

Farmasötik Teknoloji IV

GRANÜLLER

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Ozan TOKSOY

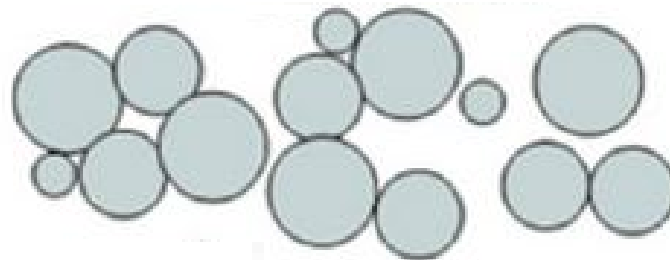
Granül

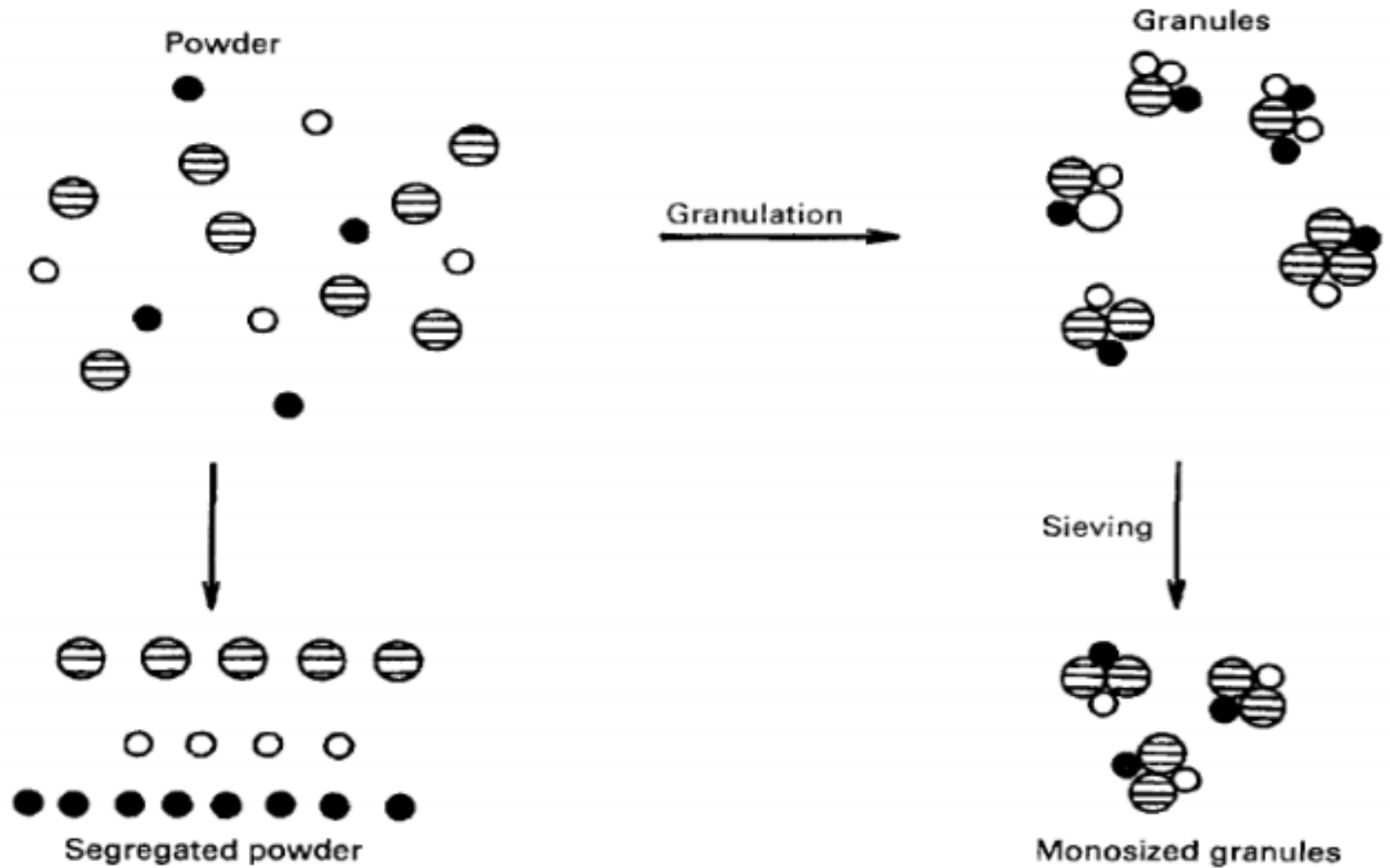
- Birbirine kenetlenmiş tozların oluşturduğu asimetrik partiküler topaklarıdır.
- Granülü oluşturan partiküller birbirlerine moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile bağlanır.
- Şekilleri küresel veya silindirikdir.
- Yapı az ya da çok gözeneklidir



Granülasyon

Toz partiküllerinin bir bağlayıcı ilavesi veya mekanik güç yardımı ile birleştirilerek gözenekli kuru topaklar haline getirilmesi işlemidir.





Granülasyon ile segragasyonun önlenmesi

Granülasyonun Amacı

- Toz karışımlarının bir birim dozaj şekli içinde homojen dağılımını sağlamak,
- Toz karışımın akış özelliklerini düzeltmek,
- Tekdüze bir tanecik şekli ve çap dağılımı elde ederek karışımların ortak ve tek bir dansitede olmasını sağlamak,
- Farklı maddelerden oluşan toz karışıma ortak ve tek bir dansite kazandırmak,
- Toz karışımında ayrışmayı (segregasyon) önlemek,

Granülasyonun Amacı

- Etkin madde salım hızını kontrol etmek (kaplama ile)
- Üretim sırasında tozama ve çapraz bulaşma ile kontaminasyon riskini önlemek,
- Tozama ile doz kaybını engellemek,
- Higroskopik tozların saklanması kolaylaştırmak,
- Tablet basımından önce tozun akış, sıkışabilme ve basılabilme özelliğinin iyileştirilmesi.

Granüllerin Avantajları

- Sıvı dozaj formlarına göre daha stabil Ör. Ampisilin tozu 2-3 yıl stabilken, ampisilin çözeltisi 1-2 hafta stabildir.
- Yüksek doza uygun bir dozaj formudur. Ör. Magnezyum trisilikat antasid (1-5 g)
- Tozlara göre daha tekdüze partikül büyüklüğü nedeniyle daha iyi dozlama
- Tabletlerle ve kapsüllere göre daha hızlı çözünme dolayısıyla daha hızlı etki ve daha yüksek BY
- Kapsül ve tableti yutma güçlüğü çeken hastalar için daha uygun

Granüllerin Dezavantajları

- ❖ Taşınması ve kullanılması zor (bölünmemiş dozlarda)
- ❖ Hoş olmayan tat (kaplı olanlar hariç)
- ❖ Güçlü ilaçlar için tercih edilmezler (tabletler daha uygun)
- ❖ Hasta uyumu tablet ve kapsüllere göre daha düşük
- ❖ Nem çekme riski nedeniyle daha hızlı bozunma

Tozlar	Granüller
Daha zayıf akış özellikleri	İyi akış özellikleri
Artmış yüzey alanı nedeniyle artmış yüzey etkileşim potansiyeli, dolayısıyla daha düşük fiziksel /kimyasal stabilite	Daha düşük yüzey alanı, daha stabil
Uzun süreli saklamada sertleşme ve kekleşme potansiyeli	Sertleşme/kekleşme potansiyeli daha düşük
Bazı tozda etkin maddenin yüzeye çıkması nedeniyle daha zor çözelti haline getirilebilirlik	Çözücülerle daha kolay ıslanma, rekonstitüe sıvılar için daha uygun
Nispeten daha zayıf basılabilirlik özellikleri	İyi basılabilirlik
Tekdüze olmayan dozlama hatalarına elverişli	Daha homojen dozlama
Küçük partikül boyutu nedeniyle daha çok tozama	Kullanımda daha az tozama
Görüntüsü her zaman uygun değil	Daha cazip görüntü
Hazırlanması ve formülasyonu daha kolay	Daha karmaşık hazırlama prosesi (ısı ve çözeltiye maruziyet gibi)





Granülasyon Yöntemleri

- ☐ Yaş granülasyon
- ☐ Kuru granülasyon

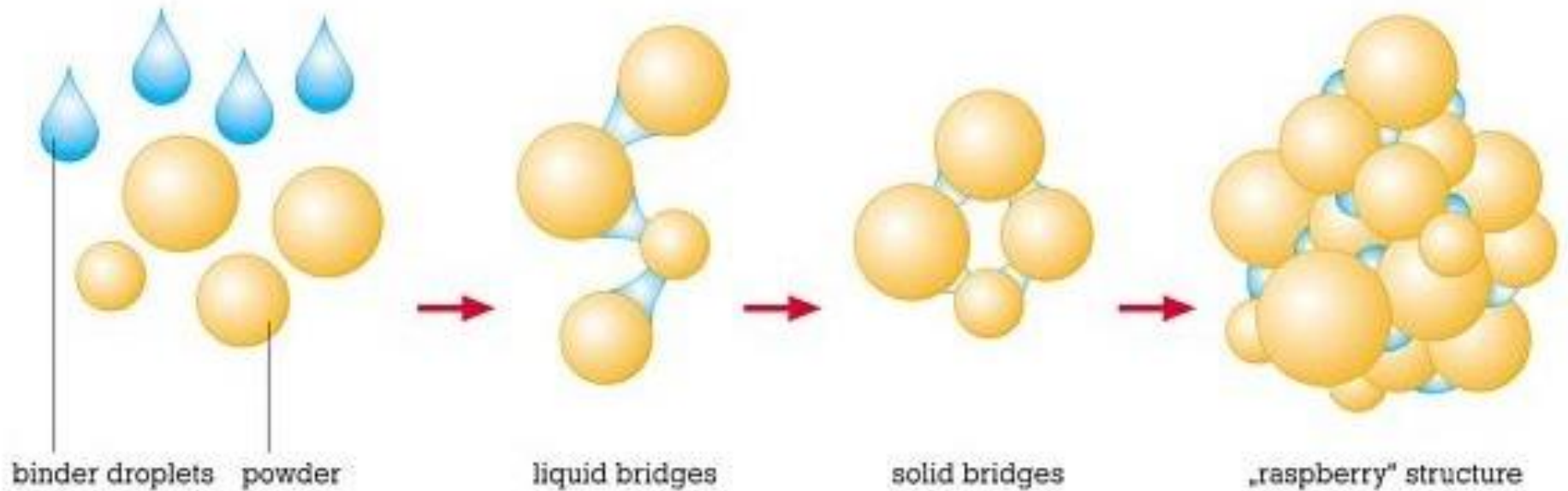
Yaş Granülasyon

spraying

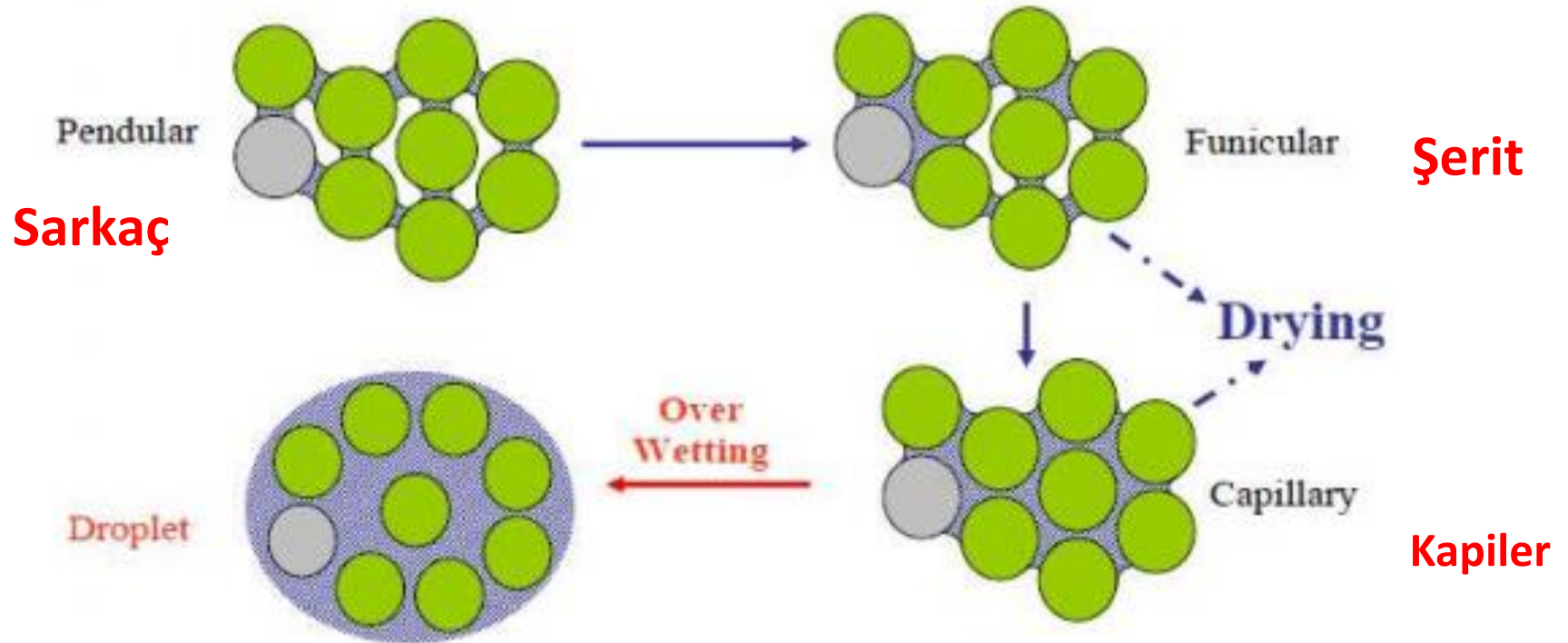
wetting

solidifying

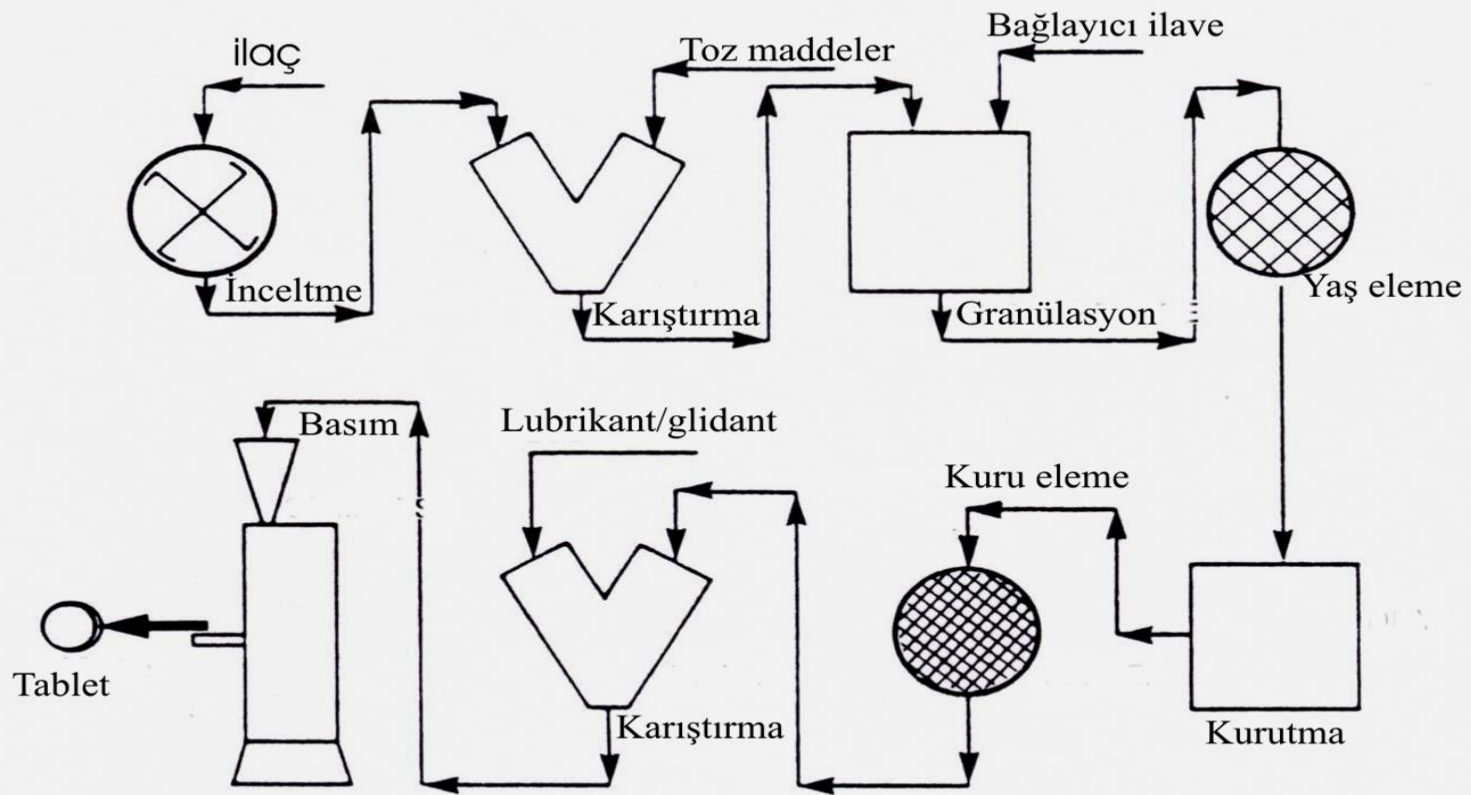
final granule



Stages of Wet Granulation



Granulation: Preparation, Evaluation & Control
5th Annual Garnet E. Peck Symposium, 25 October 2007



Yaş Granülasyon

- I. Manuel granülasyon
- II. Titreşimli (oscillating) granülasyon
- III. Yüksek hızlı karıştırıcılar ile (High shear) granülasyon
- IV. Akışkan yatak (Fluidized bed) yöntemi
- V. Püskürterek kurutma (spray drying) yöntemi
- VI. Ekstrüzyon-sferonizasyon yöntemi

I. Manuel granülasyon

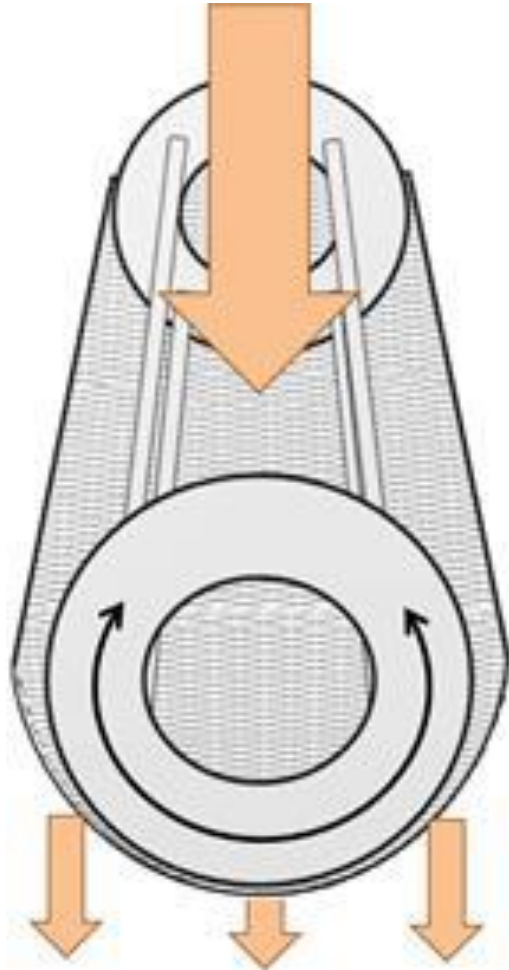
- a. Toz maddelerin karıştırılıp havana (veya kazana) alınması
- b. Üzerine bağlayıcı sıvının damla damla ilave edilmesi ve pat kıvamı elde edilmesi
- c. Nemli kütlenin elenmesi
- d. Hava akımlı etüvde 45-50°C'de kurutulması
- a. Kuru topakların elenmesi



II. Titreşimli granülasyon

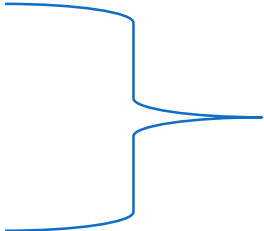
- Bu yöntem yaş ve kuru granülasyonda kullanılabilir.
- Yatay olarak yerleştirilmiş granülasyon çubukları materyali ileri geri hareketler ile titreştirir ve karışımı elekten geçirmek için baskı uygular.
- Çubuklar, uygun kuvveti sağlayarak homodispers parçacık boyutu dağılımının oluşmasına neden olur.

<https://www.youtube.com/watch?v=hLfW-uSkHsU>

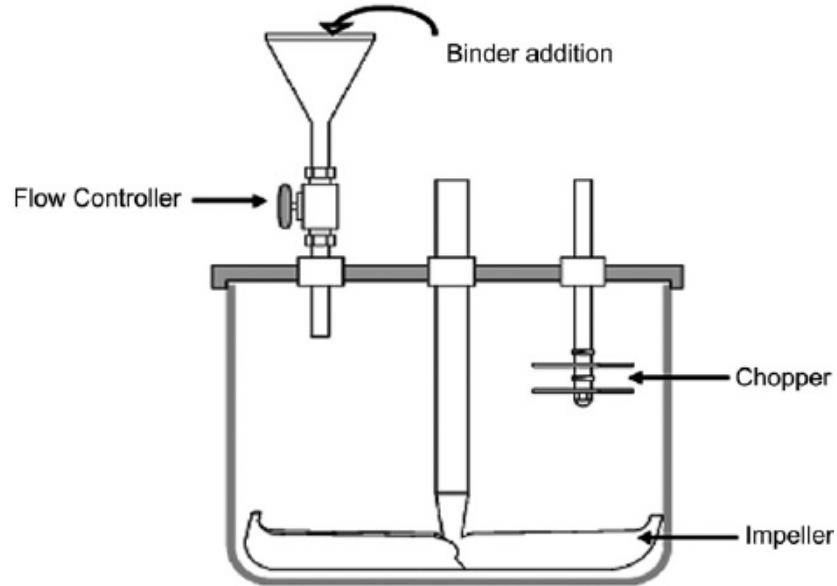
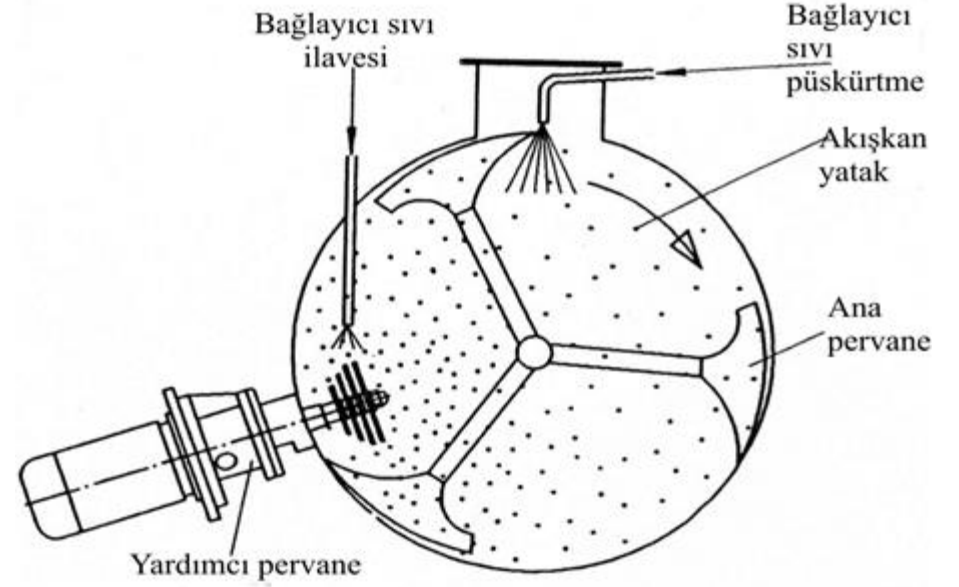
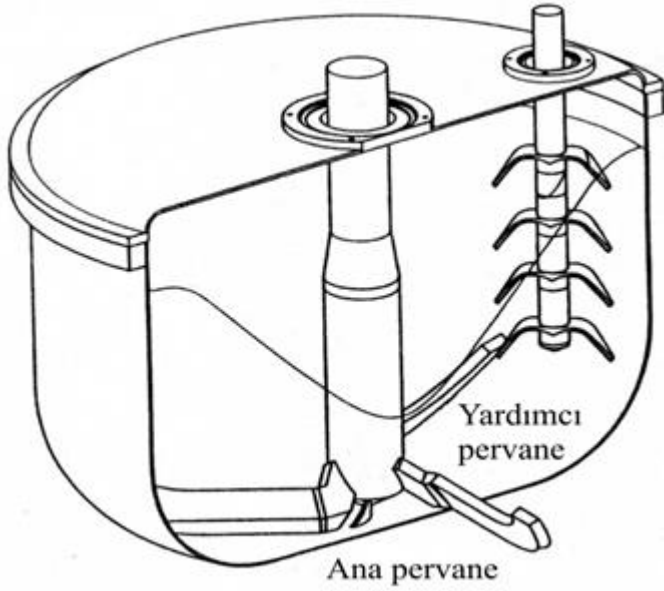


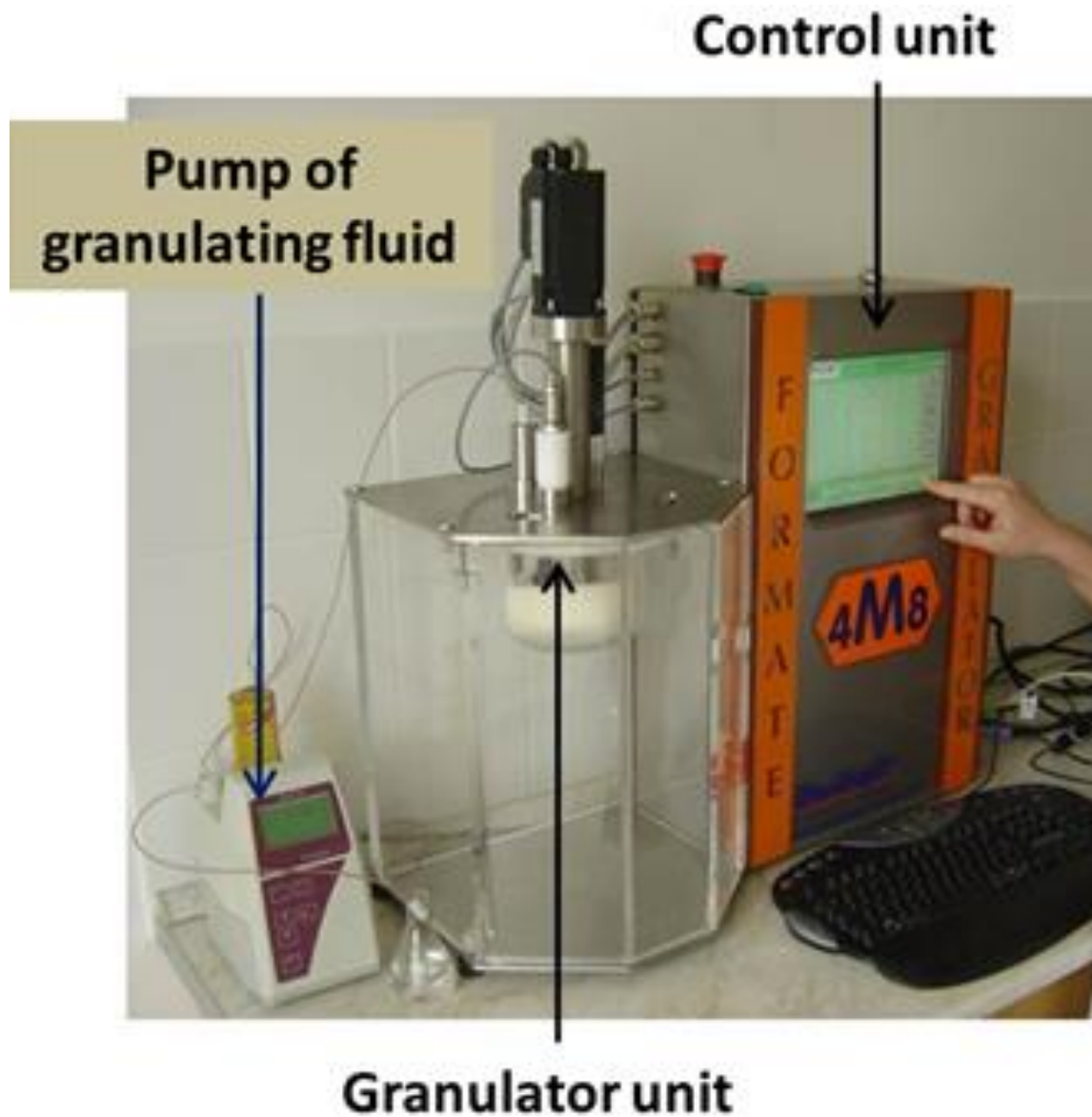
Erweka-type laboratory oscillating granulator

III. Yüksek hızlı karıştırıcılar ile (High shear) granülasyon

- a. Toz maddelerin karıştırılması
 - b. Bağlayıcı sıvı (çözelti veya süspansiyon) ilavesiyle pat kıvamına getirilmesi (manuel veya otomatik)
 - c. Granülatörde granüllerin elde edilmesi.
 - d. Yaş granüllerin elenmesi
 - e. Kurutma
 - f. Kuru granüllerin elenmesi
- 
- Dahili veya harici*

- ❖ Yöntemin avantajı, granülasyon proseslerinin bazı basamaklarını (**homojenizasyon, ıslatma, yoğurma ve dispersiyon**) **tek cihazda** sağlamasıdır. Bu sayede operasyon zamanı azalır.
- ❖ Cihazdaki **kariştirici** (impeller) ve **kesici** (chopper) sayesinde yüksek hızlı kuvvetler granül oluşumunda önemli rol oynar.
- ❖ Granülasyon sıvısının ilavesi dökme ile veya püskürtme ile olabilmektedir.
- ❖ Ancak klasik high shear granülatörlerde **ilave bir kurutma basamağı** gerekmektedir. Bu amaçla bir kurutma sistemi ile kombine kullanılır.





Procept-type laboratory high-shear granulator apparatus





Industrial Diosna-type high-shear granulator with control unit



FIGURE 29.14 Example of chamber appearance after Stage I



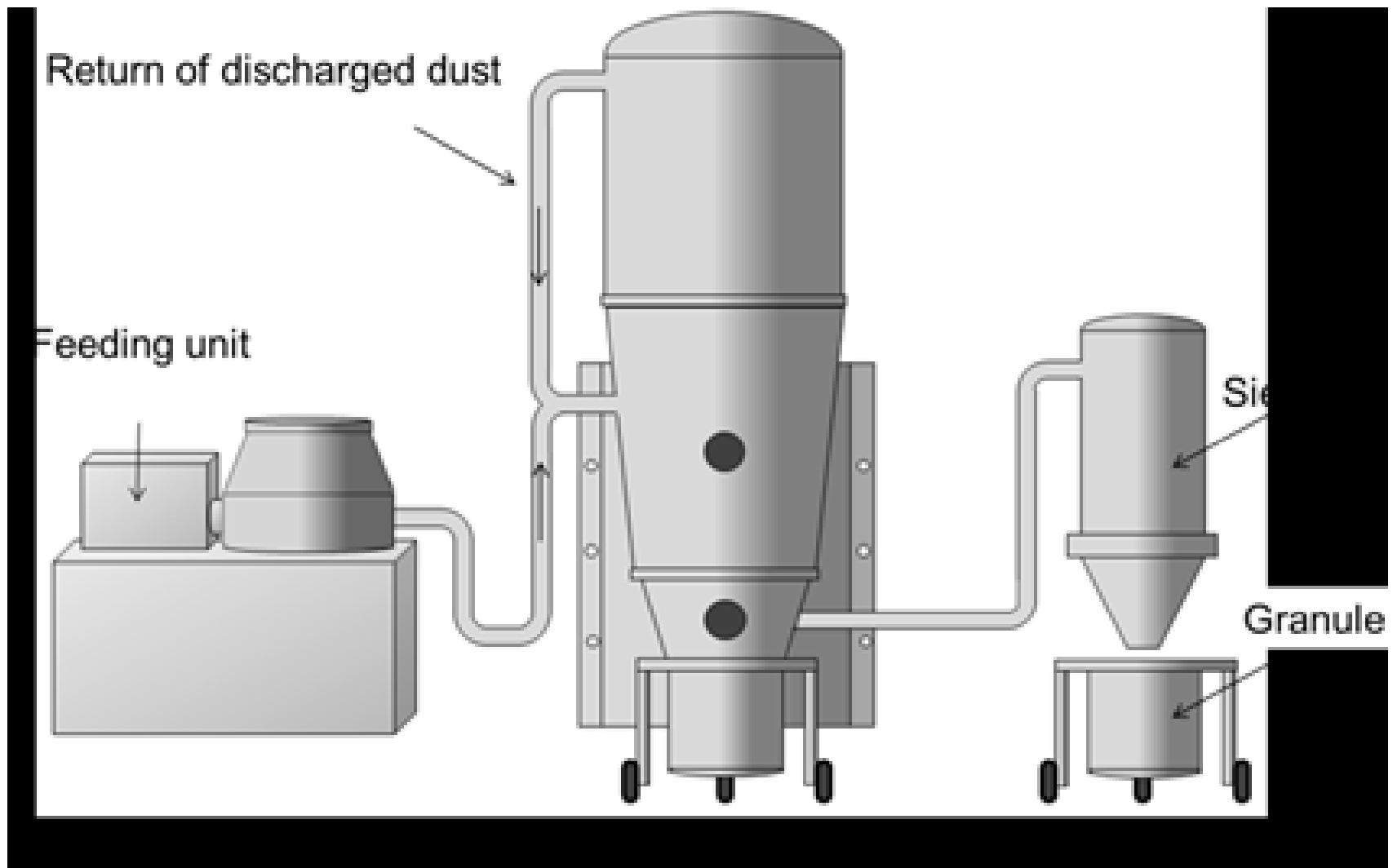
FIGURE 29.16 Example of chamber appearance after Infusion Stage II



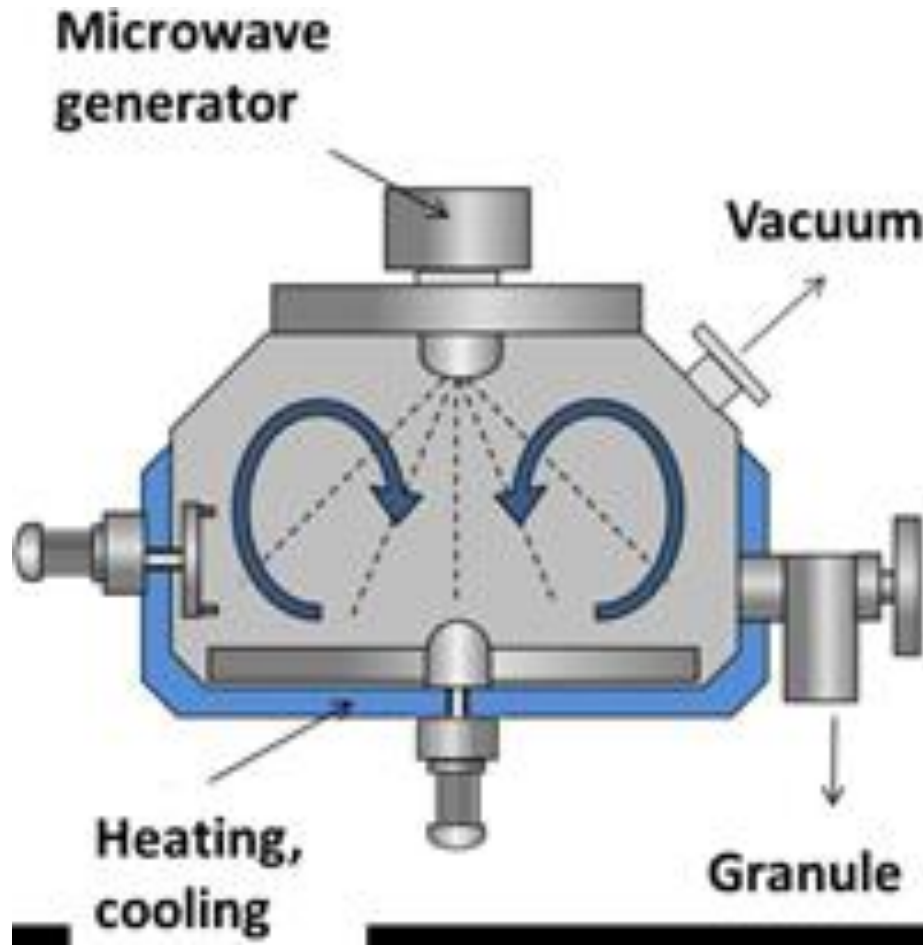
FIGURE 29.18 Example of chamber appearance after wet mass stage



FIGURE 29.17 Example of end point granules at wet mass stage



Industrial high-shear granulator with fluidization drier



Yeni geliştirilen High Shear Granulatörlere mikrodalga ile kurutma veya vakum uygulama özellikleri ilave edilmiştir.

<https://www.youtube.com/watch?v=KZ-LtHdWjEo>

High Shear İşlem Değişkenleri

- Pervanenin ve kırıcının dönüş hızı
- Karıştırıcının yükü
- Bağlayıcının eklenme yöntemi
- Bağlayıcının akış hızı
- Nemli halde karıştırılma süresi

IV. Akışkan yatak (Fluidized bed) yöntemi

- ❖ Bu yöntemde dibi elekli bir silindir içerisine belirli yükseklikte yerleştirilen toz kümesinin (toz yatağı) tabana yaptığı basıncı karşılayacak bir basınçta aşağıdan hava gönderilir.
- ❖ Tozlar havalanır ve belli bir yükseklik oluşturacak şekilde daha gözenekli bir toz yatağı (akışkan yatak) meydana gelir.
- ❖ Bu sırada sisteme bağlayıcı çözeltisi püskürtülür.
- ❖ Tozlar aglomere olarak granüller elde edilir.
- ❖ Sıcak hava akışı ile oluşan granüller eş zamanlı olarak kurutulur.

IV. Akışkan yatak (Fluidized bed) yöntemi

Akışkan yatak yöntemi ile birçok teknolojik proses gerçekleştirilebilir:

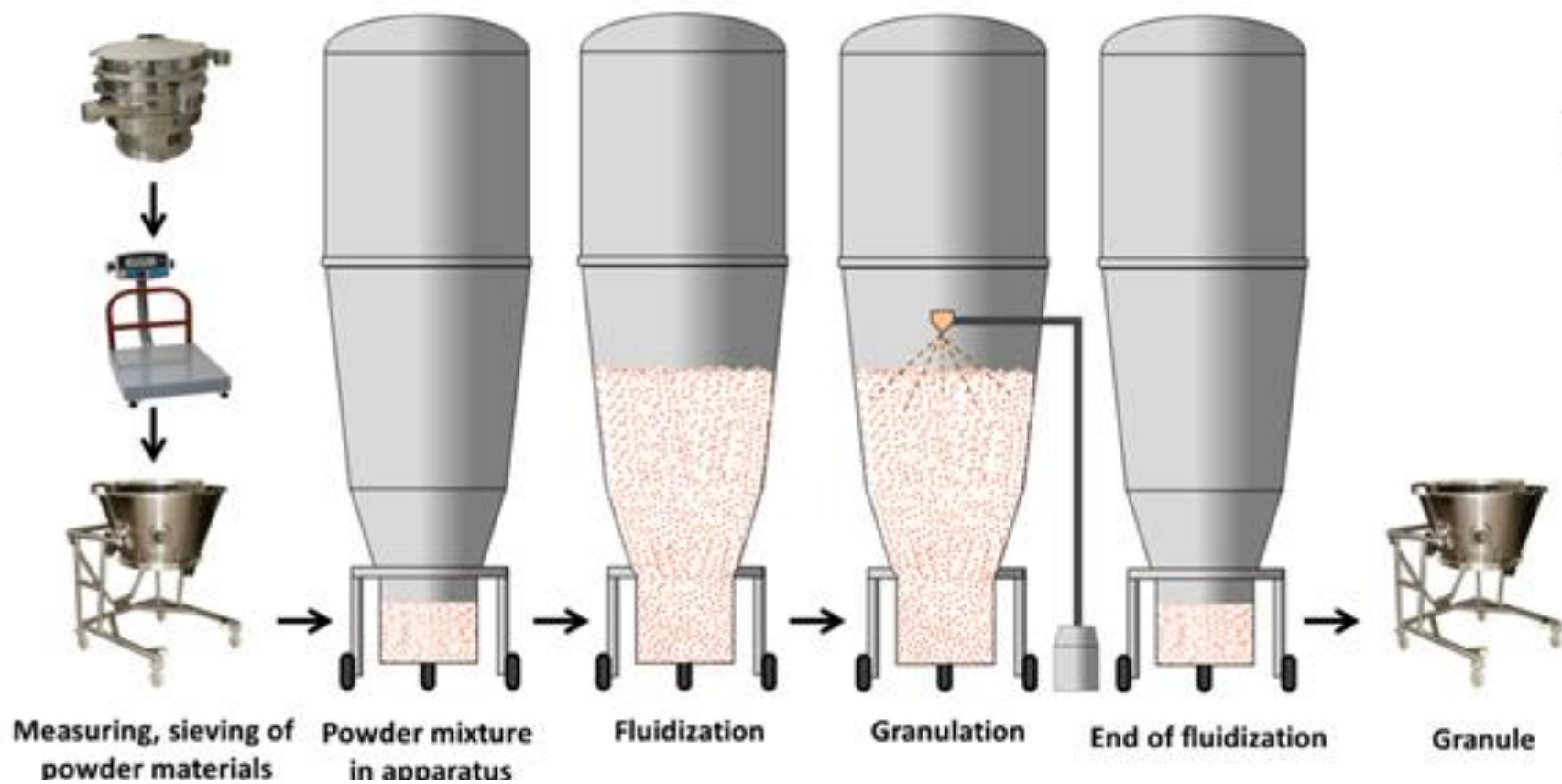
- 1) karıştırma
- 2) granülasyon
- 3) kurutma
- 4) kaplama

Akışkan yatak granülasyonunun **avantajları**:

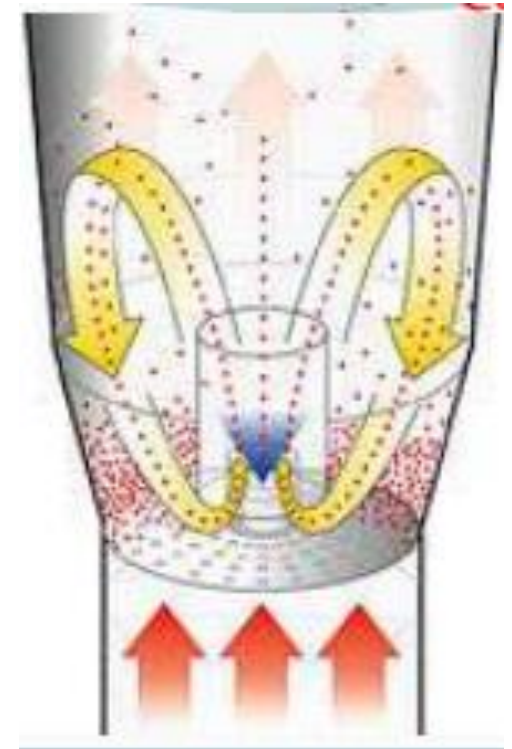
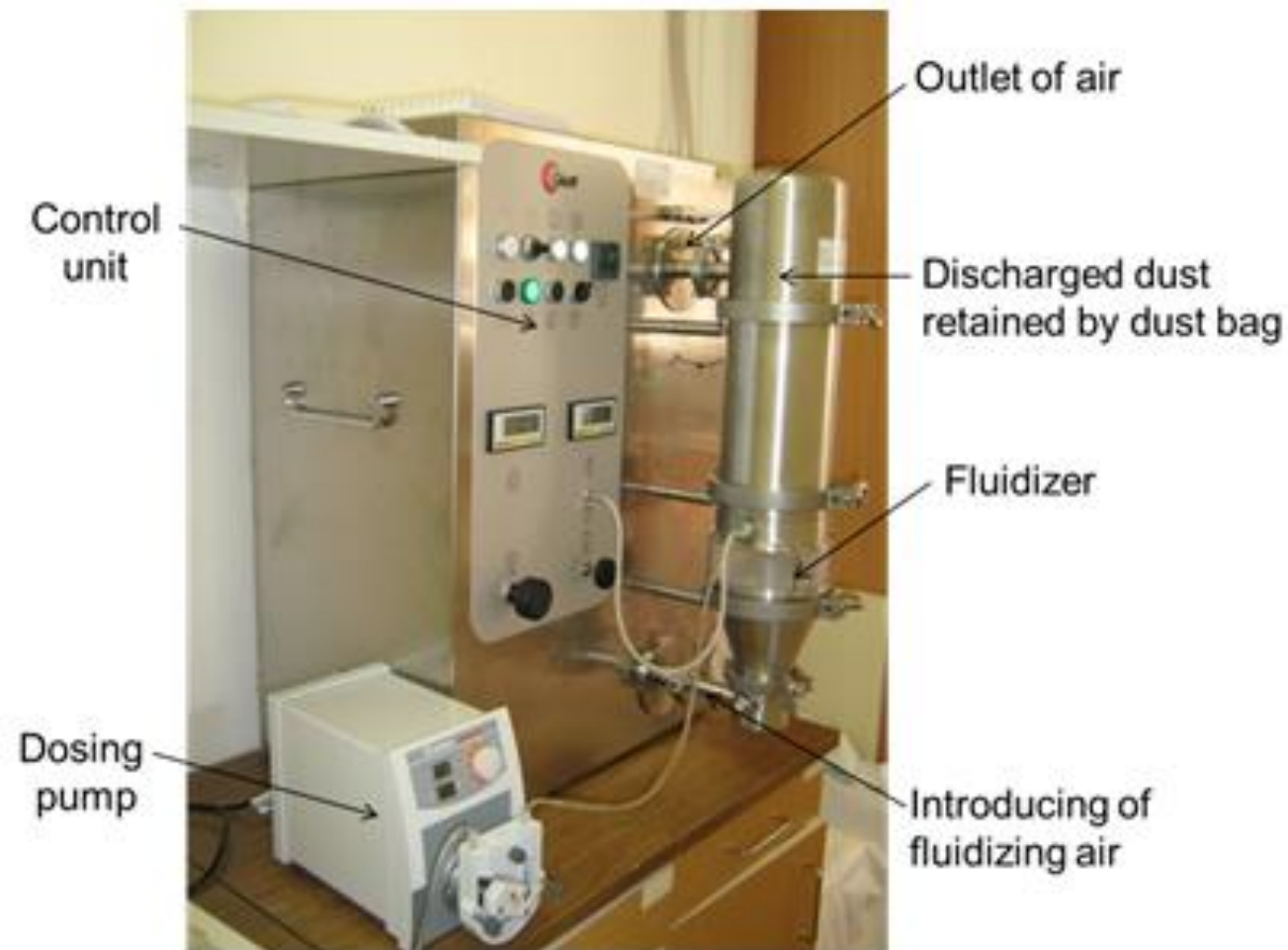
- ✓ Tüm granülasyon basamaklarının tek cihazda toplanması (Homojenizasyon, ısılatma, granül oluşumu, kurutma)
- ✓ Yüksek etkin madde yükleme kapasitesi
- ✓ Uygun bağlama kuvvetinin sağlanması

Dezavantajı:

- Yüksek enerji ihtiyacı

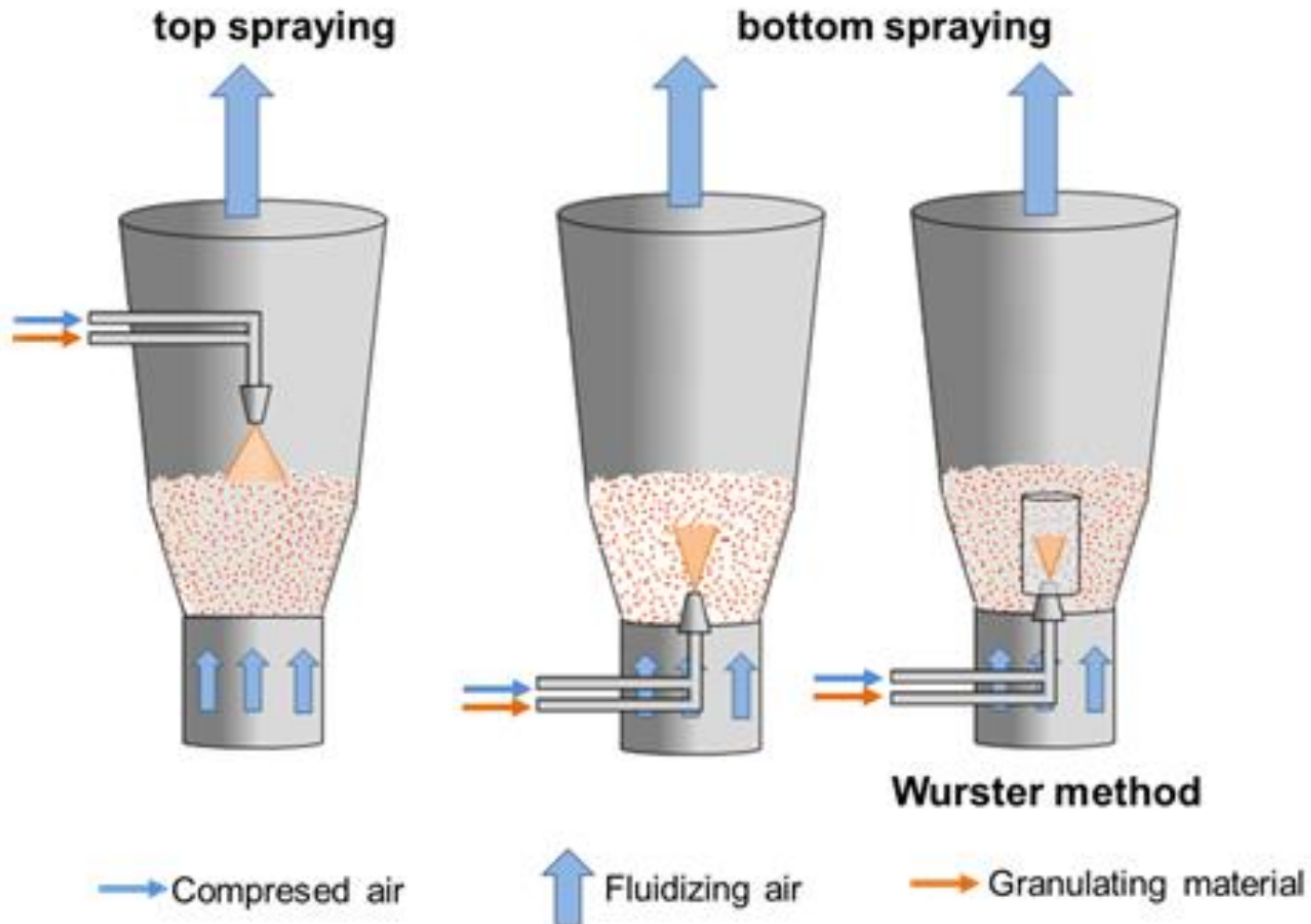


Industrial fluidization granulator



MiniGlatt-type laboratory fluidization granulator

<https://www.youtube.com/watch?v=CICJGx0QNP>



Spraying of granulating solution onto fluidizing bed

Akışkan yatak sistemindeki değişkenler

Formülasyona bağlı

Başlangıç maddelerinin:

Dansitesi
PB ve PBD
Şekli
Kohezifliği
Elektriksel yükleri
Islanabilirliği

Bağlayıcı maddenin:

Cinsi
Viskozitesi
Konsantrasyonu

Cihaza bağlı

Cihazın tasarımı
Akışkan yatağın
işleme biçimi
Basınç
Toz tutucu
filtrelerin düzeni

Yönteme bağlı

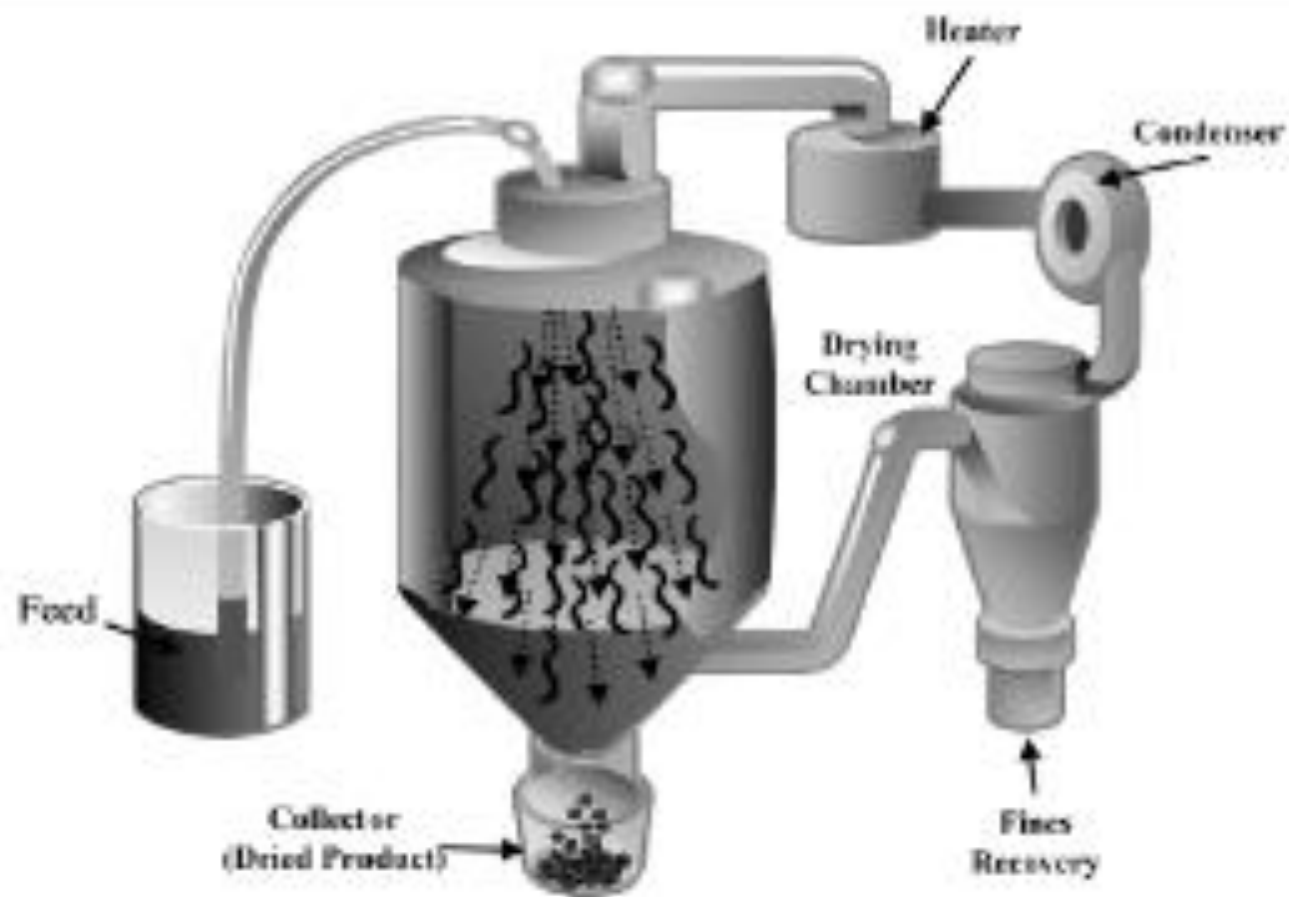
Giriş hava sıcaklığı
Püskürtme basıncı
Nozzle'ların konumu
Püskürtme hızı
Çıkan hava sıcaklığı
Ürün sıcaklığı
Filtrelerin por çapı
Kazan yükleme kapasitesi

V. Püskürterek kurutma (spray drying) yöntemi

Bu yöntemde etkin madde, seyreltici, dağıtıcı ve bağlayıcı maddeler bir çözelti/süspansiyon halindedir.

Bu karışım istenilen sıcaklığa getirilmiş kurutma sistemine püskürtülür.

Sıcak hava ile karşılaşan partiküller kuruyarak sistemin alt kısmında toplanır.



VI. Ekstrüzyon-sferonizasyon yöntemi

Bu yöntem aynı veya birbirine çok yakın büyüklükte küresel granüller elde etmek için kullanılan mekanik bir yöntemdir.

Çoğunlukla salım karakteri değiştirilmiş etkin madde yüklü ve çok birimli ilaç şekilleri (pelletler / mikropelletler) eldesinde kullanılır.

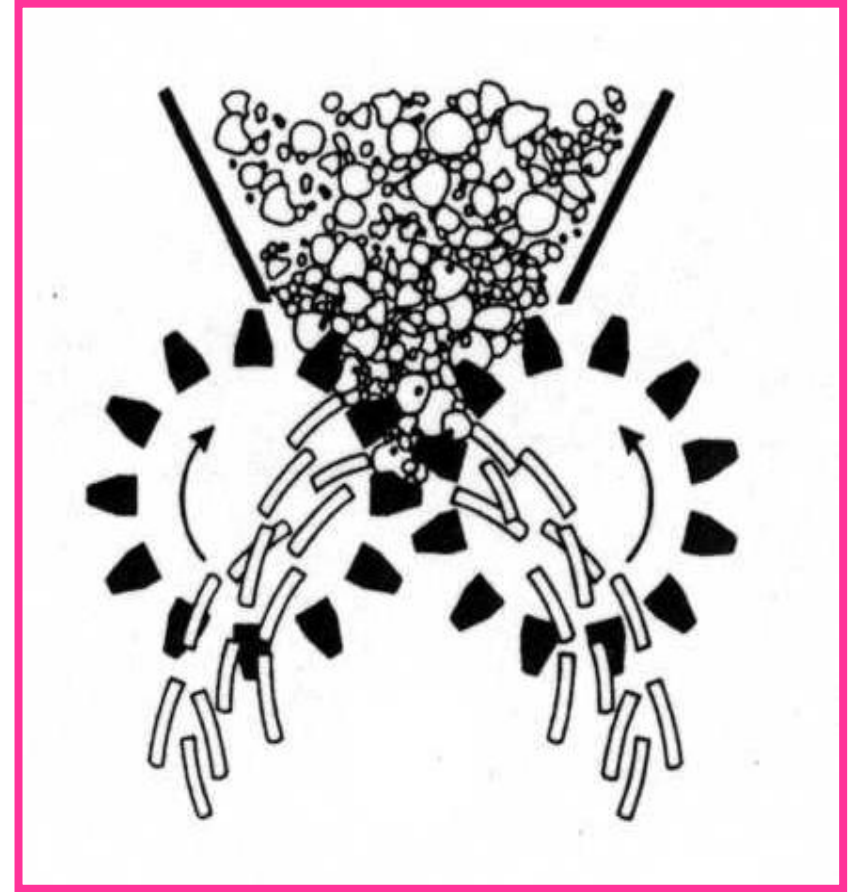
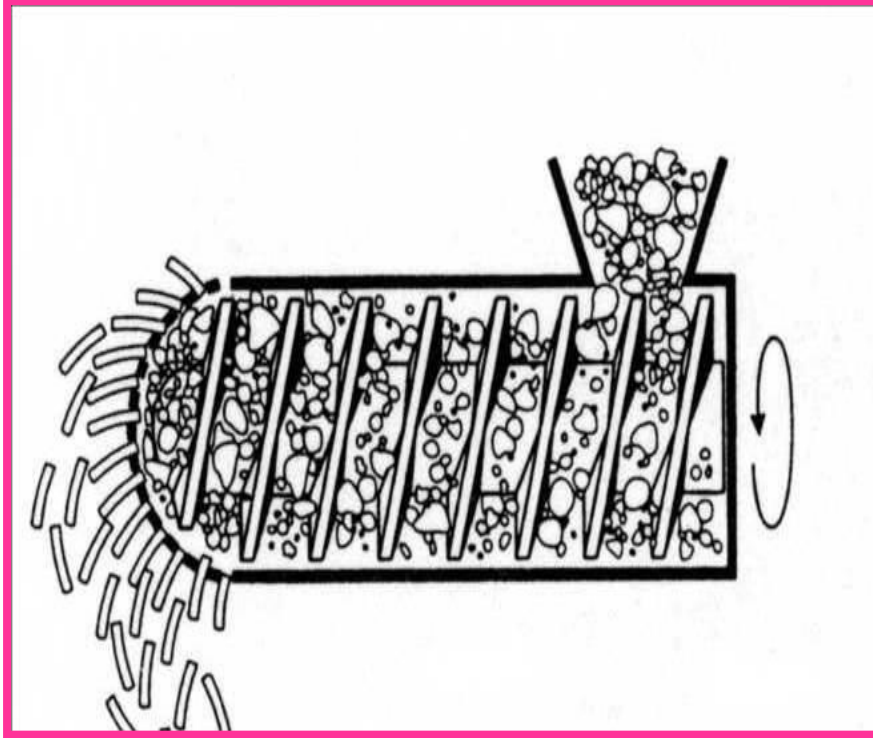
Bu yöntemde kullanılan sıvı miktarı daha fazladır ve daha plastik bir kütle elde edilir.



VI. Ekstrüzyon-sferonizasyon yöntemi

Aşamaları;

1. Toz maddeler kuru halde karıştırılır,
2. Bağlayıcı ile ıslatılır pat kıvamına getirilir.
3. Belli çap ve biçimdeki deliklerden hamur kütle basınçla sıkıştırılarak geçirilir (ekstrüzyon)
4. Küresel hale getirilir (Sferonizasyon)
5. Kurutulur.



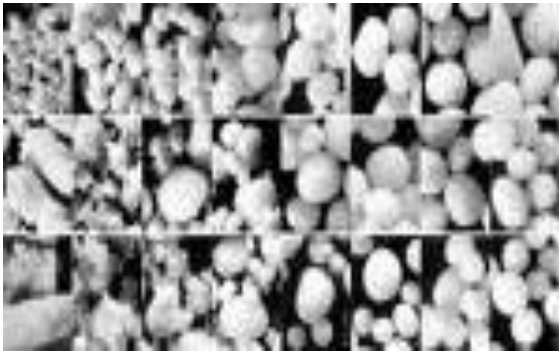
Farklı tipte ekstrüderler

<https://www.youtube.com/watch?v=QH68rVBqNHQ>

Ekstrudat örnekleri (sferonizasyon öncesi)



Sferonizasyondan sonra



Farmasötik yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı maddeler:

Bağlayıcı Madde	Granülasyon Yöntemi	Formüldeki oranı (%) (kuru halde)*	Çözücü	Çözeltisinin yüzdesi
Doğal polimerler				
Nişasta	Yaş	2-5	Su	5-25
Prejelatinize nişasta	Yaş	2-5	Su	10-15
	Kuru	5-10		
Jelatin	Yaş	1-3	Su	5-10
Arap zamkı	Yaş	3-5	Su	10-15
Aljinik asit	Kuru	1-5		
Sodyum aljinat	Yaş	1-3	Su	3-5

Farmasötik yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı maddeler:

Bağlayıcı Madde	Granülasyon Yöntemi	Formüldeki oranı (%) (kuru halde)*	Çözücü	Çözeltisinin yüzdesi
Sentetik polimerler				
Polivinilpirolidon	Yaş	0.5-5	Su veya hidro alkolik çözelti	5-10
Metil selüloz	Kuru	5-10	Su	
	Yaş	1-5	Su veya hidro alkolik çözelti	2-15
Hidroksipropil metilselüloz	Kuru	5-10	Su	5-10
	Yaş	2-5		
Sodyum karboksimetilselüloz	Kuru	5-10	Su	5-15
	Yaş	1-5		
	Kuru	5-10		
	Yaş	1-5	Su	2-10
Etil selüloz	Kuru	5-10		

Farmasötik yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı maddeler:

Bağlayıcı Madde	Granülasyon Yöntemi	Formüldeki oranı (%) (kuru halde)*	Çözücü	Çözeltilisinin yüzdesi
Şekerler				
Glikoz	Yaş	2-25	Su	25-50
Sukroz	Yaş	2-25		50-67
Sorbitol	Yaş	2-10		2-25

**Bağlayıcılar bazen kuru toz halinde baskıdan önce veya diğer tozlarla birlikte eklenebilir.*

Yaş granülasyon çok kullanışlı bir yöntem olmasına rağmen bazı dezavantajları bulunmaktadır:

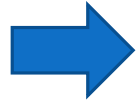
- Sudan veya ısıdan hassas maddelere uygun olmaması
- Sıcaklık ve kurutma hızının stabiliteyi etkileme olasılığı
- Validasyon basamaklarının fazla olması

Yaş granülasyonda final ürün özelliklerine etki eden 2 önemli soru:

- 1) Islatma işlemi nasıl yapılmaktadır?
- 2) Kurutma işlemi nasıl yapılmaktadır?

Bu soruların yanıtları granülün mekanik özelliklerine, granülü oluşturan bağ köprülerin mekanik direncine etki eder.

**YETERSİZ
MEKANİK
DİRENÇ**



- Granüllerin karıştırma sırasında ayrışması
- PBD'nin kontrolden çıkması



Küme dansitesi
Akış özellikleri
Basım özellikleri

1) Islatma işlemi nasıl yapılmaktadır?

- Bağlayıcının cinsi
- Bağlayıcı konsantrasyonu
- İlave edilen bağlayıcı miktarı
- Püskürtme hızı (püskürtülüyorsa)
- Kullanılan cihaza ait özellikler

2) Kurutma işlemi nasıl yapılmaktadır?

- Kullanılan teknik / cihaz
- Kurutma süresi
- Kurutma hızı
- Kurutma sıcaklığı
- Kurutma kinetiği

Her granül içinde belirli miktar nem kalana kadar kritik nem içeriği noktasına kadar kurutulmalıdır.

Aksi halde aşırı kırılgan ve basılabilirliği düşük granüller elde edilir. Friabilitör ile mekanik dayanıklılığı incelenir.

Kuru Granülasyon

- ✓ Kuru granülasyon yönteminde çözücü kullanılmaz, bu nedenle çözücsüz granülasyon yöntemi olarak da bilinir.
- ✓ Bu yöntem, etkin madde ısı ve neme hassas ise uygulanır.
- ✓ Formülasyondaki maddelerin yeterli seviyede bağlanma ve yapışma kapasitesine sahip olması gerekir.

Kuru Granülasyon

- I. Ön kompresyon (Slugging) yöntemi
(Briket granülasyon)
- II. Silindirlerarası sıkıştırma (Roller compaction) yöntemi

I. Ön Kompresyon

- Toz maddeler kuru halde karıştırılır.
- Dozaj ayarı yapılmaksızın bir ön baskı ile büyük tabletler basılır (Yüksek basınç, rotari tab.makinesi)
- Bu tabletler uygun bir kırıcı ile kırılır, eleklerden geçirilerek istenilen büyüklükte granül elde edilir. Titreşimli granülatörler bu amaçla kullanılabilir.

I. Ön Kompresyon

Avantajları;

- İşlem-içi ve işlem kontrolünü gerektiren parametre sayısı az
- Verim çok yüksek
- Gereç değişkenliği az
- Enerji sarfiyatı düşük

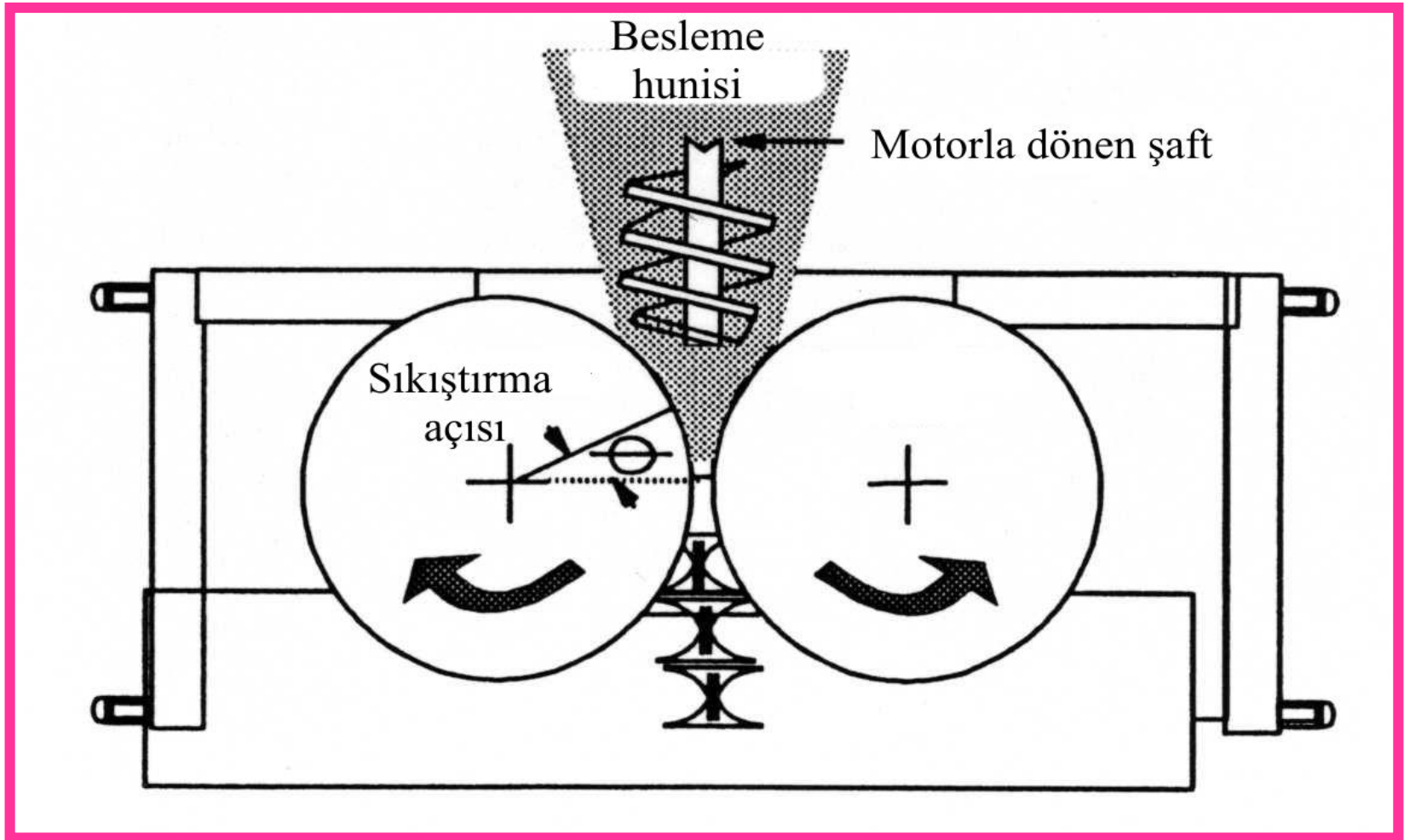
II. Silindirler arası sıkıştırma

Ters yönde dönen iki silindir arasındaki ayarlanabilen aralıktan, toz veya toz karışımları sıkıştırılarak geçirilir. Elde edilen bu sıkışmış kütle daha sonra uygun elekten geçirilerek istenen boyut elde edilir.

Avantajları;

- İçerik tekdüzeliği iyi
- Enerji sarfiyatı düşük
- Basit yöntem

<https://www.youtube.com/watch?v=4czs-RfIF7w>



Silindirlerarası sıkıştırma (Roller Compaction)

	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
YAŞ GRANÜLASYON	<ul style="list-style-type: none"> • İyi akışkanlık ve sıkıştırılabilirlik sağlar. • Tozama ve hava kontaminasyonu önlenir • Hazırlama sırasında karışan tozların tekrar ayrışması önlenir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Birçok pahalı cihaz gerektirir • Islatma ve kurutma basamağı zaman alır • Fazla işlem basamağı ile geniş üretim alanı • Basamaklar arası transferde olası madde kaybı
KURU GRANÜLASYON	<ul style="list-style-type: none"> • Daha az cihaz kullanılır. • Sıvı bağlayıcı kullanımına gerek yok • Isıya ve neme duyarlı maddeler için uygun 	<ul style="list-style-type: none"> • Her madde için uygun değil • Tozama ve hava kontaminasyon riski

Ne zaman kuru granülasyonu seçeriz??

- ☐ İlacın dozu çok yüksek olduğunda
- ☐ Yaş granülasyon sonrası iyi basım olmadığında
- ☐ Isıya hassas ilaçlarda
- ☐ Neme hassas ilaçlarda

Bitmiş ürün şeklinde kullanılan granüller;

- Efervesan granül
- Kaplı granüller
 - Mide ortamına dayanıklı granül
 - Etkin madde salımının değiştirildiği granüller

Efervesan granül

- Kaplanmamış granüllerdir.
- Formülünde asidik ve alkali özellikte maddeler içerir.
- Su ile temasında asidik ve bazik maddeler reaksiyona girer ve açığa çıkan karbondioksit çözünür.
- Rutubetten korunarak ağzı sıkı kapalı ambalajda saklanmalıdır.
- Genellikle etkin madde taşıyıcısı olarak kullanılır.
- İdrar yolları antiseptiği, analjezik, antipiretik, antialerjik, dekonjestan, mukolitik etkin maddeler içerebilir.

Efervesan granül

- Asit maddeler olarak sitrik asit, tartarik asit, bazik madde olarak da sodyum bikarbonat çok sık kullanılır.
- Daha çok billur suyu içeren sitrik asit kullanılır. Isıtma sonucu (105°C 'de 1-2 dk) serbest hale gelen billur suyu pat oluşumu için gerekli nemi sağlar.
- Elde edilen pat granültörden geçirilir ve 50°C 'yi geçmeyen sıcaklıklarda kurutulur.



Kaplı granüller

- ❑ Granüllerin çeşitli amaçlarla polimerik film yapıcı maddelerle kaplanması ile hazırlanır.
- ❑ Mide ortamına zarar veren, midede bozunan veya bağırsakta etki etmesi istenen etkin maddeleri için enterik kaplama yapılır.
- ❑ Çeşitli polimerler ile uzun etkili film kaplama yapılarak etkin maddenin salım hızı, yeri veya zamanı amaca göre değiştirilir.



Granüllerde Yapılan Kontroller

1. Dansite ve sıkışabilme kontrolü
2. Porozite kontrolü
3. Akış özelliği kontrolü (yığın açısı, akış hızı tayini)
4. Granül büyüklüğü ve dağılım kontrolü
5. Granül dayanıklılığı ve friabilitesi
6. Dağılma süresi tayini
7. Çözünme hızı
8. İçerik tekdüzeliği

Pelletler/Mikropelletler

Genellikle 0.5 – 1.5 mm partikül boyutuna sahip olan, küresel, çok birimli katı ilaç şekilleridir.

Hazırlanma Amaçları:

- Dozlama güvenliği
- Salımdaki iniş çıkışların azaltılması
- Varyasyonun azaltılması



Pelletler/Mikropelletler

Doz pek çok üniteye bölündüğünden birkaç pellette gözlenen olası doz hatası bitmiş ürünün salım performansını belirgin olarak etkilemez.

Üretimlerinde en çok ekstrüzyon sferonizasyon yöntemi kullanılır.

Sıklıkla akışkan yatak yöntemiyle kaplama yapılarak salım modifiye edilir.



Kaynaklar

- Prof. Dr. Melike Üner'in ders notları, İstanbul Üniversitesi, 2016.
- Letsweletse, M. Introduction to Pharmaceutics-1. IHS Gaborone, Botswana, 2015.
- Dr. Attila Dévay, The Theory and Practice of Pharmaceutical Technology. TÁMOP-4.1.2 A1 - A2, 2013.
- Shinde, N and Aloorkar NH. Granulation Seminar, Satara University, 2013.
- Görseller için çeşitli web siteleri.