

Farmasötik Teknoloji IV

KAPLI TABLETLER

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Ozan TOKSOY

- Kaplama ilaç yapımında kullanılan en eski tekniktir.
- Başlıca ilacın kötü tadını maskelenmesi ve görünüşünün güzelleştirilmesi için kaplama yapılmaktadır.
- Ancak günümüzde kaplama daha farklı amaçlar için uygulanmaktadır.

Ürünün;

- Terapötik
- Teknolojik
- Pazarlama

özelliklerini iyileştirmek

Terapötik açıdan

- Özofagus ve mide iritasyonunu engellemek
- Kötü tadı maskeleyerek
- Etkin maddenin midede inaktive olmasını engelleme
- İlacın etkinliğini artırmak
- Dozlama aralığını uzatmak
- Kontrollü salım sağlanması
- Hasta uyuncunu artırmak

Teknolojik açıdan

- Nem etkisini azaltmak
- Tozlamayı azaltmak
- Isı, ışık, oksijenden etkilenmeyi azaltmak
- İlaç stabilitesini artırmak
- Raf ömrünü artırmak

Pazarlama açısından

- Kötü tadı maskeleyerek
- Görünüşünü iyileştirmek
- Pazar payını artırmak

Çekirdek özellikleri

Günümüz teknolojisi tabletler dışında başka çekirdeklerin kaplanmasına da imkan tanımaktadır.

Kristaller, granüller, mikropartiküller, pelletler, tabletler ve jelatin kapsüller

Çekirdeğin kaplama işlemine uygun olması, bunun içinde belli özellikleri taşıması gereklidir :

Sertlik, şekil, yüzey, boyutlar, ısıya dayanıklılık ve kaplama maddesi ile geçimlilik

Sertlik

- Çekirdekler, kazandaki dönme, düşme ve sürtünme hareketlerine ve akışkan yatak sistemlerindeki çarpma ve düşme hareketlerine dayanacak ölçüde sert olmalı, ancak sindirim sistemi sıvılarında istenen sürede dağılabilmeli ve çözünabilmelidir.
- Ufalanma-aşınma minimum olmalıdır.

Şekil

- Kaplanacak tabletler bikonveks olmalıdır. Düz tabletler kaplama sırasında birbirine yapışırlar, çok bombeli olanlarda ise kırılgenlik ve kapak atma eğilimi artar.

Büyüklik

- Çekirdeğin büyüklüğü kullanım amacına uygun olmalıdır.

Yüzey

- Şeker kaplama nispeten kaba yüzeylere de uygulanabilir, kalın olan kaplama bu hataları düzeltebilir.
- Film kaplamada ise yüzey düzgün ve tozsuz olmalıdır.
- Güç ıslanan yüzeyler heriki teknikte de adezyon zorluğu nedeniyle sorun yaratır.

Sıcaklığa dayanıklılık

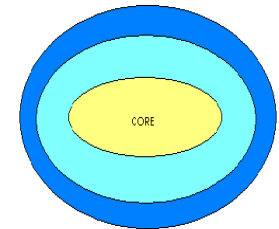
- İşlem sıcaklığı hassas etkin ve yardımcı maddeler içeren çekirdeklerde olumsuz sonuçlar doğurabilir, çekirdeğin kalitesi değişebilir.
- Madde bozulabilir, çözünme veya salım hızı değişebilir, seriler arasında fark görülebilir.

Kaplama md ile etkileşim

- İşlem sırasında hatalı çalışma sonucu çekirdeğe nem girebilir, daha sonra kaplama tabakasına geçen bu nem çekirdeğin şişmesine, kaplamanın çatlamasına, etkin maddenin stabilitesinin bozunmasına neden olabilir.

Tablet Kaplama Tipleri

- ❖ Şeker kaplama /draje
- ❖ Film kaplama
- ❖ Basınçla kaplama



Şeker Kaplama

Şeker kaplamanın esası sıcak ve doymuş çözeltideki şekerin soğuma esnasında kristallenmesi ve tabaka oluşturmastır.

Şeker kaplama tekniğinde başlıca sakkaroz kullanılır:

- higroskopik özelliğı göreceli olarak az,
- suda çözünürlüğü yüksektir.

Alternatif olarak diğerk şekerler ve şeker alkolleri, (glikoz, laktoz, maltilol, manitol, izomalt, sorbitol ve ksilitol) de kullanılır.

Şeker Kaplama

Kullanılan sakkarozun inversiyona uğramamasına dikkat edilmelidir; zira inversiyon kristallenmeyi geciktirir.

İnversiyona yol açan faktörler:

- Yüksek sıcaklık
- $\text{pH} < 6$
- +2 ve +3 değerlikli katyonların varlığı

Şeker kaplamanın avantajları

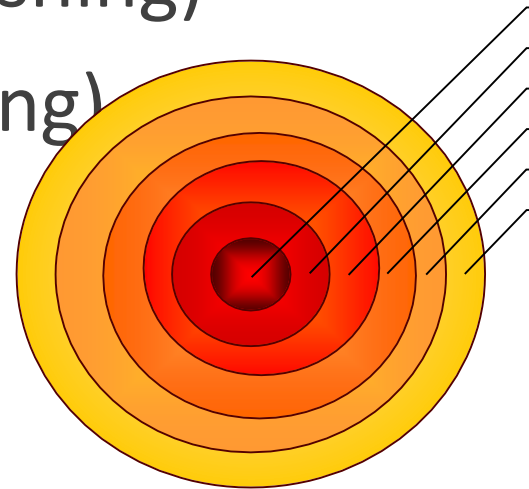
- Ham maddelerin ucuz ve kolay bulunabilir olması
- Basit ve pahalı olmayan ekipman ile uygulanabilmesi
- Görünüşünün estetik olması ve hasta uyuncunun iyi olması
- Uygulamada az risk olması ve hatalı kaplamaların düzeltilebilmesidir

Şeker kaplamanın sakıncaları

- Kaplamanın kırılganlığı nedeniyle dikkat edilmezse hasar görebilmesi
- İstenilen sonucu elde etmek için tecrübeli elemana gerek duyulması
- Cila tabakası nedeniyle üzerine baskı yapılamaması
- İşlemlerin fazlalığı ve çeşitliği nedeniyle sürecin uzun olması

Şeker kaplama tekniği

1. Koruyucu kaplama (sealing)
2. Alt kaplama (sub-coating)
3. Düzeltme tabakası (smoothing)
4. Renklendirme (Color coating)
5. Cilalama tabakası (polishing)
6. Baskı kaplaması (Printing)



1. Seal tablet core
2. Sub coating
3. Smoothing
4. Colouring
5. Polishing
6. Printing

1. Koruyucu kaplama (sealing)

Çekirdekte bulunan etkin maddeleri nemden korumak amacıyla çekirdek üzerine koruyucu tabaka uygulanır. Koruyucu kaplama için midede veya bağırsakta çözünen polimerler kullanılır.

Şellak, hidroksipropil metilselüloz, polivinil asetat ftalat, selüloz asetat ftalat.

2-6 kat kaplama yapılabilir.

Kaplama sırasında tabletlerin birbirine ve kazana yapışmasını önlemek için talk gibi bir toz madde kullanılır.

2. Alt kaplama (sub-coating)

Tabletin mükemmel yuvarlaklığı kazanmasını sağlar.

Koruyucu ve şeker tabakasının bağlanmasını sağlar.

Çekirdeğin mekanik dayanıklılığını artırır. İki yöntemle yapılır:

- Kazanda tabletlere bağlayıcı çözelti uygulanır. Daha sonra kazana toz madde uygulanır. Sonra kuru hava uygulanır.
- Kuru toz karışımının bağlayıcı çözeltisindeki süspansiyonu uygulanarak kurutulur.

Bağlayıcı çözelti olarak arap zamkı, jelatin, sodyum karboksimetil selüloz, sükroz ve su karışımı kullanılır.

Yapışmayı önlemek için kaolin, dekstrin, pudra şekeri, buğday nişastası, talk kullanılır

3-4 kat kaplanma yeterli olur.

3. Düzeltme tabakası (smoothing)

Alt kaplamadan sonra iştenilen şekil elde edilse de yüzey hala biraz pürüzlüdür.

Önceki tabakayı renklendirme kaplamasına hazırlar.

%70 a/a şurup uygulaması ile yüzey tamamen pürüzsüz olana kadar (10 kat kadar) kaplama yapılır.

Her ilaveden sonra kurutma yapılır.

4. Renklendirme (Color coating)

Görsel açıdan en önemli tabakadır. Hemen her şeker kaplı tablet renklendirilir.

Bu amaçla:

- Suda çözünen boyalar (Özel beceri ve sabır gerektirir)
- Suda çözünmeyen pigmentler (alüminyum laklar ve demir oksitler)

kullanılabilir.

5. Cilalama tabakası (polishing)

Kaplama işlemi tamamlandıktan sonra daha çekici bir görünüm için tabletler cilalanır.

Temiz bir kazan veya içi mumla kaplanmış bir kazan kullanılır.

Karnauba mumu, balmumu veya katı parafinin organik çözücülerdeki çözeltileri eklenerek çözücü kokusu kalmayana kadar kaplanır.

6. Baskı kaplaması (Printing)

Şeker kaplı tabletler üzerine yazı yazmak kolay değildir.

Bunun yerine baskı yapılabilir.

Bu amaçla ofset rotogravür ve özel yenilebilen baskı mürekkebi kullanılır.

Şeker Kaplamada ortaya çıkabilen başlıca sorunlar

- Çekirdeğin ufalanması/kırılması
- Tablet kenarlarının aşınması
- Tabletlerin kazan iç yüzeyine yapışması
- Kurutmada şurubun yapışkan hale gelmesi
- Kaplama yüzeyinde partiküller oluşması
- Lekeler oluşması
- Seriler arasında renk oluşması
- Draje kenarlarında ay şeklinde açık renk bölge oluşması
- Yüzeyin mat kalması
- Ağırlık sapmasının fazla olması
- Kaplama çözeltisini ayrışması
- Draje yüzeyini düz olmaması

Film Kaplama

Tablet veya kapsüllerin polimerik bir materyalle ince bir tabaka halinde kaplanmasıdır.

Görünüş: Parlaklık-pürüzsüzlük sağlamak, daha kaliteli ürün eldesi ve diğer estetik nedenler

Stabilite: Etkin maddeyi nemden, ışıktan, ve/veya asidik mide ortamından korumak

Tat: Tablet bileşiminde bulunan maddelerin kötü tatlarını maskeleyerek ve kolay yutulmasını sağlamak

Çekirdeğin midede veya bağırsakta dağılmasını, hatta ilacın kontrollü salımını sağlamak.

Avantajları:

- Kaplama kalınlığı ve süresi kısa, dolayısıyla maliyet düşük
- Çekirdek şeklinin daha az önemli olması, tabletin yanı sıra kapsül, pellet, boncuk, granül, toz ve kristallerin kaplanması
- Tablet üzerindeki işaret ve yazıların kapanmaması
- Endüstriyel üretime uygun olması
- Enterik kaplama veya kontrollü salım sağlaması

Dezavantajları:

- İşlem sırasında genellikle organik solvanlar kullanılır. Hem çevresel hem de sağlık açısından olumsuz olabilir. Ancak günümüzde su bazlı polimerler kullanılıyor

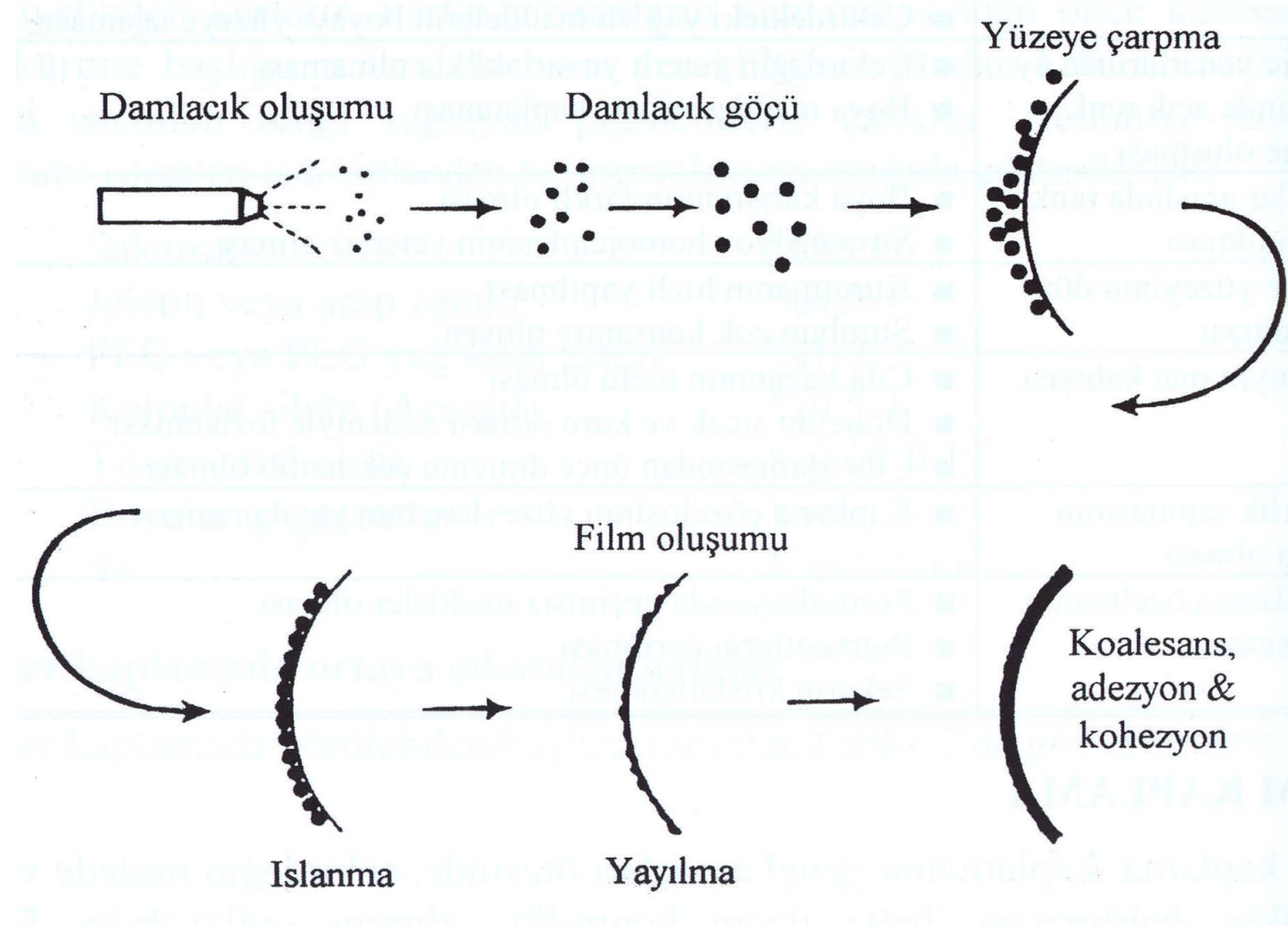
Film kaplama tekniği

Film kaplama kazanda veya akışkan yataklı sistemlerde uygulanabilir.

Polimer çözeltisi ile kaplama yapılırken çözeltide tek tek dağılmış olan polimer zincirleri çözücünün uçmasıyla kenetlenerek film oluşturur.

Sulu dispersiyondaki partiküller ise aralarındaki suyun uçması ile birbirlerine yaklaşır, bağlanır, yayılır ve film tabakası oluşturur.

Film kaplama tekniği



Kaplama İşlemi; Tek basamaklı aşağıdaki materyalleri içeren bir kaplama çözeltisini püskürtmekten ibarettir.

1. Polimer
2. Çözelti/dispersiyon
3. Plastifiyan
4. Renk maddesi



Midede dağılan film kaplama maddeleri

- Doğal maddeler
 - Şellak
 - Arap zımkı
 - Jelatin
- Yarı sentetik maddeler
 - Metil selüloz, Etil selüloz
 - Hidroksipropil selüloz
 - Hidroksipropilmetil selüloz
 - Sodyum karboksimetil selüloz
- Sentetik maddeler
 - Polivinilprolidon
 - Polietilen glikol türevleri

Bağırsakta dağılan film kaplama maddeleri

Doğal maddeler

- Şellak

Yarı sentetik maddeler

- Selüloz asetat ftalat
- Hidroksipropilmetil selüloz ftalat
- Polivinil asetat ftalat

Sentetik maddeler

- Metakrilik asit ve esterlerinin polimerleri (Eudragit L, Eudragit S)

Film kaplamada kullanılan plastifiyanlar

- Ftalat esterleri
- Sitrat esterleri
- Triasetin
- Propilen glikol
- Polietilen glikol
- Gliserin

Renklendirme

- Pigmentler
- Titanyum dioksit
- Silikatlar
- Karbonatlar
- Sülfatlar

Film Kaplamada Görülen Hatalar

- Kabarcık oluşması
- Buruşuk yüzey
- Köprü oluşması (İşaret, çentik ve yazıların kapanması)
- Terleme (Yüzeyde yağlı tabaka veya sıvı damlaları)
- Portakal kabuğu (pütürlü yüzey)
- Pullanma (filmin tabaka veya pul şeklinde ayrılması)
- Çiçeklenme (Bulanık film)
- Beneklenme



	Şeker Kaplama	Film Kaplama
Görünüş	Yuvarlaklaştırılmış	Orijinal çekirdek konturları mevcut. Şeker kaplama kadar parlak değil
Ağırlıktaki artış	% 30-50	% 2-3
Logo veya çentik	Mümkün değil	Mümkün
Seri kaplama süresi	8 saat kadar	1.5-2 saat
Fonksiyonel kaplama	Enterik kaplama dışında mümkün değil	Kontrollü salım da mümkün
Proses pasamakları	Çok aşamalı	Genelde tek aşama

Basınçla Kaplama

Bu teknik ile tablet içinde tablet şeklinde preparatlar hazırlanır.

Özel bir tablet makinasında çekirdek tablet etrafına kaplama tabakası granülleri basılarak hazırlanır

Avantajları:

- İşlemde çözücü kullanılmaması
- Kaplama tabakasının ayarlanması, hemen çözünen, enterik veya kontrollü salan tip hazırlanması
- Geçimsiz maddelerin çekirdek ve kaplamaya ilave edilerek ayrılması



Kaplama Teknikleri ve Kullanılan Aletler

Katı preparatların kaplanmasında:

- ❖ Kazanda kaplama
- ❖ Akışkan yataklı sistemlerde kaplama

Kazanda kaplama

- Üretimde paslanmaz çelikten büyük kazanlar kullanılır.
- Kazanlarda soğuk ve sıcak hava verme sistemi, nem ve işlem sırasında meydana gelen tozun uzaklaştırılması için çıkış sistemi bulunur.
- Kaplama sıcaklık, nem ve tozun kontrol edilebildiği bir sistemle yürütülmelidir.

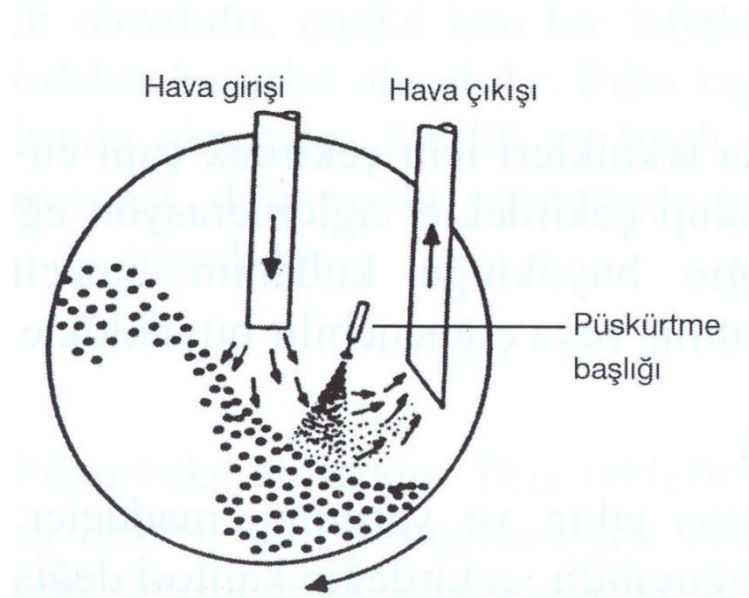
Kritik parametreler:

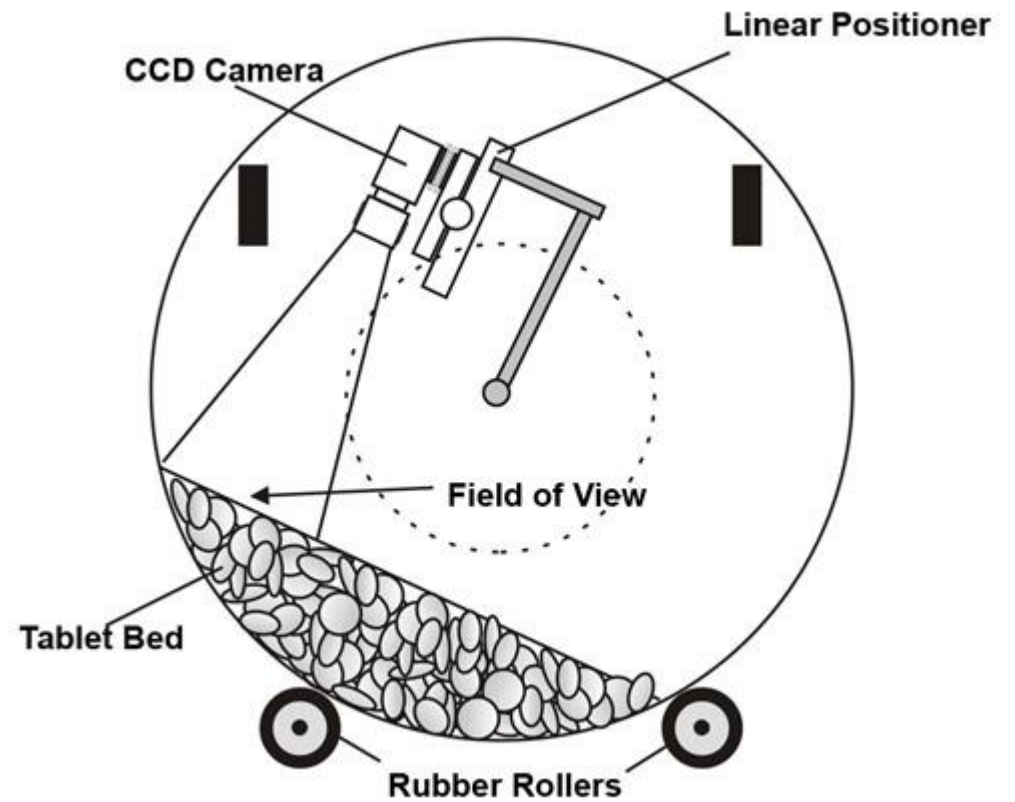
- Kazandaki çekirdek kütlesinin dönme hareketi
- Kaplama çözeltisi püskürtme koşulları
- Kurutma koşulları

Kazanın şekli , dönme ekseninin açısı ve dönme hızı iyi ayarlanması gerekir.

Kaplama çözeltisinin püskürtülmesi için püskürtücü başlıklar kullanılır, püskürtme hızı ve başlığın çekirdek yüzeyine olan uzaklığı dikkatle ayarlanmalıdır.

Kurutma için gerekli havanın giriş çıkış hızı ve sıcaklığı da önemlidir.





Klasik kaplama kazanı

Kazanlar değişik şekillerde olabilir. Normal olarak eğimli bir eksen üzerine yerleştirilmişlerdir.

Dönme hareketi sırasında kütle üzerinde hem yerçekimi, hem de merkezkaç kuvvetleri etkili.

Eğimli eksen üzerindeki kazan boyutu büyüdükçe, yatay eksen etrafında dönecek şekilde imal edilir.

Kütlenin hareketini artırmak için kazan duvarları eğimli ve çıkıntılı yapılır

- Standard coating pan

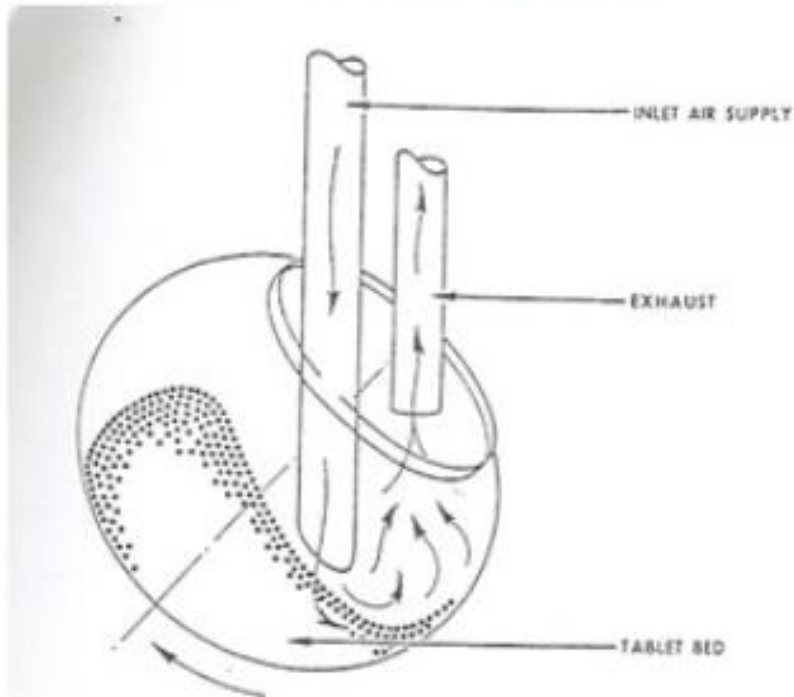
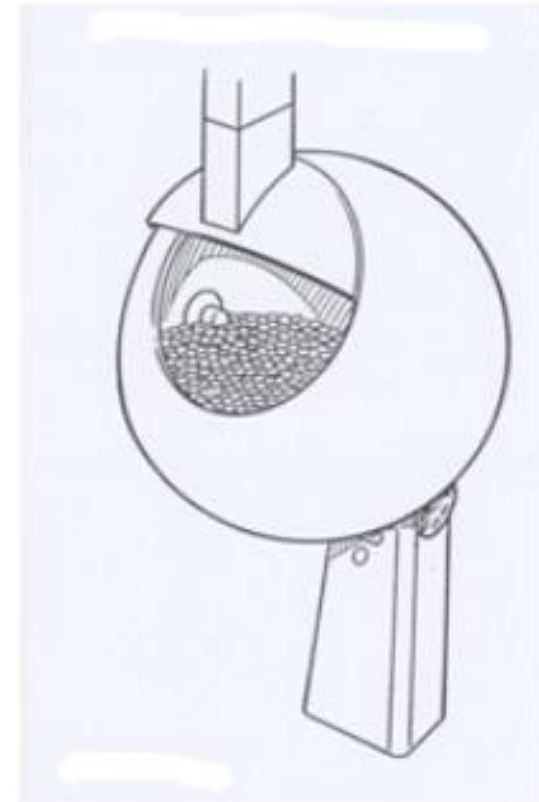


FIG. 12-5. Diagram of standard coating pans.



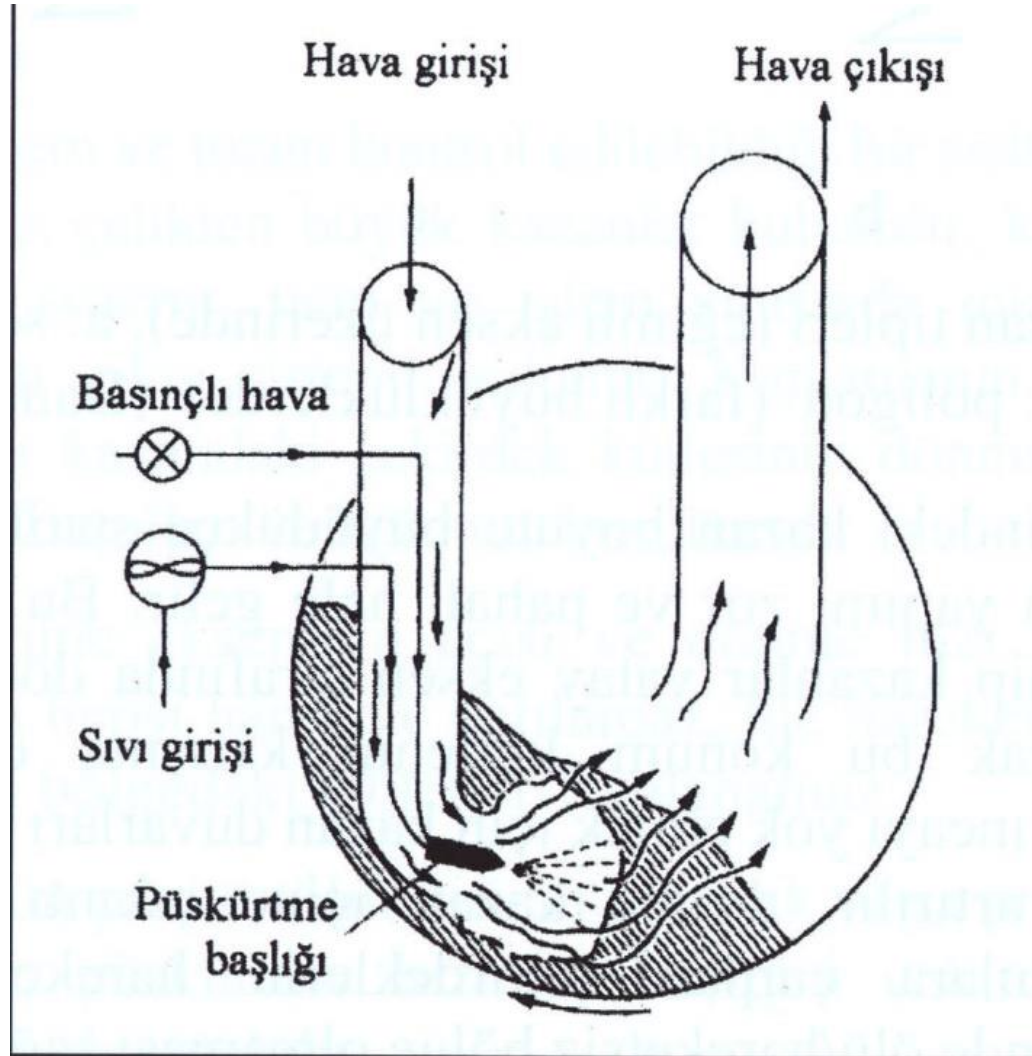
Gelişmiş kurutma sistemli klasik kaplama kazanı

Kaplama süresini kısaltmak ve enerji tasarrufu sağlamak amacıyla kurutma sistemini daha etkin hale getirecek değişik yaklaşımlar tasarlanmıştır.

- **Daldırma borulu sistem:**

Kurutmayı etkin hale getirmenin en basit yoludur. Ucu hafifçe kıvrık bir boru çekirdek yatağı içine daldırılır ve hava bu borudan verilir. Kaplama çözeltisi borunun alt ucundaki püskürtme başlığından kütle içine püskürtülür.

Boruya çarpan tabletlerin hasara uğraması sakınca oluşturur.

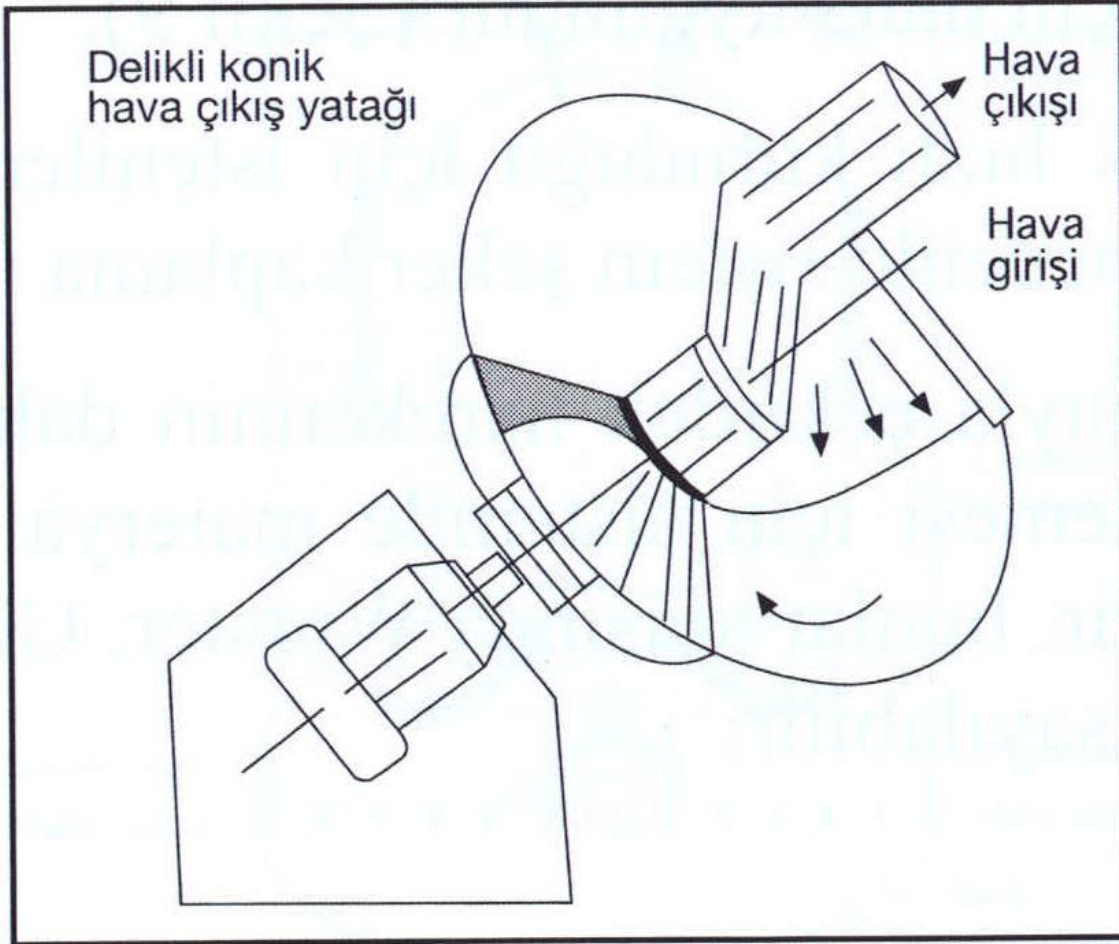


- Perfore konik tabanlı sistem:**

Klasik kaplama kazanın tabanına hava çıkışı için delikli bir koni yerleştirilmiştir.

Koninin iç kısmı bölmelere ayrılmıştır. Böylece havanın çekirdek yatağı yüzeyinden değil içinden emilmesi sağlanır.

Kaplama çözeltisi yüzeyden de püskürtülür, daldırma borusuda kullanılır.



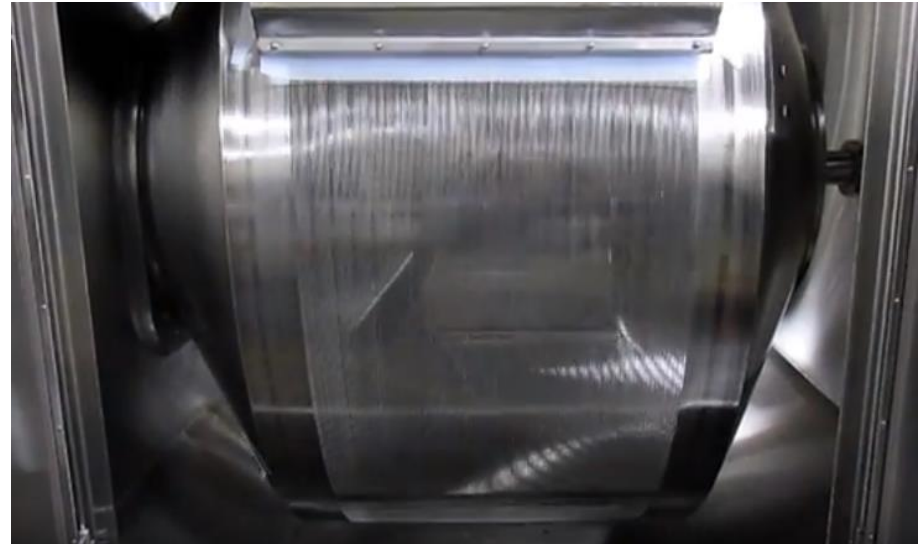
Yatay eksen etrafında dönen perfore kaplama kazanı

Kazanın tümü (Accela-Cota®) veya bir kısmı (Driacoater®, Hi-Coater®) deliklidir. Hava aşağıdan yukarıya veya yukarıdan aşağıya olabilir.

Bu kazanların en önemli avantajı hava akımının çekirdek yatağının içinden geçmeye zorlanmasıdır.

5 kg -650 kg arasında kapasiteye sahip bu kazanlar günümüzde çok kullanılmaktadır.

Accela Cota



Accela-Cota

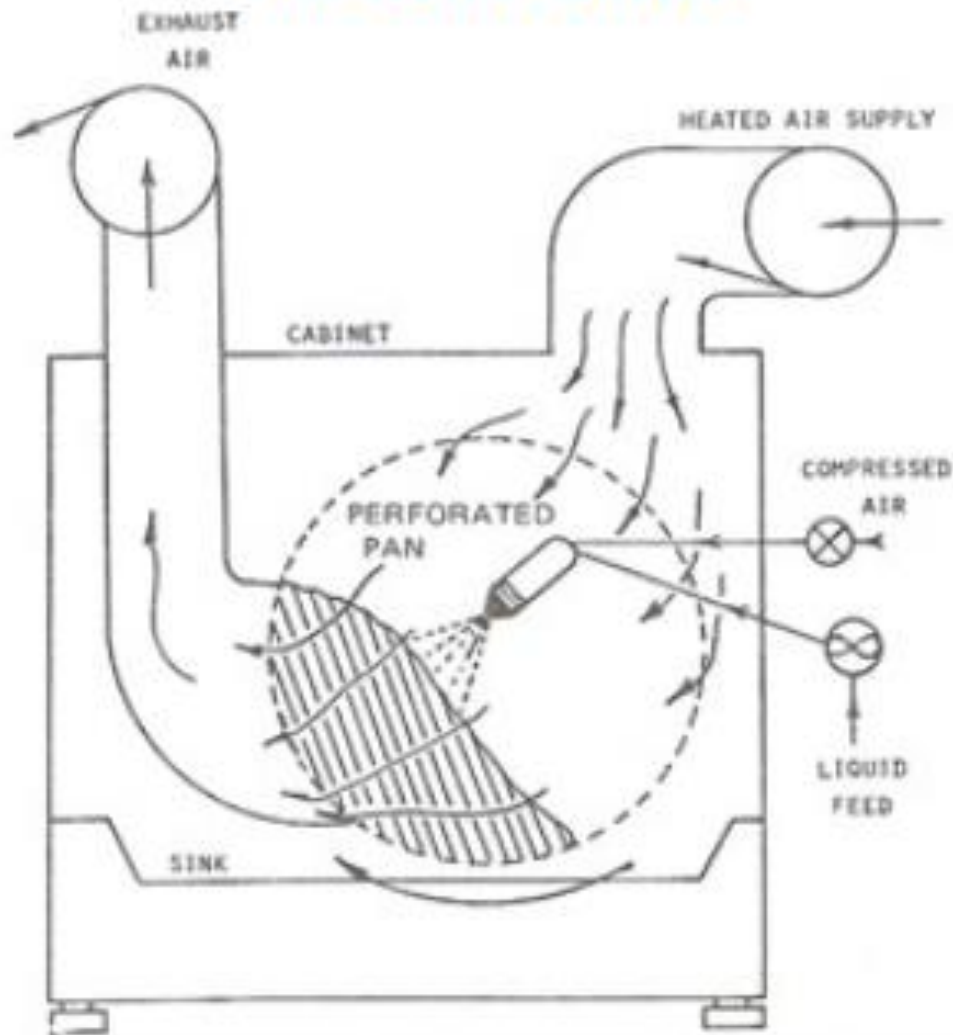
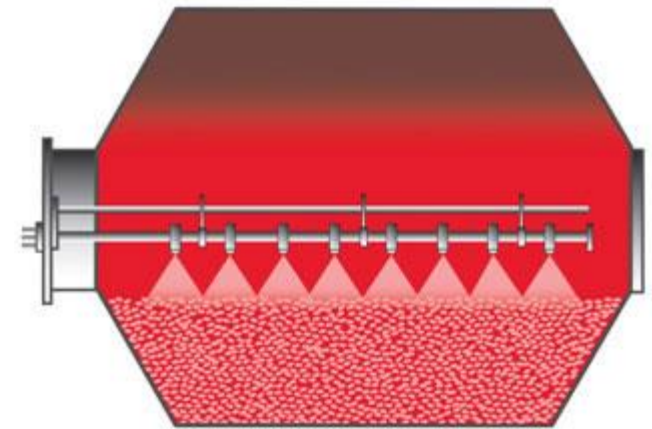
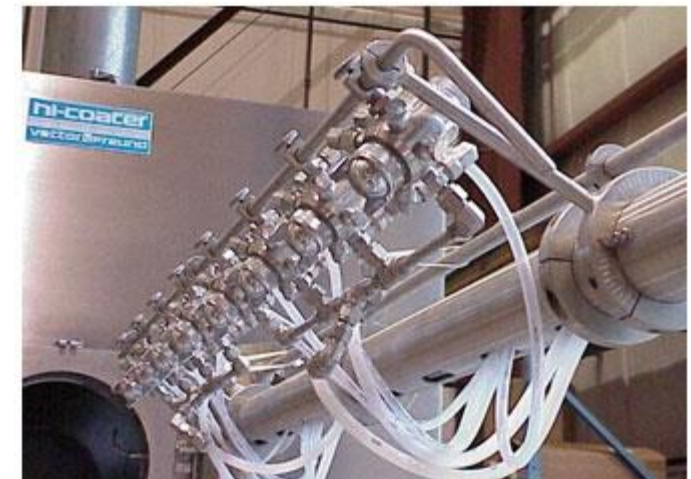
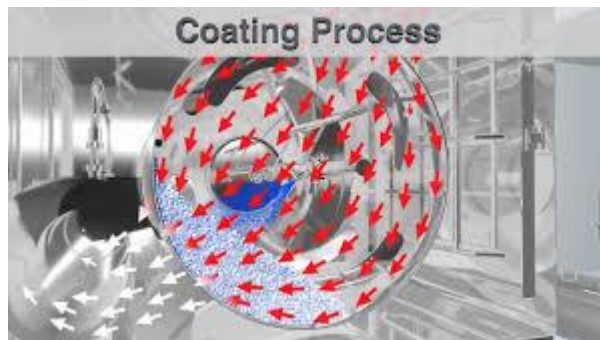


Fig 6. Schematic diagram of a side-vented coating pan (Accela-Cota).

Hi-Coater

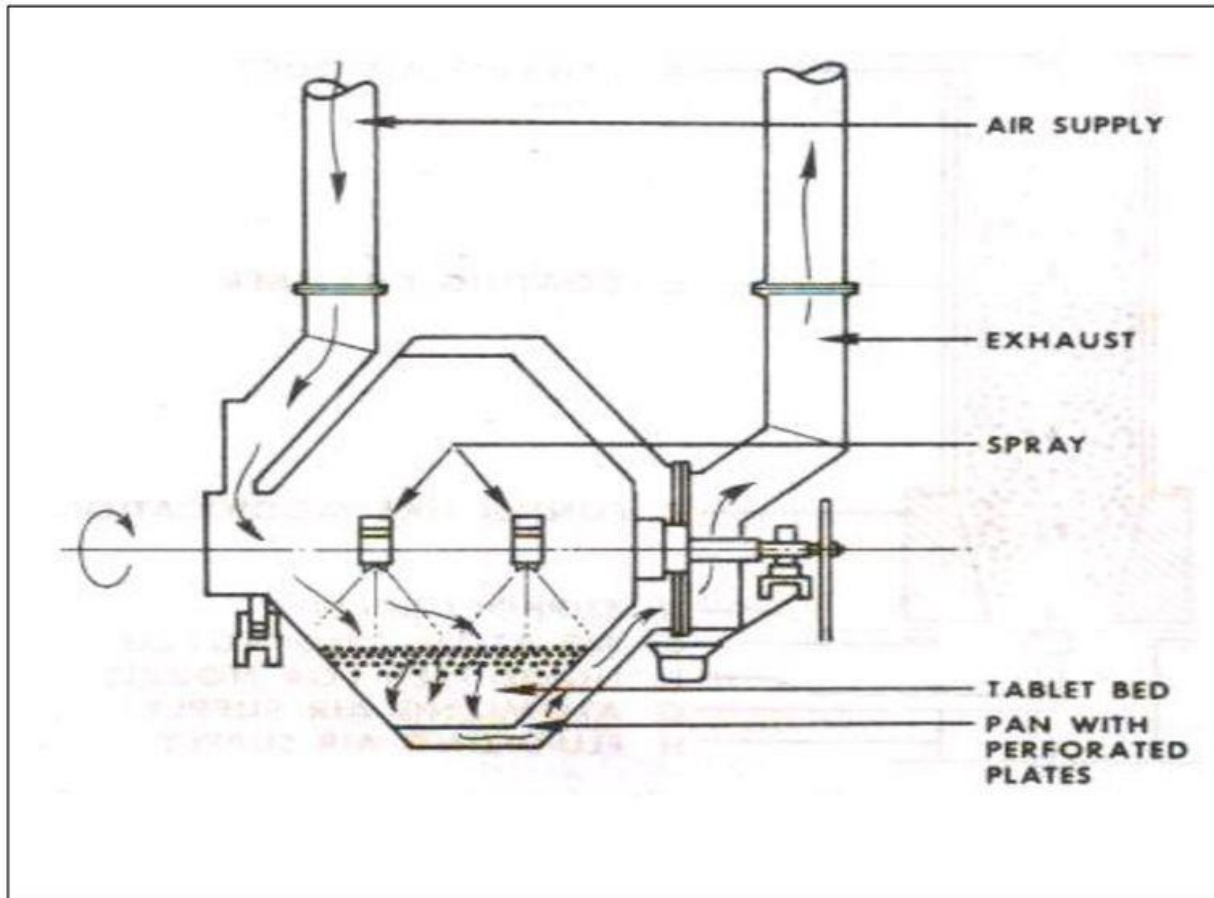


"Stretched" fully perforated coating pan with an eight gun manifold spray bar.

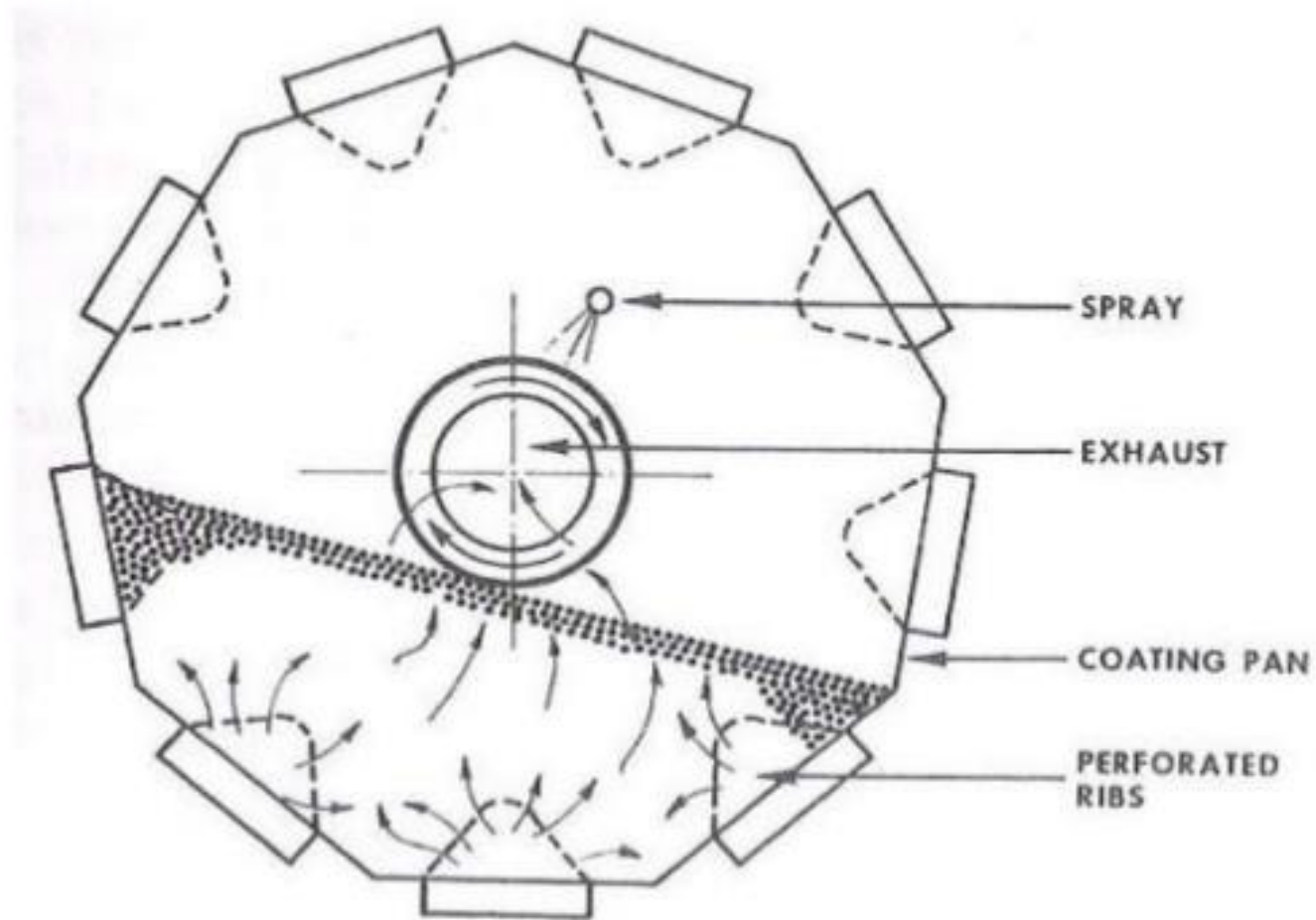


An increased spray zone provides higher total spray rates and shorter processing times.

Hi-Coater System

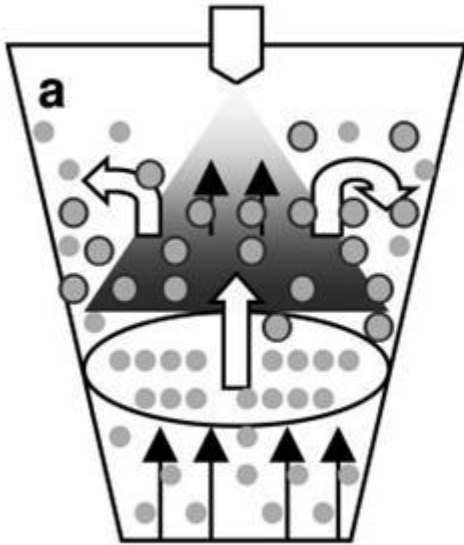


DRIA COATER PAN

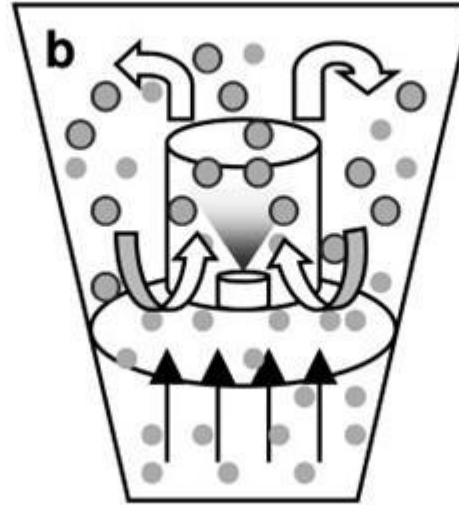


Akışkan yatakta (Fluidized Bed) kaplama

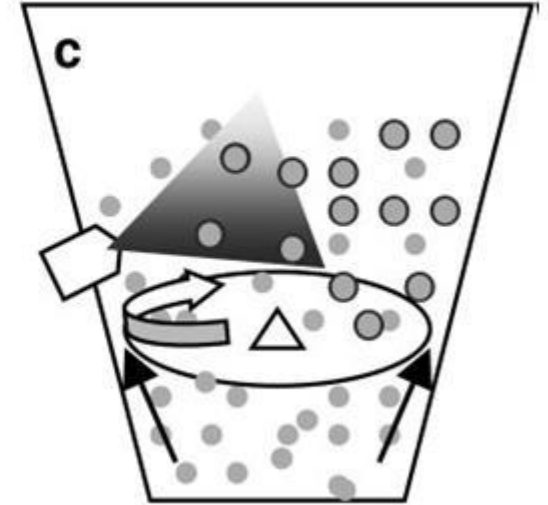
- Partiküllerden oluşan bir kütle içerisinde giderek artan bir hızda hava akımı geçirildiğinde katı/hava dispersiyonunun sıvı akış özelliği gösterdiği bir noktaya ulaşılır.
- Bu sistemlere akışkanlaştırılmış yataklı sistemler denir.
- Hareket esnasında çekirdeklerin üzerine püskürtücü memeler vasıtasıyla bağlayıcı çözelti püskürtülerek sıcak hava akımı geçirilir.
- Kurutma hızı kütle ve ısı transferini etkileyen faktördür.
- Isı transferi konveksiyonla yürümektedir.
- Bu sistemde şurup çok hızlı kurduğundan şeker kaplamaya uygun bir sistem değildir.



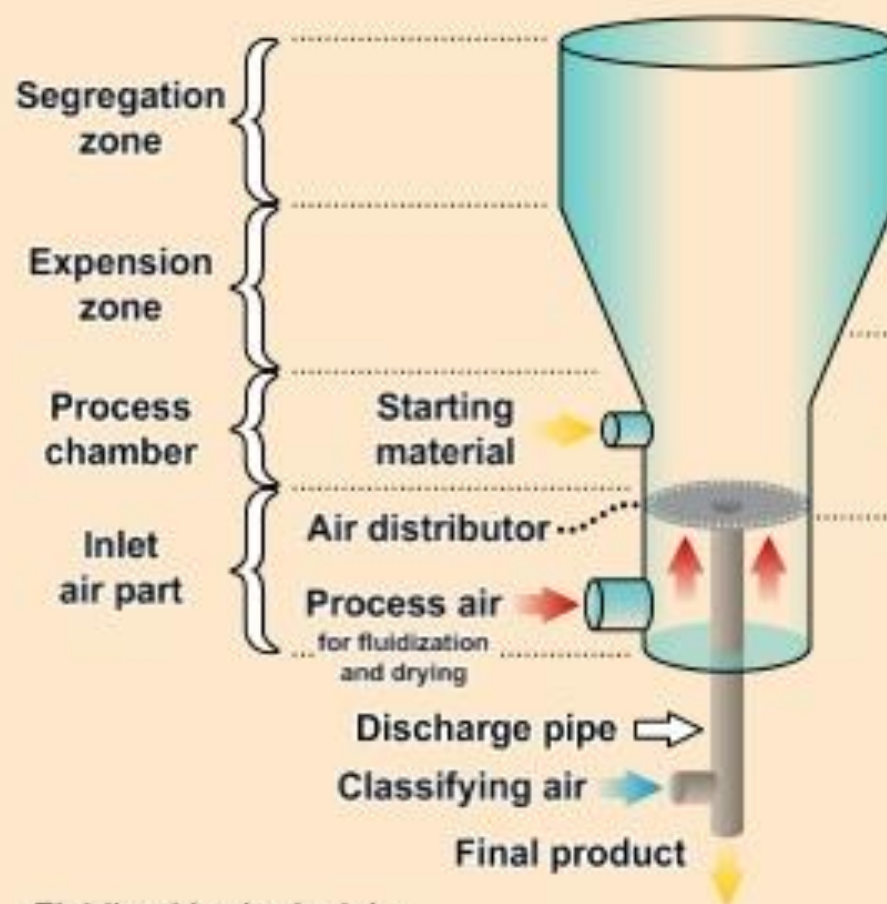
Üstten püskürtme



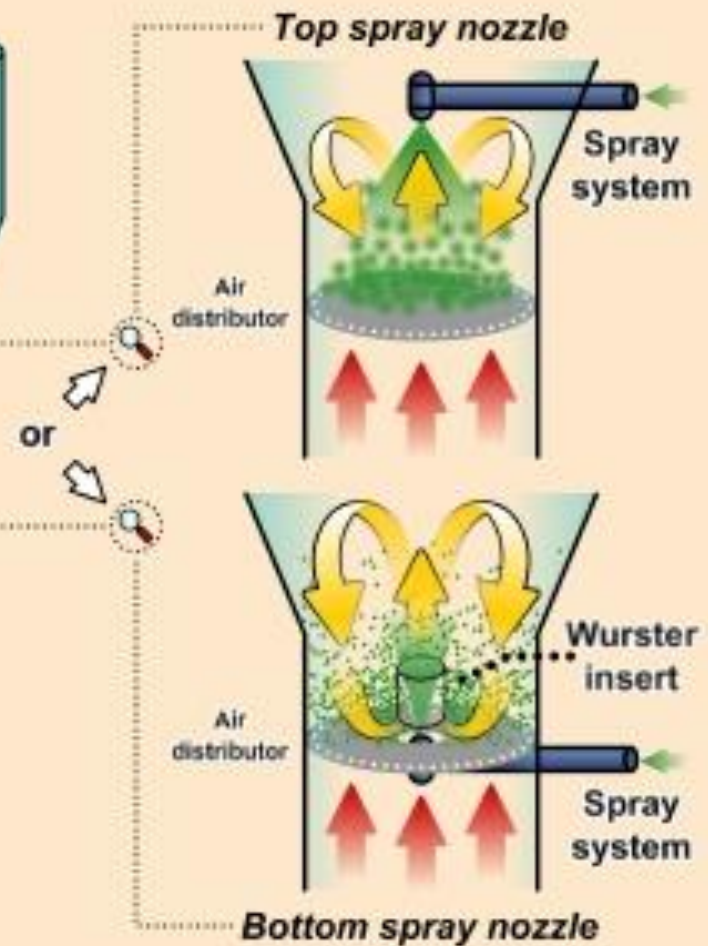
Alttan püskürtme

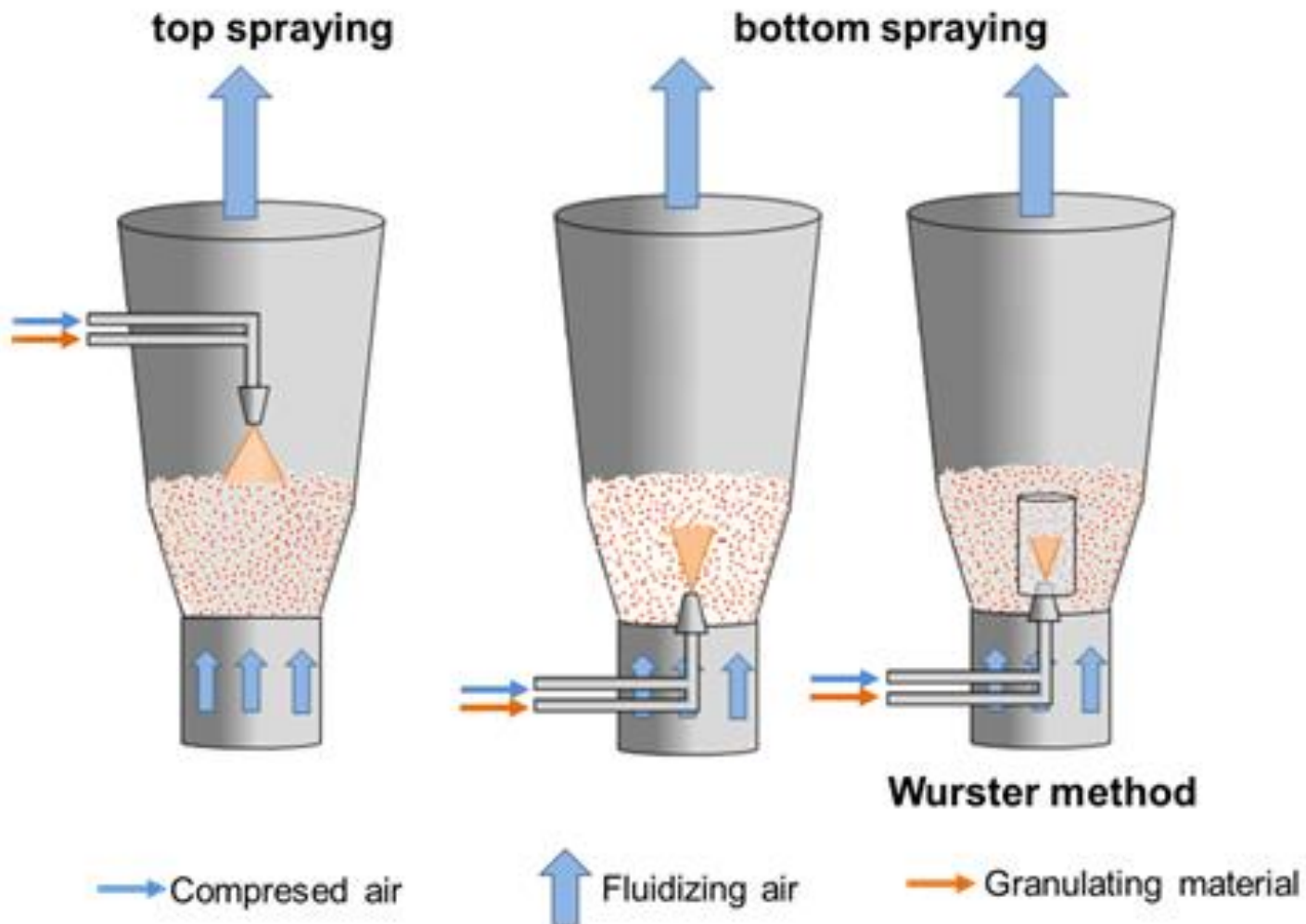


Yandan püskürtme



Fluidized bed principle





WURSTER METHOD



**GLATT GPCG 30
FLUID BED PROCESSOR**