

SOLID DOSAGE FORM



1

Outline

Part I : Introduction

Part III : Granules

Part V : Capsules

Part VII : Example Formulation

Part II : Powders

Part IV : Pellets

Part VI : Tablets



2

Part IV : Pellets

- Pellet แตกต่างจาก granule คือ สามารถบอกรูปร่างได้ชัดเจน โดยที่ไม่จำเป็นต้องเป็นทรงกลม อาจเป็น ทรงกระบอกหรือครึ่งทรงกลม
- Pellet ในทางอุตสาหกรรมยา มักจะเล็ก ใหลง่าย โดยมักจะเอาผงยาผสมกับ excipient ต่างๆ แล้วขึ้นรูปโดยอุปกรณ์ ที่เหมาะสม ขนาดของ Pellet จะอยู่ในช่วง 0.5-1.4 mm ซึ่งขนาดในช่วงนี้จะใหลลง Die ง่าย บรรจุ Capsule ได้ง่าย
- Multiple-unit dosage forms/Multi-particulate dosage forms โดย dosage form 1 หน่วย มี unit ย่อยๆ แต่ละ unit จะมียาปริมาณหนึ่ง พอรวมกันแล้วจะเป็น 1 dose ซึ่งตรงนี้จะสามารถทำให้ในแต่ละ unit สามารถทำงาน เป็นอิสระกันได้ (เช่น เคลือบให้หนาไม่เท่ากัน การปลดปล่อยยาต่างกัน)

Part IV : Pellets

ประโยชน์

- ง่ายต่อการเคลือบ
- แยกสิ่งที่เข้ากันไม่ได้ออกจากกัน
- ทำให้ยาในแต่ละ unit ปลดปล่อยแตกต่างกัน
- ลดความเสี่ยงของการเกิด dose dumping เนื่องจากการเคลือบไม่สม่ำเสมอเพราะความผิดพลาดไม่ได้เกิดขึ้นทุก unit
- ช่วยกระจายยาใน GI ทำให้ปลดปล่อยได้สม่ำเสมอ
- ลดการเกิด local irritation เนื่องจากว่าในแต่ละ unit จะมียาอยู่ในปริมาณน้อย ถ้าหากว่ารั่วก็จะไม่ irritate มาก
- ขนาด particle ที่เล็กกว่า 2 nm จะเคลื่อนตัวแบบของเหลว ไม่ต้องรอ gastric emptying ผ่านลำไส้เล็กไปได้ง่าย

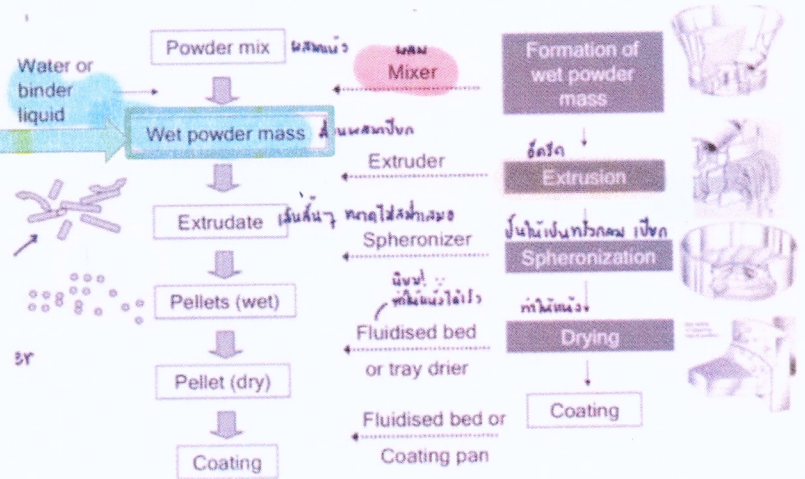
Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

1. Extrusion / Spheronization

Formulation ของ Wet powder mass

- Aqueous formulation :
-Microcrystalline cellulose
- Non- aqueous formulation :
-Hydrophobic clays
ex. Bentonite , Veegum
- Liquid
ex. Water , Alcoholic



5

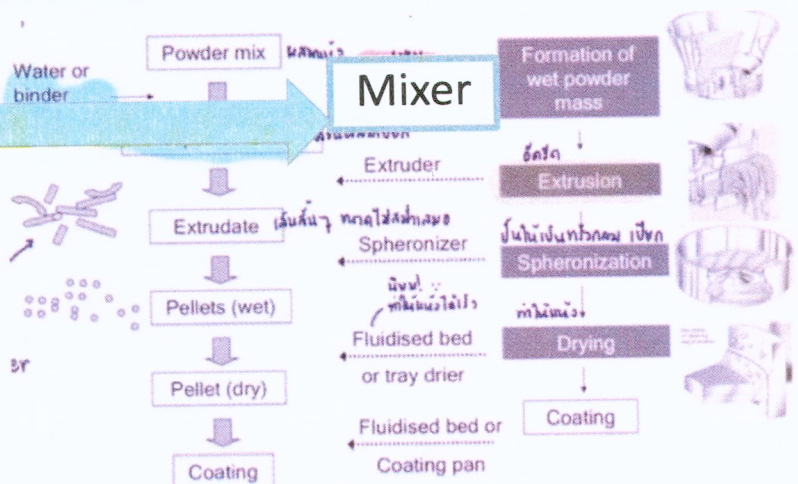
Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

1. Extrusion / Spheronization

Type of mixer

- High shear mixer
.....
.....
- Planetary (low shear) mixer
.....
.....
.....

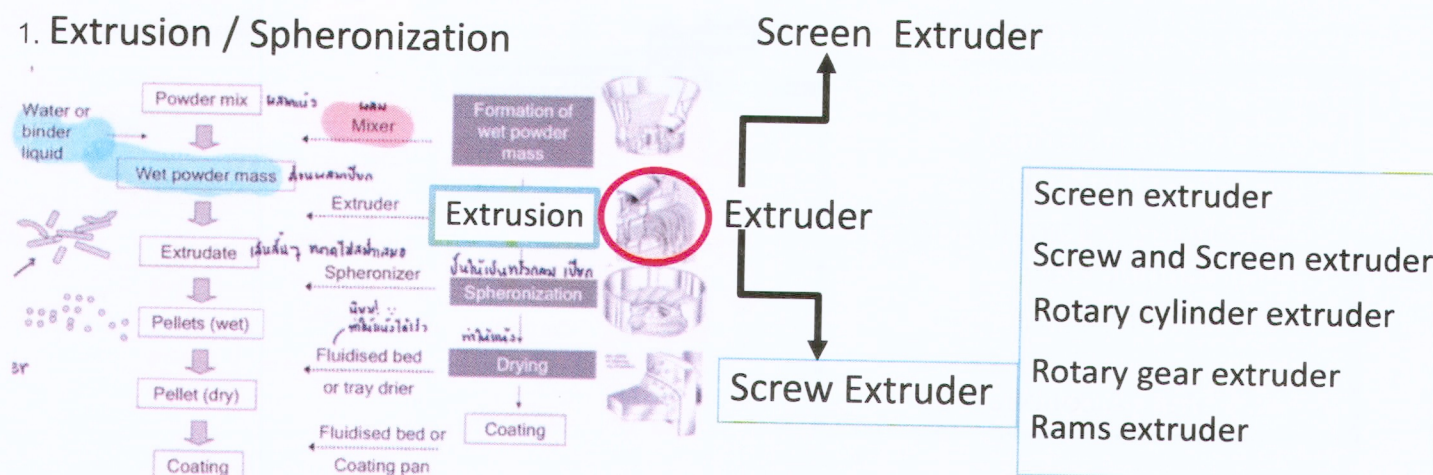


6

Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

1. Extrusion / Spheronization



7

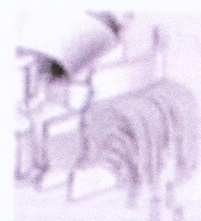
Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

1. Extrusion / Spheronization

Formulation Requirement

Extrusion : wet mass—> Plasticity(deformability) เปลี่ยนแปลงรูปร่างได้, Self-lubricating properties ต้องหล่อลื่นในระหว่างผ่านช่อง die, *Liquid retention อัดน้ำไว้ได้



8

Part IV : Pellets

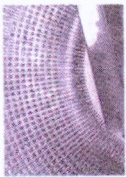
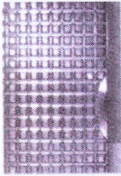
วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

Spheronization

1. Extrusion / Spheronization

เป็นการเอาแท่งทรงกระบอกที่ได้จากการ extrusion มาขึ้นเป็นทรงกลมโดยใช้แรงเสียดทาน

* เคลื่อนที่เป็นรูปเกลียวเชือก(Rope-like shape) product จะดี แต่ถ้าแต่งแบบลูกบอล product จะไม่ดี



- Rounding of extrudate
- Friction forces ทำงานโดยให้แรงเสียดสีจากเครื่องไปอนุภาค
- Particle-to-particle interaction อนุภาคชนกันเอง
- Particle-to-equipment interaction อนุภาคชนเครื่อง
- Disk
- Grooved surface
- Cross-hatched pattern สานกันเป็นมุมฉาก แต่ละช่องจะเท่ากัน
- Radial pattern เป็นรัศมี ระยะช่องจะไม่เท่ากัน

Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท 2. Layering Technique

Liquid (solution or suspension)/ Powder layering

เม็ดแกน

- Non-pareils/ starting seeds
- Sugar spheres (sucrose + corn starch)
- Microcrystalline cellulose spheres (sugar-free)

Liquid layering

เป็น solution/suspension โดยใช้วิธีการเหมือนการเคลือบแต่ละหนากว่า โดยน้ำหนักจะต้องเพิ่มขึ้น 60-200%)

Powder layering

เป็น dry powder ยาที่ใช้พ่นต้องเป็น micronie เนื่องจากเม็ดแกนก็มีขนาดเล็กแล้ว ดังนั้นยาต้องเล็กกว่า และมีการพ่น binder ลงไปก่อน

Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท 2. Layering Technique

Equipment

1. Conventional and modified coating pans
2. Wurster coaters (Bottom spray-fluidize bed) จะได้ pellet ที่ uniformity ขึ้นจะหนาเร็ว 10-15% per hr
3. Centrifugal (rotor) fluid-bed granulators อัตราการเคลือบเร็วสุด เคลือบที่เป็นเกลียวเชือก กลิ้งแล้วโตขึ้นเรื่อยๆ

Direct pelletization *ไม่จำเป็นต้องใช้เม็ดแกน อาศัยการเกาะกลุ่มกันจนกลายเป็น pellet

Part IV : Pellets

วิธีการผลิต มี 2 ประเภท

1. Extrusion / Spheronization

Formulation Requirement

Spheronization : extrudate → Brittleness ต้องแตกหักได้, Plasticity(deformability), Non-adhesion ไม่เกาะกับอุปกรณ์

Part V : Capsules

Hard capsules

Soft capsules

Modified - release capsules

Cachet



Part V : Capsules

องค์ประกอบของเปลือก capsule

- Gelatin
- Water
- Plasticizer (for soft capsule) e.g. glycerol, sorbitol
- Color : Opacifiers
- Preservative เพราะ gelatin เชื้อขึ้นได้ดี
- Sweeteners : flavoring agents

Part V : Capsules

Gelatin

พบได้จากพวก protein collagen

- Pork (Porcine) skin ; Acid hydrolysis เอากรดมาย่อยจนได้ Type A gelatin จะได้ฟิล์มค่อนข้างใส pH 7.0-9.0 plasticity & clarity
- Animal bones - Alkaline (basic) hydrolysis เอาเบสมาย่อย จนได้ Type B gelatin pH4.8-5.0 Firmness, haziness & brittleness

15

Part V : Capsules

คุณสมบัติของ gelatin

- ก่อบางๆก็แข็งแรง
- ไม่ละลายน้ำ, ดูดซับความชื้นและพองตัวได้บ้าง ถ้าอุณหภูมิไม่สูงจะไม่ละลาย
- ถ้าเข้าร่างกาย อุณหภูมิร่างกายจะสูง (30-38) ก็จะทำให้ละลาย
- และสามารถย่อยได้โดย enzyme ใน GI เพราะเป็น Protein

1. Bloom strength - เป็นค่าเปรียบเทียบความแข็งแรงของเนื้อเจลว่าเพียงพอหรือยังที่จะนำไปขึ้นรูป โดยหน่วยวัดจะเป็นหน่วยกรัม ซึ่งจะวัดที่ผิวเจล (6.67%w/w) ที่อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส โดย Hard capsule จะอยู่ที่ 200-250g ส่วน soft capsule จะอยู่ที่ 150 g

2. Viscosity - จะแสดงถึงการเกาะติดของตัวเจลกับแม่พิมพ์ ซึ่งปกติแล้วจะอยู่ที่ประมาณ 30-60 milipoise ที่ 60 องศาเซลเซียส

16

Part V : Capsules

ข้อจำกัดของ Gelatin capsule

- ไม่สามารถใช้ได้สำหรับกลุ่มคนที่เป็นอิสลามหรือว่ารับประทานมังสวิรัต
- เสี่ยงต่อการเกิดเชื้อวัวบ้า (Transmitting animal spongiform encephalopathy agent (TSE)) ที่อาจติดมาใน tissue ที่เอามาทำ gelatin
- ไวกับความชื้น
- ต้องเก็บรักษาเปลือกแคปซูลดีๆ extreme storage condition; diffusible aldehydes อาจทำให้เกิด gelatin cross-link มันจะทำให้ไม่ละลาย

Part V : Capsules

Alternative material

Hard capsules	Soft capsules
HPMC (hypromellose)	Plant carbohydrate
Pullulen ที่ทำจากแป้งมันสำปะหลัง	Carrageenan
Fish Gelatin	Alginate

Part V : Capsules

Hard Gelatin Capsules

ข้อดี	ข้อเสีย
ตั้งสูตรตำรับง่ายกว่ายาเม็ด	ช้ากว่าการผลิตยาเม็ด เพิ่มค่าใช้จ่าย (ค่าเปลือกแคปซูล)
สามารถบรรจุได้หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็น beads/granules ,tablets, powder, semi-solid	เม็ดมันจะใหญ่ ซึ่งถ้าเป็น tablet จะสามารถอัดให้เล็กได้
ไม่ต้องนำไปตอกทำให้ไม่ทำลาย pellet	ไม่เหมาะสำหรับ ยาที่ density น้อย dose สูงเนื่องจากอัดได้ไม่หมด, ยาที่ขึ้นหรือเฝิ้มเหลวง่าย, ยาที่ขึ้นง่าย เพราะเปลือกแคปซูลบางที่ยอมให้น้ำซึมผ่านง่าย
สามารถบรรจุของเหลวลงใน Hard capsule ได้	
อายุ low dose ละลายใน medium บรรจุลงในของเหลว	

Part V : Capsules

Shell composition *No plasticizer but moisture content

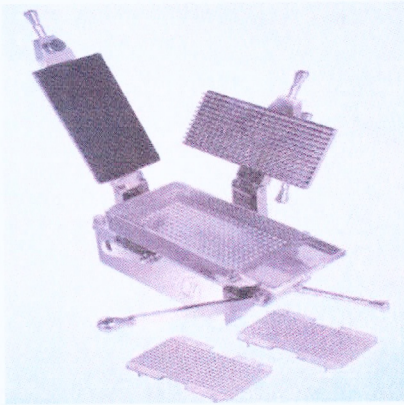
- Gelatin : type A or B
- Color : water soluble dye/ Insoluble pigment
- Opaquing
- Preservative

Shell manufacturing

1. Dipping Lubricated Pins
2. Rotation
3. Drying
4. Stripping
5. Trimming
6. Joining
7. Sorting
8. Printing
9. Size & Shape
10. Self-locking , capsules
11. Storage condition

Part V : Capsules

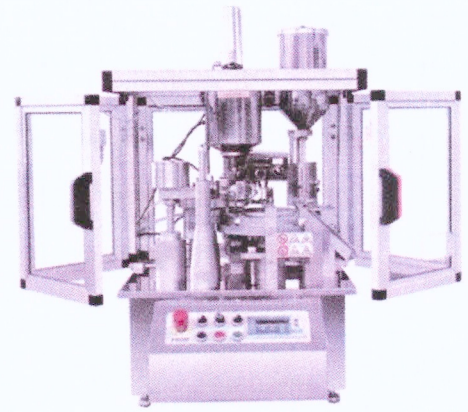
เครื่องมือที่ใช้ในการบรรจุของ Hard capsules



Manual



Semi-automatic capsule filling machine



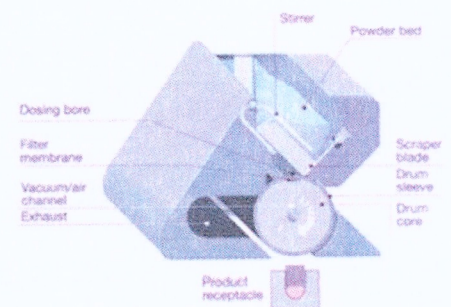
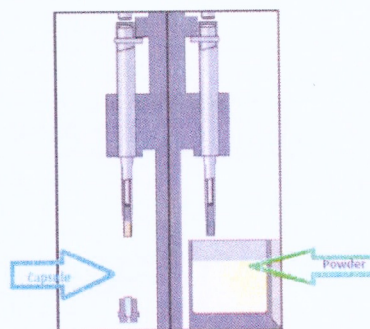
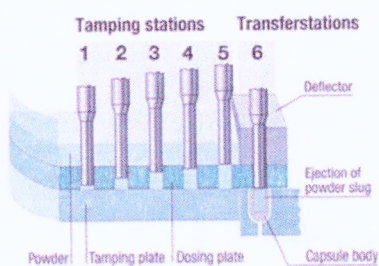
Automatic capsule filling machine

Part V : Capsules

Dosing systems

1. ใช้ตัว body เป็นตัววัดผงยา โดยการบรรจุให้เต็ม
2. ใช้เครื่องมือพิเศษวัด

3. Drum filler with vacuum



Part V : Capsules

Formulation for powder fill - Immediate release

- Active ingredient
 - ถ้าละลายน้ำได้ดีเกินไป อาจมีปัญหาเรื่องตึงน้ำออกจากเปลือกแคปซูล
 - Poorly water soluble drug → Micronization ถ้าขนาดเล็กการไหลจะแย่และมีโอกาสเกาะกันเป็นก้อน แต่จะช่วยเพิ่มการละลาย

Part V : Capsules

Formulation for powder fill - Immediate release

- Filler (Diluent)

เพิ่ม bulk และต้องคำนึงถึง solubility และ compatibility กับตัวยาด้วย

Soluble	Insoluble
Lactose	Calcium sulfate, dihydrate
Sucrose	Calcium phosphate, dibasic
Dextrose	Calcium phosphate, tribasic
Manitol	Calcium carbonate
Sorbitol	Starch and modified starch
	Microcrystalline cellulose

Part V : Capsules

Formulation for powder fill - Immediate release

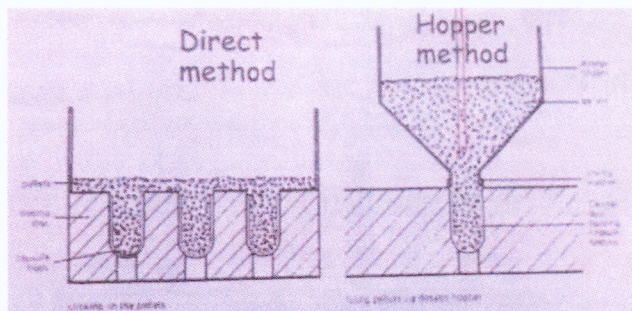
- Glidants/ Lubricants
 - Glidants ช่วยเพิ่มการไหลของตำรับ เช่น Silicon dioxide (Cab-O-Sil®) 0.1-0.5%, Talc; 5%
 - Lubricants ลดการติดกันระหว่างพื้นผิวของเครื่องมือกับตัวผง เพื่อให้ง่ายต่อการดึงตัวออกจาก plug เช่น magnesium stearate 0.5-2%, Steric acid 1-3%
- Disintegrants (ใช้ในกรณีที่ต้องการให้ยาแตกตัว)
 - Pregelatinized starch
 - Croscarmellose Sodium starch glycolate โดยทั้งสองตัวใช้ประมาณ 4-8%
- Surfactants เป็น wetting agent สำหรับพวกผง
 - Sodium lauryl sulfate (SLS) 1-2%
 - Sodium docusate 0.1-0.5%

25

Part V : Capsules

Filling Hard capsules with Pellets

- Direct method ; Hopper method (บรรจุลงโดยตรงจาก hopper)



- Indirect method
 - Piston method
 - Double slide method
 - Piston and slide method
 - Continous method
 - Vacuum-dosator method

26

Part V : Capsules

Liquid or Semi-Solid Filling of Hard Capsules

Formulation

- ไม่ละลายหรือสามารถเข้าไปในเปลือกแคปซูลได้ ; not aqueous liquids
- สามารถปั๊มได้ (Pumpable)
- เป็นของเหลวตอนเติมและหนืดขึ้นและแข็งตัวขึ้นตอนที่อยู่ในแคปซูล
- ตัวละลายให้ละลายใน system ที่เป็นแบบ thixotropic (เขย่าถึงจะเหลว) หรือ Thermal setting (ให้ความร้อนถึงจะเหลว) เช่น vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, fat (ex. Carnuba wax and cocoa butter) polyethylene glycols (MW>4000)

27

Part V : Capsules

Liquid or Semi-Solid Filling of Hard Capsules

การ Seal หลังจาก Fill

- เพื่อให้แคปซูลเกาะยากขึ้น
- ช่วยป้องกันไม่ให้ของเหลวซึมออกมาตรงรอยต่อ
- ป้องกันไม่ให้อากาศเข้าไปด้วย
- Spot welding – เป็นวิธีที่ใช้ความร้อนในการ seal แต่ไม่นิยมแล้วเพราะการใช้อุณหภูมิสูงอาจทำให้ gelatin หลอม
- Gelatin banding – เป็นการปิดสนิทที่บริเวณระหว่างตัว cap และ body เป็นส่วนที่ป้องกันไม่ให้อากาศเข้า
- Liquid sealing - ปิดสนิทโดยพ่นลงไปบริเวณรอยต่อระหว่าง cap และ body หลังจากนั้นก็ทำให้แห้ง

28

Part V : Capsules

Soft capsules

ประโยชน์ของ Softgels

- กลืนง่าย
- สามารถทำได้หลายขนาดและรูปร่าง (เพราะ hard capsules มีรูปร่างที่เป็นมาตรฐาน)
- สามารถใช้ได้กับoil และพววยาที่ Melting point ต่ำๆ
- สามารถกลบกลืน รสได้



Part V : Capsules

Soft capsules

ข้อเสียของ Softgels

- ต้องใช้เครื่องมือที่พิเศษ
- ต้องให้ gelatin นั้นจับกันระหว่างทำ encapsulation
- ต้องฝังให้ได้เพื่อให้ได้ความชื้นที่เหมาะสม
- Cost ในการผลิตสูงกว่า tablet และ hard gelatin capsules
- มีการ contact กันระหว่างเปลือกและ liquid content ซึ่งอาจจะทำให้เกิดโอกาสที่จะเกิด interaction ได้มากกว่า
- มีความไวต่อความชื้นมากกว่า hard capsules เนื่องจาก plasticizer มีมากกว่า



Part V : Capsules

Soft capsules

ส่วนประกอบของเปลือก

- Gelatin 40-50%
- Plasticizer 20-30%; glycerin, sorbitol, PEG
- Water 30-40%
- อื่นๆ เช่น certified dyes, opacifiers(TiO_2), preservatives(parabens), flavors, sweeteners(sucrose), enteric agents, medicaments

Part V : Capsules

ของเหลวที่ไม่สามารถทำ encapsulated ได้

- น้ำมากกว่า 5%
- pH น้อยกว่า 2.5(hydrolyze gelatin) → อาจทำให้เกิดการรั่วได้
- pH มากกว่า 7.5 (tanning effect); aldehydes → เนื่องจากจะทำให้เกิด cross-linking

Part V : Capsules

Vehicle

1. Water-immiscible liquids; vegetable oils, medium-chain triglycerides, mineral oil (ไม่นิยมใช้สำหรับยา
รับประทานจะให้เป็น topical มากกว่า)
2. Water-miscible liquids; low MW PEG แต่ต้องระวังมันอาจเข้าไปในเปลือกได้, Span 80

Suspension

- Suspending agents for oily bases; beewax 5%, paraffin wax 5% (แต่ไม่แนะนำสำหรับยารับประทาน)
- Suspending agents for non-oily bases; PEG4000, PEG6000 1-5%, Solid glycol esters 10%

Color

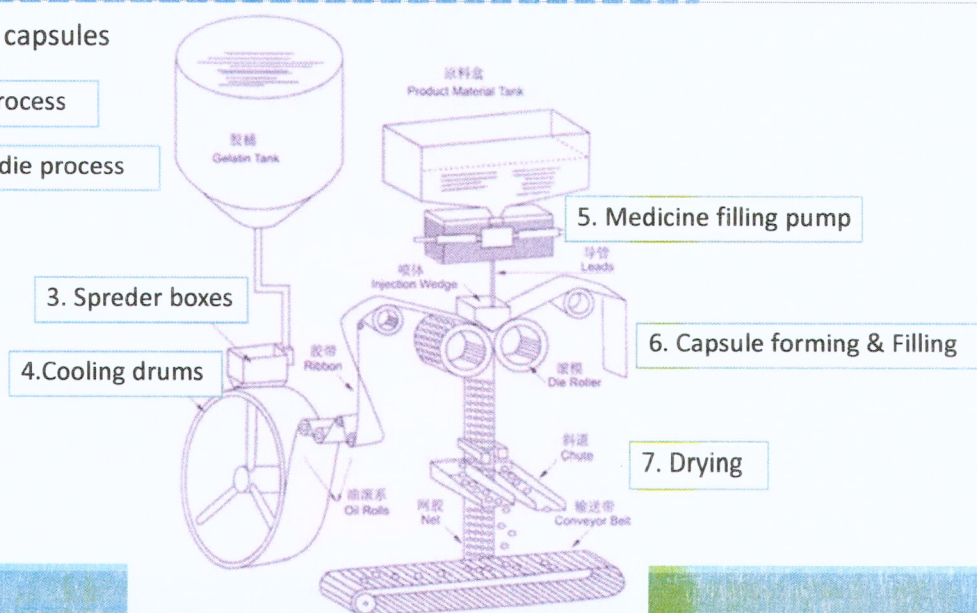
- สำหรับ suspension สีของเปลือกไม่ควรสว่างหรือใสจนเห็นภายใน
- แคปซูลที่ใหญ่ควรทำสีเข้ม
- ถ้าเป็นของใสๆแนะนำให้เปลือกเป็นสีใส

Part V : Capsules

Manufacture of soft gelatin capsules

1. Plate process

2. Rotary die process



Part V : Capsules

Soft Gelatin VS Hard Gelatin Capsules

	Soft Gelatin	Hard Gelatin
Shell	Plasticized (glycerin, PEG, Sorbitol)	Not plasticized แต่ใช้เพิ่มความชื้น 13-16%
Content	Liquid or suspension	มักจะเป็น dry solid มากกว่า แต่ก็สามารถมี liquid/semi-solid ก็ได้
Manufacture	Formed/filled in one operation	เปลือกจะทำในขั้นตอนหนึ่ง และ fill ในอีกขั้นตอนหนึ่ง
Closure	Hermitically sealed	Mechanical interlock/ Hermitically sealed
Size & Shape	มีได้หลากหลายขนาดและรูปร่าง	มีรูปร่างและขนาดจำกัด
Fill accuracy	Vary 1-3%	Vary 2-5%

See U Part VI,VII

Thank You

