

### 3. ΔΙΣΚΙΑ

#### 3.1 Εισαγωγή

Τα δισκία (tablets) είναι φαρμακομορφές ποικίλλου σχήματος, συνήθως όμως κυλινδρικές με επίπεδες ή κυρτές επιφάνειες, τα οποία παρασκευάζονται με συμπίεση κονιωδών μιγμάτων φαρμάκου και εκδόχων. Είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη φαρμακομορφή καθώς παρουσιάζει σημαντικά *πλεονεκτήματα* ως μορφή χορήγησης για όλους όσους εμπλέκονται στην παραγωγή, διακίνηση και «κατανάλωση» φαρμάκων. Για τον παραγωγό τα δισκία έχουν το πλεονέκτημα ότι παράγονται απλά και γρήγορα με χαμηλό κόστος σε σύγκριση με άλλες φαρμακομορφές ενώ παράλληλα διαθέτουν αυξημένη φυσική, χημική και μικροβιολογική σταθερότητα και μεγάλο χρόνο ζωής. Για τον φαρμακοποιό τα δισκία εμφανίζουν τα πλεονεκτήματα των ελάχιστων απαιτήσεων χώρου τοποθέτησης και αποθήκευσης και της ευκολίας διαφύλαξης. Για τον ασθενή τα δισκία είναι μία εύχρηστη μορφή, έχει χαμηλό κόστος και παρέχουν την δυνατότητα κάλυψης της τυχόν δυσάρεστης γεύσης του φαρμάκου. Επιπλέον, τα δισκία:

- 1) εξασφαλίζουν μεγάλη ακρίβεια δόσεως
- 2) ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου από το δισκίο μπορεί σχετικά εύκολα να προσαρμόζεται στις θεραπευτικές ανάγκες (δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Τα δισκία όμως εμφανίζουν και *μειονεκτήματα* σε ορισμένες περιπτώσεις:

- 1) ορισμένα φάρμακα συμπιέζονται δύσκολα προς δισκία με ικανοποιητική μηχανική αντοχή
- 2) τα φάρμακα που χορηγούνται σε σχετικά μεγάλη δόση και χαρακτηρίζονται από μικρή διαβρεκτικότητα ή/και μικρή υδατοδιαλυτότητα ή/και απορρόφηση υψηλά στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι δύσκολο να μορφοποιηθούν προς δισκία με καλή βιοδιαθεσιμότητα
- 3) τα δισκία φαρμάκων με δυσάρεστη γεύση ή οσμή και φαρμάκων ευαίσθητων στην υγρασία ή στο οξυγόνο χρειάζονται επικάλυψη η οποία αυξάνει το κόστος παραγωγής τους

### *Απαραίτητες ιδιότητες των δισκίων*

Τα δισκία πρέπει να:

- α) περιέχουν την προκαθορισμένη (δηλούμενη) ποσότητα φαρμάκου
- β) έχουν ομοιομορφία ως προς την εμφάνιση, τις διαστάσεις και το βάρος
- γ) έχουν επαρκή μηχανική αντοχή
- δ) (τα χορηγούμενα από το στόμα) καταθρυμματίζονται γρήγορα στο στομάχι ώστε να διευκολύνεται η γρήγορη διάλυση του φαρμάκου που περιέχουν
- ε) έχουν τον προκαθορισμένο (επιθυμητό) ρυθμό διάλυσης (αποδέσμευσης) του φαρμάκου που περιέχουν

## **3.2 Παραγωγή των δισκίων**

Τα δισκία παράγονται με άμεση (απ'ευθείας) συμπίεση κόνεων ή μετά από (υγρή ή ξηρή) κοκκοποίηση.

### **3.2.1 Κοκκοποίηση**

Κοκκοποίηση είναι η φαρμακευτική διεργασία κατά την οποία τα τεμαχίδια κόνεως (συνήθως μίγματος κόνεων) προσκολλούνται μεταξύ τους σχηματίζοντας μεγαλύτερου μεγέθους τεμαχίδια που καλούνται κόκκοι (granules).

Οι κύριοι λόγοι που ωθούν στην κοκκοποίηση του μίγματος φαρμάκου και εκδόχων πριν την συμπίεση προς δισκία είναι:

- i) η βελτίωση της ικανότητας ροής του κονιώδους μίγματος ώστε να είναι δυνατή η παραγωγή δισκίων με χαμηλή μεταβλητότητα βάρους
- ii) η βελτίωση της ομοιογένειας του κονιώδους μίγματος και η παρεμπόδιση της αποανάμιξης του μίγματος

- iii) η αύξηση της πυκνότητας (bulk density) του κονιώδους μίγματος ώστε να είναι δυνατή η εισαγωγή της απαιτούμενης ποσότητας κόνεως μέσα στην μήτρα
- iv) η βελτίωση των ιδιοτήτων συμπίεσης του προς δισκιοποίηση μίγματος
- v) η διασφάλιση ομοιογενούς χρώσεως των δισκίων με την εισαγωγή των χρωστικών στους κόκκους
- vi) η διευκόλυνση της διάλυσης δυσδιάλυτων φαρμάκων με την κοκκοποίηση λεπτών σωματιδίων του φαρμάκου χρησιμοποιώντας υδρόφιλα αραιωτικά και συνδετικά έκδοχα

Επιπλέον:

- η κοκκοποίηση τοξικών ουσιών ελαττώνει την παραγόμενη σκόνη τέτοιων ουσιών κατά την δισκιοποίηση
- τα υγροσκοπικά υλικά μπορεί να σχηματίσουν συσσωματώματα αν αποθηκευτούν ως κόνεις (οι κόκκοι λόγω μεγαλύτερου μεγέθους ακόμη και αν απορροφήσουν μικρή ποσότητα υγρασίας διατηρούν την ικανότητα ροής)
- οι κόκκοι είναι πυκνότερο υλικό από τις κόνεις από τις οποίες παρήχθησαν και καταλαμβάνουν λιγότερο χώρο ανά μονάδα μάζας, διευκολύνοντας την αποθήκευση και την μεταφορά τους

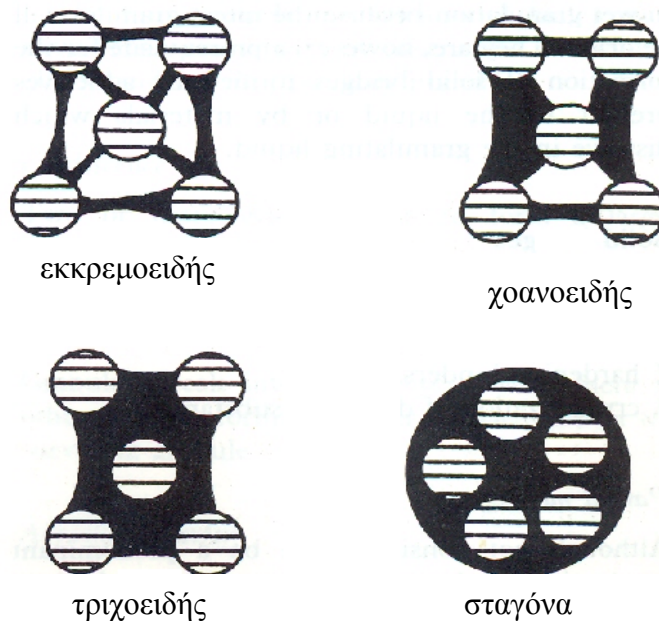
### **3.2.1.1 Μηχανισμοί σύνδεσης των τεμαχιδίων σε κόκκους**

Ο σχηματισμός κόκκων προϋποθέτει την δημιουργία δεσμών μεταξύ των τεμαχιδίων αρκετά ισχυρών ώστε οι κόκκοι που σχηματίζονται να μην καταστρέφονται κατά τους μετέπειτα χειρισμούς. Σύμφωνα με τον Rumpf (1962) υπάρχουν πέντε κύριοι μηχανισμοί σύνδεσης των τεμαχιδίων μεταξύ τους:

*i) Δυνάμεις συνοχής και συναφείας σε στατικά υμένια*

Όταν υπάρχει επαρκής ποσότητα υγρού στην κόνι, σχηματίζονται στατικά υμένια υγρού στην επιφάνεια των τεμαχιδίων τα οποία προκαλούν το πλησίασμα των τεμαχιδίων και την σύνδεση τους με ελκτικές δυνάμεις Van der Waals. Αν και τέτοια υμένια είναι δυνατόν να παραμείνουν και μετά την ξήρανση των κόκκων που παρήχθησαν με υγρή

κοκκοποίηση δεν συνεισφέρουν σημαντικά στην σύνδεση των κόκκων. Κατά την ξηρή κοκκοποίηση όμως η εξασκούμενη πίεση αυξάνει την επιφάνεια επαφής μεταξύ τέτοιων υμενίων και ελαττώνει την απόσταση μεταξύ των τεμαχιδίων συνεισφέροντας στην μηχανική αντοχή των κόκκων. Λεπτά στατικά υμένια σχηματίζονται στην περίπτωση που για την σύνδεση των τεμαχιδίων χρησιμοποιείται ιξώδες διάλυμα συνδετικού εκδόχου (π.χ. γλίσχρασμα αμύλου) δημιουργώντας ισχυρότερη σύνδεση των τεμαχιδίων απ' ότι τα ευκίνητα υμένια.



Εικ. 3.1 Τρόποι κατανομής του υγρού (μαύρες περιοχές) μεταξύ των τεμαχιδίων κατά την υγρή κοκκοποίηση.

*ii) Διεπιφανειακές δυνάμεις σε ευκίνητα υγρά υμένια*

Κατά την υγρή κοκκοποίηση προστίθεται στο μίγμα των κόνεων ποσότητα υγρού επαρκής για να σχηματισθούν ευκίνητα υγρά υμένια γύρω και μεταξύ των τεμαχιδίων. Διακρίνονται τρεις καταστάσεις κατανομής του υγρού (συνήθως νερού) μεταξύ των τεμαχιδίων (Εικ. 3.1):

α) *εκκρεμοειδής*: σε χαμηλές σχετικά ποσότητες υγρασίας τα τεμαχίδια συγκρατούνται μεταξύ τους με υγρούς δακτυλίους σχήματος φακού.

β) *χοανοειδής*: αύξηση της ποσότητας υγρασίας οδηγεί στην συνένωση των δακτυλίων και σχηματίζεται ένας συνεχής δακτύλιος υγρού μέσα στον οποίο βρίσκονται διασκορπισμένοι θύλακες αέρα.

γ) *τριχοειδής*: περαιτέρω αύξηση της ποσότητας υγρού οδηγεί στην εκτόπιση του αέρα από τον χώρο μεταξύ των τεμαχιδίων.

Μπορεί να υπάρξει επίσης και μία τέταρτη κατάσταση, αυτή της *σταγόνας*, στην οποία τα τεμαχίδια καλύπτονται πλήρως από το υγρό. Η κατάσταση αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνδεση των τεμαχιδίων κατά την κοκκοποίηση με την μέθοδο της ξήρανσης δια ψεκασμού.

### *iii) Στερεές γέφυρες*

Οι υγρές γέφυρες που περιγράφησαν παραπάνω είναι προσωρινές μόνο δομές που σχηματίζονται κατά την υγρή κοκκοποίηση καθώς στην συνέχεια οι κόκκοι ξηραίνονται. Αποτελούν όμως προϋπόθεση για τον σχηματισμό στερεών γεφυρών μεταξύ των τεμαχιδίων, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την μηχανική αντοχή των κόκκων. Στερεές γέφυρες μπορούν να δημιουργηθούν με:

α) Την κρυστάλλωση ουσιών που διαλύθηκαν στο συνδετικό υγρό. Συστατικά των κόνεων μπορεί να διαλυθούν στο συνδετικό υγρό. Κατά την ξήρανση των κόκκων τα συστατικά αυτά κρυσταλλώνονται σχηματίζοντας στερεές γέφυρες που συνδέουν τα τεμαχίδια. Ο τρόπος αυτός σύνδεσης δεν είναι επιθυμητός στην περίπτωση που το φάρμακο διαλύεται και στην συνέχεια κρυσταλλώνεται καθώς αν συμβεί αργή ξήρανση των κόκκων σχηματίζονται μεγάλοι κρύσταλλοι που διαλύονται αργά *in vivo*.

β) Την στερεοποίηση συνδετικών ουσιών. Όταν στο υγρό κοκκοποίησης έχει προστεθεί συνδετικό έκδοχο τότε κατά την ξήρανση των κόκκων οι υγρές γέφυρες εξατμίζονται και το συνδετικό υλικό που περιέχουν στερεοποιείται/κρυσταλλώνεται δημιουργώντας στερεές γέφυρες που συνδέουν τα τεμαχίδια.

γ) Μερική τήξη. Στις μεθόδους ξηρής κοκκοποίησης η εφαρμοζόμενη πίεση για τον σχηματισμό των αρχικών συσσωματωμάτων (slugs) μπορεί να είναι αρκετή για να προκαλέσει τήξη των προεξοχών των τεμαχιδίων υλικών με χαμηλό σημείο τήξεως. Όταν παύσει να ασκείται η πίεση το τηγμένο υλικό κρυσταλλώνεται δημιουργώντας στερεές γέφυρες.

*iv) Ελκτικές δυνάμεις μεταξύ των τεμαχιδίων*

Απουσία υγρών και στερεών γεφυρών υπάρχουν δύο τύποι δυνάμεων που μπορούν να οδηγήσουν σε σύνδεση των τεμαχιδίων:

*α) ηλεκτροστατικές δυνάμεις*

Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις δίνονται από την σχέση 3.1 και καθίστανται σημαντικές σε σύγκριση με τις δυνάμεις Van der Waals και τις δυνάμεις βαρύτητας για σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από 2 μ. Δεν συνεισφέρουν σημαντικά στην σύνδεση των τεμαχιδίων σε κόκκους.

$$H = d \times 10^{-4} \quad (\text{dynes}) \quad 3.1$$

Όπου  $d$ =διάμετρος τεμαχιδίων (cm)

*β) δυνάμεις Van der Waals*

Οι δυνάμεις Van der Waals δίνονται από την σχέση 3.2 και είναι τέσσερις τάξεις μεγέθους ισχυρότερες από τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις. Συνεισφέρουν σημαντικά στην μηχανική αντοχή των κόκκων που παράγονται με ξηρή κοκκοποίηση.

$$F = A/24(x/d)^2 \quad (\text{dynes}) \quad 3.2$$

Όπου  $A$  σταθερά (περίπου  $10^{-12}$  ergs),  $x$  η απόσταση μεταξύ των επιφανειών των τεμαχιδίων και  $d$  η διάμετρος των τεμαχιδίων.

*ν) Μηχανική αλληλοδιαπλοκή των τεμαχιδίων*

Η μηχανική αλληλοδιαπλοκή (mechanical interlocking) των τεμαχιδίων δεν συνεισφέρει σημαντικά στην μηχανική αντοχή των κόκκων

### 3.2.1.2 Μηχανισμοί σχηματισμού των κόκκων

Οι ακριβείς μηχανισμοί σχηματισμού των κόκκων εξαρτώνται από την μέθοδο κοκκοποίησης. Παρακάτω δίνεται ο μηχανισμός σχηματισμού των κόκκων κατά την κοκκοποίηση στους κοκκοποιητές περιστρεφόμενου τυμπάνου που μπορεί να χρησιμεύσει για την κατανόηση γενικότερα της διαδικασίας σχηματισμού των κόκκων. Κατά τον σχηματισμό των κόκκων διακρίνονται τρία στάδια:

#### *i) Σχηματισμός πυρήνων (nucleation)*

Οι τριχοειδείς μορφές συνένωσης των τεμαχιδίων οι οποίες σχηματίζονται κατά την διύγρανση του μίγματος των κόνεων δρουν ως πυρήνες για την δημιουργία των κόκκων.

#### *ii) Μεταβατική φάση (transition)*

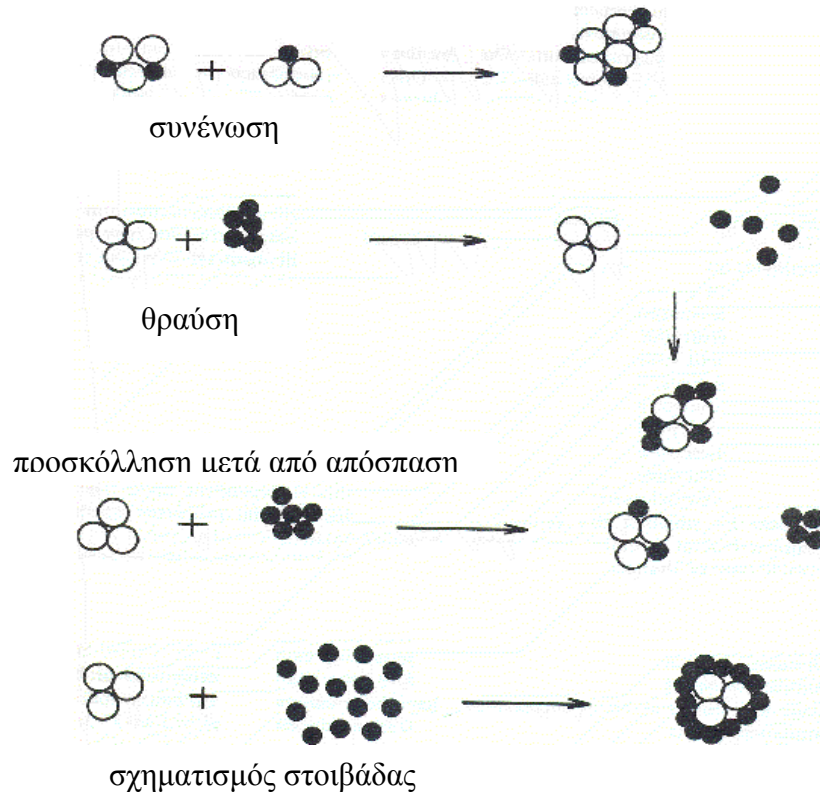
Οι πυρήνες μεγενθύνονται με δύο τρόπους: την προσκόλληση τεμαχιδίων στους πυρήνες με εκκρεμοειδείς υγρές γέφυρες και την συνένωση δύο ή περισσότερων πυρήνων. Στην φάση αυτή προκύπτουν μικροί κόκκοι που με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν υπερβολικά ευρεία κατανομή μεγέθους είναι κατάλληλοι για παραγωγή δισκίων.

#### *iii) ανάπτυξη προς σφαιρικούς κόκκους (ball growth)*

Περαιτέρω ανάμιξη του υλικού οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων σφαιρικών κόκκων των οποίων το μέγεθος αυξάνει με το χρόνο. Οι τέσσερις δυνατοί μηχανισμοί αύξησης του μεγέθους των κόκκων στην φάση αυτή είναι (Εικ. 3.2):

- α) συνένωση, κατά την οποία δύο ή περισσότεροι κόκκοι ενώνονται προς ένα μεγαλύτερο κόκκο.
- β) θραύση, κατά την οποία κόκκοι θραύονται σε τεμαχίδια τα οποία προσκολλώνται επάνω σε άλλους κόκκους.
- γ) προσκόλληση μετά από απόσπαση, κατά την οποία τεμαχίδια αποσπώνται από κόκκους, λόγω της τριβής που υφίστανται οι κόκκοι κατά την ανάμιξη, και προσκολλώνται σε άλλους κόκκους.

δ) σχηματισμός στοιβάδας: εαν προστεθεί δεύτερη παρτίδα μίγματος κόνεων σε αναδευόμενο στρώμα κόκκων, τα τεμαχίδια της κόνεως θα προσκολληθούν στους κόκκους σχηματίζοντας μία στοιβάδα γύρω από την επιφάνεια τους.



Εικ. 3.2 Μηχανισμοί αύξησης του μεγέθους των κόκκων.

### 3.2.1.3 Μέθοδοι κοκκοποίησης

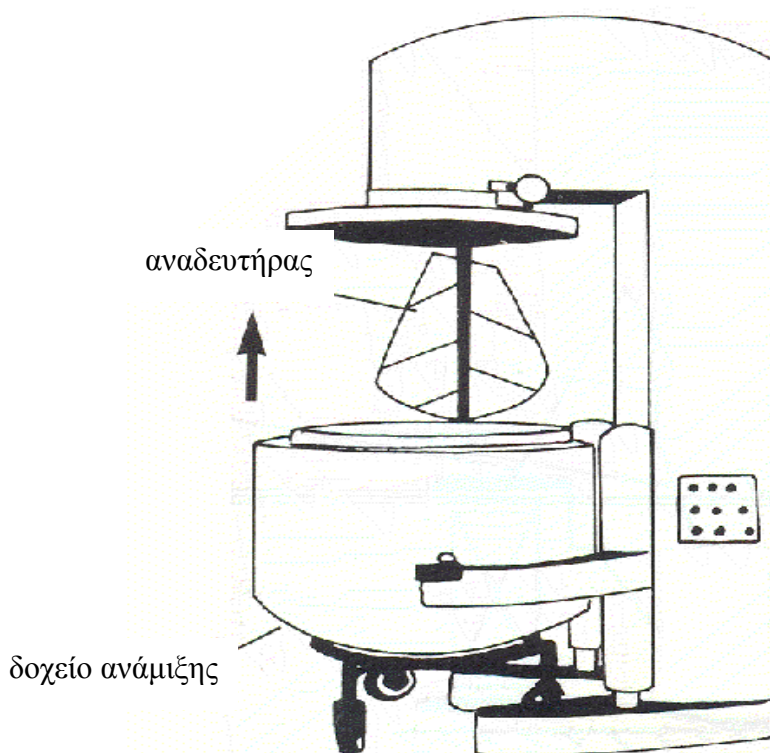
#### A) Υγρή κοκκοποίηση

Η παραγωγή κόκκων μετά από προσθήκη υγρού συνδετικού στο μίγμα κόνεων μπορεί να επιτευχθεί με τις παρακάτω μεθόδους:

i) Υγρή ανάμιξη (ζύμωμα)



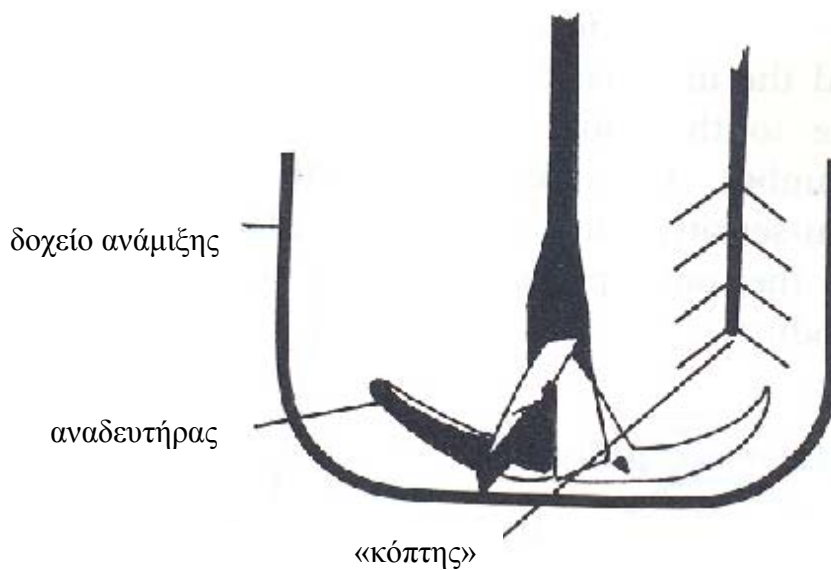
Περιλαμβάνει την προσθήκη συνδετικού υγρού στο μίγμα των κόνεων, ανάμιξη μέχρι να δημιουργηθεί μία εύπλαστη μάζα και εξαναγκασμός της μάζας να διέλθει από τις οπές διάτρητου δίσκου (‘κοσκίνου’) ή κατάτμηση της διωγραμένης μάζας προς κόκκους. Σύμφωνα με την παραδοσιακή μέθοδο υγρής κοκκοποίησης ένας πλανητικός αναμικτήρας (Εικ. 3.3) χρησιμοποιείται για την κοκκοποίηση. Το προ-αναμεμιγμένο υλικό μεταφέρεται στο δοχείο του αναμικτήρα και το υγρό κοκκοποίησης προστίθεται καθώς ο αναδευτήρας αναδεύει το μίγμα. Η επιλογή του υγρού κοκκοποίησης βασίζεται στις ιδιότητες του προς κοκκοποίηση υλικού. Το νερό είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο υγρό, όμως αν το φάρμακο δεν είναι σταθερό παρουσία νερού χρησιμοποιούνται μη-υδατικοί πτητικοί διαλύτες όπως ισοπροπανόλη, αιθανόλη ή μεθανόλη. Στο υγρό μπορεί να έχουν διασπαρεί συνδετικά έκδοχα, όπως άμυλο, παράγωγα κυτταρίνης, πολυβινυλο-πυρολιδόνη (PVP) ή ζελατίνη.



Εικ. 3.3 Πλανητικός αναμικτήρας για υγρή ανάμιξη κόνεων («ζύμωμα»).

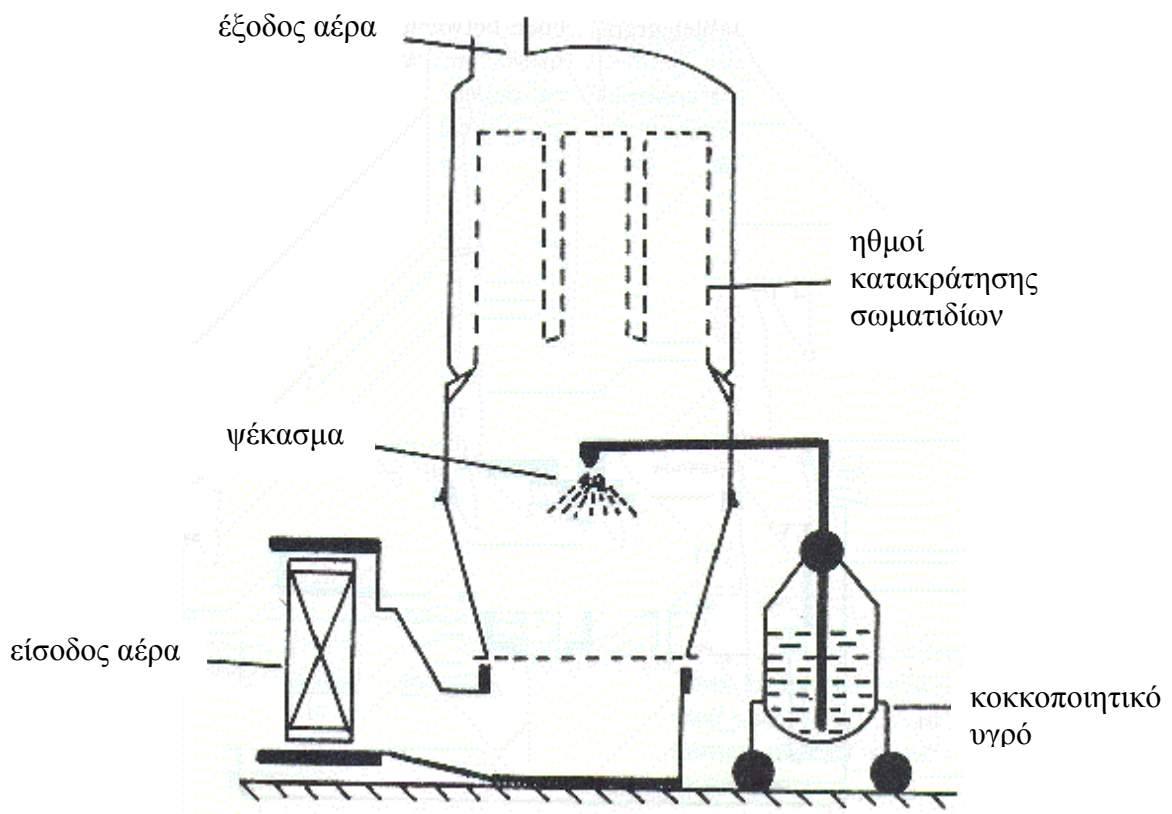
Η υγρή μάζα μεταφέρεται στην συνέχεια σε ταλαντούμενο κοκκοποιητή όπου ο ταλαντούμενος γύρω από οριζόντιο άξονα ρότορας εξαναγκάζει το υλικό να διέλθει από τις οπές κοσκίνου μετατρέπόμενο σε κόκκους. Το μέγεθος των οπών του κοσκίνου καθορίζει το μέγεθος των λαμβανόμενων κόκκων. Οι κόκκοι συλλέγονται σε δίσκους και ξηραίνονται σε ξηραντήρες θερμού αέρα (φούρνους) ή σε ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος (fluidized-bed dryers). Η ξήρανση σε φούρνους χρειάζεται πολύ χρόνο και μπορεί να συνοδεύεται από μετανάστευση διαλυμένων ουσιών στην άνω επιφάνεια του στρώματος των κόκκων ή και από συσσωμάτωση των κόκκων λόγω σχηματισμού γεφυρών στα σημεία επαφής των κόκκων. Το τελευταίο επιβάλλει την κοσκίνηση των κόκκων μετά την ξήρανση. Αντίθετα, η ξήρανση σε ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος είναι ταχύτερη και δεν εμφανίζει τα προβλήματα της ξήρανσης σε φούρνους.

Η παραδοσιακή μέθοδος υγρής κοκκοποίησης είναι αργή διαδικασία που απαιτεί πολλές διαφορετικές συσκευές και συνοδεύεται από σημαντικές απώλειες υλικού λόγω του περάσματος του υλικού από πολλές συσκευές. Έχει όμως το πλεονέκτημα ότι δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη διαδικασία στις αλλαγές στα χαρακτηριστικά των συστατικών των κόκκων και το τέλος του ζυμώματος μπορεί να προσδιορισθεί με απλή παρατήρηση της υγρής μάζας.



Εικ. 3.4 Κοκκοποιητής υψηλής ταχύτητας Collette-Gral.

Στους κοκκοποιητές υψηλής ταχύτητας (high speed mixers/ granulators) (Εικ. 3.4) η ανάμιξη των κόνεων, το ζύμωμα και η μετατροπή της υγρής μάζας σε κόκκους γίνονται στην ίδια συσκευή μέσα σε λίγα λεπτά. Η ανάμιξη και το ζύμωμα επιτυγχάνεται με την περιστροφή ενός αναδευτήρα με μεγάλης επιφάνειας πτερύγια που περιστρέφεται σχετικά αργά σε οριζόντιο επίπεδο. Στην συνέχεια τίθεται σε περιστροφή ταχέως περιστρεφόμενος αναδευτήρας με λεπίδες ('κόπτης') που περιστρέφεται σε κάθετο ή οριζόντιο επίπεδο και προκαλεί τον κατατεμαχισμό της διυγραμμένης μάζας σε κόκκους.



Εικ. 3.5 Κοκκοποιητής ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως.

ii) Ψεκασμός ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως

Θερμός αέρας διέρχεται υπό πίεση διαμέσου του στρώματος της κόνεως (μίγμα κόνεων προς κοκκοποίηση) εξαναγκάζοντας τα τεμαχίδια να ανέλθουν και να

εναιωρηθούν μέσα στο ρεύμα του αέρα. Το συνδετικό υγρό ψεκάζεται πάνω στο ρευστοποιηθέν στρώμα της κόνεως (Εικ. 3.5) και τα σταγονίδια του συγκρούονται με τα τεμαχίδια που συνενώνονται και δημιουργούν μεγαλύτερα τεμαχίδια των οποίων το μέγεθος αυξάνει με τον χρόνο ώσπου τελικά να μετατραπούν σε κόκκους. Όταν οι κόκκοι φτάσουν στο επιθυμητό μέγεθος, ο ψεκασμός του υγρού διακόπτεται ενώ η διέλευση του θερμού αέρα συνεχίζεται μέχρι την ξήρανση των κόκκων. Η διαφυγή λεπτών τεμαχιδίων προς το περιβάλλον αποτρέπεται με την εφαρμογή ηθμών πάνω από το θάλαμο κοκκοποίησης. Ο κίνδυνος ηλεκτρικής έκρηξης, ιδιαίτερα υψηλός όταν χρησιμοποιούνται οργανικοί διαλύτες, αντιμετωπίζεται με εφαρμογή αντιακρηκτικής ηλεκτρικής εγκατάστασης και με γείωση του θαλάμου κοκκοποίησης.

**Πίνακας 3.1** Παράμετροι που επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά των κόκκων που παράγονται με ψεκασμό ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως.

Παράμετροι της διαδικασίας	Παράμετροι του προϊόντος
Φόρτωση σε υλικό	Τύπος συνδετικού
Ταχύτητα αέρα ρευστοποίησης	Ποσότητα συνδετικού
Θερμοκρασία αέρα ρευστοποίησης	Διαλύτης συνδετικού
Υγρασία αέρα ρευστοποίησης	Συγκέντρωση συνδετικού διαλύματος
Ιδιότητες ψεκάσματος	Θερμοκρασία συνδετικού διαλύματος
Τύπος ψεκαστήρα Γωνία ψεκασμού Χρόνος ψεκασμού Ταχύτητα υγρού Ταχύτητα αέρα ψεκασμού Πίεση αέρα ψεκασμού Μέγεθος σταγόνας	Πρώτες ύλες: Ρευστοποίηση Υδροφοβικότητα κόνεως

Η μέθοδος εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως: α) όλες οι εργασίες, οι οποίες κανονικά απαιτούν πολλές διαφορετικές συσκευές, εκτελούνται σε μία μονάδα

εξοπλισμού οδηγώντας σε ελάττωση του χρόνου και του κόστους της κοκκοποίησης ενώ επιπλέον δεν συμβαίνουν απώλειες υλικού, β) είναι δυνατή η παρασκευή στοιβαδωτών κόκκων και γ) είναι δυνατή η αυτοματοποίηση της διαδικασίας. Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν το υψηλό κόστος της αρχικής εγκατάστασης και η βελτιστοποίηση των χαρακτηριστικών των λαμβανόμενων κόκκων απαιτεί εκτεταμένη και εξειδικευμένη για κάθε προϊόν εργασία. Στον πίνακα 3.1 δίνονται οι παράμετροι που επηρεάζουν την ποιότητα των κόκκων που παράγονται με ψεκασμό ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως.

*iii) Κοκκοποίηση σε ξηραντήρες ψεκασμού*

Το προς κοκκοποίηση υλικό διαλύεται ή εναιωρείται στο συνδετικό υγρό ώστε να σχηματισθεί ένα σχετικά παχύρρευστο υγρό που ψεκάζεται με την βοήθεια ψεκαστήρα (π.χ. περιστρεφόμενος δίσκος) εντός του θαλάμου ξήρανσης. Στον θάλαμο ρέει ένα συνεχές ρεύμα αέρα που κινείται προς την ίδια ή προς την αντίθετη κατεύθυνση απ' αυτήν προς την οποία ψεκάζεται το υλικό και το οποίο επιφέρει την εξάτμιση του υγρού και την μετατροπή των σταγονιδίων σε κόκκους. Οι ιδιότητες του υγρού, η λειτουργία του ψεκαστήρα και οι ιδιότητες του ρεύματος αέρα (π.χ. θερμοκρασία) ρυθμίζονται κατάλληλα ώστε τα σταγονίδια να ξηραίνονται μέχρι να φθάσουν στον πυθμένα του θαλάμου, όπου θα πρέπει να κατακάθονται ως ξηροί κόκκοι. Το προϊόν που λαμβάνεται με την μέθοδο αυτή είναι κοίλες σφαίρες ελεύθερης ροής ενώ η κατανομή του συνδετικού μέσου στους κόκκους τους δίνει καλές ιδιότητες συμπίεσης. Λόγω του υψηλού κόστους εγκατάστασης και λειτουργίας, η επιλογή της μεθόδου αυτής δικαιολογείται μόνο στην περίπτωση συνεχούς λειτουργίας ή όταν η κοκκοποίηση δεν μπορεί να γίνει με άλλες μεθόδους. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η μικρή περίοδος ξήρανσης και η ελάχιστη έκθεση του υλικού στην θερμότητα λόγω του μικρού χρόνου παραμονής του υλικού στο θάλαμο ξήρανσης. Συνεπώς είναι η μόνη ίσως μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κοκκοποίηση θερμοευαίσθητων υλικών.

*iv) Ψεκασμός κόνεως σε περιστρεφόμενο τύμπανο*

Το προς κοκκοποίηση υλικό (μίγμα κόνεων) εισάγεται σε τύμπανο κουφετοποίησης και το τύμπανο τίθεται σε περιστροφή ώστε να αναμιχθεί το υλικό. Στην συνέχεια

ψεκάζεται το συνδετικό υγρό στο υλικό (με διακοπές) μέχρις ότου τα τεμαχίδια των κόνεων έχουν μετατραπεί σε κόκκους επιθυμητού μεγέθους. Τότε ο ψεκασμός διακόπτεται και διοχετεύεται στο τύμπανο (που συνεχίζει να περιστρέφεται) θερμός αέρας για ξήρανση των κόκκων. Η μέθοδος δεν προτιμάται για την κοκκοποίηση φαρμάκων επειδή δεν έχουν αναπτυχθεί βιομηχανικές συσκευές κατάλληλες για φαρμακευτικά υλικά.

## **B) Ξηρή κοκκοποίηση**

Η ξηρή κοκκοποίηση είναι εναλλακτική μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης και εφαρμόζεται όταν το φάρμακο δεν συμπίεζεται καλά προς δισκία μετά από υγρή κοκκοποίηση ή όταν το φάρμακο είναι ευαίσθητο στην υγρασία και στην θερμοκρασία. Κατά την ξηρή κοκκοποίηση τα τεμαχίδια του μίγματος των κόνεων συσσωματώνονται προς κόκκους χρησιμοποιώντας υψηλή συμπίεση. Υπάρχουν δύο κυρίως τρόποι παραγωγής κόκκων με ξηρή κοκκοποίηση:

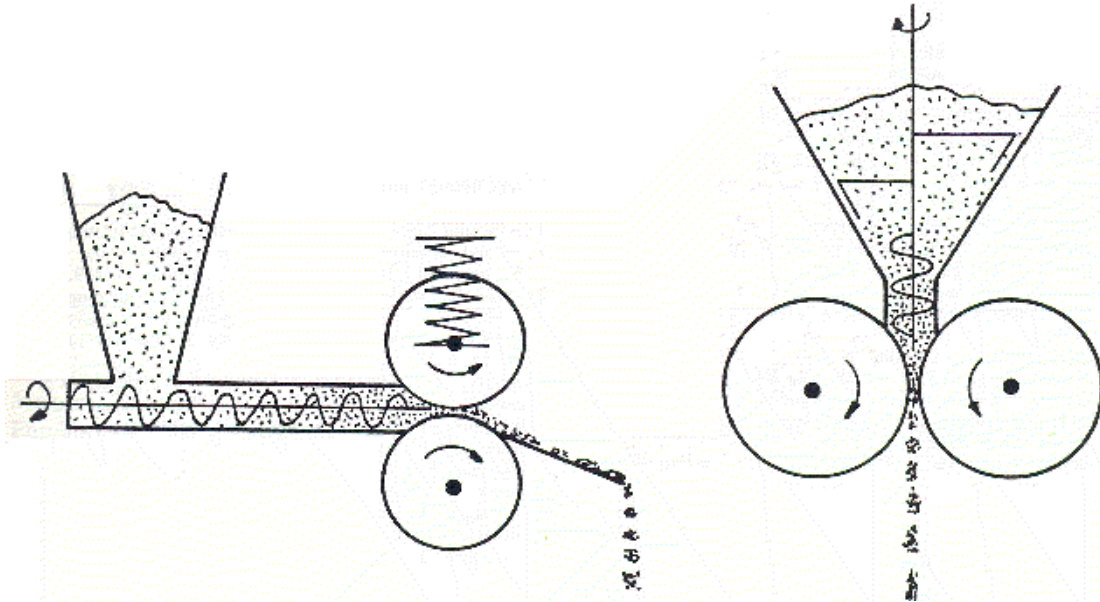
### *i) προσυμπίεση (precompression, slugging)*

Το μίγμα των κόνεων συμπίεζεται προς μεγάλα δισκία (τυπικές διαστάσεις 25 mm διάμετρος, 10-15 mm πάχος) (slugs) τα οποία θραύονται στην συνέχεια προς τεμαχίδια επιθυμητού μεγέθους σε κατάλληλο μύλο (π.χ. σε σφυρόμυλο).

### *ii) συμπίεση μεταξύ κυλίνδρων (roller compaction)*

Επειδή η ομαλή τροφοδοσία δισκιοποιητικών μηχανών με συνεκτικές κόνεις είναι δύσκολη, το μίγμα των προς κοκκοποίηση κόνεων μπορεί να συμπιεσθεί μεταξύ περιστρεφόμενων κυλίνδρων (Εικ. 3.6). Εάν οι κύλινδροι έχουν λείες επιφάνειες το υλικό εξέρχεται ως φύλλο ενώ αν φέρει αυλακώσεις, εσοχές ή κοιλότητες το υλικό εξέρχεται ως φυλλίδια ή πλακίδια. Το φύλλο είναι εύθραστο και θραύεται αμέσως σε φυλλίδια τα

οποία συλλέγονται και στην συνέχεια θραύονται προς κόκκους. Για το τελευταίο είναι συνήθως επαρκής η διαδικασία της κοσκίνησης.



Εικ. 3.6 Συμπιεστές με κυλίνδρους. Αριστερά τύπος Alexanderwerk και δεξιά τύπος Hutt.

### Γ) Άλλες μέθοδοι κοκκοποίησης

#### i) παραγωγή πυκνών κόκκων (pelleting)

Για ορισμένες εφαρμογές είναι χρήσιμη η παραγωγή πυκνών κυλινδρικών ή σφαιρικών κόκκων (pellets). Τέτοιοι κόκκοι, μετά από επικάλυψη με κατάλληλο πολυμερές, εισάγονται σε καψάκια σκληράς ζελατίνης και χρησιμοποιούνται ως μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Οι κόκκοι παράγονται με εξώθηση/σφαιροποίηση (extrusion/spheronization) ή με περιστροφική κοκκοποίηση (rotor granulation).

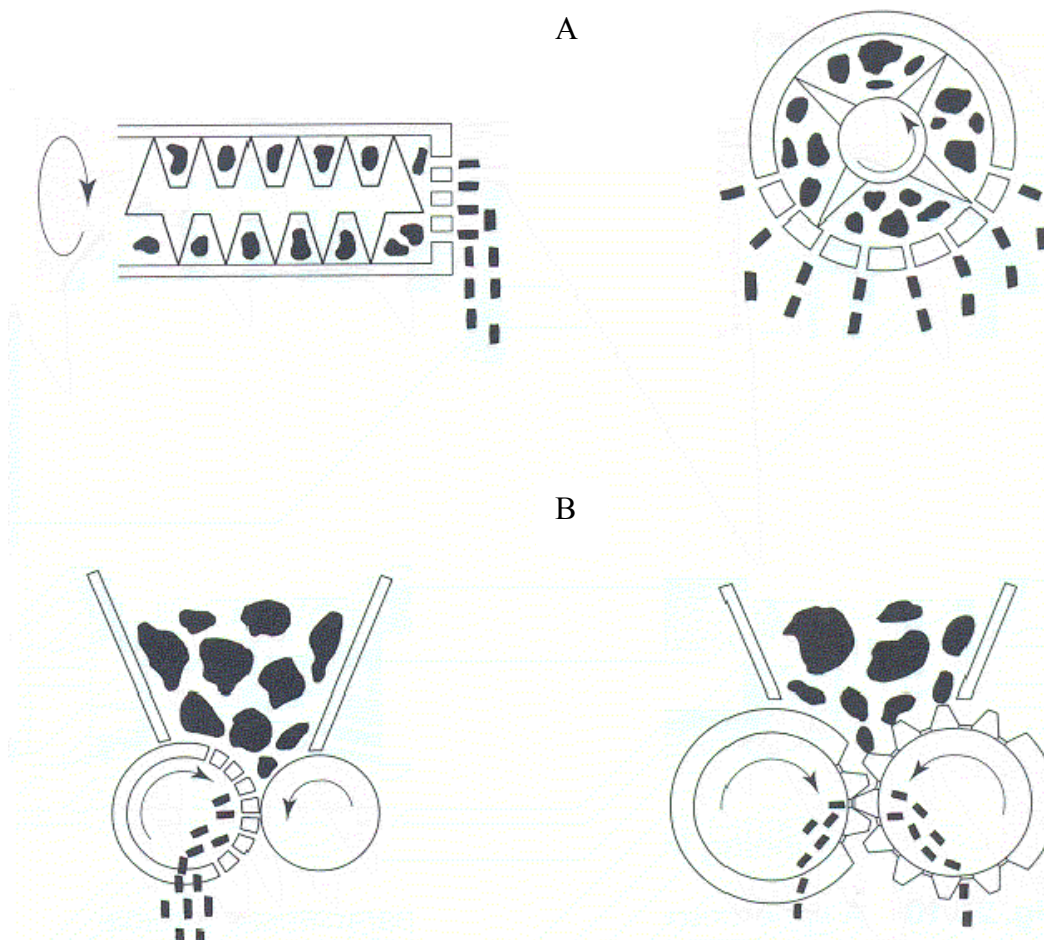
#### **α) εξώθηση/σφαιροποίηση (*extrusion/spheronization*)**

Η διαδικασία περιλαμβάνει βασικά την μετατροπή του μίγματος των κόνεων σε υγρή εύπλαστη μάζα και ακολούθως εξώθηση αυτής προς κυλινδρικούς κόκκους. Οι τελευταίοι στην συνέχεια μπορούν να πάρουν σφαιρικό σχήμα με κατεργασία σε ειδικές συσκευές. Τα κύρια στάδια της διαδικασίας είναι:

- 1) Ξηρή ανάμιξη μέχρι την λήψη ομογενούς μίγματος.
- 2) Υγρή κοκκοποίηση του μίγματος των κόνεων ώστε να ληφθεί μία εύπλαστη υγρή μάζα. Απαιτείται συνήθως μεγαλύτερο ποσό υγρού κοκκοποίησης σε σύγκριση με την κοκκοποίηση για παραγωγή κόκκων προς δισκιοποίηση ενώ είναι σημαντική και η ομοιόμορφη διασπορά του υγρού κοκκοποίησης στην μάζα των κόνεων.
- 3) Εξώθηση της υγρής μάζας μέσω μητρών σε ειδικές συσκευές (εξωθητές) ώστε να μετατραπεί σε κυλινδρόμορφους κόκκους ίδιας διαμέτρου. Το εξωθούμενο υλικό κόβεται (σπάζει) σε κυλίνδρους σταθερού μήκους υπό την επίδραση του ίδιου τους του βάρους. Συνεπώς το εξωθούμενο υλικό πρέπει να διαθέτει επαρκή πλαστικότητα ώστε να μπορεί να εξωθείται, υπερβολική όμως πλαστικότητα μπορεί να προκαλεί συγκόλληση των κόκκων κατά την συλλογή τους ή κατά την διαδικασία σφαιροποίησης. Οι εξωθητές μπορούν γενικά να καταταγούν σε τρεις τύπους: εξωθητές τροφοδοτούμενοι με την βοήθεια περιστρεφόμενου κοχλία (screw-feed extruders), εξωθητές τροφοδοτούμενοι με την βοήθεια εμβόλου (piston-feed extruders), εξωθητές τροφοδοτούμενοι με την βοήθεια της βαρύτητας (gravity-feed extruders) (Εικ. 3.7)
- 4) Μετατροπή των κυλινδρικών κόκκων σε σφαιρικούς. Η σφαιροποίηση λαμβάνει χώρα σε ειδικές συσκευές (spheronizers) (Εικ. 3.8) αποτελούμενους από ένα δοχείο στο οποίο ο πυθμένας περιστρέφεται με υψηλή ταχύτητα παρασύροντας τους κόκκους σε περιστροφική κίνηση. Η σφαιροποίηση των κόκκων (Εικ. 3.9) επέρχεται μέσω των τριβών που αναπτύσσονται από τις συγκρούσεις μεταξύ των

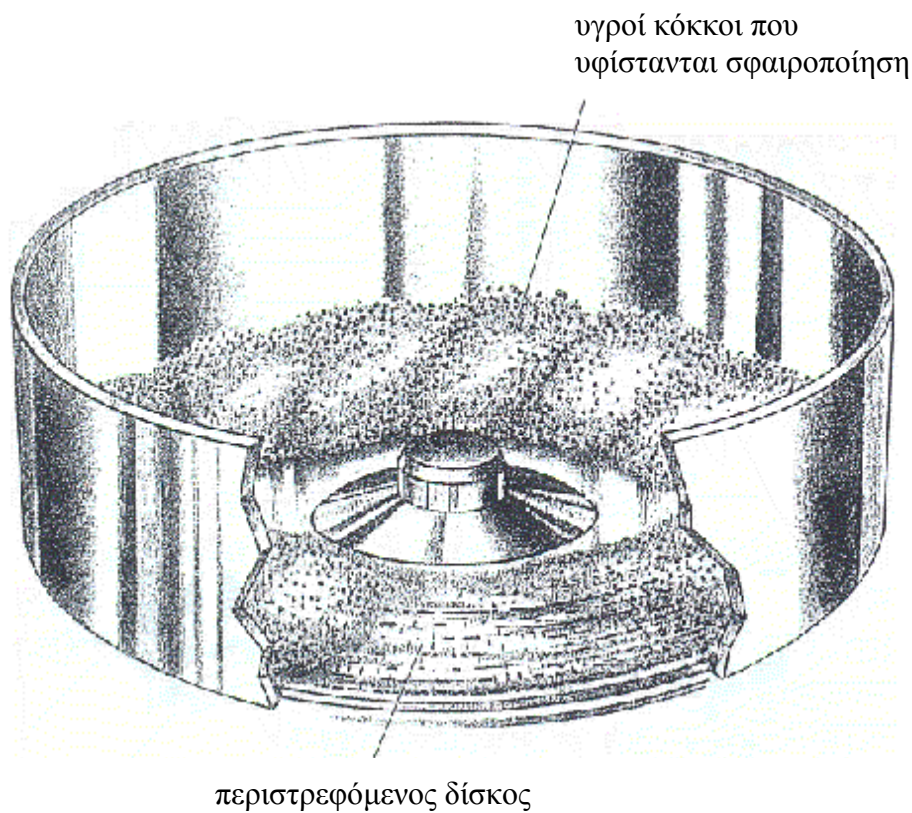


τεμαχιδίων και των τεμαχιδίων με το δοχείο. Ο πυθμένας φέρει αυλακώσεις ώστε να αυξάνονται οι δυνάμεις τριβής.

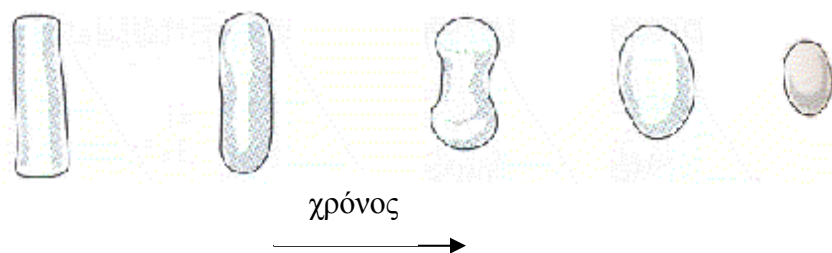


Εικ. 3.7 Σχηματική απεικόνιση εξωθητών. Α: εξωθητές τροφοδοτούμενοι με την βοήθεια περιστρεφόμενου κοχλίου, Β: εξωθητές τροφοδοτούμενοι με την βοήθεια της βαρύτητας.

5) Ξήρανση των κόκκων σε ξηραντήρες δίσκων (tray driers) ή ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος (fluidized-bed driers) μέχρι αυτοί να αποκτήσουν την επιθυμητή τελική περιεκτικότητα σε υγρασία. Αν χρειάζεται, την ξήρανση ακολουθεί κοσκίνιση των κόκκων ώστε να ληφθούν κόκκοι με στενή κατανομή μεγέθους.



Εικ. 3.8 Συσκευή σφαιροποίησης κυλινδρικών κόκκων (spheronizer).

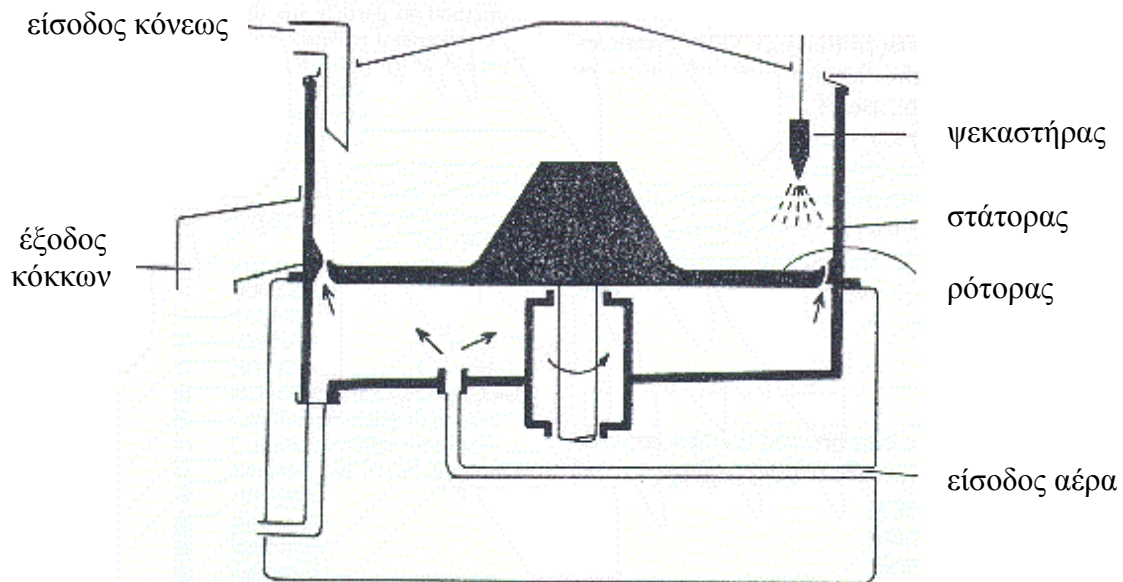


Εικ. 3.9 Μηχανισμός σφαιροποίησης κυλινδρικών κόκκων.

### β) περιστροφική κοκκοποίηση (*rotor granulation*)

Η διαδικασία αυτή επιτρέπει την παραγωγή σφαιρικών κόκκων απ'ευθείας από το ξηρό μίγμα κόνεων. Στον κοκκοποιητή Freud (Εικ. 3.10) το μίγμα των κόνεων προστίθεται στο δοχείο και ψεκάζεται με το συνδετικό υγρό. Η βάση περιστρέφεται με

υψηλή ταχύτητα και οι φυγόκεντρες δυνάμεις που αναπτύσσονται κρατούν το υλικό στα άκρα του ρότορα όπου η διαφορά ταχύτητας μεταξύ του ρότορα και του ακίνητου τοιχώματος αναγκάζει την υγρή μάζα να περιστρέφεται και να θρυμματίζεται προς μικρούς σφαιρικούς κόκκους. Οι κόκκοι ξηραίνονται με θερμό αέρα που εισάγεται από τον θάλαμο αέρα (με τον οποίο επιτυγχάνεται επίσης το ερμητικό κλείσιμο του δοχείου) . Με την τεχνική αυτή είναι δυνατόν να ληφθούν επικαλυμμένοι κόκκοι ψεκάζοντας υγρό επικάλυψης στους έτοιμους κόκκους και στοιβαδωτοί κόκκοι χρησιμοποιώντας τους έτοιμους κόκκους ως πυρήνες σε μία δεύτερη κοκκοποίηση μαζί με το μίγμα των κόνεων, που θα σχηματίσει την δεύτερη στοιβάδα των κόκκων.



Εικ. 3.10 Κοκκοποιητής Freud.

## ii) ψεκασμός τηγμένων υλικών (prilling)

Η μέθοδος ομοιάζει με αυτήν της ξήρανσης με ψεκασμό, μόνο που εδώ αντί για εξάτμιση του διαλύτη συμβαίνει πήξη του υλικού. Το τηγμένο υλικό ψεκάζεται σε ειδικούς πύργους και καθώς πέφτει στερεοποιείται προς σφαιρικούς κόκκους. Ο ψεκασμός τηγμένων υλικών δεν βρίσκει ευρεία εφαρμογή ως μέθοδος κοκκοποίησης για

παραγωγή δισκίων, καθώς το προς κοκκοποίηση υλικό πρέπει να τακεί πριν ψεκάστεί και αυτό επιτυγχάνεται εύκολα μόνο με εύηκτα κηρώδη υλικά, και περιορίζεται στην παραγωγή φαρμακομορφών βραδείας αποδέσμευσης.

### 3.2.2 Παραγωγή δισκίων μετά από υγρή κοκκοποίηση

Η παραγωγή δισκίων μετά από υγρή κοκκοποίηση είναι η συνηθέστερη μέθοδος παραγωγής δισκίων παρά το ότι απαιτεί σχετικά πολύ κόπο και χρόνο λόγω των πολλών σταδίων που περιλαμβάνει. Ο κύριος λόγος γι' αυτό είναι ότι οι κόκκοι έχουν τις ιδιότητες ροής και συμπίεσης που απαιτούνται για την παρασκευή δισκίων καλής ποιότητας. Τα βασικά στάδια εργασίας (Εικ. 3.11) είναι:



Εικ. 3.11 Διάγραμμα ροής εργασιών κατά την παραγωγή δισκίων με υγρή κοκκοποίηση.

### *1. Αρχική ανάμιξη κόνεων*

Το φάρμακο αναμιγνύεται με το αραιωτικό έκδοχο. Το αραιωτικό δίνει στο δισκίο τον απαραίτητο όγκο ώστε να διευκολύνεται η παραγωγή και η χρησιμοποίηση του δισκίου και πρέπει να είναι χημικώς και φαρμακολογικώς αδρανές, να επιδέχεται συμπίεση και να έχει χαμηλό κόστος.

### *2. Διύγρυνση του μίγματος των κόνεων*

Το μίγμα των κόνεων διυγραίνεται με κατάλληλο συνδετικό υγρό. Συνήθως πρόκειται για διάλυμα ή εναιώρημα κολλοειδών ουσιών (π.χ. άμυλο, πολυβινυλοπυρολιδόνη, ζελατίνη) στο νερό, αν όμως το φάρμακο δεν είναι σταθερό παρουσία νερού τότε χρησιμοποιείται μη υδατικό συνδετικό σύστημα, όπως διάλυμα πολυβινυλοπυρολιδόνης σε αιθανόλη ή ισοπροπανόλη.

### *3. Κοκκοποίηση*

Η διυγραμένη μάζα μετατρέπεται σε κόκκους όπως περιγράφεται στην παράγραφο 3.2.1.3.

### *4. Ξήρανση*

Οι κόκκοι ξηραίνονται σε ξηραντήρες δίσκων (tray driers) ή συνηθέστερα σε ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως (fluidized-bed driers).

### *5. Επιλογή μεγέθους κόκκων*

Οι κόκκοι που παράγονται έχουν συνήθως μεγαλύτερο μέγεθος από αυτό που είναι κατάλληλο για την παρασκευή δισκίων και την ξήρανση των κόκκων ακολουθεί ένα στάδιο ελάττωσης μεγέθους («άλεσης») των κόκκων και κοσκίνησης ώστε να ληφθούν κόκκοι ικανοποιητικού μεγέθους (συνήθως 350-700  $\mu\text{m}$ ).

### *6. Δεύτερη ανάμιξη*

Ακολουθεί ένα δεύτερο στάδιο ανάμιξης στο οποίο προστίθενται στους κόκκους σημαντικές βοηθητικές ουσίες, όπως το μέσο καταθρυμματισμού (disintegrant), το λιπαντικό (lubricant) και το διολισθητικό (glidant).

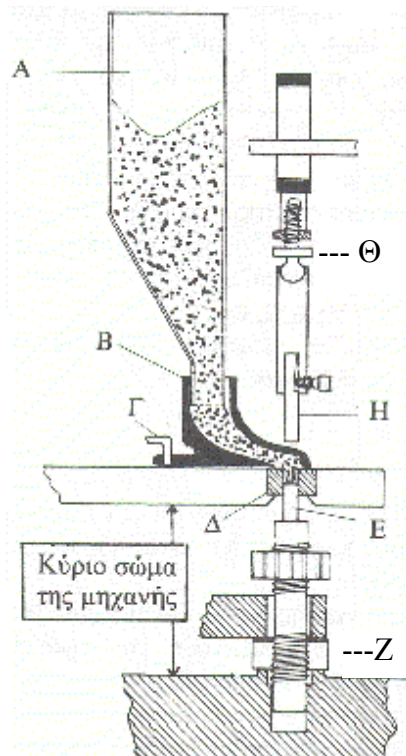
Το μέσο καταθρυμματισμού προκαλεί τον καταθρυμματισμό του δισκίου στους κόκκους από την συμπίεση των οποίων προήλθε. Αν δε έχει προστεθεί ποσότητα του μέσου καταθρυμματισμού στο προς κοκκοποίηση μίγμα, το μέσο καταθρυμματισμού βοηθά και στον καταθρυμματισμό των κόκκων προς τεμαχίδια. Το λιπαντικό είναι ουσία που παραμορφώνεται εύκολα όταν υφίσταται διάτμηση μεταξύ δύο επιφανειών. Η παρουσία του ανάμεσα στο δισκίο και στο τοίχωμα της μήτρας της δισκιοποιητικής μηχανής παρέχει ένα εύκολα παραμορφούμενο υμένιο που ελαττώνει την τριβή μεταξύ του δισκίου και της μήτρας διευκολύνοντας την εξαγωγή του δισκίου από την μήτρα. Οι ελάχιστες αποτελεσματικές ποσότητες λιπαντικών πρέπει να εφαρμόζονται γιατί το λιπαντικό για τους ίδιους λόγους που ελαττώνει την τριβή μεταξύ του δισκίου και της μήτρας ελαττώνει και την ισχύ των δια-τεμαχιδιακών δεσμών που σχηματίζονται κατά την συμπίεση οδηγώντας, αν προστεθεί σε μεγάλες ποσότητες, σε ασθενή δισκία. Επιπλέον τα λιπαντικά είναι συνήθως υδρόφοβα υλικά και η παρουσία τους σε σχετικά μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια του δισκίου ελαττώνει την διαβρεκτικότητα και καθυστερεί τον καταθρυμματισμό του δισκίου. Από την άλλη, ανεπαρκής λίπανση μπορεί να δημιουργήσει σημαντικά προβλήματα όπως την παραγωγή ελαττωματικών δισκίων (με κάθετες χαραγές στα άκρα), την καταστροφή του δισκίου κατά την εξαγωγή από την μήτρα και σε ακραίες περιπτώσεις την πρόκληση ζημιάς στην δισκιοποιητική μηχανή. Εναλλακτικά, το δισκίο μπορεί να προσκολλάται στην επιφάνεια των εμβόλων. Αυτό οδηγεί στην συσσώρευση κόνεως στην επιφάνεια των εμβόλων, το οποίο με την σειρά του οδηγεί στην παραγωγή δισκίων με θαμπή επιφάνεια που φέρει τοπικές εμβαθύνσεις. Το διολισθητικό βελτιώνει τις ιδιότητες ροής του προς δισκιοποίηση μίγματος κόνεων.

## 7. Συμπίεση

Η συμπίεση των κόκκων προς δισκία γίνεται με την βοήθεια δισκιοποιητικών μηχανών. Υπάρχουν δύο τύποι τέτοιων μηχανών: οι *έκκεντρες* (eccentric, single stroke

press) και οι περιστροφικές (rotary tablet press). Οι δύο τύποι διαφέρουν ως προς τα τεχνικά χαρακτηριστικά και την απόδοση, διαθέτουν όμως τα ίδια βασικά τμήματα. Τα βασικά αυτά τμήματα είναι (Εικ. 3.12):

- α) η *χοάνη* στην οποία εισάγεται το προς συμπίεση υλικό (κόνεις ή κόκκοι)
- β) το *πέλμα τροφοδοσίας* το οποίο οδηγεί το υλικό στη μήτρα
- γ) η *μήτρα* που καθορίζει τις διαστάσεις (εκτός από το πάχος) και το σχήμα του δισκίου
- δ) τα *έμβολα* που συμπιέζουν το υλικό μέσα στην μήτρα
- ε) οι *βάσεις στήριξης* των εμβόλων



Εικ. 3.12 Έκκεντρη δισκιοποιητική μηχανή. Α: χοάνη τροφοδοσίας, Β: πέλμα τροφοδοσίας, Γ: οδηγός πέλματος, Δ: μήτρα, Ε: κάτω έμβολο, Ζ: περιστρεφόμενος δακτύλιος ρύθμισης θέσης κάτω εμβόλου, Η: πάνω έμβολο, Θ: κοχλίας ρύθμισης θέσης πάνω εμβόλου.

Ο κύκλος της συμπίεσης περιλαμβάνει τρεις φάσεις:

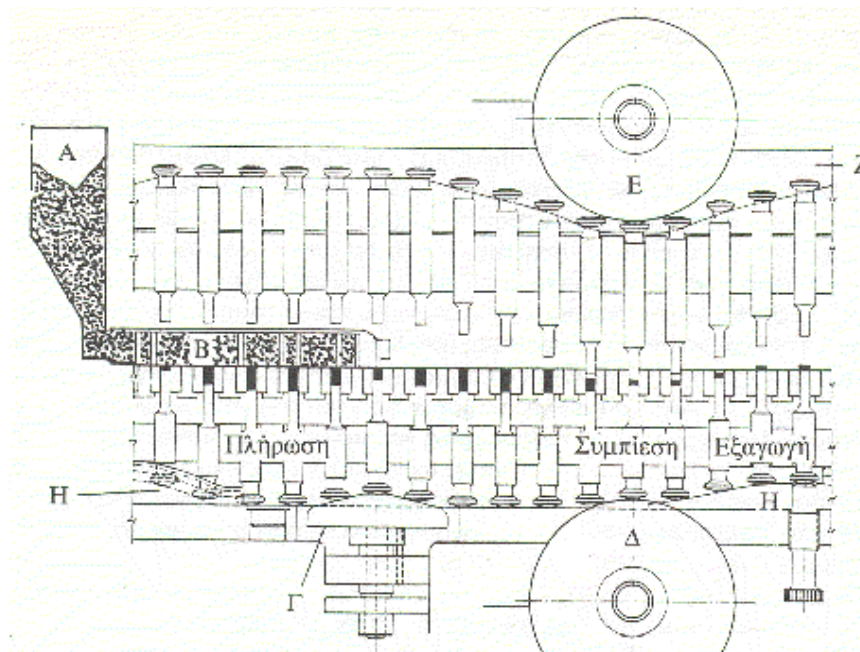
- 1) την πλήρωση της μήτρας με το υλικό (ποσότητα κόνεως για ένα δισκίο)
- 2) την συμπίεση του υλικού από τα έμβολα (σχηματισμός του δισκίου)
- 3) την εξαγωγή του δισκίου από την μήτρα

Οι **έκκεντρες δισκιοποιητικές μηχανές** (Εικ. 3.12) φέρουν ένα ζεύγος εμβόλων (ένα πάνω και ένα κάτω έμβολο) και παράγουν ένα δισκίο σε κάθε κύκλο συμπίεσης. Διατίθενται και μηχανές με δύο πάνω και δύο κάτω έμβολα που παράγουν δύο δισκία σε κάθε κύκλο συμπίεσης. Η παραγωγικότητα αυτού του τύπου μηχανών είναι 150-200 δισκία ανά λεπτό, συνεπώς η χρήση τους περιορίζεται στην μικρής (εργαστηριακής ή πιλοτικής) κλίμακας παραγωγή δισκίων. Κατά την λειτουργία της μηχανής το κάτω έμβολο (Ε) κατεβαίνει μέσα στην μήτρα (Δ) σε προκαθορισμένη απόσταση και ταυτόχρονα το πέλμα τροφοδοσίας (Β) έρχεται ακριβώς πάνω από την μήτρα. Ο βραχίονας (Γ) που οδηγεί το πέλμα τροφοδοσίας προκαλεί δόνηση όταν το πέλμα φτάσει πάνω από την μήτρα διευκολύνοντας την ροή υλικού μέσα στην μήτρα. Η ποσότητα του υλικού (και συνεπώς η μάζα του δισκίου) καθορίζεται από την διάμετρο της μήτρας και από το βύθισμα του κάτω εμβόλου, το οποίο ρυθμίζεται με τον περιστρεφόμενο κοχλία (Ζ). Το πέλμα τροφοδοσίας αποσύρεται προς τα πίσω και ταυτόχρονα το πάνω έμβολο (Η) κατεβαίνει εντός της μήτρας συμπιέζοντας τα τεμαχίδια, τα οποία συνενώνονται και σχηματίζουν το δισκίο. Ακολουθώς, το πάνω έμβολο εξέρχεται από την μήτρα και ταυτόχρονα το κάτω έμβολο ανέρχεται μέχρις ότου η επιφάνεια του έλθει στο ίδιο οριζόντιο επίπεδο με την επάνω επιφάνεια της μήτρας, αναγκάζοντας το δισκίο να εξέλθει από την μήτρα. Η δύναμη συμπίεσης που ασκείται στα τεμαχίδια καθορίζεται από την τελική απόσταση μεταξύ των δύο εμβόλων κατά την φάση της συμπίεσης και ρυθμίζεται με τον κοχλία (Θ).

Οι **περιστροφικές δισκιοποιητικές μηχανές** φέρουν πολλά σύνολα εμβόλων-μήτρας και χρησιμοποιούνται στην φαρμακευτική βιομηχανία για την παραγωγή μεγάλου αριθμού δισκίων. Οι μηχανές αυτές είναι δυνατόν να αποδίδουν περισσότερα από 10000 δισκία ανά λεπτό. Το προς συμπίεση υλικό από την χοάνη (Α) έρχεται στο πλαίσιο τροφοδοσίας (Β) το οποίο φέρει πολλά αλληλοσυνδεόμενα διαμερίσματα και προκαλεί



τον ομοιόμορφο διασκορπισμό του υλικού μέσα στις μήτρες. Ο οδηγός (H) οδηγεί τα κάτω έμβολα στην κατώτερη δυνατή θέση επιτρέποντας την υπερπλήρωση των μητρών. Μετά τα έμβολα περνούν πάνω από τον οδηγό Γ που ανυψώνει σε προκαθορισμένο ύψος τα κάτω έμβολα προκαλώντας ελάττωση της ποσότητας του υλικού στις μήτρες ώστε τελικά στις μήτρες να παραμένει ποσότητα υλικού που αντιστοιχεί στην (επιδιωκόμενη) μάζα των δισκίων. Μία λεπίδα στο τέλος του πλαισίου τροφοδοσίας απομακρύνει το επιπλέον υλικό και το οδηγεί στην αρχή του πλαισίου ώστε να επανατροφοδοτηθεί τις μήτρες. Ακολουθώντας τα πάνω έμβολα κατεβαίνουν καθώς περνούν κάτω από τον κύλινδρο συμπίεσης E και εισέρχονται σε συγκεκριμένο βάθος μέσα στις μήτρες ενώ ταυτόχρονα τα κάτω έμβολα ανέρχονται καθώς περνούν από τον κύλινδρο Δ και συμπιέζουν το υλικό μέσα στις μήτρες. Η απόσταση που διανύουν προς τα πάνω τα κάτω έμβολα ρυθμίζεται από την θέση (ύψος του κυλίνδρου Δ. Μετά την συμπίεση τα πάνω έμβολα ακολουθούν τον οδηγό φορέα Z και ανυψώνονται ενώ τα κάτω έμβολα ολισθαίνουν πάνω στον οδηγό H και φέρουν τα δισκία στην επιφάνεια των μητρών. Τα δισκία απομακρύνονται τελικά με την βοήθεια λεπίδας προσαρτημένης στο μπροστινό τμήμα του πλαισίου τροφοδοσίας. Την ίδια ώρα τα κάτω έμβολα εισέρχονται ξανά στον οδηγό H και ο κύκλος επαναλαμβάνεται.



Εικ. 3.13 Περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή.

### 3.2.3 Παραγωγή δισκίων με απ'ευθείας συμπίεση

Η παραγωγή δισκίων με απ'ευθείας συμπίεση εμπεριέχει μόνο δύο διεργασίες στην σειρά, την ανάμιξη των κόνεων και την συμπίεση στην δισκιοποιητική μηχανή. Είναι συνεπώς πιο σύντομη και έχει χαμηλότερο κόστος από την παραγωγή δισκίων μετά από κοκκοποίηση. Πάντως κατά την παραγωγή δισκίων με άμεση συμπίεση απαιτούνται ειδικά σχεδιασμένα έκδοχα (αραιωτικά άμεσης συμπίεσης και ξηρά συνδετικά), τα οποία είναι ακριβότερα από τα συνήθη έκδοχα δισκιοποίησης. Η σταθερότητα του προϊόντος είναι επίσης αυξημένη, καθώς κατά την παραγωγή των δισκίων δεν χρησιμοποιούνται θέρμανση και νερό. Επίσης, ο ρυθμός διάλυσης του φαρμάκου μπορεί να είναι μεγαλύτερος στα δισκία άμεσης συμπίεσης καθώς τα δισκία καταθρυμματίζονται ταχέως (απ'ευθείας) στα σωματίδια του φαρμάκου.

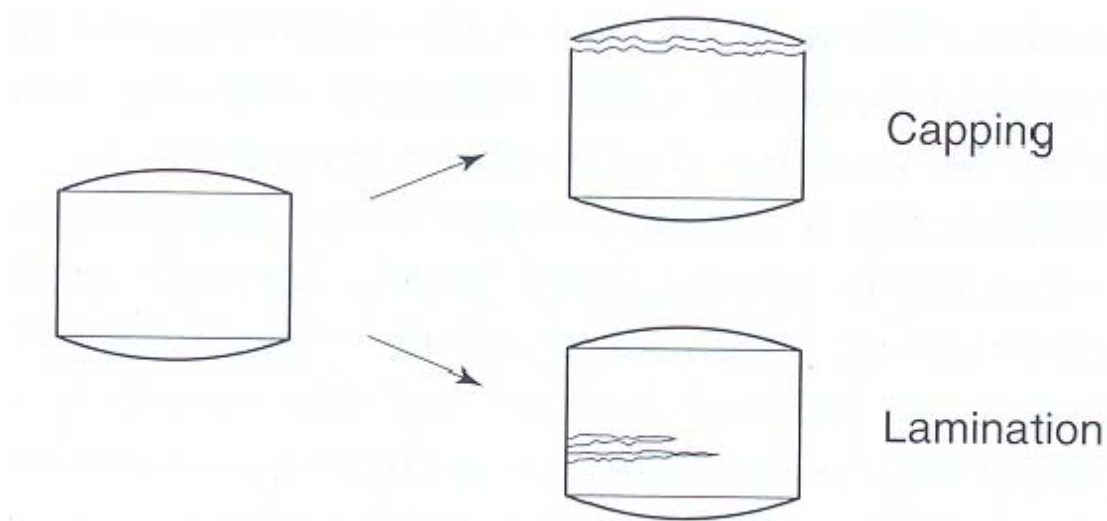
Τα μειονεκτήματα της παραγωγής δισκίων με απ'ευθείας συμπίεση είναι κυρίως τεχνολογικά. Καθώς το μίγμα των κόνεων πρέπει να έχει καλή ικανότητα ροής πρέπει να χρησιμοποιούνται σχετικά μεγάλα σωματίδια τα οποία είναι δύσκολο να αναμιχθούν προς ομοιογενές μίγμα, ενώ επιπλέον έχουν την τάση να απο-αναμιγνύονται. Επιπλέον, αν το ποσοστό του φαρμάκου στο δισκίο είναι υψηλή, το φάρμακο πρέπει να διαθέτει καλές ιδιότητες συμπίεσης για να μπορούν τα δισκία να παράγονται με απ' ευθείας συμπίεση. Τέλος, είναι δύσκολο να επιτευχθεί ομοιόμορφη χρώση των δισκίων με την χρωστική υπό ξηρή σωματιδιακή μορφή. Η παραγωγή δισκίων με απ'ευθείας συμπίεση εφαρμόζεται κυρίως για δύο τύπους φαρμάκων: αυτά με καλή *υδατοδιαλυτότητα* ώστε να μπορούν να εισαχθούν στα δισκία ως σχετικά μεγάλα τεμαχίδια και να διασφαλίζεται η καλή ικανότητα ροής του προς δισκιοποίηση μίγματος και με *ισχυρά* φάρμακα που εισάγονται σε μικρά ποσοστά στα δισκία και συνεπώς οι ιδιότητες του προς δισκιοποίηση μίγματος μπορούν εύκολα να ρυθμισθούν με τα έκδοχα.

### 3.3 Προβλήματα κατά την δισκιοποίηση

Κατά την ανάπτυξη της σύνθεσης νέων δισκίων αλλά και κατά την παραγωγή καθιερωμένων συνθέσεων είναι δυνατόν να εμφανιστούν προβλήματα στην διαδικασία ή στην ποιότητα των παραγόμενων δισκίων. Τις περισσότερες φορές η πηγή του προβλήματος εντοπίζεται στην σύνθεση των δισκίων ή στον εξοπλισμό δισκιοποίησης ή και στα δύο.

#### α) αποχωρισμός κορυφής (*capping*) και στοιβάδωση (*lamination*)

Ο αποχωρισμός της κορυφής του δισκίου είναι ο μερικός ή πλήρης αποχωρισμός της πάνω ή της κάτω κορυφής (στεφάνης) του δισκίου από το κύριο σώμα του δισκίου σε δύο ή περισσότερες στοιβάδες. Συνήθως τα προβλήματα αυτά γίνονται αμέσως αντιληπτά, είναι όμως δυνατόν να εμφανισθούν ώρες ή/και ημέρες μετά την δισκιοποίηση.



Εικ. 3.14 Αποχωρισμός κορυφής (*capping*) και στοιβάδωση (*lamination*).

Παλιότερα θεωρείτο ότι η αιτία των προβλημάτων αυτών ήταν ο εγκλεισμός αέρα μέσα στην μάζα του δισκίου κατά την συμπίεση. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι τα προβλήματα αυτά σχετίζονται με τις ιδιότητες παραμόρφωσης της σύνθεσης του δισκίου.

Κατά την συμπίεση τα τεμαχίδια υφίστανται πλαστική παραμόρφωση η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη ισχυρής πίεσης στο τοίχωμα της μήτρας. Όταν παύει να ασκείται συμπίεση, η πίεση από το τοίχωμα της μήτρας στο δισκίο είναι μεγαλύτερη από αυτήν που μπορεί να αποσβέσει το υλικό με ελαστική επαναφορά και δημιουργούνται ισχυρές τάσεις μέσα στην μάζα του δισκίου που αν δεν αποσβεσθούν με πλαστική παραμόρφωση του υλικού μπορεί να οδηγήσουν στην θραύση του δισκίου εντός της μήτρας. Ακόμη το δισκίο μπορεί να εμφανίσει αποχωρισμό κορυφών ή στοιβάδωση κατά την έξοδο από την μήτρα καθώς το τμήμα του δισκίου που βγαίνει από την μήτρα έχει την δυνατότητα να διασταλεί, αποσβένοντας τις πιέσεις στο εσωτερικό του, ενώ το τμήμα που παραμένει ακόμη εντός της μήτρας δεν μπορεί να διασταλεί. Έτσι, συγκεντρώνονται ισχυρές διατμητικές τάσεις στην περιοχή του δισκίου στα όρια της μήτρας οδηγώντας στην δημιουργία ρωγμών. Επειδή η χαλάρωση των τάσεων με πλαστική παραμόρφωση χρειάζεται κάποιο χρόνο, ταχεία αποσυμπίεση μπορεί να οδηγήσει στην θραύση του δισκίου (ιδιαίτερα στην περίπτωση ελαστικών συνθέσεων).

Τα προβλήματα αποχωρισμού κορυφής και στοιβάδωσης αντιμετωπίζονται με προσυμπίεση, ελάττωση της ταχύτητας δισκιοποίησης και ελάττωση της πίεσης συμπίεσης. Η συμπίεση υπερβολικά ξηρών κόκκων μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενα αποχωρισμού κορυφής και στοιβάδωσης λόγω ανάπτυξης μικρών δυνάμεων συνοχής των κόκκων κατά την συμπίεση, γι' αυτό στην περίπτωση υπερβολικά ξηρών κόκκων η περιεκτικότητα τους σε υγρασία ρυθμίζεται γύρω στο 2%. Επίσης φθαρμένα εξαρτήματα συμπίεσης (έμβολα, ιδίως τα κοίλα, και μήτρες) μπορεί να οδηγήσουν σε φαινόμενα αποχωρισμού κορυφής και στοιβάδωσης και πρέπει να αντικαθίστανται από νέα.

#### *β) τσίμπημα (picking) και προσκόλληση (sticking)*

Τσίμπημα καλείται η απόσπαση υλικού από την επιφάνεια του δισκίου και η προσκόλληση του στην επιφάνεια των εμβόλων. Εμφανίζεται συχνά όταν η επιφάνεια των εμβόλων φέρει ενχαράξεις ή ανάγλυφα. Προσκόλληση καλείται η προσκόλληση υλικού του δισκίου στο τοίχωμα της μήτρας και μπορεί να οδηγήσει σε θραύση των άκρων του δισκίου κατά την εξαγωγή από την μήτρα και, καθώς δυσχεραίνει την κίνηση

του κάτω εμφόλου μέσα στην μήτρα, στην βλάβη των οδηγών και των κεφαλών των εμφόλων. Η πιθανότητα εμφάνισης τσιμπήματος ή προσκόλλησης μειώνεται όταν οι εγχαράξεις και τα ανάγλυφα σχέδια είναι όσο δυνατόν μεγαλύτερα και όταν η επιφάνεια των εμφόλων επιχρωμιωθεί. Επίσης τα προβλήματα αυτά μπορεί να αντιμετωπισθούν με αλλαγές στην διαδικασία παραγωγής ή στην σύνθεση των δισκίων, όπως με αύξηση της ποσότητας του λιπαντικού ή προσθήκη αντικολλητικού (κολλοειδές  $\text{SiO}_2$ ), με περαιτέρω ξήρανση των κόκκων (υπερβολική υγρασία των κόκκων μπορεί να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση προσκόλλησης) ή με ελάττωση της ποσότητας ή αντικατάσταση των βοηθητικών ουσιών με χαμηλό σημείο τήξεως που τυχόν εμπεριέχονται στην σύνθεση των δισκίων, καθώς αυτές τήκονται κατά την συμπίεση και οδηγούν στην εμφάνιση προσκόλλησης.

### **3.4 Βοηθητικές ουσίες δισκιοποίησης**

Είναι ουσίες που βοηθούν στην παραγωγή των δισκίων και προσδίνουν σ'αυτά επιθυμητές ιδιότητες

#### **3.4.1 Αραιωτικά μέσα (diluent, fillers)**

Είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα του προς δισκιοποίηση μίγματος ανά μονάδα φαρμακομορφής ώστε να διευκολύνεται η παραγωγή και η χρησιμοποίηση των δισκίων. Τα αραιωτικά, όπως και όλες οι άλλες βοηθητικές ουσίες που εισάγονται στα δισκία, πρέπει να ικανοποιούν συγκεκριμένες αξιώσεις, όπως:

- 1) να είναι μη-τοξικές ουσίες, αποδεκτές από τις αρχές (οργανισμούς φαρμάκων) των χωρών στις οποίες πρόκειται να κυκλοφορήσει το προϊόν.
- 2) να διατίθενται στην αγορά σε ικανοποιητική ποιότητα
- 3) να είναι φυσιολογικά αδρανείς ουσίες
- 4) να είναι φυσικώς και χημικώς σταθερές και να διατηρούν την σταθερότητα τους μετά την ανάμιξη με τα υπόλοιπα συστατικά των δισκίων

- 5) πρέπει να είναι ελεύθερα μικροοργανισμών
- 6) δεν πρέπει να επηρεάζουν αρνητικά την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου
- 7) δεν πρέπει να αντεδείκνυνται για κάποιο τμήμα του πληθυσμού
- 8) πρέπει να έχουν χαμηλό κόστος

Η **λακτόζη** (άνυδρη ή μονουδρική) είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αραιωτικό. Έχει χαμηλό κόστος, είναι ευδιάλυτη στο νερό και αρκετά σταθερή, ενώ επιπλέον δεν αντιδρά με τα περισσότερα φάρμακα. Όμως η λακτόζη με φάρμακα που φέρουν αμινομάδες δίνει παρουσία στεατικών αλάτων την αντίδραση Maillard με αποτέλεσμα το δισκίο να παίρνει καφέ απόχρωση ή να αποχρωματίζεται. Η άνυδρη λακτόζη δεν δίνει την αντίδραση Maillard, όμως απορροφά υγρασία όταν ευρεθεί σε περιβάλλον με υψηλή σχετική υγρασία. Όταν εφαρμόζεται υγρή κοκκοποίηση δεν πρέπει να επιλέγεται ως αραιωτικό η άνυδρη μορφή λακτόζης. Η *ξηρανθείσα δια ψεκασμού λακτόζη* είναι έκδοχο άμεσης συμπίεσης με καλές ιδιότητες ροής. Ο τύπος αυτός λακτόζης έχει μεγάλη τάση να σκουραίνει παρουσία υγρασίας, αμινών και άλλων ουσιών λόγω της παρουσίας φουραλδεύδης. Η ξηρανθείσα δια ψεκασμού λακτόζη πρέπει να συνδυάζεται με ουδέτερο ή όξινο λιπαντικό.

Το **άμυλο** από καλαμπόκι, σίτο ή γεώμηλα χρησιμοποιείται ορισμένες φορές ως αραιωτικό. Χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε υγρασία 11-14%. Στην αγορά διατίθενται άμυλα με χαμηλή περιεκτικότητα σε υγρασία (2-4%), όμως είναι ακριβότερα. Διάφορα, *κατάλληλα επεξεργασμένα άμυλα* χρησιμοποιούνται ως *έκδοχα άμεσης συμπίεσης*. Άμυλο αραβοσίτου μετά από ειδική επεξεργασία (τριβή και θέρμανση) παρέχει έκδοχο άμεσης συμπίεσης (STA-RX 1500), ελεύθερης ροής που δίνει δισκία ανθεκτικά τα οποία καταθρυμματίζονται γρήγορα *in vivo*. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως συνδετικό μέσο και ως μέσο καταθρυμματισμού. Επίσης, *μερικώς υδρολυμένα άμυλα* (Emdex, Cellutab), τα οποία είναι 90-92% δεξτρόζη και 3-5% μαλτόζη, είναι έκδοχα άμεσης συμπίεσης και ελεύθερης ροής. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί για μαννιτόλη στην παραγωγή μασώμενων δισκίων λόγω της γλυκειάς τους γεύσης και της απαλής αίσθησης που παρέχουν στο στόμα.

Η **δεξτρώζη** αντικαθιστά ορισμένες φορές μέρος της ξηρανθείσας με ψεκασμό λακτόζης ελαττώνοντας την τάση των δισκίων να κιτρινίζουν.

Η **μαννιτόλη** είναι το πιο ακριβό σάκχαρο που χρησιμοποιείται ως αραιωτικό έκδοχο. Παρά το υψηλό της κόστος εφαρμόζεται ευρέως για την παραγωγή μασώμενων δισκίων λόγω της αργής διάλυσης της και της αρνητικής θερμότητας διάλυσης που δημιουργεί αίσθημα δροσιάς στο στόμα. Είναι σχετικά μη-υγροσκοπική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή δισκίων βιταμινών.

Ως αραιωτικό χρησιμοποιείται και η **σουκρόζη**, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα υλικά. Τα έκδοχα Sugartab (90-93% σουκρόζη και 7-10% ιμβερτοσάκχαρο), DiPac (97% σουκρόζη και 3% τροποποιημένες δεξτρίνες) και Nutab (95% σουκρόζη, 4% ιμβερτοσάκχαρο και μικρές ποσότητες αμύλου καλαμποκιού και στεατικού μαγνησίου) χρησιμοποιούνται ως έκδοχα άμεσης συμπίεσης και ορισμένα, σε συνδυασμό ή όχι με μαννιτόλη, σε συνθέσεις μασσώμενων δισκίων.

Η **μικροκρυσταλλική κυτταρίνη** (AVICEL PH 101 κόνις, AVICEL PH 102 κόκκοι) είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο έκδοχο άμεσης συμπίεσης. Έχει άριστες ιδιότητες συμπίεσης και καλές ιδιότητες ροής. Παρά το ότι είναι πολύ καλό συνδετικό μέσο δρα επίσης ως μέσο καταθρυμματισμού. Μειονέκτημα του το σχετικά υψηλό κόστος.

### **3.4.2 Συνδετικά μέσα (binders)**

Τα συνδετικά μέσα βοηθούν στην συγκράτηση (σύνδεση) των τεμαχιδίων σε κόκκους και μετέπειτα την συγκράτηση των κόκκων σε δισκία. Στην περίπτωση που τα δισκία παρασκευάζονται μετά από υγρή κοκκοποίηση, τα συνδετικά μέσα προστίθενται στο μίγμα των κόνεων μετά από διάλυση/εναιώρηση στο συνδετικό υγρό (π.χ. νερό, αιθανόλη, ισοπροπανόλη) ενώ όταν για την παρασκευή των δισκίων χρησιμοποιείται η μέθοδος της άμεσης συμπίεσης ή η μέθοδος της προσυμπίεσης τα συνδετικά μέσα

προστίθενται υπό μορφή κόνεως στο μίγμα των υπολοίπων συστατικών. Η ποσότητα του συνδετικού επηρεάζει σημαντικά τις ιδιότητες των δισκίων: ανεπαρκής προσθήκη προκαλεί προβλήματα στην παραγωγή και στην μηχανική αντοχή των δισκίων ενώ υπερβολική προσθήκη επιφέρει αύξηση του χρόνου καταθρυμματισμού και διάλυσης των δισκίων.

Ευρέως χρησιμοποιούμενα συνδετικά είναι το **γλίσχρασμα αμύλου** και το **διάλυμα ζελατίνης**. Το γλίσχρασμα αμύλου χρησιμοποιείται συνήθως σε ποσοστό 2% ως προς τα υπόλοιπα συστατικά του δισκίου. Η ζελατίνη είναι ισχυρό συνδετικό και χρησιμοποιείται συχνά στην παραγωγή παστιλλιών (lozenges). Σημαντικό συνδετικό μέσο είναι επίσης η **πολυβινυλ-πυρολιδόνη (PVP)**, η οποία διαλύεται τόσο στο νερό όσο και σε αιθανόλη και ισοπροπανόλη ενώ έχει ευρεθεί ότι βελτιώνει τον ρυθμό διάλυσης του φαρμάκου. Ως συνδετικά χρησιμοποιούνται επίσης (όχι συχνά πλέον) υδατικά διαλύματα φυσικών κομμένων, όπως η **ακακία** και η **τραγάγκαθα**. Τα φυσικά αυτά κόμματα έχουν μεταβλητή σύσταση, και συνεπώς και απόδοση ως συνδετικά, ανάλογα με την προέλευση τους και φέρουν επίσης σημαντικό μικροβιακό φορτίο.

### 3.4.3 Μέσα καταθρυμματισμού (disintegrants)

Τα μέσα καταθρυμματισμού διευκολύνουν τον καταθρυμματισμό του δισκίου στα αρχικά τεμαχίδια (από συμπίεση των οποίων προέκυψε) όταν το δισκίο ευρεθεί στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ο καταθρυμματισμός του δισκίου επιταχύνει την διάλυση του φαρμάκου στα γαστρεντερικά υγρά και την απορρόφηση του.

Το άμυλο (από αραβόσιτο ή γεώμηλα σε αναλογία γύρω στο 10%) και παράγωγα του αμύλου είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα μέσα καταθρυμματισμού. Δρουν μέσω της διόγκωσης που υφίστανται όταν ευρεθούν σε υδατικό μέσο αλλά και πιθανώς λόγω του ότι το νερό που ροφούν εντός της μάζας του δισκίου διασπά διατεμαχιδιακούς δεσμούς. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο παράγωγο του αμύλου είναι το μετά νατρίου άλας του καρβοξυμεθυλικού αμύλου (Primogel, Explotab). Έχει άριστη συμπεριφορά



κατά την συμπίεση και δεν είναι υγροσκοπικό υλικό. Διαλύεται και διογκώνεται 200-300 φορές στο νερό. Ιδιαίτερα αποτελεσματικό μέσο καταθρυμματισμού είναι η σταυρωτά διασυνδεμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλο-κυτταρίνη (Crosscarmellose sodium, Ac-di-Sol). Πολύ καλό μέσο καταθρυμματισμού μπορεί να θεωρηθεί και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη σε ποσοστά μεγαλύτερα από 25%. Άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα μέσα καταθρυμματισμού είναι η σταυρωτά διασυνδεμένη πολυβινυλ-πυρολιδόνη (Polyplasdone XL, crosspovidone) και οι κατιονικές ιονταλλακτικές ρητίνες (Amberlite IRP 88). Τα Primogel, crosscarmellose και crosspovidone καλούνται «υπερμέσα καταθρυμματισμού» (super disintegrants), καθώς επιφέρουν ταχέως τον καταθρυμματισμό του δισκίου ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις (1-5%).

Στα αναβράζοντα δισκία το  $\text{CO}_2$ , που παράγεται από την αντίδραση  $\text{NaHCO}_3$  με τρυγικό ή/και κιτρικό οξύ όταν τα δισκία ευρεθούν στον γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλεί τον καταθρυμματισμό των δισκίων.

#### **3.4.4 Βελτιωτικά ροής, αντικολλητικά και λιπαντικά μέσα**

Τα **βελτιωτικά ροής** (glidants) είναι έκδοχα που βελτιώνουν τις ιδιότητες ροής των τεμαχιδίων/κόκκων που πρόκειται να συμπιεσθούν προς δισκία βοηθώντας στην επίτευξη ομοιομορφίας βάρους στα παραγόμενα δισκία. Τα **αντικολλητικά** (anti-adherents) αποτρέπουν την επικόλληση τεμαχιδίων/κόκκων πάνω στην επιφάνεια των εμβόλων και το τοίχωμα της μήτρας κατά την δισκιοποίηση. Τα **λιπαντικά** (lubricants) ελαττώνουν τις τριβές μεταξύ των κινούμενων τεμαχιδίων/κόκκων και μεταξύ των τεμαχιδίων/κόκκων και του τοιχώματος της μήτρας βοηθώντας στην ομοιόμορφη διευθέτηση των τεμαχιδίων/κόκκων κατά την πλήρωση της μήτρας και στην εξαγωγή του δισκίου (άθικτου) από την μήτρα μετά την συμπίεση. Η λίπανση είναι βασικά διαδικασία επικάλυψης γι' αυτό τα λιπαντικά προστίθενται ως λεπτές κόνεις στα τεμαχίδια/κόκκους πριν την συμπίεση. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του λιπαντικού (ή της ποσότητας του λιπαντικού που έχει προστεθεί) αποτελεί μεταξύ άλλων και ο λόγος μέγιστη δύναμη στο κάτω έμβολο/μέγιστη δύναμη στο άνω έμβολο.

Πολλά από τα υλικά της κατηγορίας αυτής έχουν περισσότερες από μία δράσεις. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο βελτιωτικό ροής είναι το κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (Cab-O Sil, Syloid, Aerosil) σε αναλογία περίπου 0.2%, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντικολλητικό ο τάλκης και το συχνότερα χρησιμοποιούμενο λιπαντικό το στεατικό μαγνήσιο. Το τελευταίο προστίθενται στους ξηραθέντες κόκκους πριν την συμπίεση σε αναλογία περίπου 0.5-1%. Υψηλές ποσότητες στεατικού μαγνησίου αυξάνουν τον χρόνο καταθρυμματισμού και διάλυσης των δισκίων λόγω της υδρόφοβης φύσης αυτού ενώ ελαττώνουν και την ισχύ των δεσμών μεταξύ των κόκκων οδηγώντας στην παραγωγή μαλακών δισκίων. Με πολλά φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη) το στεατικό μαγνήσιο είναι ασύμβατο και για την παραγωγή δισκίων με αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται αντί του στεατικού μαγνησίου τάλκης ή στεατικό οξύ ως λιπαντικό. Ως εναλλακτικό του στεατικού μαγνησίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί το περισσότερο υδρόφιλο λαουρουλ-φουμαρικό νάτριο.

Για την παραγωγή διαλυτών δισκίων πρέπει να χρησιμοποιηθεί υδατοδιαλυτό λιπαντικό. Λίγες υδρόφιλες ουσίες έχουν λιπαντική δράση (πολυαιθυλενογλυκόλη, λαουρουλ-θειϊκό νάτριο ή μαγνήσιο, βορικό οξύ, χλωριούχο νάτριο και βενζοϊκό νάτριο).

### **3.4.5 Χρωστικές και βελτιωτικά γεύσης και οσμής**

Οι χρωστικές βοηθούν στην παραγωγή περισσότερο αποδεκτών από αισθητικής απόψεως δισκίων. Παράλληλα, διευκολύνουν την ταυτοποίηση των φαρμάκων κατά την πορεία μορφοποίησης τους (στο εργοστάσιο) και των φαρμακομορφών κατά την χρήση τους από τους ασθενείς. Πολλές χρωστικές εμφανίζουν υψηλή τοξικότητα και γι' αυτό στην παραγωγή φαρμακομορφών χρησιμοποιούνται ορισμένες μόνο (εγκεκριμένες) χρωστικές. Οι χρωστικές είναι φυσικές ή συνθετικές. Η διαθεσιμότητα φυσικών χρωστικών είναι περιορισμένη και το χρώμα τους συχνά ασταθές. Επίσης οι χρωστικές διακρίνονται σε διαλυτές και σε σωματιδιακές (pigments). Οι τελευταίες έχουν μικρότερα προβλήματα τοξικότητας καθώς δεν απορροφώνται. Η προσθήκη των

χρωστικών γίνεται συνήθως με διάλυση τους στο υγρό κοκκοποίησης ή με ανάμιξη αυτών με μέρος του αραιωτικού εκδόχου και προσθήκη του μίγματος στα υπόλοιπα συστατικά. Επίσης είναι δυνατός ο συνδυασμός των παραπάνω, δηλαδή η προσρόφηση από το αραιωτικό (άμυλο, θειϊκό ασβέστιο) της χρωστικής από υδατικό διάλυμα της και η κόνις που προκύπτει ξηραίνεται και αναμιγνύεται με τα υπόλοιπα συστατικά. Οι λάκες είναι χρωστικές που έχουν προσροφηθεί σε ένυδρα οξείδια (π.χ.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) και προστίθενται υπό μορφή κόνεως στο προς δισκιοποίηση μίγμα.

Βελτιωτικά οσμής και γεύσης εισάγονται σπάνια στα συνήθη (καταπινόμενα) δισκία αλλά σχεδόν πάντοτε στα μασώμενα δισκία. Τα βελτιωτικά οσμής κυκλοφορούν στο εμπόριο υπό μορφή ελαίων ή κόνεων που έχουν ξηραθεί με ψεκασμό. Τα έλαια-βελτιωτικά οσμής προστίθενται στους κόκκους διαλυμένα σε διαλύτες (π.χ. αιθανόλη), προσροφημένα σε πυριτικές γαίες ή άλλα προσροφητικά, ή γαλακτωματοποιούνται στο υγρό κοκκοποίησης. Η μέγιστη ποσότητα ελαίου που μπορεί να προστεθεί σε κόκκους χωρίς να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα δισκιοποίησης τους είναι 0.5-0.75%. Η χρήση γλυκαντικών ουσιών περιορίζεται στα μασώμενα δισκία με σκοπό την ελάττωση της ποσότητας ή την πλήρη αντικατάσταση της ζάχαρης (σουκρόζης) από την σύνθεση. Πολλά από τα αραιωτικά σάκχαρα (λακτόζη, μαννιτόλη, σορβιτόλη) βελτιώνουν την γεύση των δισκίων. Η μαννιτόλη χρησιμοποιείται ευρέως στην παραγωγή μασσώμενων δισκίων όπως έχει ήδη αναφερθεί. Μέχρι πρόσφατα η σακχαρίνη (ουσία 500 φορές γλυκύτερη της σουκρόζης) ήταν η μόνη συνθετική γλυκαντική ουσία που διατίθεντο εμπορικά. Όμως αφήνει τελικά μία πικρή γεύση, ενώ έχει αναφερθεί ότι είναι καρκινογόνο. Η σακχαρίνη έχει αντικατασταθεί από την ασπαρτάμη η οποία όμως είναι ασταθής παρουσία υγρασίας.

### 3.5 Έλεγχος ποιότητας δισκίων

Ο σχεδιασμός και η μέθοδος παρασκευής των δισκίων έχουν ως στόχο να προσδώσουν στα δισκία την απαιτούμενη ποιότητα, δηλαδή να εξασφαλίσουν ότι τα δισκία θα αποδώσουν την προκαθορισμένη ποσότητα (δόση) του φαρμάκου (σε

δραστική μορφή) στον κατάλληλο χρόνο και στην επιθυμητή περιοχή του σώματος. Επιπλέον τα δισκία πρέπει να έχουν καλή εμφάνιση και ευχάριστα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά (χρώμα, οσμή και γεύση) ώστε να είναι αποδεκτά από τους ασθενείς.

Η ποιότητα των δισκίων εκτιμάται με διάφορες δοκιμασίες (ελέγχους) από τα αποτελέσματα των οποίων διαπιστώνεται αν οι ιδιότητες των δισκίων ευρίσκονται εντός των προδιαγραφών. Οι δοκιμασίες των δισκίων, αλλά και γενικότερα όλων των φαρμακομορφών, διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: α) ελέγχους στις πρώτες ύλες, με τους οποίους διασφαλίζεται η χρησιμοποίηση καλής ποιότητας πρώτων υλών για την παραγωγή των δισκίων, β) δοκιμασίες κατά την διάρκεια της παραγωγής, με τις οποίες διαπιστώνεται ότι η παραγωγική διαδικασία είναι υπό έλεγχο (αποδίδει δισκία που έχουν την προκαθορισμένη ποιότητα) και γ) τελικές δοκιμασίες, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο ποιότητας των τελικών προϊόντων.

### **3.5.1 Γενική εμφάνιση**

Η γενική εμφάνιση των δισκίων είναι σημαντική όσον αφορά την αποδοχή τους από τους ασθενείς. Επίσης βοηθά στον έλεγχο ομοιομορφίας των δισκίων από παρτίδα σε παρτίδα καθώς και στον έλεγχο της διαδικασίας παραγωγής. Ο έλεγχος της γενικής εμφάνισης των δισκίων περιλαμβάνει τον χαρακτηρισμό (περιγραφή, μέτρηση) ιδιοτήτων των δισκίων όπως το μέγεθος, το σχήμα, το χρώμα, η οσμή, η γεύση, η επιφανειακή υφή και η νομιμότητα τυχόν σχεδίων ταυτοποίησης.

Οι διαστάσεις και το σχήμα των δισκίων που παράγονται με συμπίεση καθορίζονται από τα εξαρτήματα συμπίεσης (έμβολα και μήτρα). Από τις διαστάσεις των δισκίων, μόνο το πάχος εξαρτάται από την διαδικασία της συμπίεσης. Όταν η πίεση διατηρείται

σταθερή (ίδια πίεση συμπίεσης) το πάχος του δισκίου είναι συνάρτηση της ποσότητας του υλικού στην μήτρα, της κατανομής μεγέθους των τεμαχιδίων και της διευθέτησης (packing) των τεμαχιδίων μέσα στην μήτρα ενώ όταν η ποσότητα του υλικού που εισάγεται στην μήτρα διατηρείται σταθερή το πάχος του δισκίου είναι συνάρτηση της πίεσης. Το πάχος των δισκίων μιας παρτίδας πρέπει να κυμαίνεται μέσα στο 5% του μέσου (προκαθορισμένου) πάχους.

Η χρώση μπορεί να βοηθήσει στην ταχεία ταυτοποίηση του δισκίου και στην διευκόλυνση της αποδοχής του από τον ασθενή. Το χρώμα πρέπει να είναι ομοιόμορφο σε όλη την επιφάνεια του δισκίου αλλά και σε όλα τα δισκία του ίδιου προϊόντος. Η εκτίμηση της ποιότητας της χρώσεως των δισκίων μπορεί να γίνει με απλή παρατήρηση (οπτικά), όμως τα μάτια δεν μπορούν να διακρίνουν μικρές διαφορές στο χρώμα ούτε να προσδιορίσουν επακριβώς το χρώμα. Κατά την απλή παρατήρηση το χρώμα του δισκίου συγκρίνεται με πρότυπο χρώμα, που όμως και αυτό υφίσταται μεταβολές με τον χρόνο. Αυτό οδηγεί στον συχνό επανακαθορισμό του προτύπου χρώματος με τελική συνέπεια την σταδιακή αλλαγή του αποδεκτού χρώματος για τα δισκία. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακές μέθοδοι αντικειμενικής εκτίμησης του χρώματος των δισκίων με βάση φασματοφωτομετρικές μεθόδους.

Η οσμή ενός δισκίου μπορεί να υποδεικνύει κάποιο πρόβλημα σταθερότητας (π.χ. η εμφάνιση χαρακτηριστικής οσμής οξικού οξέος σε δισκία ασπιρίνης είναι ένδειξη υδρόλυσης της ασπιρίνης) ή να οφείλεται στο φάρμακο (π.χ. οι βιταμίνες έχουν χαρακτηριστική οσμή), στο έκδοχο (βελτιωτικό της οσμής) ή στον τύπο του δισκίου (δισκία επικαλυμμένα με υμένιο έχουν συνήθως χαρακτηριστική οσμή).

Η γεύση είναι πολύ σημαντική στην περίπτωση των μασώμενων δισκίων. Λόγω της υποκειμενικότητας στην αντίληψη για την γεύση, ο έλεγχος της γεύσης των μασώμενων δισκίων βασίζεται συχνά μόνο στην ύπαρξη ή όχι της προκαθορισμένης γεύσης.

### 3.5.2 Μηχανική αντοχή

Τα δισκία πρέπει να έχουν επαρκή μηχανική αντοχή (λανθασμένα αναφέρεται και ως σκληρότητα) ώστε να ανθίστανται στις καταπονήσεις που υφίστανται κατά την παραγωγή, συσκευασία και μεταφορά αλλά και τις καταπονήσεις που υφίστανται στα χέρια των ασθενών μέχρι την λήψη τους. Μεταβολές της μηχανικής αντοχής των δισκίων κατά την διάρκεια της παραγωγής ή από παρτίδα σε παρτίδα αποτελούν ένδειξη ότι η σύσταση των δισκίων ή η διαδικασία παραγωγής έχουν μεταβληθεί. Η μέτρηση της μηχανικής αντοχής είναι απλή, σύντομη και με χαμηλό κόστος εργασία η οποία εφαρμόζεται ευρύτατα στον έλεγχο της διαδικασίας παραγωγής των δισκίων.

Η μηχανική αντοχή σχετίζεται αρνητικά με τον καταθρυμματισμό και δισκία με υπερβολικά μεγάλη μηχανική αντοχή (ως αποτέλεσμα π.χ. της εφαρμογής υψηλής πίεσης συμπίεσης) μπορεί να εμφανίζουν μεγάλο χρόνο καταθρυμματισμού. Το τελευταίο μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες στον ρυθμό διάλυσης των δισκίων *in vivo* και στην βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου που περιέχουν.

Η μηχανική αντοχή των δισκίων εκτιμάται με δοκιμασίες που μετρούν την αντοχή στην θραύση (*crashing strength*) των δισκίων, πρακτικά την δύναμη που απαιτείται για την θραύση ενός δισκίου κατά την διαμετρική συμπίεση του. Κατά την δοκιμασία, ένα δισκίο τοποθετείται μεταξύ δύο ακμών (anvils) εφαρμόζεται αυξανόμενη δύναμη στους άκμονες και καταγράφεται η δύναμη που προκαλεί την θραύση του δισκίου. Για την εκτέλεση αυτής της δοκιμασίας έχουν αναπτυχθεί πολλές συσκευές (Monsanto, Strong-Cobb, Pfizer, Erweka και Schleuniger). Στην συσκευή Schleuniger, η οποία λειτουργεί στην οριζόντια θέση, ένας κινητός άκμονας πιέζει το δισκίο με σταθερό ρυθμό αύξησης της πίεσης έναντι ακίνητου άκμονα μέχρι την θραύση του δισκίου. Η δύναμη που απαιτείται για την θραύση του δισκίου εμφανίζεται στις ενδείξεις της συσκευής (Εικ. 3.15).



Εικ. 3.15 Συσκευή ελέγχου της μηχανικής αντοχής των δισκίων τύπου Schleuniger.

Ένας καλός τρόπος έκφρασης της μηχανικής αντοχής των δισκίων είναι η αντοχή σε εφελκυσμό  $T$ :

$$T=2F/\pi dt \quad (1)$$

όπου  $F$  είναι η δύναμη που πρέπει να ασκηθεί διαμετρικά στο δισκίο για να σπάσει,  $d$  είναι η διάμετρος του δισκίου και  $t$  το πάχος του. Η αντοχή σε εφελκυσμό είναι βασική ιδιότητα, ανεξάρτητη από τις διαστάσεις του δισκίου, και δίνει πληροφορίες για τον αριθμό και την ισχύ των δεσμών μεταξύ των τεμαχιδίων.

Η μηχανική αντοχή εκτιμάται επίσης με δοκιμασίες που δείχνουν την τάση των δισκίων να χάνουν τεμαχίδια από την επιφάνεια τους κατά τις καταπονήσεις που συνήθως υφίστανται μέχρι την λήξη τους από τους ασθενείς (π.χ. τριβή και ολίσθηση πάνω σε όμοια τους δισκία και πτώση). Οι δοκιμασίες αυτές ονομάζονται δοκιμασίες ευρυπτότητας (friability tests). Στο ευθρυπτόμετρο Roche αναπαριστούνται με μεγάλη πιστότητα οι καταπονήσεις στις οποίες είναι δυνατόν να εκτεθούν τα δισκία από την στιγμή της παραγωγής τους μέχρι την στιγμή της χρησιμοποίησής τους. Κατά την δοκιμασία, ένας αριθμός προζυγισμένων δισκίων εισάγονται στον πλαστικό κυλινδρικό δίσκο της συσκευής (ο οποίος φέρει ανακλαστήρα για την ανύψωση των δισκίων, τα οποία στην συνέχεια πέφτουν ελεύθερα προς τον πυθμένα) και ο δίσκος εκτελεί 100 περιστροφές με ρυθμό 25 στροφές/λεπτό. Ακολούθως τα δισκία ξεσκονίζονται

προσεχτικά και ζυγίζονται. Η απώλεια βάρους δεν πρέπει να υπερβαίνει συγκεκριμένα όρια που ορίζονται στην φαρμακοποιία και που για τα συνήθη δισκία είναι 0.5%-1%.

### 3.5.3 Ομοιομορφία βάρους

Η δοκιμασία της ομοιομορφίας του βάρους των δισκίων (weight uniformity test) βοηθά να διασφαλισθεί (ως ένα βαθμό) ότι τα δισκία περιέχουν την προκαθορισμένη ποσότητα φαρμάκου. Η επίσημη δοκιμασία της ομοιομορφίας βάρους της Ελληνικής φαρμακοποιίας περιλαμβάνει την ζύγιση (ξεχωριστά) 20 δισκίων από την παρτίδα και υπολογισμό του μέσου βάρους και στην συνέχεια της εκατοστιαίας διαφοράς του βάρους κάθε δισκίου από το μέσο βάρος. Τα δισκία της παρτίδας έχουν την απαιτούμενη ομοιομορφία βάρους αν το βάρος το πολύ 2 δισκίων διαφέρει από το μέσο βάρος περισσότερο από το καθορισμένο όριο (μέγιστη επιτρεπτή διαφορά) και ταυτόχρονα το βάρος κανενός δισκίου δεν διαφέρει από το μέσο βάρος περισσότερο από το διπλάσιο του καθορισμένου ορίου (Πίνακας 1).

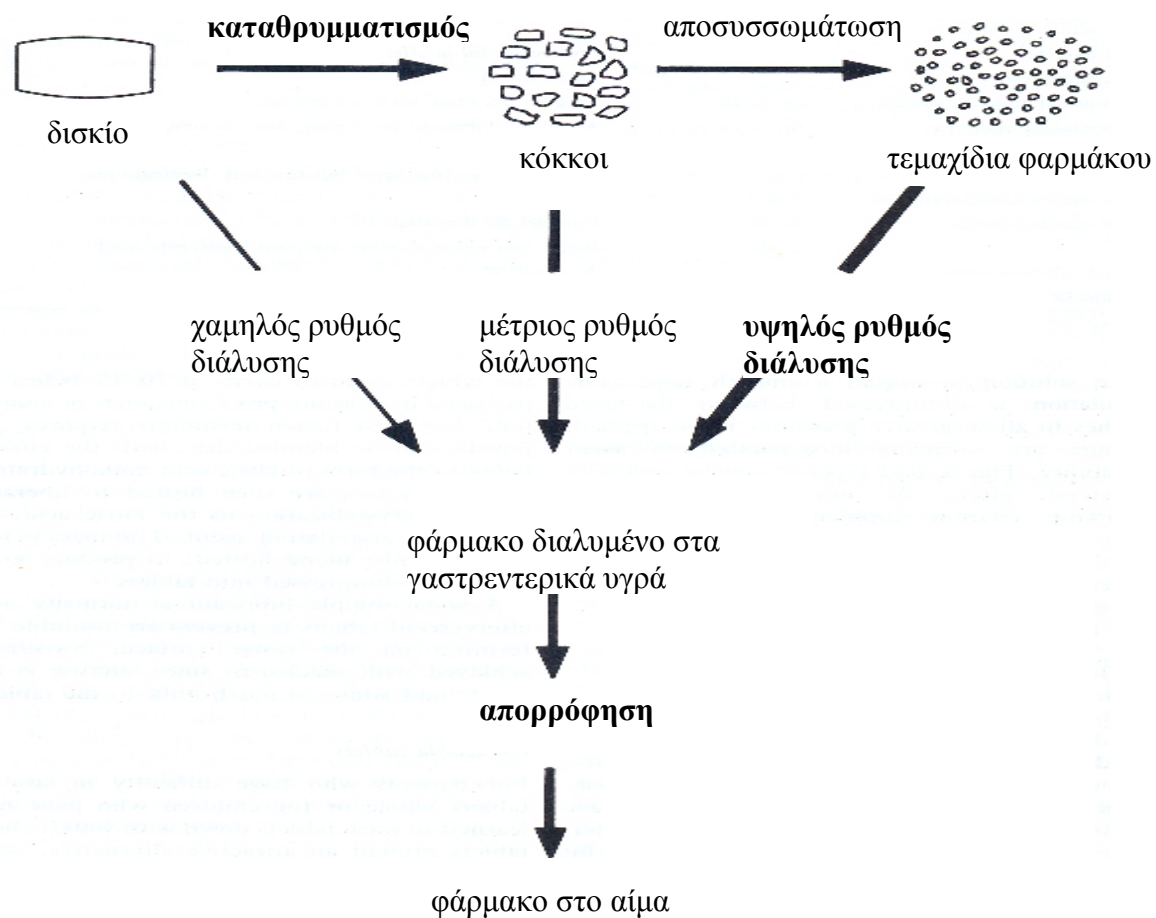
Πίνακας 1. Επιτρεπτά όρια διακύμανσης του βάρους των μη-επικαλυμμένων δισκίων

Μέσο βάρος δισκίων (mg)	Μέγιστη επιτρεπτή διαφορά (%)
130 και μικρότερο	10
130-324	7.5
Μεγαλύτερο από 324	5

Η δοκιμασία της ομοιομορφίας του βάρους είναι ικανοποιητικός τρόπος ελέγχου της ομοιομορφίας της ποσότητας του περιεχομένου στα δισκία φαρμάκου (δηλ. της ομοιομορφίας στην ισχύ των δισκίων) μόνο όταν το φάρμακο αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του δισκίου (όταν το βάρος του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από το 90% του βάρους του δισκίου). Για την διασφάλιση της ομοιομορφίας της ισχύος των δισκίων περιγράφεται στην φαρμακοποιία η **δοκιμασία της ομοιομορφίας περιεχομένου** (content uniformity test). Σύμφωνα με την δοκιμασία αυτή για φάρμακα χαμηλής δόσης λαμβάνονται τυχαία 30 δισκία από την παρτίδα και προσδιορίζεται η περιεκτικότητα σε



φάρμακο τουλάχιστον 10 εξ'αυτών. Η περιεκτικότητα σε φάρμακο 9 δισκίων πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 85% και 115% της δηλωμένης περιεκτικότητας (περιεκτικότητας που ορίζεται στην σχετική μονογραφία) ενώ η περιεκτικότητα του 10<sup>ου</sup> δισκίου δεν μπορεί να είναι λιγότερο από 75% και περισσότερο από 125% της δηλωμένης περιεκτικότητας. Αν οι παραπάνω συνθήκες δεν ικανοποιούνται ελέγχεται η περιεκτικότητα και των υπολοίπων 20 δισκίων και η οποία και για τα 20 δισκία πρέπει να είναι εντός των ορίων 85%-115%. Τρεις παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μη-αποδεκτή ομοιομορφία περιεχομένου των δισκίων: α) ανομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου στο προς συμπίεση μίγμα κόνεων, β) αποανάμιξη του μίγματος των κόνεων (κόκκων) και γ) υψηλή διακύμανση του βάρους των παραγόμενων δισκίων.



Εικ. 3.16 Βασικά βήματα από την κατάποση των δισκίων μέχρι την εμφάνιση του φαρμάκου στο αίμα.

#### 3.5.4 Δοκιμασία καταθρυμματισμού (αποσάρθρωσης)

Για τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης, δηλαδή εκείνα που αφού ληφθούν από το στόμα αναμένεται να απελευθερώνουν ταχέως το περιεχόμενο σε αυτά φάρμακο στον γαστρεντερικό σωλήνα ώστε να εξασφαλίζεται ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου και συνεπώς ταχεία έναρξη φαρμακολογικής δράσης, ο καταθρυμματισμός *in vivo* αποτελεί το πρώτο σημαντικό βήμα στην διαδικασία διάλυσης του φαρμάκου στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα (Εικ. 3.16). Μικρός χρόνος καταθρυμματισμού του δισκίου είναι αναγκαία, αλλά όχι και ικανή, συνθήκη για ταχεία διάλυση του φαρμάκου. Ο έλεγχος του χρόνου καταθρυμματισμού είναι επίσημη δοκιμασία των δισκίων στην Φαρμακοποιία. Κατά την ανάπτυξη της σύνθεσης ενός νέου προϊόντος υπό μορφή δισκίων ο έλεγχος του χρόνου καταθρυμματισμού αξιοποιείται στην επιλογή της άριστης σύνθεσης ενώ εφαρμόζεται επίσης και ως έλεγχος κατά την διάρκεια της παραγωγής (*in-process control*) με σκοπό την διασφάλιση σταθερής ποιότητας προϊόντων από παρτίδα σε παρτίδα.

Η συσκευή ελέγχου του χρόνου καταθρυμματισμού που περιγράφεται στην Φαρμακοποιία (Εικ. 11 Μαλαμ 154) αποτελείται από ένα καλάθι που φέρει έξι υάλινους σωλήνες μήκους 3 ιντσών οι οποίοι είναι ανοιχτοί στο επάνω μέρος ενώ στο κάτω μέρος (πυθμένα) φέρουν μεταλλικό πλέγμα με ανοίγματα 10 mesh. Ένα δισκίο τοποθετείται σε κάθε σωλήνα (σε ορισμένες περιπτώσεις πάνω από το δισκίο τοποθετείται διάτρητος πλαστικός δίσκος με σκοπό την αύξηση της αποτριβής του δισκίου κατά την δοκιμασία) και το καλάθι εισάγεται μέσα σε 1 L νερού, τεχνητού γαστρικού υγρού (*simulated gastric fluid*) ή τεχνητού εντερικού υγρού (*simulated intestinal fluid*) θερμοκρασίας 37 °C. Μία τυποποιημένη διάταξη με κινητήρα, η οποία προκαλεί ήπια ταλάντωση του καλαθιού σε μία κάθετη απόσταση 5-6 cm (πάνω-κάτω) με συχνότητα 28-32 κύκλους/λεπτό, μπαίνει αμέσως σε λειτουργία. Τα δισκία στην ανώτερη θέση του καλαθιού πρέπει να βρίσκονται 2.5 cm κάτω από την επιφάνεια του υγρού και στην κατώτερη θέση τουλάχιστον 2.5 cm από τον πυθμένα του δοχείου.



Εικ. 3.17 Συσκευή ελέγχου του χρόνου καταθρυμματισμού των δισκίων.

Για να βρίσκονται μέσα στις προδιαγραφές τα δισκία πρέπει να καταθρυμματίζονται σε τεμαχίδια (τα οποία περνούν όλα μέσα από το πλέγμα του πυθμένα) εντός του χρόνου που καθορίζεται στην μονογραφία της Φαρμακοποιίας. Αν μετά τον χρόνο που καθορίζεται στην μονογραφία παραμένει στερεό υπόλειμμα μέσα στους σωλήνες αυτό πρέπει να είναι μαλακή μάζα χωρίς απτό, σκληρό πυρήνα. Τα μη-επικαλυμμένα δισκία έχουν προδιαγραφές χρόνου καταθρυμματισμού μεταξύ 5 και 30 λεπτών. Τα εντερικώς επικαλυμμένα δισκία δεν πρέπει να καταθρυμματίζονται μετά από 1 ώρα δοκιμασία εντός τεχνητού γαστρικού υγρού. Τα ίδια δισκία δοκιμάζονται στην συνέχεια εντός τεχνητού εντερικού υγρού και πρέπει να καταθρυμματίζονται μέσα σε 2 ώρες συν τον χρόνο που ορίζεται στην μονογραφία.

### 3.5.5 Δοκιμασία διάλυσης (dissolution)

Η δοκιμασία του καταθρυμματισμού δεν παρέχει καμμία βεβαιότητα ότι τα τεμαχίδια που προκύπτουν θα αποδεσμεύσουν το φάρμακο εντός του κατάλληλου χρόνου. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες του ρυθμού διάλυσης και σχετικές

προδιαγραφές για τον ρυθμό διάλυσης (in vitro) σχεδόν για όλα τα ιδιοσκευάσματα που είναι υπό μορφή δισκίων. Ο ρυθμός διάλυσης των δισκίων (κυριολεκτικώς ο ρυθμός διάλυσης/αποδέσμευσης του φαρμάκου που περιέχεται στα δισκία) μπορεί να συνδέεται άμεσα με την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αν η απορρόφηση του φαρμάκου καθορίζεται από τον ρυθμό διάλυσης του στον γαστρεντερικό σωλήνα. Το τελευταίο μπορεί να συμβαίνει σε φάρμακα που έχουν μικρή υδατοδιαλυτότητα, ιδιαίτερα τα όξινα φάρμακα που απορροφώνται ψηλά στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Ο σκοπός μιας in vitro δοκιμασίας διάλυσης είναι να διαπιστωθεί ότι η αποδέσμευση του φαρμάκου είναι πλήρης (100%) και ότι ο ρυθμός διάλυσης ενός προϊόντος διατηρείται σταθερός από παρτίδα σε παρτίδα και ίδιος με τον ρυθμό διάλυσης των παρτίδων που έχουν δειχθεί ότι είναι βιοδιαθέσιμες και αποτελεσματικές.

Σύμφωνα με την Φαρμακοποιία στην δοκιμασία διάλυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία από τις παρακάτω μεθόδους:

#### **α) Μέθοδος του καλαθίσκου (basket method)**

Το δισκίο εισάγεται εντός καλαθίσκου από μεταλλικό πλέγμα καθορισμένων διαστάσεων και ο καλαθίσκος προσαρμόζεται σε κάθετο άξονα. Κάθε συσκευή διάλυσης περιλαμβάνει 6 (ή 12) καλαθίσκους, δηλαδή σε κάθε πείραμα προσδιορίζεται ο ρυθμός διάλυσης 6 (ή 12) δισκίων. Οι καλαθίσκοι βυθίζονται ταυτόχρονα σε προκαθορισμένο βάθος μέσα σε φιάλες χωρητικότητας 1000 ml οι οποίες έχουν σχήμα κυλινδρικό και σφαιρικό πυθμένα. Κάθε φιάλη περιέχει 900 ml υγρού διάλυσης. Μόλις οι καλαθίσκοι φθάσουν στο κατώτερο σημείο βύθισης εντός των φιαλών, οι άξονες αρχίζουν να περιστρέφονται στην προκαθορισμένη ταχύτητα (συνήθως 100 στροφές/λεπτό). Σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα λαμβάνονται δείγματα από το υγρό διάλυσης και προσδιορίζεται με κατάλληλη μέθοδο ανάλυσης η συγκέντρωση του φαρμάκου σε αυτά. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως εκατοστιαίο (%) ποσοστό της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στα δισκία και η οποία διαλύθηκε σε συγκεκριμένους χρόνους ως προς τους συγκεκριμένους αυτούς χρόνους (καμπύλες διάλυσης).

## **β) Μέθοδος του περυγίου (paddle method)**

Η μέθοδος του περυγίου (Εικ. 3.18) χρησιμοποιεί την ίδια συσκευή με την μέθοδο του καλαθίσκου με μόνη διαφορά ότι οι καλαθίσκοι έχουν αντικατασταθεί από περύγια (paddles). Τα περύγια έχουν αυστηρά καθορισμένες διαστάσεις και είναι κατασκευασμένα από υψηλής ανθεκτικότητας ανοξείδωτο χάλυβα. Τα περύγια και τα τμήματα των αξόνων που είναι κατά την διάρκεια της δοκιμασίας βυθισμένα εντός του υγρού επικαλύπτονται συχνά με ανθεκτικό στα υγρά διάλυσης πολυτετραφθοροαιθυλένιο (τεφλόν). Τα δισκία αφήνονται να βυθισθούν στον πυθμένα των φιαλών ακριβώς πριν την έναρξη της δοκιμασίας διάλυσης.



Εικ. 3.18 Συσκευή ελέγχου του ρυθμού διάλυσης των δισκίων (μέθοδος περυγίου).

## **γ) Μέθοδος συνεχούς ροής (continuous-flow method)**

Στην μέθοδο συνεχούς ροής (Εικ. 3.19) η φαρμακομορφή εισάγεται μέσα σε κυψελίδα. Το υγρό διάλυσης διέρχεται συνεχώς με την βοήθεια αντλίας μέσω της κυψελίδας. Το εξερχόμενο υγρό συλλέγεται και προσδιορίζεται η συγκέντρωση του

φαρμάκου σε αυτό. Το κυριότερο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής σε σύγκριση με τις προηγούμενες μεθόδους αναδευόμενου δοχείου είναι η διατήρηση συνθηκών μη-συσώρευσης του φαρμάκου στο υγρό διάλυσης (sink conditions) κατά την διάρκεια της δοκιμασίας. Η τελευταία είναι δύσκολη στις μεθόδους αναδευόμενου δοχείου όταν το φάρμακο έχει μικρή υδατοδιαλυτότητα.



Εικ. 3.19 Συσκευή συνεχούς ροής για τον έλεγχο του ρυθμού διάλυσης των δισκίων.

Στις μονογραφίες που περιλαμβάνουν δοκιμασία διάλυσης περιγράφονται αναλυτικά οι συνθήκες της δοκιμασίας (τύπος και όγκος του υγρού διάλυσης, ταχύτητα περιστροφής των καλαθίσκων ή των πτερυγίων, το χρονικό όριο του ελέγχου και η μέθοδος ανάλυσης του φαρμάκου) και οι προδιαγραφές για τον ρυθμό διάλυσης των δισκίων. Καθορίζονται τρία στάδια στην εκτέλεση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας διάλυσης. Στο πρώτο στάδιο ελέγχονται 6 δισκία και ο έλεγχος θεωρείται επιτυχής αν όλα τα δισκία εμφανίζουν ρυθμό διάλυσης όχι μικρότερο από αυτόν που καθορίζεται στις προδιαγραφές ( $Q$ ) συν 5%. Διαφορετικά εξετάζονται άλλα 6 δισκία και το προϊόν περνά επιτυχώς την δοκιμασία αν ο μέσος όρος του ρυθμού διάλυσης των 12 δισκίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος με  $Q$  και κανένα δισκίο δεν εμφανίζει ρυθμό διάλυσης  $Q$  μείον

15%. Διαφορετικά ελέγχονται άλλα 12 δισκία και το προϊόν περνά επιτυχώς την δοκιμασία αν ο μέσος όρος του ρυθμού διάλυσης των 24 δισκίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος με Q και ταυτόχρονα όχι περισσότερα από 2 δισκία εμφανίζουν ρυθμό διάλυσης Q μείον 15%. Οι προδιαγραφές εκφράζονται ως εκατοστιαίο ποσοστό (%) της δηλωμένης ποσότητας του φαρμάκου στα δισκία που πρέπει να έχει διαλυθεί εντός ορισμένου χρόνου (π.χ. όχι λιγότερο από 75% της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στα δισκία να έχει διαλυθεί εντός 45 λεπτών).

### **3.6 Τύποι δισκίων**

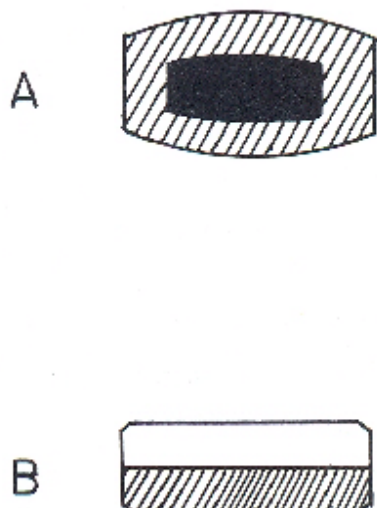
#### **3.6.1 Δισκία παραγόμενα με συμπίεση**

Είναι ο συνηθέστερος τύπος δισκίων και η διαδικασία παραγωγής τους έχει ήδη αναφερθεί.

#### **3.6.2 Δισκία πολλαπλών στοιβάδων**

Τα δισκία αυτά παράγονται με εισαγωγή και συμπίεση στη μήτρα διαφορετικών μιγμάτων κόνεων ή κόκκων το ένα μετά το άλλο. Μετά την εισαγωγή στην μήτρα του υλικού της κάθε στοιβάδας ακολουθεί ελαφρά συμπίεση ώστε να αποφεύγεται η ανάμιξη των στοιβάδων εξ' αιτίας της δόνησης της δισκιοποιητικής μηχανής. Τα δισκία πολλαπλών στοιβάδων (Εικ. 3.20) χρησιμοποιούνται κυρίως για την εισαγωγή στην ίδια μονάδα φαρμακομορφής ασύμβατων μεταξύ τους φαρμάκων. Για παράδειγμα η υδροχλωρική φαινυλεφεδρίνη και το ασκορβικό οξύ, που εισάγονται σε δύο διαφορετικές στοιβάδες διστοιβαδικών δισκίων σε μίγμα (το κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα) με παρακεταμόλη. Παρά την στενή επαφή στην διεπιφάνεια των δύο στοιβάδων τα συστατικά των διαφορετικών στοιβάδων δεν αλληλο-αντιδρούν. Συνηθίζεται κάθε στοιβάδα να χρωματίζεται διαφορετικά ώστε να προκύπτουν ιδιαίτερα καλαίσθητα προϊόντα.

Δισκία με δομή πυρήνα-περιβλήματος (core-shell tablets) (Εικ. 3.20) μπορούν να παραχθούν σε ειδικές δισκιοποιητικές μηχανές στις οποίες ο πυρήνας (προσχηματισμένο δισκίο) τοποθετείται με ακρίβεια μέσα στην μήτρα, εισάγεται στην μήτρα το υλικό (μίγμα κόνεων ή κόκκων) που θα αποτελέσει το περίβλημα και ακολουθεί συμπίεση. Τόσο ο πυρήνας όσο και το περίβλημα περιέχουν φάρμακο που μπορεί να είναι το ίδιο, οπότε ο σκοπός είναι η παρασκευή δισκίων βραδείας αποδέσμευσης (φάρμακο στον πυρήνα) τα οποία όμως περιέχουν και ποσότητα του φαρμάκου άμεσα αποδιδόμενη (φάρμακο στο περίβλημα), ή διαφορετικό αν ο σκοπός είναι η εισαγωγή ασύμβατων φαρμάκων στο ίδιο δισκίο.



Εικ. 3.20 Δισκίο με δομή πυρήνα-περιβλήματος (Α) και δισκίο πολλαπλών στοιβάδων (Β).

### 3.6.3 Μασώμενα δισκία

Τα μασώμενα δισκία (chewable tablets) είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για ασθενείς ή παιδιά που έχουν δυσκολία στην κατάποση δισκίων. Τα δισκία αυτά παράγονται με συμπίεση μετά από υγρή κοκκοποίηση. Οι κόκκοι δεν πρέπει να είναι πολύ σκληροί ενώ δεν



απαιτείται μέσο καταθρυμματισμού καθώς το δισκίο καταθρυμματίζεται με την μάσηση. Ως αραιωτικό χρησιμοποιείται συνήθως η μαννιτόλη η οποία έχει καλή γεύση και δημιουργεί μία ευχάριστη αίσθηση δροσιάς λόγω της αρνητικής θερμότητας διάλυσης της και συνεπώς μπορεί να καλύψει τυχόν δυσάρεστη γεύση του φαρμάκου. Το τελευταίο υποβοηθείται και με την προσθήκη και άλλων βελτιωτικών γεύσεως στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται και βάσεις σοκολάτας. Τα αντιόξινα δισκία είναι πάντοτε μασώμενα ώστε να επιτυγχάνεται ταχεία ανακούφιση από την δυσπεψία ενώ με την μορφή μασώμενων δισκίων χορηγούνται πολλές φορές βιταμίνες και αντιβιοτικά.

#### **3.6.4 Παρειακά και υπογλώσσια δισκία**

Τα παρειακά (buccal) και υπογλώσσια (sublingual) δισκία είναι συνήθως πεπλατυσμένα ωοειδή δισκία που εφαρμόζονται στην παρειά ή κάτω από την γλώσσα αντίστοιχα. Τα μεν παρειακά έχουν τέτοια σύνθεση που τους επιτρέπει την αργή διάλυση στην στοματική κοιλότητα ενώ τα υπογλώσσια είναι έτσι σχεδιασμένα ώστε να διαλύονται αμέσως μόλις τοποθετηθούν κάτω από την γλώσσα και να επάγουν ταχύτατα φαρμακολογική απόκριση. Με την μορφή αυτή μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα που καταστρέφονται στα γαστρικά υγρά ή που απορροφώνται ανεπαρκώς από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ως παρειακά δισκία μορφοποιούνται συχνά στεροειδείς ορμόνες ενώ ως υπογλώσσια η νιτρογλυκερόλη και η θειϊκή ισοπρεναλίνη. Τα δισκία αυτά παράγονται με ελαφρά συμπίεση ώστε να είναι μαλακά, δεν περιέχουν μέσο καταθρυμματισμού και γίνονται γλυκά με την προσθήκη γλυκαντικών ουσιών όπως η σουκρόζη.

#### **3.6.5 Λειφόμενα δισκία (lozenges)**

Πρόκειται για δισκοειδή συμπίσματα μεγάλου σχετικά μεγέθους (συνήθως μεγαλύτερα από 18 mm) που διαλύονται αργά στο στόμα. Τα λειφόμενα δισκία παράγονται με υψηλή συμπίεση χρησιμοποιώντας έμβολα με επίπεδη επιφάνεια. Στην

σύνθεση τους συμπεριλαμβάνονται σουκρόζη υπό μορφή λεπτής κόνεως, λακτόζη και διάλυμα ζελατίνης που παρέχει στα δισκία απαλή γεύση. Τα λειφόμενα δισκία καλούνται τροχίσκοι ή παστίλλιες και έχουν συνήθως σκοπό την πρόκληση τοπικού αποτελέσματος στο στόμα και στο λαιμό, όπως για παράδειγμα τα δισκία χλωριούχου κετυλ-πυριδινίου (επιφανειοδραστική ουσία με αντιμικροβιακή δράση) και βενζυλικής αλκοόλης (τοπικό αναισθητικό) που διεγείρουν την έκκριση σιέλου ανακουφίζοντας από την ξηρότητα και τον ήπιο ερεθισμό του λαιμού. Όμως τα λειφόμενα δισκία μπορούν να χρησιμοποιούνται και για πρόκληση συστηματικής δράσης όπως στην περίπτωση των λειφόμενων πολυβιταμινούχων δισκίων.

### 3.6.6 Αναβράζοντα δισκία

Στα αναβράζοντα δισκία (effervescent tablets) ενσωματώνονται ανθρακικά άλατα (συνήθως  $\text{NaHCO}_3$ ) και ήπια οργανικά οξέα (κιτρικό οξύ και τρυγικό οξύ) ώστε όταν τα δισκία τοποθετηθούν σε νερό ή άλλο υδατικό μέσο απελευθερώνεται αέριο ( $\text{CO}_2$ ) που προκαλεί ταχέως τον καταθρυμματισμό αυτών. Αναβράζοντα μίγματα είναι γνωστά εδώ και πάρα πολλά χρόνια και το περίφημο άλας Rochelle (τρυγικό κάλιο-νάτριο) παρασκευάστηκε το 1731.

Τα αναβράζοντα δισκία μπορούν να παρασκευασθούν με «υγρή τήξη» (wet fusion) ή με «τήξη με θέρμανση» (heat fusion). Σύμφωνα με την πρώτη μέθοδο διυγραμένο κιτρικό οξύ προστίθεται στο  $\text{NaHCO}_3$  και ακολουθεί κοκκοποίηση. Οι κόκκοι δισκιοποιούνται και τα δισκία ξραίνονται στους  $70\text{ }^\circ\text{C}$  πριν συσκευαστούν σε στεγανούς από την υγρασία του περιβάλλοντος περιέκτες. Σύμφωνα με την δεύτερη μέθοδο τα συστατικά (ξηρές κόνεις) αναμιγνύονται και το μίγμα θερμαίνεται για να ελευθερωθεί το νερό των κρυστάλλων του (μονοϋδρικού) κιτρικού οξέος το οποίο δρά ως συνδετικό υγρό. Το μίγμα αναμιγνύεται, ενώ θερμαίνεται, μέχρις ότου σχηματισθούν κόκκοι οι οποίοι στην συνέχεια συμπιέζονται προς δισκία.

Στην σύνθεση των αναβραζόντων δισκίων χρησιμοποιείται υδατοδιαλυτό λιπαντικό ώστε κατά την διάλυση των δισκίων στο νερό να μην σχηματίζεται αδιάλυτος «αφρός» στην επιφάνεια του νερού. Αντί σουκρόζης χρησιμοποιείται σακχαρίνη για να δώσει γλυκειά γεύση στο σχηματιζόμενο διάλυμα, καθώς η σουκρόζη είναι υγροσκοπική και προσθέτει πολύ όγκο στα δισκία.

### **3.6.7 Εμφυτευόμενα δισκία**

Τα εμφυτευόμενα δισκία (implanted tablets) είναι στείρα, μικρά (διάμετρος 2-3 mm), κυλινδρικά δισκία που παράγονται με συμπίεση μόνο του φαρμάκου (δεν περιέχουν έκδοχα). Τα δισκία αυτά εμφυτεύονται μέσα στους ιστούς του σώματος (π.χ. υποδόρια), χρησιμοποιώντας ειδική συσκευή ένεσης ή μικρο-χειρουργική επέμβαση, όπου το φάρμακο διαλύεται αργά προκαλώντας παρατεταμένο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Εμφυτευόμενα δισκία χρησιμοποιούνται συχνά για την χορήγηση στεροειδών ορμονών. Παράγονται ασηπτικώς σε έκκεντρες μηχανές (με ένα ζεύγος εμβόλων) με χειροκίνητη λειτουργία. Η μήτρα πληρώνεται με το χέρι καθώς η κόνις του φαρμάκου δεν ρέει ικανοποιητικά. Το μέγεθος των τεμαχιδίων του φαρμάκου είναι σημαντικό και συνήθως επιλέγεται μεγάλο μέγεθος τεμαχιδίων ώστε τα δισκία να έχουν μικρό ρυθμό απορρόφησης. Τα δισκία πρέπει να είναι αρκετά ανθεκτικά («σκληρά») ώστε να μην καταθρυμματίζονται *in vivo*.

### **3.6.8 Επικαλυμμένα δισκία**

Η επικάλυψη (coating) των δισκίων εξυπηρετεί διάφορους σκοπούς, όπως:

- i) βελτίωση της εμφάνισης των δισκίων
- ii) κάλυψη της δυσάρεστης γεύσης ή οσμής του φαρμάκου
- iii) προστασία των φαρμάκων που είναι αταθή στον αέρα, στο φως ή στην υγρασία
- iv) διαχωρισμό ασυμβάτων φαρμάκων

v) προστασία του φαρμάκου μέχρι να φτάσει στον τόπο (περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα) απορρόφησης

vi) προστασία των ιστών του σώματος από ερεθιστικά φάρμακα

vii) ρύθμιση της αποδέσμευσης του φαρμάκου (δισκία βραδείας ή ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Η επικάλυψη (το περίβλημα) μπορεί να αποτελείται από στρώμα σάκχαρης (σουκρόζης) ή από πολυμερικό υμένιο. Η επικάλυψη δισκίων με σάκχαρη ήταν παλιότερα ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος επικάλυψης, σήμερα όμως προτιμάται η επικάλυψη των δισκίων με υμένιο.

#### **3.6.8.1 Δισκία επικαλυμμένα με σάκχαρη (sugar-coated tablets)**

Η επικάλυψη δισκίων με σάκχαρη είναι παραδοσιακή μέθοδος επικάλυψης των δισκίων και θεωρείτο στο παρελθόν περισσότερο τέχνη παρά τυποποιημένη βιομηχανική διαδικασία. Όμως, η τυποποίηση της μεθόδου έχει προχωρήσει αρκετά σήμερα και ο εξειδικευμένος εξοπλισμός και οι αυτοματοποιημένες τεχνικές επιτρέπουν τον επακριβή έλεγχο της διαδικασίας, όπως παπιτείται από τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP). Η διαδικασία επικάλυψης με σουκρόζη είναι γνωστή και ως κουφετοποίηση και τα επικαλυμμένα με σουκρόζη δισκία λέγονται και σακχαρόπηκτα. Η επικάλυψη με σάκχαρη περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

##### **1. Στεγανοποίηση των πυρήνων (sealing)**

Κατά την επικάλυψη με σάκχαρη τα δισκία έρχονται σε επαφή με υδατικά διαλύματα σάκχαρης (σιρόπια). Έτσι, η επιφάνεια του δισκίου καλύπτεται αρχικά με *υμένιο* που στεγανοποιεί τον *πυρήνα* των δισκίων από το νερό, προστατεύοντας έτσι τον πυρήνα από την δράση του νερού. Το υμένιο σχηματίζεται από υδατο-αδιάλυτα πολυμερή που αφού διαλυθούν σε πτητικό διαλύτη (π.χ. αιθανόλη) ψεκάζονται στους περιστρεφόμενους σε *τύμπανο* πυρήνες. Στα πολυμερή που χρησιμοποιούνται για την δημιουργία του στεγανοποιητικού υμενίου συμπεριλαμβάνονται:

##### **1. Shellac**

Είναι ρητίνη που λαμβάνεται μετά από καθαρισμό του εκκρίματος του εντόμου *Iaccifero lacca Kerr* και η οποία είναι αδιάλυτη σε χαμηλό pH, διαλυτή όμως σε υψηλό pH. Συνδυάζεται με πολυ(βινυλ-πυρρολιδόνη) (PVP) με σκοπό να παρεμποδίζεται η σκλήρυνση του περιβλήματος με τον χρόνο.

## 2. Οξική-φθαλική κυτταρίνη (CAP)

## 3. Οξικό-φθαλικό πολυβινύλιο

Η οξική-φθαλική κυτταρίνη και το οξικό-φθαλικό πολυβινύλιο είναι αδιάλυτα στο νερό σε όξινο pH αλλά διαλυτά σε αλκαλικό pH και χρησιμοποιούνται κυρίως για την εντερική επικάλυψη των δισκίων. Για την στεγανοποίηση των πυρήνων χρησιμοποιούνται σε μικρή αναλογία που δεν είναι επαρκής για την εμφάνιση ιδιοτήτων εντερικής επικάλυψης από το στεγανοποιητικό υμένιο.

## 4. Ακρυλικά πολυμερή

## 5. Zein

Το zein είναι πρωτεϊνικό παράγωγο που λαμβάνεται από αραβόσιτο το οποίο είναι διαλυτό στην αιθανόλη.

## 2. Υποκάλυψη (subcoating)

Η υποκάλυψη (υποκάλυμμα) εφαρμόζεται με σκοπό την στρογγύλευση των άκρων των στεγανοποιημένων πυρήνων και την αύξηση του μεγέθους τους. Η υποκάλυψη μπορεί να επιτευχθεί με:

α) εφαρμογή διαλύματος συνδετικού (π.χ. ζελατίνη)/ σουκρόζης, επίπαση κόνεως (ακακία, άμυλο ραβοσίτου, τάλκης, κόνις σουκρόζης κ.α.) και ξήρανση

β) εφαρμογή εναιωρήματος των επιπαστικών κόνεων στο διάλυμα συνδετικού/σουκρόζης και ξήρανση

Οι διαδικασίες (α) και (β) επαναλαμβάνονται όσες φορές χρειάζεται για να αποκτήσουν οι πυρήνες το σωστό σχήμα και μέγεθος. Η επιπαστική κόνις προστίθεται διότι ελαττώνει την συγκόλληση των δισκίων και αυξάνει το πάχος του καλύμματος.

### **3. Επικάλυψη με σιρόπι (λείανση και χρώση)**

Τα δισκία μετά την εφαρμογή του υποκαλύμματος έχουν τραχειά επιφάνεια η οποία λειαίνεται με διαδοχικές εφαρμογές αραιού σιροπιού και ξήρανσης με θερμό αέρα. Επίσης στο στάδιο αυτό τα δισκία χρωματίζονται με προσθήκη χρωστικών στο σιρόπι επικάλυψης. Παραδοσιακά η χρώση επιτυγχάνονταν με υδατοδιαλυτές χρωστικές ενώ τα τελευταία χρόνια προτιμάται η χρήση υδατοαδιάλυτων σωματιδιακών χρωστικών (pigments). Η χρώση με υδατοδιαλυτές χρωστικές απαιτεί ικανότητα του χειριστή ώστε να μην εμφανιστούν προβλήματα, όπως η πτωχή ή ανομοιόμορφη χρώση των δισκίων και διαφορές στο χρώμα των δισκίων από παρτίδα σε παρτίδα. Έτσι, στις περισσότερες σύγχρονες διαδικασίες χρώσης των δισκίων χρησιμοποιούνται σωματιδιακές χρωστικές, όπως λάκες αργιλίου ή οξειδία σιδήρου, οι οποίες είναι πιο εύχρηστες και επιτρέπουν ταχύτερη χρώση των δισκίων. Επιπλέον οι σωματιδιακές χρωστικές (pigments) δεν απορροφώνται και συνεπώς δεν δημιουργούν προβλήματα τοξικότητας.

### **4. Στίλβωση (polishing)**

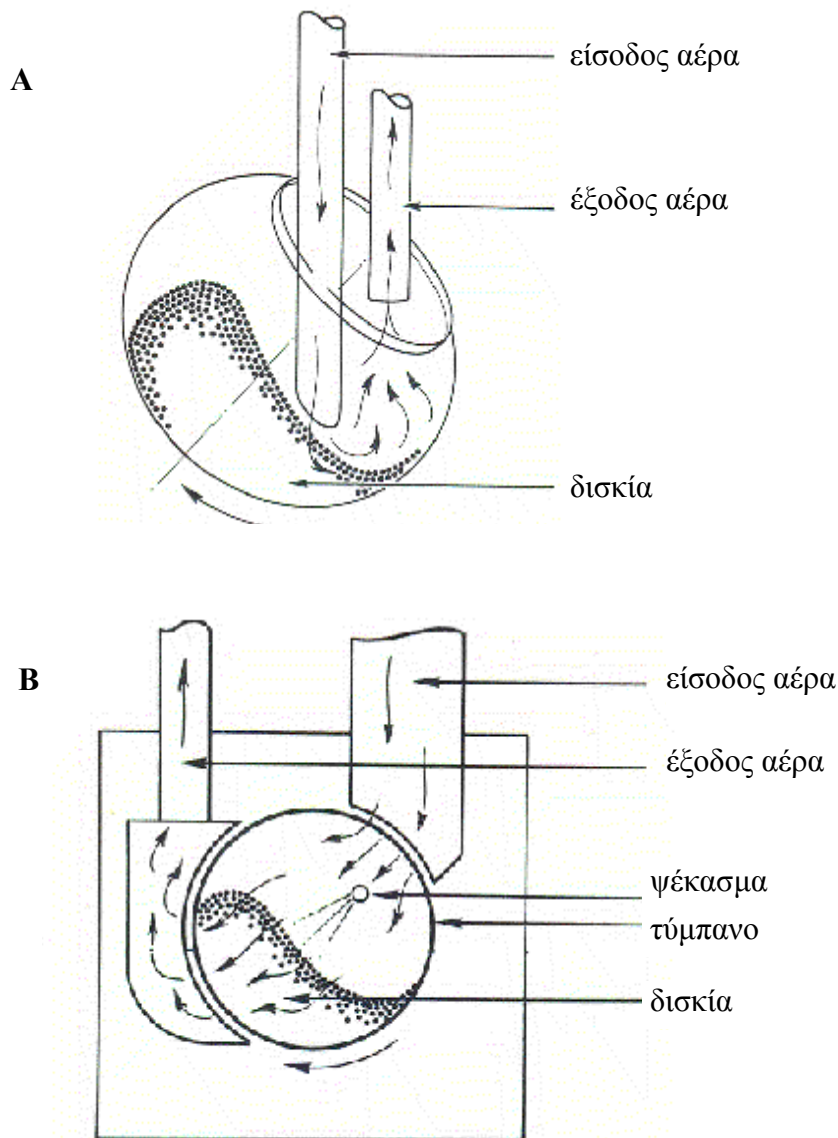
Στο στάδιο αυτό εφαρμόζεται ένα λεπτό υμένιο από κηρό με σκοπό την στίλβωση (γιάλισμα) των επικαλυμμένων δισκίων. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε καθαρό συνηθισμένο τύμπανο κουφετοποίησης ή σε τύμπανο του οποίου το εσωτερικό τοίχωμα έχει στρωθεί με караβόπανο. Ο κηρός (μελισσών ή carnauba) προστίθεται υπό μορφή κόνεως ή διαλυμένος σε πτητικό οργανικό διαλύτη.

### **5. Ταυτοποίηση**

Η ταυτοποίηση (με γράμματα, σχέδια κλπ) στα επικαλυμμένα με σάκχαρη δισκία γίνεται με ειδική διαδικασία εντύπωσης και όχι με χάραξη καθώς το μεγάλο πάχος του καλύμματος απαλείφει τα σημάδια ταυτοποίησης που έχουν χαραχθεί στον πυρήνα.

Η επικάλυψη με σάκχαρη γίνεται σε τύμπανο επικάλυψης που μπορεί να είναι συμβατικού τύπου ή διάτρητο. Το συμβατικό τύμπανο επικάλυψης αποτελείται από ένα μεταλλικό τύμπανο στερεωμένο υπό γωνία (περίπου 40°) σε μεταλλικό στήριγμα. Το

τύμπανο έχει 8-10 ίντσες διάμετρο και περιστρέφεται γύρω από τον οριζόντιο άξονα του. Θερμός αέρας διοχετεύεται μέσα στο τύμπανο (και πάνω στο στρώμα των δισκίων) και απομακρύνεται με αγωγούς από το έμπροσθεν τμήμα του τυμπάνου.(Εικ. 3.21 Α). Το διάλυμα επικάλυψης εφαρμόζεται στα δισκία με κουτάλα ή καλύτερα με ψεκασμό. Ο ψεκασμός παρέχει ταχύτερη και πιο ομοιόμορφη κατανομή του διαλύματος στην επιφάνεια των δισκίων και ελαττώνει σημαντικά τον χρόνο ξήρανσης ανάμεσα στις διαδοχικές εφαρμογές του διαλύματος επικάλυψης.



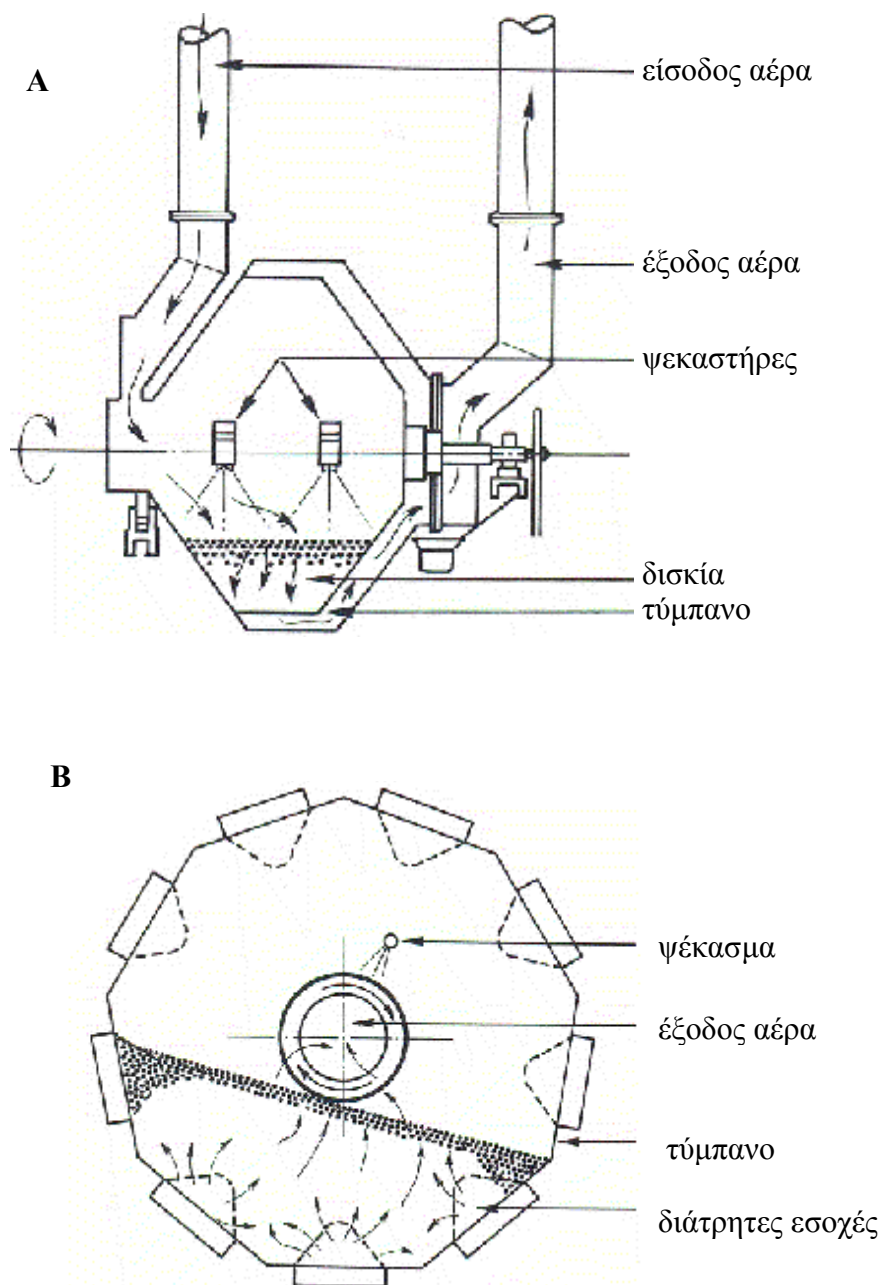
Εικ. 3.21 Διαγράμματα: (Α) Κλασσικού τυμπάνου επικάλυψης, (Β) τυμπάνου Accela-Cota.

Στα νεώτερα συστήματα επικάλυψης με τύμπανο, το τύμπανο είναι διάτρητο ή μερικώς διάτρητο. Στα συστήματα Accela-Cota (Εικ 3.21 (B)) και Hi-Coater (3.22 (A)) ο θερμός αέρας που εισάγεται στο τύμπανο διαπερνά το στρώμα των δισκίων και εξέρχεται από τα ανοίγματα του τυμπάνου. Στο σύστημα Driacoater (Εικ. 3.22 (B)) ο αέρας εισάγεται από κοίλες διάτρητες εσοχές στην εσωτερική περιφέρεια του τυμπάνου. Καθώς το τύμπανο περιστρέφεται, οι εσοχές εισέρχονται μέσα στο στρώμα των δισκίων και ο αέρας που εισάγεται από τις εσοχές ρευστοποιεί το στρώμα των δισκίων. Ο εξαερισμός γίνεται με αγωγό στο πίσω μέρος του τυμπάνου. Στο σύστημα Glatt ο αέρας για την ξήρανση των δισκίων μπορεί να κατευθύνεται από το εσωτερικό του τυμπάνου μέσω του στρώματος των δισκίων προς τον αγωγό εξαερισμού ή και αντίστροφα ώστε να επιτυγχάνεται μερική ρευστοποίηση του στρώματος των δισκίων (γενικά είναι δυνατές πολλές διαφορετικές διαμορφώσεις της ροής του αέρα). Σε όλα τα παραπάνω συστήματα το διάλυμα επικάλυψης ψεκάζεται επάνω στο στρώμα των δισκίων με ψεκαστήρες που είναι τοποθετημένοι μέσα στα τύμπανο. Τα συστήματα επικάλυψης με διάτρητο τύμπανο εμφανίζουν ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα στην ξήρανση των δισκίων και υψηλή απόδοση επικάλυψης. Επιπλέον, είναι δυνατόν να αυτοματοποιηθούν πλήρως για επικάλυψη τόσο με σάκχαρη όσο και με πολυμερικό υμένιο.

#### **3.6.8.2. Επικάλυψη με υμένιο (film coating)**

Για τους λόγους που δίνονται στον Πίνακα 2 η επικάλυψη με υμένιο είναι σήμερα πιο συχνή μέθοδος παραγωγής επικαλυμμένων δισκίων από την επικάλυψη με σάκχαρη. Η επικάλυψη με υμένιο περιλαμβάνει την εναπόθεση ενός λεπτού υμενίου από πολυμερές γύρω από το δισκίο (πυρήνα). Το υμένιο σχηματίζεται με ψεκασμό διαλύματος ή εναιωρήματος του πολυμερούς στα δισκία και εξάτμιση του διαλύτη με διαβίβαση θερμού αέρα. Το διάλυμα/εναιώρημα της επικάλυψης περιέχει το πολυμερές που σχηματίζει το υμένιο, τον διαλύτη, τον πλαστικοποιητή και τις χρωστικές.





Εικ. 3.22 Διαγράμματα: (Α) τυμπάνου Hi-Coater, (Β) τυμπάνου Driacoter.

Η διαδικασία της επικάλυψης είναι εξ'ίσου σημαντική με την σύνθεση του διαλύματος επικάλυψης για την επιτυχία της επικάλυψης. Οι μεταβλητές της διαδικασίας επικάλυψης σε τύμπανο που πρέπει να βελτιστοποιηθούν κατά την ανάπτυξη της διαδικασίας και να ελέγχονται κατά την εφαρμογή της διαδικασίας στην παραγωγή είναι:

Πίνακας 2. Σημαντικότερες διαφορές μεταξύ της επικάλυψης με σάκχαρη και της επικάλυψης με υμένιο.

Χαρακτηριστικά	Επικάλυψη με σάκχαρη	Επικάλυψη με υμένιο
Εμφάνιση δισκίων	Στρογγυλοποιημένα, «λαμπερά»	Διατηρούν σχήμα πυρήνα, όχι τόσο «λαμπερά»
Αύξηση βάρους δισκίων λόγω επικάλυψης	30%-50%	2%-3%
Εντύπωση (logo), γραμμή τομής στα δισκία	αδύνατα	δυνατά
Χρειαζόμενη εκπαίδευση χειριστών	σημαντική	μικρή
Στάδια διαδικασίας	πολλά	ένα
Λειτουργική επικάλυψη	Μόνο εντερική επικάλυψη είναι συνήθως δυνατή	Δυνατή (π.χ. για ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκου)
Προσαρμογή στους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων (GMP)	Σχετικά δύσκολη	Σχετικά εύκολη

#### ι) μεταβλητές σχετικές με το τύμπανο

Το σχήμα του τυμπάνου, η ύπαρξη ανακλαστήρων, η ταχύτητα περιστροφής και η φόρτωση του τυμπάνου (ποσότητα προς επικάλυψη δισκίων) επηρεάζουν την ανάμιξη των δισκίων και καλή ανάμιξη των δισκίων είναι απαραίτητη για την ομοιόμορφη επικάλυψη τους. Η ταχύτητα περιστροφής του τυμπάνου επηρεάζει όχι μόνο την ανάμιξη των δισκίων αλλά και την ταχύτητα με την οποία διέρχονται τα δισκία από την περιοχή ψεκασμού. Υπερβολικά μικρή ταχύτητα περιστροφής μπορεί να οδηγήσει σε τοπική υπερύγρανση και προσκόλληση των δισκίων μεταξύ τους ή στο τοίχωμα του τυμπάνου, ενώ υπερβολικά μεγάλη ταχύτητα περιστροφής δεν επιτρέπει στα δισκία να ξηρανθούν πριν εισέλθουν ξανά στην περιοχή ψεκασμού με αποτέλεσμα την δημιουργία τραχέος καλύμματος των δισκίων. Μικρότερες ταχύτητες περιστροφής (3-10 στροφές/λεπτό)

πρέπει να εφαρμόζονται με υδατικά συστήματα επικάλυψης καθ'όσον το νερό εξατμίζεται δυσκολότερα απ'ότι οι πτητικοί οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται στα μη-υδατικά συστήματα επικάλυψης. Στην περίπτωση μη-υδατικών διαλυμάτων επικάλυψης η ταχύτητα περιστροφής του τυμπάνου τίθεται συνήθως στις 10-15 στροφές/λεπτό.

## **ii) μεταβλητές σχετικές με τον αέρα ξήρανσης**

Η θερμοκρασία, ο όγκος, ο ρυθμός εισαγωγής, η υγρασία και η ισορροπία παροχής-απαγωγής είναι παράμετροι σχετικοί με τον αέρα που χρησιμοποιείται για την ξήρανση των καλυμμάτων των δισκίων οι οποίοι πρέπει να ρυθμίζονται κατάλληλα ώστε να δημιουργείται αποτελεσματικό περιβάλλον ξήρανσης των δισκίων μετά τον ψεκασμό τους με το διάλυμα της επικάλυψης. Γενικά, υψηλότερη θερμοκρασία συνεπάγεται ταχύτερη εξάτμιση του υγρού επικάλυψης (και άρα μεγαλύτερο ρυθμό επικάλυψης), όμως η ανώτερη επιτρεπτή θερμοκρασία ξήρανσης εξαρτάται από την ευαισθησία των υλικών της επικάλυψης και του πυρήνα στην θερμότητα. Τα όρια στον όγκο και ρυθμό παροχής αέρα εξαρτώνται από τον σχεδιασμό του συστήματος παροχής και απαγωγής του αέρα. Συνήθως επιλέγονται τα ανώτατα όρια της συσκευής. Η ισορροπία μεταξύ παροχής και απαγωγής του αέρα πρέπει να είναι τέτοια ώστε ο κονιορτός και ο εξατμιζόμενος διαλύτης δεν διαφεύγουν στο περιβάλλον αλλά παραμένουν εντός του συστήματος επικάλυψης.

## **iii) μεταβλητές σχετικές με τον ψεκασμό του διαλύματος επικάλυψης**

Οι μεταβλητές σχετικές με τον ψεκασμό που πρέπει να ελέγχονται κατά την διαδικασία της επικάλυψης είναι ο ρυθμός τροφοδοσίας του διαλύματος επικάλυψης, το πρότυπο (pattern) ψεκασμού και ο βαθμός διάσπασης του υγρού επικάλυψης σε σταγονίδια (atomization degree). Ο κατάλληλος ρυθμός τροφοδοσίας του διαλύματος επικάλυψης εξαρτάται εκτός από την σύνθεση του διαλύματος και τα χαρακτηριστικά του πυρήνα και από την ικανότητα ανάμιξης και ξήρανσης της συσκευής στην οποία διενεργείται η επικάλυψη των δισκίων. Πρέπει να ευρεθεί ο άριστος ρυθμός επικάλυψης ώστε να λαμβάνεται ικανοποιητική ποιότητα καλύμματος σε ικανοποιητικό χρόνο. Τόσο η υπερ-ύγρανση όσο και η υπο-ύγρανση πρέπει να αποφεύγονται. Το εύρος του

ψεκασμού πρέπει να είναι τέτοιο ώστε το διάλυμα να ψεκάζεται ομοιόμορφα στο στρώμα των δισκίων. Μεγάλο εύρος ψεκασμού μπορεί να οδηγεί σε ψεκασμό των τοιχωμάτων του τυμπάνου με αποτέλεσμα την ελάττωση της απόδοσης της διαδικασίας και απώλειες υλικού. Αντίθετα, στενό εύρος ψεκασμού οδηγεί σε τοπική υπερ-ύγρανση και ανομοιόμορφη επικάλυψη των δισκίων.

#### **3.6.8.2.1 Πολυμερή που χρησιμοποιούνται στην επικάλυψη με υμένιο**

Το πολυμερές που χρησιμοποιείται για την επικάλυψη δισκίων πρέπει να σχηματίζει υμένιο με καλή προσκολλητικότητα στον πυρήνα και ευκαμψία (flexibility) ώστε να μην θραύεται κατά την ξήρανση και τους μετέπειτα χειρισμούς των δισκίων. Γενικά, ένα πολυμερές που χρησιμοποιείται για τον σχηματισμό υμενίου επικάλυψης πρέπει να διαθέτει:

- 1) διαλυτότητα στον διαλύτη που επιλέχθηκε
- 2) διαλυτότητα σε υδατικά μέσα που να ταιριάζει με τον σκοπό της επικάλυψης (π.χ. διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH όταν πρόκειται για ενετρική επικάλυψη)
- 3) ικανότητα να παράγει προϊόν καλής εμφάνισης
- 4) σταθερότητα παρουσία θερμότητας, φωτός, υγρασίας, αέρα και σε επαφή με τα υλικά του πυρήνα
- 5) συμβατότητα με τις συνήθεις βοηθητικές ουσίες που προστίθενται στο διάλυμα της επικάλυψης
- 6) σταθερότητα στην θραύση και αν είναι απαραίτητο ικανοποιητικές ιδιότητες φραγμού σε υγρασία, φως, οσμή ή στην εξάχνωση του φαρμάκου
- 7) ευκολία εντύπωσης σε μηχανές υψηλής ταχύτητας και
- 8) οι ιδιότητες του υμενίου δεν πρέπει να μεταβάλλονται με τον χρόνο

Από την άλλη, το υμένιο δεν πρέπει να διαθέτει:

- 1) τοξικότητα ή φαρμακολογική δράση και
- 2) χρώμα, οσμή και γεύση

Στα πολυμερή που χρησιμοποιούνται στην επικάλυψη δισκίων με υμένιο συμπεριλαμβάνονται:

### **1) Υδροξυπροπυλο-μεθυλοκυτταρίνη (HPMC)**

Αποτελεί το υλικό εκλογής για την επικάλυψη δισκίων με υμένιο καθώς (1) διαθέτει επιθυμητή διαλυτότητα στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα και σε υδατικά και μη-υδατικά μέσα (διαλυτή σε ψυχρό νερό, και σε μίγματα αιθανόλης/διχλωρομεθάνιου και μεθανόλης/διχλωρομεθάνιου), (2) δεν επηρεάζει τον καταθρυμματισμό των δισκίων, (3) διαθέτει ευκαμψία και μηχανική αντοχή, (4) σταθερότητα παρουσία θερμότητας, φωτός, αέρα και λογικά επίπεδα υγρασίας, (5) δεν έχει οσμή και γεύση και (6) στα υμένια της μπορούν να προστεθούν χωρίς πρόβλημα χρωστικές και άλλες βοηθητικές ουσίες.

Γενικά οι ιδιότητες της HPMC πλησιάζουν αυτές του ιδεώδους υλικού για τον σχηματισμό υμενίου επικάλυψης. Όταν χρησιμοποιείται μόνη της έχει την τάση να δημιουργεί γέφυρες ή να γεμίζει τα χαραγμένα σημάδια ταυτοποίησης στην επιφάνεια των δισκίων. Γι' αυτό χρησιμοποιείται σε μίγμα με κατάλληλους πλαστικοποιητές

### **2) Μέθυλ-υδροξυαιθυλοκυτταρίνη (HEMC)**

Έχει παρόμοια δομή και ιδιότητες με την HPMC όμως λόγω της διαλυτότητας της σε λιγότερους οργανικούς διαλύτες από την HPMC χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά από εκείνη.

### **3) Αιθυλοκυτταρίνη (EC)**

Η EC δεν διαλύεται στο νερό και δεν χρησιμοποιείται μόνη της στην επικάλυψη με υμένιο. Συνήθως συνδυάζεται με υδατοδιαλυτά πολυμερή όπως η HPMC για την παραγωγή υμενίων με ελαττωμένη υδατοδιαλυτότητα. Τέτοιοι συνδυασμοί έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην παραγωγή δισκίων βραδεία αποδέσμευσης. Στην δεκαετία του 1980 αναπτύχθηκαν υδατικές διασπορές της EC με υψηλή περιεκτικότητα σε στερεά και χαμηλό ιξώδες. Οι διασπορές αυτές είναι εμπορικά διαθέσιμες ως Aquacoat (CMC corporation) και έχουν εντελώς διαφορετικές ιδιότητες επικάλυψης από τα κανονικά διαλύματα της EC.

### **4) Υδροξυπροπυλο-κυτταρίνη (HPC)**

Είναι διαλυτή στο νερό σε θερμοκρασία μικρότερη από 40 °C, στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα και σε πολλούς οργανικούς διαλύτες. Είναι κολλώδες υλικό

καθώς ξηραίνεται από διαλύματα της και είναι κατάλληλη για την δημιουργία υποκαλύμματος, όχι όμως και για τον σχηματισμό έγχρωμου ή γυαλιστερού υποκαλύμματος. Δίνει πολύ εύκαμπτα υμένια. Συνήθως δεν χρησιμοποιείται μόνη της αλλά σε συνδυασμό με άλλα πολυμερή για την βελτίωση των ιδιοτήτων του καλύμματος (υμενίου επικάλυψης).

### **5) Ποβιδόνη (povidone, PVP)**

Η ποβιδόνη (polyvinyl-pyrrolidone, PVP) είναι συνθετικό γραμμικό πολυμερές αποτελούμενο από 1-βινυλ-2-πυρρολιδινο ομάδες. Διατίθεται στο εμπόριο σε πολλά μοριακά βάρη. Έχει πολύ καλή διαλυτότητα στο νερό, στα γαστρεντερικά υγρά και σε πολλούς οργανικούς διαλύτες (π.χ. αιθανόλη, μεθανόλη, χλωροφόρμιο). Η ποβιδόνη είναι πολύ κολλώδης, όμως είναι δυνατόν να τροποποιηθούν οι ιδιότητες της με την χρήση πλαστικοποιητών, εναιωρημένων κόνεων ή άλλων πολυμερών. Έχει χρησιμοποιηθεί για την διευκόλυνση της διασποράς των χρωστικών στο διάλυμα της επικάλυψης με σκοπό την λήψη ομοιόμορφα χρωματισμένων υμενίων

### **6) Νατρίουχος καρβοξυ-μεθυλοκυτταρίνη (CMC)**

Η καρβοξυ-μεθυλοκυτταρίνη είναι διαλυτή στο νερό και αδιάλυτη στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες, γεγονός που περιορίζει την εφαρμογή της ως υλικό επικάλυψης. Είναι όμως χρήσιμη σε υδατικά συστήματα επικάλυψης μαζί με άλλα πολυμερή.

### **7) Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG)**

Η πολυαιθυλενογλυκόλη είναι διαλυτή στο νερό και σε αρκετούς οργανικούς διαλύτες (π.χ. ακετόνη, διχλωρομεθάνιο, αιθανόλη, μεθανόλη). Οι πολυαιθυλενογλυκόλες μικρού μοριακού βάρους (200-600) είναι υγρές και χρησιμοποιούνται ως πλαστικοποιητές στα υμένια επικάλυψης. Οι πολυαιθυλενογλυκόλες μεγάλου μοριακού βάρους είναι κηρώδη στερεά που εισάγονται στο διάλυμα της επικάλυψης με σκοπό την βελτίωση των ιδιοτήτων του παραγομένου υμενίου.

## 8) Ακρυλικά πολυμερή (polymethacrylates)

Σειρά ακρυλικών πολυμερών με διαφορετικές ιδιότητες διατίθενται στο εμπόριο με την ονομασία *Eudragit*. Το *Eudragit E* είναι κατιονικό συμπολυμερές που βασίζεται στο μεθακρυλικό αμινοαιθύλιο και άλλους ουδέτερους μεθακρυλικούς εστέρες. Είναι το μόνο υλικό της σειράς αυτής που είναι διαλυτό σε  $\text{pH} < 5$ , ενώ διογκώνεται και γίνεται διαπερατό σε  $\text{pH} > 5$ . Διατίθεται ως: (1) 12.5% διάλυμα σε ισοπροπανόλη/ακετόνη, (2) κόνις και (3) 30% υδατική διασπορά. Τα *Eudragit RL* και *RS* είναι συμπολυμερή παρασκευαζόμενα από εστέρες του ακρυλικού και μεθακρυλικού οξέος και έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε ομάδες τεταρτοταγούς αμμωνίου. Διατίθενται ως στερεά (κόνις) ή διαλυμένα σε οργανικό διαλύτη και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή επικαλυμμένων δισκίων βραδείας αποδέσμευσης.

### 3.6.8.2.2 Διαλύτες που χρησιμοποιούνται στην επικάλυψη με υμένιο

Για λόγους οικονομίας και προστασίας του περιβάλλοντος ο διαλύτης εκλογής στις επικαλύψεις με υμένιο είναι το νερό. Όμως πολλά πολυμερή δεν μπορούν να εφαρμοσθούν υπό την μορφή υδατικού διαλύματος ή εναιωρήματος για την επικάλυψη δισκίων με υμένιο. Επίσης δισκία που περιέχουν φάρμακα που υδρολύονται ταχέως παρουσία νερού μπορούν να επικαλυφθούν πιο αποτελεσματικά με μη-υδατικά διαλύματα επικάλυψης. Εναλλακτικά, είναι δυνατόν τα δισκία των φαρμάκων αυτών να στεγανοποιηθούν πρώτα με υποκάλυμμα, το οποίο θα σχηματισθεί με ψεκασμό μη-υδατικού διαλύματος επικάλυψης, και στην συνέχεια να επικαλυφθούν με υδατικά διαλύματα επικάλυψης για την χρώση και στίλβωση των δισκίων. Οι οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την παραγωγή διαλυμάτων επικάλυψης είναι η αιθανόλη, μεθανόλη, ισοπροπανόλη και ακετόνη και σπανιότερα χλωροφόρμιο, μεθυλαιθυλ-κετόνη και διχλωρομεθάνιο. Από τους οργανισμούς φαρμάκων έχουν τεθεί αυστηρά όρια για τις εναπομείνουσες ποσότητες οργανικών διαλυτών στις φαρμακομορφές. Αναμφίβολα η χρήση οργανικών διαλυτών θα ελαττωθεί περαιτέρω στο μέλλον καθώς διαρκώς αναπτύσσονται βελτιωμένα υδατικά συστήματα επικάλυψης.

#### **3.6.8.2.3 Πλαστικοποιητές που χρησιμοποιούνται στην επικάλυψη με υμένιο**

Οι πλαστικοποιητές εισάγονται στο διάλυμα επικάλυψης με σκοπό την βελτίωση των ιδιοτήτων (ευκαμψία, μηχανική αντοχή, προσκολλητικότητα) του υμενίου. Η πιο σημαντική συνεισφορά τους είναι η ελάττωση της ευθραστότητας (brittleness) του υμενίου. Πλαστικοποιητές που χρησιμοποιούνται συχνά είναι η πολυαιθυλενογλυκόλη μικρού μοριακού βάρους (200-600), η προπυλενογλυκόλη, η γλυκερόλη και οι εστέρες αυτής, οι φθαλικοί εστέρες, το καστορέλαιο και επιφανειοδραστικές ουσίες, όπως τα πολυσορβικά παράγωγα (Tweens) και οι εστέρες σορβιτάνης (Spans). Γενικά, μόνο υδατοαναμίξιμοι πλαστικοποιητές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε υδατικά συστήματα επικάλυψης.

#### **3.6.8.2.4 Χρωστικές που χρησιμοποιούνται στην επικάλυψη με υμένιο**

Οι χρωστικές εκλογής είναι οι υδατοδιάλυτες σωματιδιακές χρωστικές (λάκες και οξείδια μετάλλων) καθ'όσον στερούνται των προβλημάτων των διαλυτών χρωστικών ενώ επιπλέον παρέχουν αδιαφάνεια που βοηθά στην αποτελεσματική χρώση των λεπτών υμενίων που σχηματίζονται. Η συγκέντρωση των χρωστικών στο διάλυμα της επικάλυψης εξαρτάται από την επιθυμούμενη απόχρωση, τον τύπο της χρωστικής και την συγκέντρωση των ενισχυτικών αδιαφάνειας ( $\text{TiO}_2$ , τάλκης, άλλες πυριτικές γαίες, ανθρακικό μαγνήσιο και θειικό ασβέστιο). Εάν επιθυμείται μία ελαφριά απόχρωση, συγκεντρώσεις έως 0.01% μπορεί να επαρκούν, ενώ αν επιθυμείται μία σκούρα απόχρωση μπορεί να απαιτούνται συγκεντρώσεις χρωστικών μεγαλύτερες από 2%. Οι λάκες, καθώς δεν είναι καθαρές χρωστικές, εισάγονται γενικά σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από τις διαλυτές χρωστικές. Σήμερα διατίθενται στο εμπόριο έγχρωμα προϊόντα επικάλυψης έτοιμα προς χρήση για επικάλυψη δισκίων με υμένιο (π.χ. Opadry).

#### **3.6.8.3. Εντερική επικάλυψη δισκίων**

Εντερική επικάλυψη δισκίων γίνεται για έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω λόγους:



- 1) την προστασία φαρμάκων που είναι ασταθή στο γαστρικό υγρό
- 2) την παρεμπόδιση πρόκλησης γαστρικού ερεθισμού ή ναυτίας από το φάρμακο
- 3) την χορήγηση φαρμάκων για τοπική δράση στο έντερο
- 4) αποδέσμευση του φαρμάκου που απορροφάται κυρίως στο λεπτό έντερο κατ'ευθείαν στον τόπο απορρόφησης
- 5) στην παροχή ιδιοτήτων καθυστερημένης αποδέσμευσης σε δισκία επαναλαμβανόμενης δράσης

Τα υλικά (πολυμερή) που χρησιμοποιούνται για εντερική επικάλυψη πρέπει να έχουν τις ακόλουθες ιδιότητες:

- 1) αντοχή (αδιαλυτότητα) στο γαστρικό υγρό
- 2) διαλυτότητα ή τουλάχιστον διαπερατότητα στο εντερικό υγρό
- 3) συμβατότητα με τα υπόλοιπα συστατικά του διαλύματος επικάλυψης
- 4) σταθερότητα ως έχουν και στο διάλυμα της επικάλυψης
- 5) να σχηματίζουν συνεχή υμένα, οι ιδιότητες των οποίων να μην μεταβάλλονται με τον χρόνο
- 6) να μην είναι τοξικά και να έχουν χαμηλό κόστος
- 7) να έχουν εύκολη εφαρμογή χωρίς αυτή να απαιτεί ειδικό εξοπλισμό
- 8) να επιτρέπουν την εντύπωση στο υμένιο σημαδιών ταυτοποίησης των δισκίων

Στα πολυμερή που χρησιμοποιούνται για την εντερική επικάλυψη δισκίων συγκαταλέγονται:

### **1) Οξική φθαλική κυτταρίνη (CAP)**

Η CAP έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην φαρμακευτική βιομηχανία. Εμφανίζει διάφορα μεονεκτήματα, όπως (1) διαλύεται σε  $\text{pH} > 6$  οπότε είναι δυνατόν να καθυστερήσει την απορρόφηση του φαρμάκου, (2) είναι υγροσκοπική, (3) είναι σχετικά διαπερατή στην υγρασία και γαστρικό υγρό και (4) είναι δυνατόν να συμβεί υδρολυτική απομάκρυνση φθαλικού και οξικού οξέος από υμένα CAP με αποτέλεσμα την μεταβολή των ιδιοτήτων τους. Τα υμένα CAP είναι εύθραστα (brittle) γι' αυτό η CAP συνδυάζεται με υδρόφοβα πολυμερή για την παραγωγή εντερικών επικαλύψεων με ικανοποιητικές

ιδιότητες. Σήμερα διατίθεται στο εμπόριο και ως υδατική διασπορά (μέσο μέγεθος τεμαχιδίων 0.2  $\mu$ ) με την ονομασία Aquateric (FMC).

## **2) Φθαλική υδροξυπροπυλο- μεθυλοκυτταρίνη (HPMCP)**

Η HPMCP διαλύεται σε χαμηλότερο pH (5.0 με 5.5) απ'ότι η CAP ή τα ακρυλικά εντεροδιαλυτά πολυμερή και οδηγεί σε μικρότερα προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας. Η HPMCP είναι σταθερότερη από την CAP καθώς δεν διαθέτει ευαίσθητες στην υδρόλυση ακετυλομάδες.

## **3) Οξικό φθαλικό πολυβινύλιο (PVAP)**

Το PVAP είναι συμπολυμερές του οξικού πολυβινυλίου με το φθαλικό οξύ. Έχει παρόμοιες ιδιότητες σταθερότητας και διαλυτότητας με την HPMCP.

## **4) Ακρυλικά πολυμερή**

Τα ακρυλικά πολυμερή Eudragit L και Eudragit S ανθίστανται στο γαστρικό υγρό ενώ διαλύονται στο εντερικό υγρό σε pH 6.0 και 7.0 αντίστοιχα.