d_B$  = golyóátmérő

$$r_C = \sqrt{\frac{R}{l_C} - 1}$$

$F_p$  = centrifugális erő - a malom tengely körüli forgása  
 $F_c$  = centrifugális erő - a berendezés tengelye körüli forgás

## Emulgeálás

**Emulziók készítését és stabilitását befolyásoló tényezők**

fázisarány

emulgensek HLB értéke  
 mennyisége

készítés hőmérséklete

**Vizsgálóanyagok:**

fázisarány

**A gyakorlat célja:**

**O/V típusú emulziók stabilitásának vizsgálata**

- a belső és a külső fázis arányának és az  
 -az előállítás hőmérsékletének függvényében.

**A gyakorlat menete:**

Az emulziókat az alábbi paraméterekkel állítsuk elő:

**Konstans paraméterek:**

emulzió összmenyisége (Aqua demin. ad)	500 g
emulgens koncentráció	5%
komplex-emulgens eredő HLB értéke	10
előállítás: kolloid malomban, réstávolság	03
homogenizálási idő	1,5 min. (1 + 0,5 min.)
centrifugálási idő	2,5 min. (0,5 + 2 min.)
centrifugálás	6-os fokozaton

**Konstans paraméterek:**

Emulzió összmennyisége:	500 g
Emulgens koncentráció:	5%
A komplex-emulgens eredő HLB értéke (x):	10
HLB Tween 80:	15
HLB Span 80:	4,3

**Bemérés kiszámítása:**

A = a nagyobb HLB értékű emulgens tömegaránya %-ban

B = a kisebb HLB értékű emulgens tömegaránya %-ban

HLB<sub>A</sub> = a nagyobb HLB értékű emulgens HLB értéke

HLB<sub>B</sub> = a kisebb HLB értékű emulgens HLB értéke

$$A = \frac{100 \cdot (x - \text{HLB}_B)}{\text{HLB}_A - \text{HLB}_B}$$

B = 100 - A

13

A teljes leállás után a csöveket kivesszük és lemérjük a minták teljes, valamint az alsó (víz-) fázis magasságát. A mm-ben leolvasott értékeket átszámítjuk a mellékelt kalibrációs görbe segítségével ml-re.

Az emulziók stabilitását a következőképpen számítjuk ki:

$$S(\%) = \frac{a - b}{a} \cdot 100$$

a = a mintában lévő vízfázis mennyisége ml-ben

b = a kivált víz mennyisége ml-ben

15

A homogenizálás folyamatát és a kevertség állapotát alapvetően a különböző helyekről vett mintákban meghatározott alkotórész mennyiségének statisztikai értékelésével követhetjük nyomon, pl. a minták hatóanyagtartalmának szórását vagy relatív szórását ábrázoljuk a keverési idő függvényében.

A homogenizáltságot a **kevertségi fokkal** (M) is jellemezhetjük figyelembe véve a szórás (SD) elfogadási határértékét (általában 5%-nál kisebb relatív szórás) és az adott időben meghatározott aktuális szórást:

$$M = \frac{SD_{\text{elfogadáshatár}}}{SD_{\text{aktuális}}}$$

**keverési index:**

Az aktuális szórás és a maximális szórás viszonyát mutatja, értéke:  $0 \leq MI \leq 1$

$$MI = 1 - \frac{SD}{SD_0}$$

14

• Készítsük el az alábbi emulziókat:

1. a belső olajos fázis mennyisége: 10 %, 20%, 30% (20°C-on)

2. az előállítás hőmérséklete: 40°C, 60°C (30% belső fázis).

• Először számítsuk ki a kívánt HLB érték eléréséhez szükséges Tween 80 és Span 80 mennyiséget, majd a szükséges paraffin és víz mennyiségét. Melegítsük fel a megadott hőmérsékletre a felületaktív anyagot tartalmazó olaj ill. vízfázist és az olajfázist öntsük a kolloid malomba, melynek réstávolságát előzőleg 03-re állítottuk. A készüléket bekapcsoljuk, majd vékony sugárban 1 perc alatt az adott hőmérsékletű vízfázist adjuk hozzá. Ezt követően 0,5 percig cirkulátatjuk a malomban az emulziót, majd a készülék kikapcsolása után mintát veszünk.

• Centrifugálással meghatározzuk az emulziók stabilitását.

• **Értékelés:**

1. A centrifugálás után mért eredményekből adjuk meg az emulziók stabilitás fokát!

2. Értelmezze a kapott eredményeket!

## Heterogén rendszerek keverése

Az egyes szemcsék egyenletes eloszlata függ:

alkalmazott **készüléktől** (alak, dőlésszög),  
a keverés **idejétől** és **intenzitásától** (fordulatszám)  
a kevert anyag **szemcseméret-különbségétől**  
**gördülékenységétől**

**Vizsgáljuk:**

készülék alakja

idő

szemcseméret

16

A keverés elején  $SD_{\text{aktuális}}$  értéke magasabb, így  $M$  értéke alacsony. A keverés előrehaladtával a minták szórása csökken. Ha elérjük a kívánt véletlenszerű eloszlást, akkor  $M \geq 1$ .

•  $M$  értékének meghatározásával a keverés műveletét optimalizálhatjuk. Cél, hogy az összetételben szereplő komponensek ideális eloszlataát biztosító berendezést kiválasszuk és a megfelelő (keverőtípus, fordulatszám, idő, stb.) paramétereket meghatározzuk.

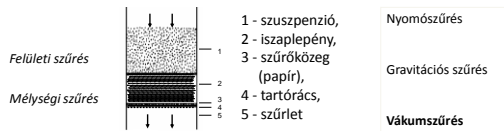
18

## Szűrés

- A szűrés nyomáskülönbség, mint hajtóerő hatására végbemenő, mechanikai/hidraulikai **szétválasztó** művelet.
- A szűrési sebesség
- Darcy egyenlet:

$$\bar{v} = \frac{1}{A} \frac{dV}{dt} = \frac{k_D}{K(1-\varepsilon)^2 \omega_p^2} \frac{\Delta p}{\eta l}$$

19



### iszaplepleny

összenyomható

Szűrési segédanyagok:

Diatomit  
Perlit

összenyomhatatlan

Aktív szén

Solka Flocc

### Szűrőanyagok:

Papír  
Textil  
Fémiszövet

21

## Szűrést befolyásoló tényezők

- szűrőfelület/átmérő
- nyomáskülönbség
- szűrőréteg vastagsága
- viszkozitás
- szilárd anyag koncentrációja

### Vizsgáljuk:

- nyomáskülönbség
- szilárd anyag koncentrációja

20

Blake-Kozeny-féle egyenlet  
lamináris áramlás szemcsehalmazon keresztül

$$\Delta p = K \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \bar{v} \eta \frac{l}{d_p^2}$$

$K \approx 150$

Fajlagos lepényellenállás [m/kg]

$$\alpha = \frac{k(1-\varepsilon)\omega^2}{\varepsilon^3 \rho_{sz}}$$

Permeabilitási együttható [m<sup>2</sup>]

$$k_D = \left[ \frac{\varepsilon^3}{K(1-\varepsilon)^2 \omega_p^2} \right]$$

$\varepsilon$  = porozitás

$\omega$  = szilárd részecskék fajlagos felülete [m<sup>2</sup>/kg]

$\rho_{sz}$  = szilárd részecskék sűrűsége [kg/m<sup>3</sup>]

$\omega_p$  = szemcsék fajlagos töltetfelülete [1/m<sup>2</sup>]

$k$  = állandó.

$$\bar{v} = \frac{1}{A} \frac{V}{t} = \left[ \frac{\varepsilon^3}{K(1-\varepsilon)^2 \omega_p^2} \right] \frac{\Delta p}{\eta l}$$

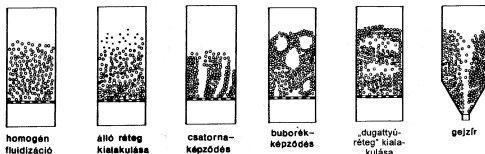
$$\frac{1}{A} \frac{V}{t} = k_D \cdot \frac{\Delta p}{\eta \cdot l}$$

22

## Fluidizáció

A szemcsés szilárd anyag és valamely gáz vagy folyadék meghatározott érintkezése

intenzív anyag- és hőátadási körülmények



23

Elnevezés:

- A szilárd anyag sok tekintetben nagy viszkozitású folyadék(**fluidum**)-hoz hasonlóan viselkedik.

Alkalmazás

- Kémiai műveletek
- technológiai műveletek: szublimálás, fajtázás, adszorpció, szárítás, granulálás, szilárd részecskék bevonása

24

- Eljárás előnyei
  1. jó hűtődés,
  2. nagy termelékenység,
  3. egyszerűség, (!!!!!!!!)
  4. folyamatos üzemű technológia

**Nomenklatúra**

Munkatér: **kolonna**  
 A rendszerbe alulról beáramló folyadék vagy gáz a **fluidum**.

álló (nyugvó) **ágy** vagy álló/nyugvó/ **réteg**.

**mozgó ágy**. Ez a fluidizáció kezdete: a fluidizációs pont.  
**fluidizációs ágy**.

Ideális:

**részecske-fluidizáció**, vagy részecskéként fluidizált ágy.

Gyakorlatban:  
 részecsehalmazos vagy szemcsehalmazos fluidizáció ill.  
**szemcsehalmazos** fluidizált ágy.

**Fluidizációt befolyásoló tényezők**

készülék – kolonna átmérő/keresztmetszet  
 fluidágy magassága

anyag – szilárd - sűrűsége  
 - szemcsemérete  
 - mennyisége  
 - felületi tulajdonságai  
 – fluidum - gáz vagy folyadék  
 áramlási sebessége

**Vizsgáljuk:**

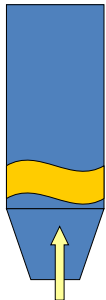
anyag – szilárd - szemcsemérete  
 - felületi tulajdonságai  
 – fluidum - áramlási sebessége

solid material      particle size  
                                  surface properties  
 fluidum              rate / air flow

25

26

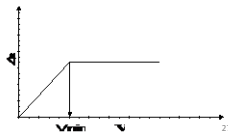
- A gyakorlaton felhasznált összefüggések



$$U_{\min} = \frac{V_{\min}}{A}$$

$$\varepsilon = 1 - \frac{m}{LA(\rho_s - \rho_f)}$$

$$\Delta p_{sz} = \frac{G}{A} \frac{\rho_s - \rho_f}{\rho_s}$$



27

**Szárítás**

- hőközléssel egybekötött anyagátadási művelet
- olyan művelet, amikor valamilyen nedves szilárd anyag nedvességtartalmát csökkentjük vagy eltávolítjuk elpárolgatással



28

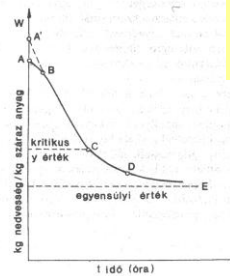
**Szárítást befolyásoló tényezők**

- idő
- hőmérséklet
- anyag
  - szemcsemérete
  - rétegvastagsága
  - sűrűség (réteg és szemcse)
  - kezdeti hőmérséklete
  - nedvesség mozgása (anyag belsejében)
- készülék energiaköltségek
- környezeti gőznyomás
  - relatív nedvesség
  - légáramlás
  - hűtődés

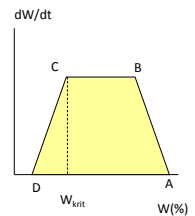
**Vizsgáljuk:**

hőmérséklet  
 készülék  
 nedves fázis anyagi tulajdonságai

29



Szakaszai:  
 A-B felmelegedés  
 B-C felületi párolgás  
 C-D diffúzió az anyag belsejéből



30

**Szilárd gyógyszerformák gyártásközi ellenőrzése I.**

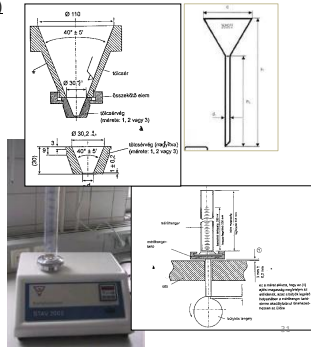
Szemcsék (granulátumok és pelletek)

**Granulátumok vizsgálata**

- nedvességtartalom (I. szárítás)
- szemcseméret-eloszlás (I. aprítás)
- gördülékenység,
- tömöríthetőség

- Hatóanyag-tartalom egységessége
- Tömeg egységessége
- Dezintegrálódás

A gyógyszerkönyv a granulátumokra, mint önálló gyógyszerformára vonatkozóan is tartalmaz vizsgálatokat.



A **Carr kompressibilitási index (C.I.)** a vizsgált szemcséhalmoz töltött- és tömörített halmazsűrűségéből származtatott érték, melyet jellemezhető az anyag gördülékenysége.

$$C.I. = \frac{D_t - D_f}{D_f} \cdot 100 \quad [\%]$$

A Carr index és a porok gördülékenységének kapcsolata:

Carr-index [%]	Gördülékenység
5-10	kiváló
12-16	jó
18-21	még megfelelő
23-35	rossz
33-38	nagyon rossz
>40	nem folyik

A **Hausner-faktor (H)** a tömörített ( $D_t$ ) és a töltött ( $D_f$ ) halmazsűrűség hányadosa, amely a következő képlet segítségével számítható:

$$H = \frac{D_t}{D_f}$$

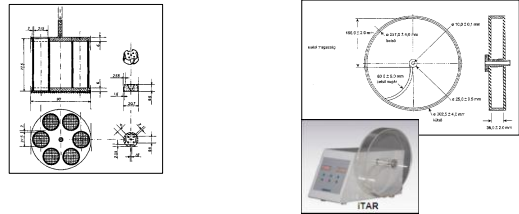
A hányados 1,2 körüli értéke alacsony interpartikuláris sűrűlódással jellemezhető anyaghalmozra utal, míg 1,6-nál nagyobb értéke kevésbé szabaddan folyó, bizonyos mértékű kohezivitást mutató szemcséhalmoz

**Szilárd gyógyszerformák gyártásközi ellenőrzése II.**

Tabléták

Vizsgált paraméter	Előírt érték	Elfogadási határ	Mért érték	Mérte (szignó)
Átlagtömeg (20 darab)	mg ± ..... %	..... mg		
Egyedi tömeg (20 darab)	mg ± ..... %	..... mg	min:.....mg max:.....mg átlag:.....mg	
Tonési szilárdság (20 darab)	min 40 N	min 40 N	min:.....N max:.....N átlag:.....N	
Magasság (20 darab)	..... mm ± 6%	..... mm	min:.....mm max:.....mm átlag:.....mm	
Friabilitás (20 darab)	max 1%	max 1%		
Szétései idő (6 darab)	max 15 perc	0- 15 perc	min:.....perc max:.....perc	
Külalak* (200 darab)	- kritikus hiba - jelentős hiba - kis hiba	0 % max 1 % max 10%	- kritikus hiba...db - jelentős hiba...db - kis hiba.....db	
Paraméterek beállításának befejezése			Időpont (óra <sup>mm</sup> )	
Tabletta paraméterek beállítását ellenőrizte és a tablettázást engedélyezte			Dátum (év.hónap.nap) Aláírás (szignó)	

**Szilárd gyógyszerformák gyártásközi vizsgálatai**



Gyógyszerforma	Átlagtömeg	Százalékos eltérés
Tabletták	80 mg vagy kevesebb	10
(bevonat nélküli és filmbevonatú)	80 mg-nál több és 250 mg-nál kevesebb	7,5
	250 mg vagy több	5

**Egyedagos gyógyszerkészítmények tömegének egységessége**

- Szilárd gyógyszerformák      tabletta, kapszula
- Félszilárd/lágy                  kúp
- Folyékony                          oldat, szirup, csepp

Előírt darabszám egyedi tömegének meghatározása, ill. egyedagos tartályba töltött készítmény esetén 20 tartály töltött tömegének mérése, átlagtömeg meghatározása, minősítés a Ph.Hg.VIII. szerinti limit szerint

Gyógyszerforma	Átlagtömeg	Százalékos eltérés
Tabletták, Bevonat nélküli és filmbevonatú	≤ 80 mg 80 mg – 250 mg ≥ 250 mg	10 7,5 5
Kapszulák, granulátumok, porok	< 300 mg ≥ 300 mg	10 7,5
Parenterális felhaszn. porok	> 40 mg	10
Végbélkúp, hüvelykúp, hüvelygolyó	bármilyen tömegű	5

Kapszulák és parenterális porok esetén a tok/tartály + készítmény, valamint az üres tok/tartály tömege közti eltérés adja a töltött tömeget.

### Többadagos tartályokból adagolt dózisok tömegének egységessége

Randomizált módon 20 dózis kivétele, a dózisok tömegének egyenkénti mérése, átlagtömeg kiszámítása.

A tömegek közül max. 2 térhet el 10%-nál nagyobb mértékben az átlagtömegtől, 20%-nál nagyobb mértékű eltérést pedig egyik sem mutathat.

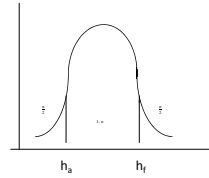
### Folyékony és félszilárd készítmények kivethető tömegének, ill. térfogatának vizsgálata

A tartályt lehetőleg tökéletesen kiürítjük. A kivett töltet tömege ill. térfogata nem lehet kisebb a címkén feltüntetett mennyiségnél.

37

### Egyadagos és többadagos készítmények adagolási tömeg-egységességének, csomagolásból kinyerhető tömegnek vizsgálata, az eredmények statisztikus értékelése II.

**Megbízhatósági (konfidencia) intervallum megadása**  
 A megbízhatósági intervallum számszerűen mutatja meg, hogy a módszer pontossága, hogyan befolyásolja az eredmény pontosságát. A megbízhatósági intervallum a valódi értéket megadott valószínűséggel tartalmazza.  
 Értékét a szabadsági fok (f) és a megbízhatósági szint (P) szabja meg.  
 A szabadsági fok a párhuzamos mérések számának és a független mérési sorozatok számának különbsége.  
 A megbízhatósági szint azt fejezi ki, hogy milyen valószínűséggel van a valódi érték a megbízhatósági intervallumon belül.  
 $h_a$  = alsó határ  
 $h_f$  = felső határ  
 $\alpha$  = szignifikancia szint (konfidencia intervallumon kívül esés valószínűsége)  
 $1-\alpha$  = megbízhatósági (konfidencia) szint  
 $h_a, h_f$  intervallum a megbízhatósági határok (középpontja x) től; az intervallumba esés valószínűsége (P)  
 minta átlaga  $\bar{x}$  átl =  
 maximális hiba  $h = t^* \cdot s_x$



38

A 95%-os valószínűségi szint –vagyis 5% szignifikancia szint – azt jelent, hogy 2,5% annak az esélye, hogy az alsó határtól kisebb és 2,5% annak az esélye, hogy a felső határtól nagyobb a valódi érték.

Konfidencia intervallum határainak kiszámítása:

$$h_a = \bar{x} - t \cdot h$$

$$h_f = \bar{x} + t \cdot h$$

Feladat: (például)

1000 db Chlorhexidin tablettából egyszerű, visszatevés nélküli mintavétellel válasszon ki 10 db-ot!

Számítsa ki 95%-os megbízhatósági szinten a tabletták átlagos tömegéhez tartozó konfidencia intervallumot!

A tablettá tömegére vonatkozó követelmény: „ x és y mg között legyen”. Állapítsa meg megfelel-e a követelménynek a vizsgált tablettá?

A feladatot EXCEL program segítségével oldja meg!

#### F próba

F próbával ellenőrizhető két (n1 és n2) párhuzamos mérésből álló sorozat szórása megegyezik-e vagy szignifikánsan különbözik egymástól. Előnyösen használható pl. két módszer pontosságának összehasonlítására.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

P=0,95

$\alpha=5\%$

F5%elméleti=

F számított=

Ha a számított érték kisebb, mint az elméleti, statisztikailag igazolható hogy 5% szignifikancia szinten a két szórás között nincs szignifikáns különbség. Ellenkező esetben a két szórás nem egyenlő, szignifikánsan különbözik.

#### T próba

T próbával ellenőrizhető, hogy két (n1 és n2) párhuzamos mérésből álló sorozat középértékei (x1 és x2) egyenlőnek tekinthető-e vagy szignifikánsan különbözik egymástól.

A kétmintás t-próba feltételei:

A t-próba előtt elvégezzük az F-próbát.

Amennyiben véletlen a minta, normális eloszlású és a két szórás között nincs szignifikáns különbség, a kétmintás t-próba feltételei teljesülnek.

Ha a számított érték kisebb, mint az elméleti, statisztikailag igazolható - 5% szignifikancia szinten -, hogy a két minta között nincs különbség.

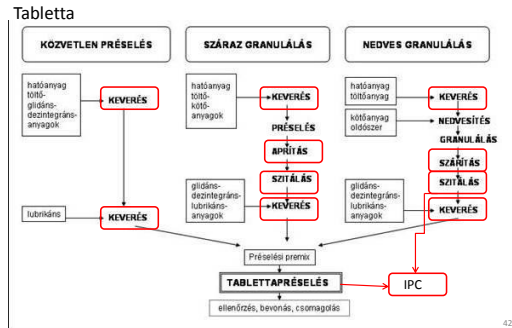
39

## CAS

- a vegyi anyagok (kémiai elemek, [vegyületek](#)) azonosítására használt a
- [Chemical Abstracts Service](#) regisztrációs szám, CAS number
- Jelenleg mintegy 26 millió anyag;
- egy molekula izomerjei különböző regisztrációs számot kapnak.

41

### Milyen gyógyszerformák elkészítésében van jelentőségük a műveleteknek?



42

## Folyékony gyógyszerformák

## Oldat, szirup, injekció, infúzió

- Bemérés
- Oldás /melegítés elősegítése: aprítás
- Kiegészítés keverés
- Szűrés

## Emulzió, szuszpenzió

- Emulgensek HLB
- Szemcseméret / aprítás

43

## Félszilárd gyógyszerformák

## Kúp, kenőcs

- szűrés /megolvasztott alapanyag
- aprítás / szuszpenziós rendszer esetén
- emulgeálás

44