



Технология твердых лекарственных форм



Таблетки

Tabuletta – им.п., ед.ч

Tabulettae – р.п., ед.ч

Tabulettis – твор.п., ед.ч

Это твёрдая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием порошков и гранул, содержащих одно или более лекарственных веществ с добавлением или без вспомогательных веществ или получаемая формованием специальных масс.



Среди таблеток различают:

- собственно таблетки (прессованные)
- таблетки тритурационные (формованные; микротаблетки)
- непокрытые, покрытые
- шипучие
- желудочно-резистентные (кишечнорастворимые)
- с модифицированным высвобождением
- для использования в полости рта
- для приготовления раствора или суспензии и др.

В зависимости от дозировки лекарственного вещества выделяют:

- 1. Таблетки мите** — таблетки с минимальной дозировкой и минимально выраженным действием лекарственного вещества.
- 2. Таблетки семи** — таблетки со средней дозировкой и средне выраженным действием лекарственного вещества.
- 3. Таблетки форте** — таблетки с высокой дозировкой и сильно выраженным действием лекарственного вещества.

Заводская технология производства таблеток.



- Предшественником таблеток можно назвать пилюли. Первое их упоминание встречается еще в **папирусе Эберса**, а также в трудах **Галена**. В средневековье их готовили, скатывая фармацевтическое сырье руками. В 1810 году появилась специальная машинка для приготовления пилюль.

- В 1839 году француз Мозес предложил помещать особенно горькие лечебные составы в желатиновые капсулы. В Германии они активно набирали популярность. За их производство взялся фармацевт Симонен, который использовал для этих целей специальные восковые формы. Этот метод усовершенствовал в 1853 году фармацевт Штейнбрехер, внедривший в производство металлические шпильки. Постепенно желатиновые капсулы были вытеснены гелодуратовыми (глютоидными), которые не растворялись в желудке.

- Единственным недостатком капсул было то, что их можно легко подделать. Поэтому для борьбы с фальсификацией лекарственных средств были созданы таблетки. Пресс для их изготовления был предложен англичанином Брокдоном в 1843 году.



- 1895г. – открыто первое таблеточное производство в России на заводе военно-врачебных заготовлений в Петербурге .
- 1900г. – первое научное исследование, посвященное таблеткам – диссертация профессора Л.Ф.Ильина.
- 1901г. – таблетка как дозированная ЛФ включена в Шведскую фармакопею VII.

Открытие аспирина

- 1 апреля 1894 года фирма приняла на работу 26-летнего химика **Феликса Хоффмана**, защитившего докторскую диссертацию в Мюнхенском университете

Феликс Хоффман

- Начнем с того, что в течение первых двух лет работы у «Байера» Феликс Хоффман вообще не прикасался к салицилатам. К этим исследованиям он приступил позже по распоряжению своего непосредственного начальника Эйхенгрюна. Тот решил проверить лечебный потенциал ацетилсалициловой кислоты и поручил Хоффману произвести ее синтез



- 10 августа 1897 года Хоффман записал в лабораторном журнале, что длительное нагревание смеси, состоящей из двух частей салициловой кислоты и трех частей уксусного ангидрида, дает возможность получить очень чистую ацетилсалициловую кислоту. Когда Хоффман изготовил достаточно большое количество этого вещества, его передали в фармакологический отдел

•Эйхенгрюн для начала испробовал хоффмановский продукт на самом себе. Не почувствовав ни малейших неполадок в работе сердца, он отправил образцы берлинскому агенту «Байера» Феликсу Голдману, обладавшему обширными связями в медицинском мире. Голдман убедил нескольких знакомых врачей в частном порядке опробовать ацетилсалициловую кислоту на пациентах и вскоре получил от них восторженные отзывы



- В 1898г Феликс Хофман в качестве средства от кашля предложил диацетилморфин. **Который был выпущен фирмой Баер по торговой маркой «Героин»**



- В течение 15 лет была произведена 1 тонна чистого героина. К 1915г Баер продавала его в 22 страны. **Окончательный запрет на героин был введен лишь в 1971г.**

- **Заводская технология производства таблеток.** Она включает ряд последовательно выполняемых операций:
- **первая — отвешивание (отмеривание) компонентов, измельчение, просеивание;**
- **вторая - влажное или сухое гранулирование** (превращение порошкообразных веществ в крупнозернистый песок - (гранулы) с последующей сушкой;
- **третья - прессование.**

Влажное гранулирование

- **Влажное гранулирование** состоит из следующих операций:
- 1) измельчения веществ в тонкий порошок; 2) овлажнение порошка раствором связывающих веществ; 3) протираание полученной массы через сито; 4) высушивание и обработки гранулята.

- измельчение. Эту операцию обычно проводят в шаровых мельницах. Порошок просеивают через сито № 38.
- Овлажнение. В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду, спирт, сахарный сироп, раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетлируемой массы.

• **Протирание** (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито 3 – 5мм (№ 20, 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканых проволочных сит во избежание попадания в таблеточную массу обрывков проволоки.

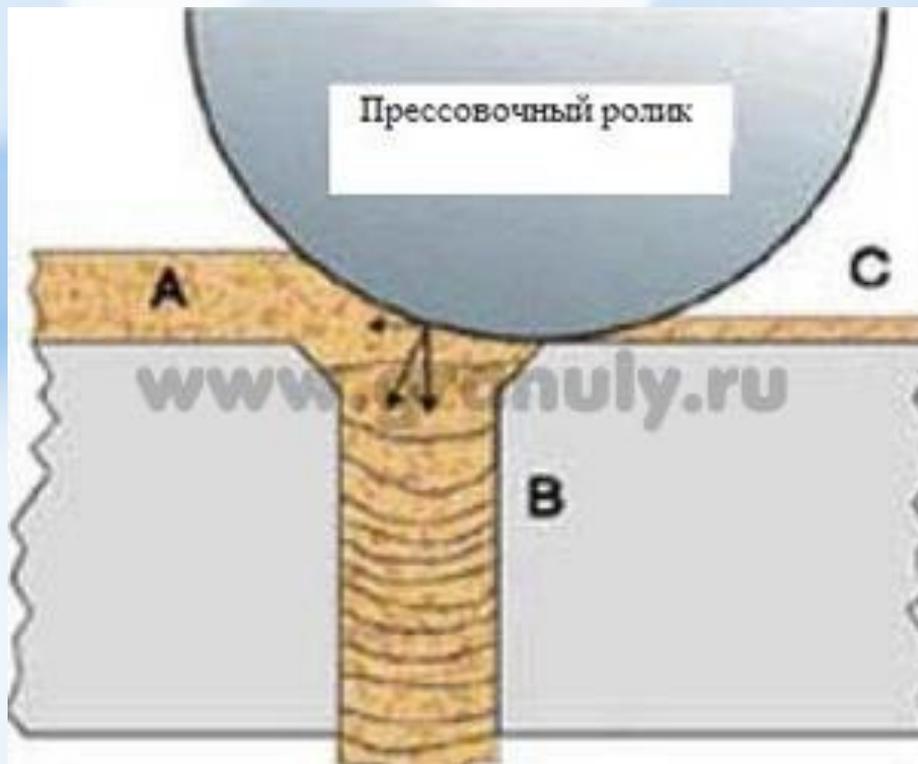
- **Высушивание и обработка гранул.**
Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре 30 – 40°С в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2%.

- **Сухое гранулирование.**

- В некоторых случаях, если лекарственное вещество разлагается в присутствии воды, прибегают к сухому гранулированию. Для этого из порошка прессуют брикеты, которые затем размалывают, получая крупку. После отсеивания от пыли крупку таблетуют.



- **Прессование.** (собственно таблетирование). Это процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления. В современном фармацевтическом производстве таблетирование осуществляется на специальных прессах – роторных таблеточных машинах (РТМ).



- Технологический цикл таблетирования на РТМ складывается из ряда последовательных операций: дозирование материала, прессование (образование таблетки), ее выталкивание и сбрасывание. Все перечисленные операции осуществляются автоматически одна за другой при помощи соответствующих исполнительных механизмов.

- **Наполнители** – это вещества, используемые для придания таблетке определенной массы в тех случаях, когда лекарственное вещество входит в ее состав в небольшой дозировке (0,01 – 0,001г), обычно сильнодействующее вещество. В качестве наполнителей применяют сахарозу, лактозу, глюкозы, натрия хлорид, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.

- Все вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, в зависимости от назначения подразделяются на следующие группы: разрыхлители, связывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, красители.

- **Разрыхлители** – вводят в состав таблетлируемых масс с целью обеспечения их быстрого механического разрушения в жидкой среде (воде или желудочном соке), что необходимо для высвобождения и последующего всасывания лекарственного вещества.

- К веществам, обладающим способностью к набуханию в жидкой среде, относятся кислота альгиновая (ПС из бурых морских водорослей) и натриевая соль ее, амилопектин, МЦ, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, агар-агар (ПС из багряных морских водорослей), трагакант, ПВП.

- К веществам, улучшающим смачиваемость, относятся неионогенные поверхностно-активные вещества – твины. Твины способствуют образованию гидрофильных пор в таблетке, по которым вода или пищеварительные соки проникают внутрь таблетки. Твин-80 обладает резко выраженной гидрофильностью и добавленный в небольшом количестве (0,2% от общей массы таблетки) приводит к уменьшению времени распадаемости и ускорению всасывания некоторых лекарственных веществ.

- К этой же группе разрыхляющих веществ относят крахмал, действие которых обусловлено не столько набуханием зерен, сколько увеличением пористости таблеток и созданием условий для проникновения в них жидкости.



- Газообразующие вещества: смесь кислоты лимонной или винной с натрия гидрокарбонатом; кислоты лимонной с кальция карбонатом применяются при получении «шипучих» таблеток.
- При проникновении воды или пищеварительных соков в массу таблетки, содержащей смесь указанных веществ происходит реакция взаимодействия компонентов смеси, сопровождающаяся выделением CO_2 . В результате таблетки подвергаются механическому разрушению.

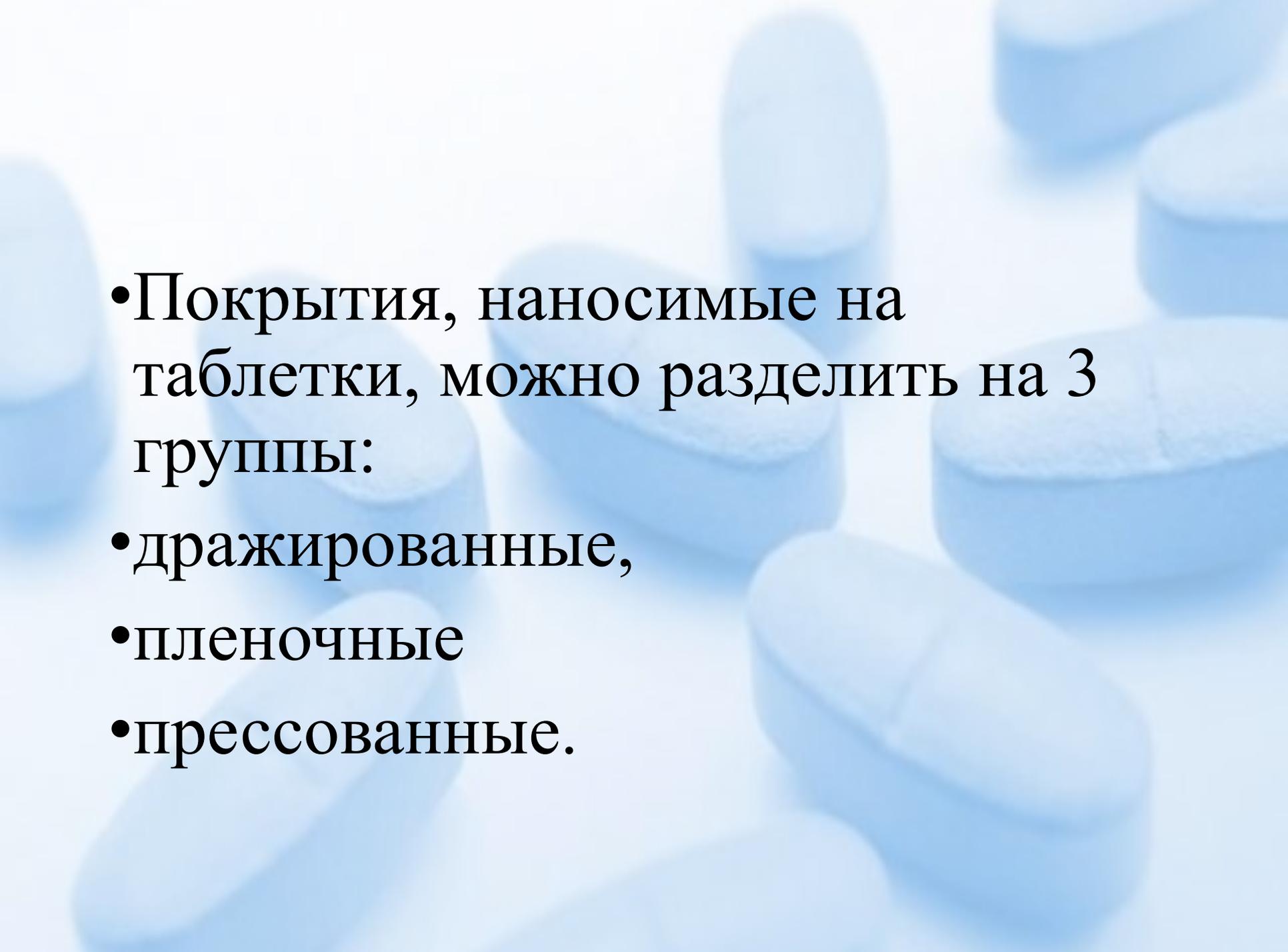
- В качестве связывающих веществ применяют чистые растворители (вода, этанол), поскольку они частично растворяют таблетлируемый материал; природные камеди (акация, трагакант), желатин, сахар (в виде сиропов конц. 50 – 67%), крахмальный клейстер, производные целлюлозы, кислоту альгиновую и альгинаты.

- Вещества, способствующие скольжению. По своей природе скользящие вещества можно разбить на две группы: а) жиры и жироподобные вещества; б) порошковидные вещества.
- а) парафин, гидрированные растительные жиры и масло-какао, добавляемые в количестве до 2%, стеараты кальция и магния, чистая стеариновая кислота ($\leq 1\%$). б) тальк, крахмал и твин-80. Талька в гранулят добавляют не больше 3%, т.к. он действует раздражающе на слизистые оболочки.

- По своим функциям скользящие вещества делятся на 3 группы: обеспечивающие скольжение, смазывающие и препятствующие прилипанию. Они обеспечивают равномерное истечение таблетированных масс из бункера в матрицу, что гарантирует точность и постоянство дозировки лекарственного вещества. Смазывающие вещества способствуют облегченному выталкиванию таблеток из матрицы, предотвращая образование царапин на их гранях. Противоприлипающие вещества предотвращают налипание массы на стенки пуансонов и матриц, а также слипание частичек друг с другом.

Покрытие таблеток оболочками.

- Нанесение оболочек преследует следующие цели: придать таблеткам красивый внешний вид, увеличить их механическую прочность, скрыть неприятный вкус, запах, защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха), локализовать или пролонгировать действие лекарственного вещества, защитить слизистые оболочки пищевода и желудка от разрушающего действия лекарственного вещества.



• Покрyтия, наносимые на таблетки, можно разделить на 3 группы:

• дражированные,

• пленочные

• прессованные.

- Пленочные покрытия.
- Создаются на таблетках путем нанесения раствора пленкообразующего вещества с последующим удалением растворителя. При этом на поверхности таблеток образуется тонкая (0,05 – 0,2мм) оболочка.

- Напрессованные покрытия.

- Напрессованные покрытия – это сухие покрытия, наносимые на таблетки путем прессования на специальных машинах (РТМ-41Д), которые представляют собой сочетание двух машин: ротационной – обычного типа для прессования таблеток и специальной – для получения на них напрессованного покрытия

КАПСУЛЫ

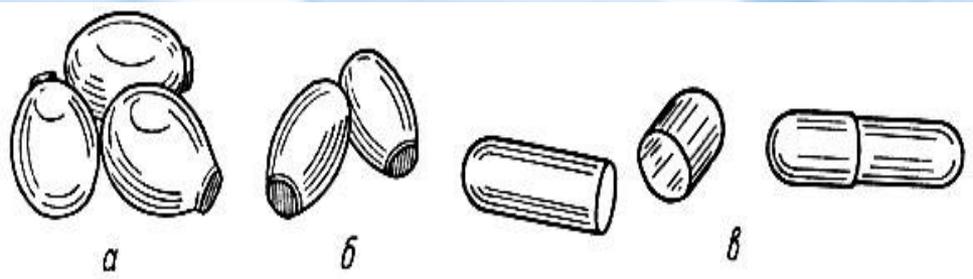




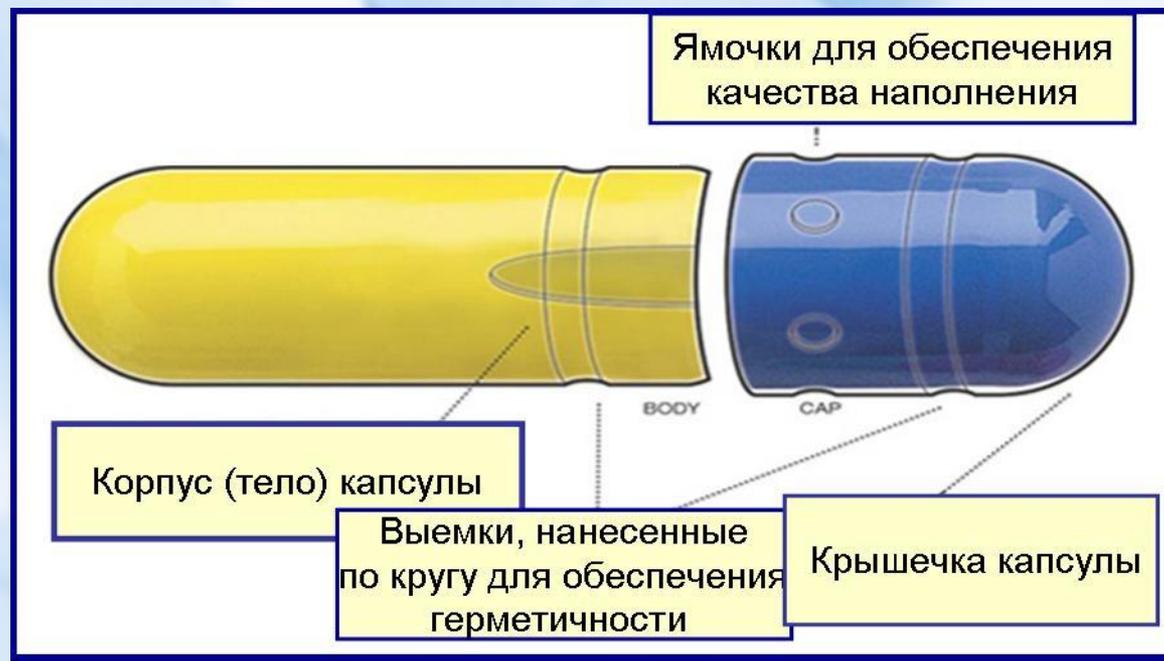
- **Капсулы (capsulae)** — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. В капсулах, как правило, выпускают лекарства, обладающие неприятным вкусом, запахом или раздражающим слизистую оболочку свойством.

- Эта лекарственная форма получила широкое распространение, поскольку лекарственные вещества внутри капсул защищены от внешних воздействий, хорошо дозируются, легко проглатываются, быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, весьма важно, что производство капсул на фармацевтических предприятиях почти полностью автоматизировано.

- Различают два типа капсул: твердые с крышечками и цельные мягкие. Мягкие капсулы яйцевидной, сферической, цилиндрической и других форм. Вместимость их до 1,5 мл, реже больше. В них дозируют жидкие и пастообразные вещества.



- Твердые капсулы имеют форму цилиндра и состоят из двух частей — корпуса и крышечки, которые входят одна в другую. Такие твердые капсулы, в зависимости от вместимости, выпускают пяти размеров: максимальная емкость — 1,37 мл; минимальная — 0,13 мл. Предназначены для дозирования порошкообразных и гранулированных веществ.



- Технология капсулированных форм включает ряд моментов: изготовление капсульных оболочек методом «погружения» или капельным; наполнение капсул лекарственным веществом; заклеивание. Нередко капсулы покрывают специальными оболочками с целью локализации действия в кишечнике, а также предохранения слизистой оболочки желудка от раздражения.