

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ВВЕДЕНИЕ. НТД. ПОРОШКИ И ИХ ПРОМЫШЛЕННОЕ  
ПРОИЗВОДСТВО. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ  
ПРИСЫПКИ**

**Ташкент – 2016**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Промышленное производство лекарственных средств стало безальтернативным способом массового обеспечения доступной лекарственной помощи населению промышленно развитых стран. Сокращение доли индивидуального изготовления лекарственных средств по прописям врачей естественно увеличивает роль промышленного обеспечения доступными лекарственными средствами населения любой страны. Экстракционные препараты являются наиболее распространенными лекарственными средствами, поэтому освоение принципов, технологий и изучение оборудования для производства, контроль качества данных лекарственных форм всегда актуальны при подготовке специалистов.

Учебный материал представлен в соответствии с логической структурой темы: цели занятия, умения и навыки, которые должны быть приобретены после выполнения заданий, информационный материал, контрольные вопросы для выяснения исходного уровня знаний и методические указания по выполнению практических заданий. Для закрепления знаний студентов по каждой теме представлены контрольные вопросы, которые могут быть использованы при проведении семинаров.

В этом разделе подробно изложены теоретические процессы экстрагирования, характеристика и основная номенклатура выпускаемых настоек и экстрактов, способы получения настоек и экстрактов, основные способы очистки, приведены технологические и аппаратные схемы производства.

В приложении находятся общие фармакопейные статьи, технологические и аппаратные схемы производства лекарственных форм заводского изготовления, тестовые задания для самоконтроля, творческое задание для студентов.

## **Список условных сокращений, используемых в пособии:**

БАВ – биологически-активные вещества;

ВР – вспомогательные работы

Кт – контроль технологический;

Кх – контроль химический;

ЛВ – лекарственные вещества;

ЛРС – лекарственное растительное сырье;

ПО – стадии переработки отходов;

ТП – технологический процесс;

УМО – стадия упаковывания, маркирования, отгрузки готового продукта.

## **ТЕМА: ВВЕДЕНИЕ. НТД. ПОРОШКИ И ИХ ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ПРИСЫПКИ**

**Цель:** Ознакомиться с терминологией и в производстве ГЛС, со структурой государственных органов и служб стандартизации, а также с правилами их упаковки и маркировки. Изучить технологию получения порошков и сборов, принцип и устройство измельчающих просеивающих и смешивающих механизмов. ситовую классификацию; научиться составлять материальный баланс, технологические схемы производства.

**Значение темы:** Предмет ПЛС дает знания о рациональном приготовлении лекарственных препаратов. Для производства готовых лекарственных препаратов нужно познакомиться с нормативно-технической документацией (ГФ, ФС, ВФС, лабораторный, опытно-промышленный регламент, технологические промышленные регламенты, ТУ, ОСТ, ГОСТ) утвержденной в установленном порядке. НТД должна обеспечивать повышение качества и эффективности лекарственных препаратов.

Руководящие органы при производстве готовых лекарственных средств: 1. ГАК “Узфармсанокат” ; 2. ГАК “Дори-дармон”; ознакомиться с 3. ГУККЛС который

имеет достойное место при организации технологии приготовления и стандартизации лекарственных средств.

**Нормативная документация**- это документы, устанавливающие правила, общие принципы или характеристики, касающиеся разных видов деятельности или их результатов.

НТД на лекарственные препараты, лекарственное растительное сырье и изделия медицинской техники подразделяются на следующие категории:

1. Технологические и технические регламенты.
2. Государственная фармакопея (ГФ)
3. Фармакопейные статьи (ФС)
4. Временные фармакопейные статьи (ВФС)
5. Государственные стандарты (ГОСТ)
6. Отраслевые стандарты (ОСТ)
7. Технические условия (ТУ)
8. Руководящий нормативный документ (РД)- инструкции, методические указания и.т.д.
9. Производственные и технологические инструкции.

Для проведения данного практического занятия используется педагогическим технологическим методом **ТРЕНИНГ «МЕЛЬНИЦА»**

№	Какие нормативные документы нужны при производстве готовых лекарственных средств	Нормативные документы
1	ФС	
2	ВФС	
3	ГФ	
4	ГОСТ	
5	ТУ	
6	ОСТ	
7	Регламент	
8	Указ социального института	
9	КСТ	
10	Лицензия	
11	Пенсионная книжка	
12	Указы СанПин	
13	Прописка	
14	Правила ISO, GMP	

### **Ситуационные задачи:**

1. При производстве лекарственных средств должен ли предприятие отвечать требованиям ISO, GMP ?
2. Если предприятие не отвечает требованиям СанПин может ли он производить лекарственные препараты?
3. С помощью промышленного регламента можно производить лекарственные препараты?

### **Контрольные и теоретические вопросы:**

1. Расскажите о предмете ПЛС и его связь с другими фармацевтическими предметами.
2. Какие знаете виды регламента. Производственный регламент и его разделы.
3. Расскажите о разделах предмета ПЛС и дайте информацию о общих задачах.
4. Какому стандарту подчиняются ГФ, ВФС, ФС.
5. Дайте краткую информацию об истории предмета ПЛС и о людях которые сделали свой вклад в его развитие.
6. Руководящие органы при производстве лекарственных препаратов.
7. Какие виды фармацевтических заводов производят лекарственные препараты в нашей республике?
8. Основная роль отдела технического контроля в производственных предприятиях и его обязательства.
9. Для производства ГЛП какие требуются НТД?
11. Составление и утверждение лабораторного регламента?
12. Основные стандарты установленные для ГЛП.
13. Основные принципы GMP.
14. Производственная структура GMP.
15. Что такое валидация?
16. Измельчения в фармацевтическом производстве. Виды измельчения. Степень измельчения.
17. Какие машины применяются для измельчения растительного сырья? Опишите принцип их действия.

18. Каковы достоинства и недостатки шаровых мельниц?
19. Как зависит процесс измельчения от физико-механических свойств сырья?
20. Как зависит процесс измельчения от физико-механических свойств сырья?
21. Просеивание. Ситовая классификация измельченного сырья.
22. Материалы и виды ситовых полотен.
23. Какие типы смесителей существуют?
24. Приготовьте 100 кг порошка лакричного корня сложного ( $K_{расч}=1,001$ ).
25. Контроль качества порошков и сборов.

Для проведения данного практического занятия используется педагогическим технологическим методом “Думай, размышляй, найди”



**Порошки** - твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая разной степенью сыпучести. Производство порошков на заводах сосредоточено в порошковально-дробильном отделении, состоит из измельчения, просеивания, смешения и стандартизации.

Фармацевтические предприятия выпускают в виде порошков следующие препараты: соль карловарскую искусственную, гальманин, порошок солодкового корня сложный, присыпку детскую,

Процесс измельчения широко применяют в фармацевтической промышленности

с различными целями. Измельчение может быть вспомогательным процессом для обеспечения последующего растворения, экстракции, сушки и т.д., которые протекают тем скорее и полнее, чем больше поверхность участвующих в них твердых веществ. Измельченный материал в этом случае играет роль полупродукта, так как используется предприятием для получения растворов, настоек, экстрактов, таблеток и т.д.

Измельчение может быть основным процессом для получения товарного продукта (порошков и лекарственных сборов) с определенным размером частиц, в этом случае технологическая схема получения измельченного продукта состоит из нескольких последовательных технологических операций: измельчение материала; просеивание; смешивание (при получении сложных порошков и сборов).

**ИЗМЕЛЬЧЕНИЕМ** называется процесс уменьшения размера частиц путем механического воздействия. В результате измельчения увеличивается удельная поверхность частиц, что позволяет значительно повысить скорость химических и диффузионных процессов, точность дозирования ЛВ, а в ряде случаев усилить фармакологическую активность ЛП.

В технологической практике измельчение характеризуется - степенью измельчения вещества.

**Степенью измельчения** ( $i$ ) называется отношение диаметра куском материала до измельчения ( $D$ ) к диаметру частиц полученных после измельчения ( $d$ ), то есть

$$i = \frac{D}{d}$$

При проведении процесса измельчения руководствуются требованиями Государственной фармакопеи или ГОСТов к величине частиц измельченного материала. В зависимости от размера исходного материала и величины измельченного материала условно различают следующие виды измельчения:

	$i$	$D, \text{мм}$	$d, \text{мм}$
Крупное (дробление)	2-6	1000-200	250-40
Среднее (дробление)	6-10	250-50	40-10
Мелкое (дробление)	10-50	50-25	10-1
Тонкое (дробление)	50-100	25-3	1-0,4
Коллоидное (размол)	100-10000	0,2-0,1	До 0,001

В фармацевтической практике широко применяется среднее крупное, мелкое,

мельчайшее и наимельчайшее измельчение. Измельчению могут подвергаться твердые вещества минерального и органического происхождения. В зависимости от структуры все твердые тела делят на две группы: аморфные и кристаллические. С технологической точки зрения к этим двум категориям следует добавить третью - материалы с клеточной структурой (растительное и животное сырье).

Измельчающие машины могут быть классифицированы по различным признакам:

- **по назначению:** предварительного и окончательного измельчения;

- **по способу измельчения материала:** изрезающие (траворезки, корнерезки), раздавливающие и истирающие (валки, бегуны, жернова, эксцельсиор; ударно-центробежные мельницы (молотковые, крестобойные, дезинтегратор, дисмембратор), ударно-истирающие (шаровые и стержневые мельницы; машины сверхтонкого измельчения (вибромельницы, коллоидные и струйные мельницы),

- **по степени измельчения материала** (дробилки крупного, среднего и мелкого дробления, мельницы тонкого и коллоидного измельчения), по характеру рабочего инструмента (машины дисковые, шаровые, ножевые, роторные и др.).

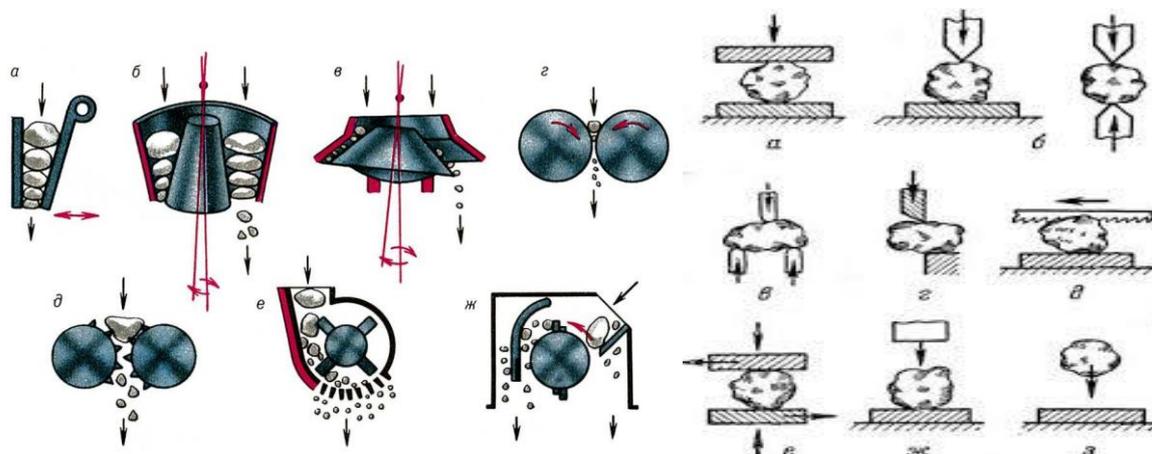


Рис.1,2. Способы измельчения

**ПРОСЕИВАНИЕ.** Измельченные материалы всегда **неоднородны** по размеру частиц. По этой причине приходится отделять более крупные или более мелкие частицы от основной массы. Этот процесс носит название - просеивания, грохочения или ситовой классификации и осуществляется при помощи сит. В результате просеивания исходный материал разделяется на 2 фракции: просев (материал, прошедший сквозь сечку) и отсев (задержанный на сите).

Основной частью просеивающих машин являются ситовые полотна, которые подразделяют на плетеные, штампованные, колосниковые. Форма отверстий сеток может быть квадратная, круглая, прямоугольная, что зависит от способа получения сеток и материала, из которого они изготавливаются.

Плетенные сита получают переплетением тонких нитей или проволок. Используют натуральный шелк, синтетические материалы (капрон, лавсан), специальные сорта нержавеющей стали, латунь (сплав меди и цинка), фосфористую бронзу. Ткани плетеных сит вырабатываются с соблюдением определенного соотношения между шириной отверстий и толщиной нитей в соответствии с так называемой «формулой сит»: ширина отверстий сетки -  $6 / n$  ; толщина нитей -  $4 / n$  , где  $n$  - число нитей, приходящихся на 1 см ситового полотна.

Отношение постоянных чисел 6 и 4 к числу нитей дает возможность определить ширину отверстий и толщину нитей. Согласно этой формуле ширина отверстий сетки должна быть в 1,5 раза больше толщины нити (6:4). Плетенные сита относительно дешевы, но мало прочны. Их сетки легко вытягиваются, нити сдвигаются, меняется размер отверстий. Для повышения прочности шелковые плетенные сита в некоторых случаях подкрепляют металлической опорой. Металлические проволочные сетки прессуют в местах перекрещивания нитей или выделывают их из фасонных гнутых проволок.

Штампованные, пробивные сетки представляют собой металлические пластинки с частыми круглыми, овальными или квадратными отверстиями. Штампованные сетки отличаются большой прочностью. Такие сита широко применяются в промышленности, однако они имеют довольно крупные отверстия - не менее 0,3 мм.

Колосниковые сита представляют собой сочетание металлических (чугунных, стальных) фасонных пластин. Несмотря на чрезвычайную прочность, сита применяются крайне редко, так как отличаются малой производительностью.

В промышленных условиях используют механические конструкции сит: вращающиеся, качающиеся, вибрационные.

Вращающиеся сита представляют собой барабан цилиндрической, конической

или многогранной формы (бураты), стенки которого изготовлены из сетки или перфорированных металлических листов. Цилиндрическое барабанное сито вращается на валу и установлено несколько наклонно к горизонтали (под углом 4-7°). Чтобы устранить распыление материала барабан заключают в кожух. Ситовая поверхность барабана состоит из секций. Каждая секция - плоское съемное сито с увеличивающимися по ходу материала размерами отверстий. Преимуществом вращающихся сит является возможность дифференцировать материал на несколько фракций с различными размерами частиц. Несмотря на простоту конструкции и обслуживания вращающиеся сита применяются относительно редко в связи с небольшой производительностью на единицу поверхности сита, а отверстия сетки легко забиваются, так как материал не встряхивается.

Качающиеся сита применяются для просеивания растительного материала. Представляют собой плоский качающийся короб на пружинящих опорах установленный наклонно под углом 7-14° к горизонтали, с числом колебаний 60-400 об/мин и амплитудой 5-225 мм. Качательное движение создается коленчатым валом, шатунно-кривошипным или эксцентриковыми механизмами. Производительность невелика, а отверстия сетки легко забиваются, так как движение материала плавное в горизонтальной плоскости.

Вибрационные сита аналогичны качающимся, но имеют большую частоту колебаний (1800 кол/мин и выше) и малые амплитуды (0,3-5 мм). Эти сита широко применяются в фармацевтической промышленности. Их большая производительность объясняется тем, что при высокой частоте колебаний сита его отверстия не забиваются материалом, благодаря непрерывному подбрасыванию на сетке.

По конструкции различают три вида вибрационных грохотов в зависимости от вибрационного устройства: электромагнитные, гирационные, инерционные.

**СМЕШИВАНИЕ** порошкообразных продуктов, а также перемешивание парообразных материалов применяется в технологии получения большинства ЛФ и производится в специальных смесителях. Смесители классифицируются по характеру процесса смешивания (конвективного или диффузионного),

конструктивному признаку (барабанные смесители с вращающимся корпусом и вращающимися лопастями), способу воздействия на смесь (гравитационные, центробежные), характеру протекающей в них процесса смешивания периодический или непрерывный) и другим признакам.

## МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС

По закону сохранения веса веществ количество (масса) исходных материалов, взятых для производства галенового препарата или готового лекарства, должно быть равно количеству (массе) полученных материалов (готовый продукт + побочные продукты + отбросы). Это положение может быть выражено следующим равенством:

$$g_1 = g_2 + g_3 + g_4,$$

где  $g_1$ - исходный материалы;  $g_2$ - готовый продукт;  $g_3$ - побочные продукты;  $g_4$ - отбросы.

Однако на практике количество полученных материалов всегда меньше количества исходных. Это объясняется тем, что при всяком производстве имеются материальные потери.

$$g_1 = (g_2 + g_3 + g_4) + g_5,$$

где  $g_5$ - материальные потери, кг.

Это уравнение называется уравнением материального баланса. Под материальным балансом понимают соотношение между количеством исходных материалов, готового продукта, побочных продуктов, отбросов и материальных потерь. Материальный баланс может быть представлен не только в виде алгебраического уравнения, но также таблиц прихода и расхода материалов. В приходной части баланса приводится количество материала, введенного в производства, а в расходной части - количество получаемых материалов и потерь. В итоге приходная и расходная части баланса должны составлять одну и ту же сумму. Материальный баланс может быть составлен: а) на одну стадию или операцию; б) на единицу готового продукта (на 1000 или 100 кг).

### *Задание*

1. Измельчить 250 г сахара на шаровой мельнице и составить материальный баланс на эту стадию; вычислить процент выхода, процент технологических потерь и расходный коэффициент.

2. Просеять измельченный сахар. Составить материальный баланс с учетом отходов на этой стадии. Рассчитать процент выхода, потери и расходный коэффициент.

3. Составить общий материальный баланс.

4. Провести ситовой анализ измельченного сахара и установить фракционный  $\eta$  состав (2; 1; 0,5 и 0,25мм) в граммах и процентах.

**Измельчение.** 250 г сахара загружают в барабан шаровой мельницы, внутри которого имеются шары (рис.1). загрузочный люк барабана плотно закрывают крышкой. Мельницу включают в электросеть на 1,5-2 ч. По истечении указанного времени через 2-3 мин (после оседания пыли) открывают крышку шаровой мельницы и измельченный сахар высыпают на лист чистой бумаги, взвешивают и составляют материальный баланс на эту стадию:

$$g_1 = g_2 + g_5$$

бу ерда  $g_1$  - количество исходного материала, загруженного в мельницу, г;

$g_2$  - количество измельченного материала, выгруженного из мельницыг;

$g_5$  - потери, г.

$$\eta \% = \frac{g_2}{g_1} \cdot 100, \quad \sum_{\text{йукотипш}} \% = \frac{g_5}{g_1} \cdot 100, \quad K_{\text{сарф}} = \frac{g_1}{g_2},$$

бу ерда  $\eta$ - процент выхода, %,

$\sum_{\text{потеря}}$  - технологическая трата в %,

$K_{\text{расх}}$  - расходный коэффициент.

**Составление материального баланса.** Взвешенный измельченный сахар высыпают на сито с диаметром отверстий 0,25 мм, которое соединенно с донышком

(приемником), закрывают крышкой и просеивают до остатка минимального количества порошка на сите. Потом отдельно взвешивают просеянный сахар и оставшийся на сите. Сито и приемник необходимо тщательно очистить от порошка щеточкой. Затем составляют баланс на стадию просеивания:

$$g_2 = (g_2^I + g_3) + g_5^I$$

где,  $g_2$  - количество измельченного сахара (г), взятого для просеивания;

$g_2^I$  - количество измельченного сахара (г), прошедшего через сито;

$g_3$  - количество сахара (г), оставшего на сите;

$g_5^I$  - потери (г) при просеивании.

$$\eta \% = \frac{(g_2^I + g_3)}{g_2} \cdot 100, \quad \sum_{\text{порошки}} \% = \frac{g_5^I}{g_2} \cdot 100, \quad K_{\text{сarf}} = \frac{g_2}{(g_2^I + g_3)}$$

**Общий материальный баланс (с учетом прихода) :**

$$g_1 = (g_2^I + g_3) + (g_5 + g_5^I)$$

$$\eta \% = \frac{g_2^I}{(g_1 - g_3)} \cdot 100, \quad \sum_{\text{порошки}} \% = \frac{(g_5 + g_5^I)}{(g_1 - g_3)} \cdot 100,$$

$$K_{\text{сarf}} = \frac{(g_1 - g_3)}{g_2^I},$$

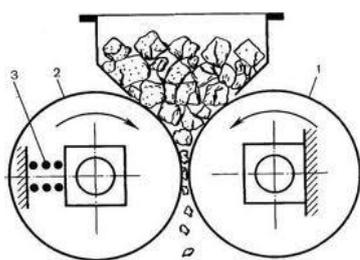


Рис.3. Дисковая мельница

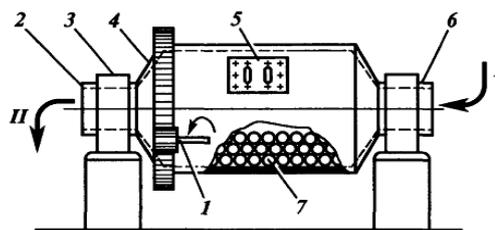


Рис.4. Шаровая мельница

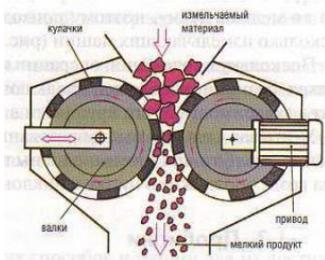


Рис. 5. Валковая дробилка

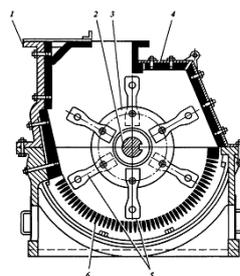


Рис.6. Молотковая дробилка

## 1-лабароторная работа

### ФС 42-1615-81. СОЛЬ КАРЛОВАРСКАЯ ИСКУССТВЕННАЯ (SAL. CAROLINUM FACTITIUM)

**Характеристика готового продукта.** Белый порошок, растворим в 10 частях воды.

**Упаковка.** В банках и полиэтиленовых мешочках по 125 г, а натуральная гейзерная соль (Чехославакия)- по 100 г.

**Хранение.** В хорошо закупоренных банках или полиэтиленовых мешочках в сухом прохладном месте.

**Применение.** Слабительное и желчегонное средство. В качестве слабительного назначают взрослым по 1 столовой ложке, детям (2-6 лет)- по 1 чайной ложке в  $\frac{1}{2}$  стакана воды комнатной температуры, принимают натощак.

Как желчегонное средство назначают по 1 чайной ложке в стакане воды температуры 40-50<sup>0</sup> за 30-40 мин до еды. Для ванн искусственную карловарскую воду готовят из расчета 6 г соли на 1 л воды.

#### *Задание*

1. Приготовить 20 г искусственной карловарской соли.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** натрия сульфата высушенного 44 г, натрия гидрокарбоната 36 г, натрия хлорида 18 г, калия сульфата 2 г.

Таблица 1

#### **Характеристика исходного сырья**

Номер фармакопейной статьи	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 439	Натрия сульфат	Не менее 99,0	По ГФ
ГФ X, ст. 430	Натрия гидрокарбонат	Не менее 99,0	-«-
ГФ X, ст. 426	Натрия хлорид	Не менее 99,5	-«-
ГФ X, ст. 382	Калия сульфат	Не менее 99,5	-«-

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Измельчение ингредиентов и их смешивание производят непосредственно в кофемолке «Страуме» ГОСТ 5.1581-72 (рис.2) или в размельчителе тканей МРТУ-42-1505-63 (рис. 3).

Для приготовления (измельчение и смешивание) рассчитанное количество ингредиентов помещают в аппарат, закрывают крышкой и включают его в сеть на 12 сек. Затем выключают кофемолку и через 40 сек. Открывают крышку, содержимое высыпают на лист бумаги. Кофемолку очищают щеткой. Полученный порошок взвешивают и просеивают сквозь сито диаметром отверстий 0,2 мм, снова перемешивают, стандартизуют и фасуют.

При применении размельчителя тканей (для удобства работы с малым количеством измельчаемого материала на дне сосуда закрепляется плексигласовая пластинка для ножей) количество измельчаемого материала не менее 15 г помещают в чашку аппарата, закрывают крышкой и включают в электрическую сеть. При этом вначале включают аппарат на 4000 об/мин, затем на 8000 об/мин. Время измельчения 2-3 мин. После этого поступают так же, как и при работе на кофемолке.



Рис.7. Аппарат Исламгулова



Рис. 8. Кофемолка

## АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

**Подлинность.** Гидрокарбонаты определяют по бурному выделению углекислого газа от добавления разведенной кислоты.

Сульфаты определяют по образованию белого осадка с раствором бария хлорида.

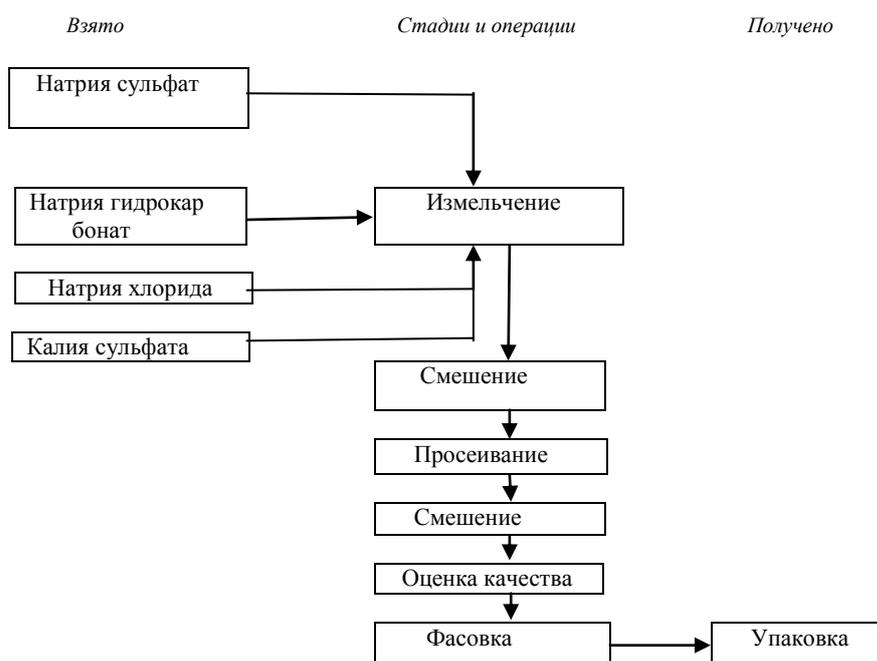
Хлориды определяют по образованию белого творожистого осадка с раствором нитрата серебра в азотно-кислой среде.

Ионы калия определяют по образованию золотисто-желтого осадка с раствором натрия кобальтинитрита.

Ионы натрия определяют по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет.

**Чистота.** Тяжелых металлов должно быть не более 0,0005%; мышьяка- не более 0,0002%.

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



### СОСТАВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА

1. Определить выхода, потери, расходного коэффициента и составление материального баланса по стадиям и общего (см. работу №1).

2. Составить пропись на приготовление 10 кг карловарской соли искусственной в заводских условиях.

2-лабораторная работа

### ФС 42-279-72. ГАЛЬМАНИН (GALMANINUM)

**Характеристика готового продукта.** Белый или розово жирный на ощупь порошок. При растирании между ладонями не должно ощущаться крупинки, комков.

**Упаковка.** В картонных коробках по 50 г.

**Хранение.** В сухом месте.

**Применение.** Антисептическое средство в качестве присыпки при потливости ног.

### ***Задание***

1. Приготовить 20 г гальманина.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** кислоты салициловой 2 г, цинка окиси 10 г, талька 44 г, крахмала 44 г.

Таблица 2

### **Характеристика исходного сырья**

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 21	Кислота салициловая	Не менее 99,5	По ГФ -«- Медицинский экстра По ГОСТу
ГФ X, ст. 736	Цинка окись	Не менее 99,0	
ГОСТ 879-52	Тальк	-	
ГОСТ 7699-66	Крахмал	Не менее 90,0	

## **ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

Приготовление производят в кофемолке или размельчителе тканей по технологии, описанной в работе №2.

## **СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

Смотрите на 1-лабораторную работу

## **АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА**

**Подлинность.** Спиртовое извлечение препарата с раствором хлорида окисного железа образует фиолетовое окрашивание (салициловая кислота).

Препарат с раствором йода образует синее окрашивание (крахмал).

Препарат обрабатывают хлористоводородной кислотой и к извлечению прибавляют феррицианид калия; образуется белый осадок.

## СОСТАВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА

1. Определить выхода, потери, расходного коэффициента и составление материального баланса по стадиям и общего (см. работу №1).
2. Составить пропись на приготовление 10 кг гальманина в заводских условиях.

3-лабароторная работа

### ПРИГОТОВЛЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕТСКОЙ ПРИСЫПКИ (ASPERSIO PUERILIS)

**Характеристика готового продукта.** Белый порошок.

**Упаковка.** Препарат упаковывают в картонные коробки по 50 г.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Применение.** Наружно, в качестве подсушивающего средства при заболеваниях кожи.

#### *Задание*

1. Приготовить 10 г детской присыпки.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** цинка окиси 10 г, талька 80 г, крахмала 10 г.

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Ингредиенты, входящие в состав, предварительно отвешивают согласно рабочей прописи. Затем измельчают каждый по отдельности, просеивают через сито с диаметром отверстий 0,1 мм, снова взвешивают. Окись цинка протирают через сито роговой пластинкой, так как она прилипает к полотну.

Отвешенные для приготовления «готового продукта» ингредиенты смешивают в смесителе с сигмообразными лопастями по правилу смешивания порошков, т.е. начинают загрузку с ингредиента, которого больше всего по прописи. После перемешивания до однородного состава порошок просеивают и вновь перемешивают.

## ТЕМА: ГРАНУЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДСТВО. ТЕХНОЛОГИЯ

### ПРИГОТОВЛЕНИЯ ГРАНУЛЫ БЛЕМАРЕН

**Цель:** Дать определение грануле как лекарственной форме, их номенклатура и классификация. Ознакомиться с частной технологией приготовления гранулы и оценка качества.

**Значение темы.** Гранулы не только ГЛП а также, он является промежуточным материалом при технологии приготовления таблеток. По этому методы получения гранул имеет большое значение для производства.

Для проведения данного практического занятия используется педагогическим технологическим методом “Я тебе, ты мне”



#### Ситуационные задачи.

1. При оценке качества гранул, мелкие фракции были больше установленного требования.
2. При растворении гранул уродана в воде не появились газы  $\text{CO}_2$ .
3. При процессе приготовления гранул плантаглюцида масса стала липкая.
4. Гранулы не распадались во времени установленном по требованию ГФ XI.

5. В готовых гранулах в содержании лекарственных веществ отклонения составляет  $\pm 15\%$ .

### **Теоретические вопросы .**

1. Определение гранул и его значение при производстве таблеток.
2. Какие имеются методы грануляции?
3. Приведите примеры к самым современным методам грануляции.
4. Гранулирование в условиях псевдооживления.
5. Состав и частная технология гранулы уродан.
6. Состав, технология и применения гранулы плантаглюцид.
7. Составьте рабочую пропись для 50 кг гранулы уродан. ( $K_{расх} = 1,02$ ).
8. Частная технология приготовления гранулы уродана.
9. Области применение гранул.
10. Значение метода брикетирования.
11. Почему при приготовлении гранулы уродан пользуется 96% этиловым спиртом?
12. Оценка качеств гранул.

Гранулы- лекарственная форма в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы для внутреннего применения. Зернением повышают устойчивость препаратов, улучшают их сыпучесть, что значительно облегчают их дозировку.

В состав гранул входят биоактивные и вспомогательные вещества. В качестве последних применяют сахар, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, винную кислоту, кальция фосфат двузамещенный, крахмал, тальк, декстрин, глюкозу, сироп сахарный, спирт, воду, пищевые красители и др.

**Испытание доброкачественности гранул.** Они должны быть однородными по окраске. Размер гранул (определяемый ситовым анализом) должен быть 0,2-3 мм. Количество мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать  $\pm 10\%$ . Количество талька не должно превышать 3%.

**Определение распадаемости.** В коническую колбу емкостью 100 мл помещают 0,5 г гранул, прибавляют 50 мл воды, имеющую температуру 37<sup>0</sup>С. Колбу покачивают со скоростью 1-2 раза в секунду, при этом гранулы должны распадаться или растворяться в течение не более 15 мин.

1-лабароторная работа

### **ФС 42-627-72. УРОДАН (URODANUM)**

**Характеристика готового продукта.** Гранулы белого цвета с олоновато-кислым вкусом, в воде растворяются с выделением углекислоты.

**Упаковка.** В полиэтиленовых мешочках или стеклянных банках с навинчающейся крышкой по 100 г.

**Хранение.** В хорошо закупоренных банках в сухом месте.

**Применение.** При подагре, почечных и мочевых камнях и хроническом полиартрите по 1 чайной ложке на  $\frac{1}{2}$  стакана воды 3-4 раза в день (растворять перед употреблением). Применение основано на том, что соли пиперазина и лития образуют с мочевой кислотой относительно легко растворимые соли и способствуют их выделению из организма.

#### ***Задание***

1. Приготовить 20 г гранул уродана.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** пиперазина 2,5 г, лития бензоата 2 г, гексаметилентетрамина 3 г, натрия бензоата 2,5 г, натрия фосфата двузамещенного безводного 10 г, натрия гидрокарбоната 37,5 г, кислоты винной 35,6 г, сахара 1,9 г, спирта этилового 96% 30,1 мл.

**Характеристика исходного сырья**

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание,	Сортность
ФС 42-619-72	Пиперазина фосфат	99,0	По ФС
ГФ X, ст. 328	Гексаметилентетрамин	99,0	По ГФ
ГФ X, ст. 424	Натрия бензоат	99,0	-«-
ГФ X, ст. 319	Натрия фосфат высушенный	Не менее 75,0	-«-
	Натрия гидрокарбонат		-«-
ГФ X, ст. 430	Спирт этиловый	99,0	
ГОСТ 5962-67	Сахар	Не менее 96,2	По ГОСТу
ФС 42-77-72	Лития бензоат	99,8	По ФС
ФС 42-372-72	Винная кислота	-	-«-
ОСТ НКПП-424		-	По ОСТу

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

Все ингредиенты, предварительно измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 0,2 мм (сито №32), помещают в кофемолку, закрывают крышкой и включают в электросеть на 12 сек, затем содержимое переносят в фарфоровую чашку, кофемолку очищают щеткой и смесь увлажняют 96% спиртом. Масса должна быть не очень влажная и не очень рассыпчатая. Ее гранулируют через сито с диаметром отверстий 3 мм. Влажные гранулы раскладывают тонким слоем на лист пергаментной бумаги и сушат в сушильном шкафу при температуре 35-40<sup>0</sup>С до оптимальной (3%) остаточной влажности. После сушки их снова пропускают через сито с диаметром отверстий 1,5-2 мм. Гранулы стандартизуют и сдают как готовый продукт в банке с навинчивающейся крышкой.

**П р и м е ч а н и е.** Количество винной кислоты берется больше, чем по стехиометрическому расчету для доведения реакции до конца при растворении препарата и для придания кислого вкуса.

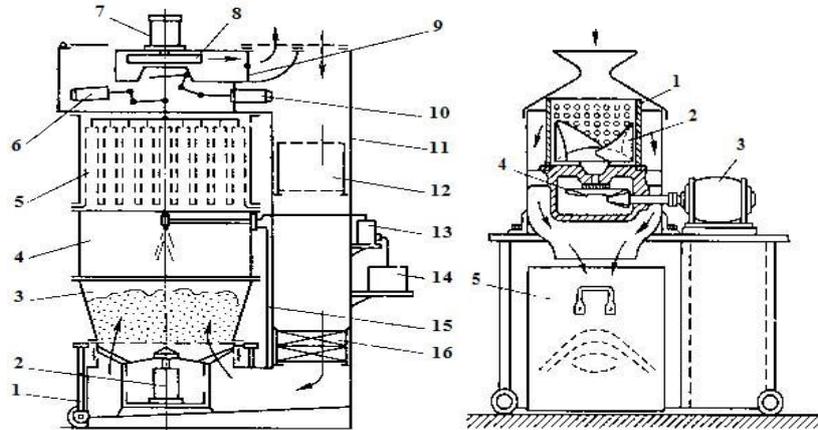
**АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА**

**Подлинность.** Раствор препарата обрабатывают эфиром, эфир упаривают, к остатку прибавляют раствор натра едкого и раствор хлорида железа окисного-появляется осадок светло-желтого цвета (бензоат-ион).

Литий определяют появлением желтого окрашивания от раствора торона.

К раствору препарата после удаления формальдегида прибавляют реактив Драгендорфа- выпадает осадок красного цвета (пиперазин).

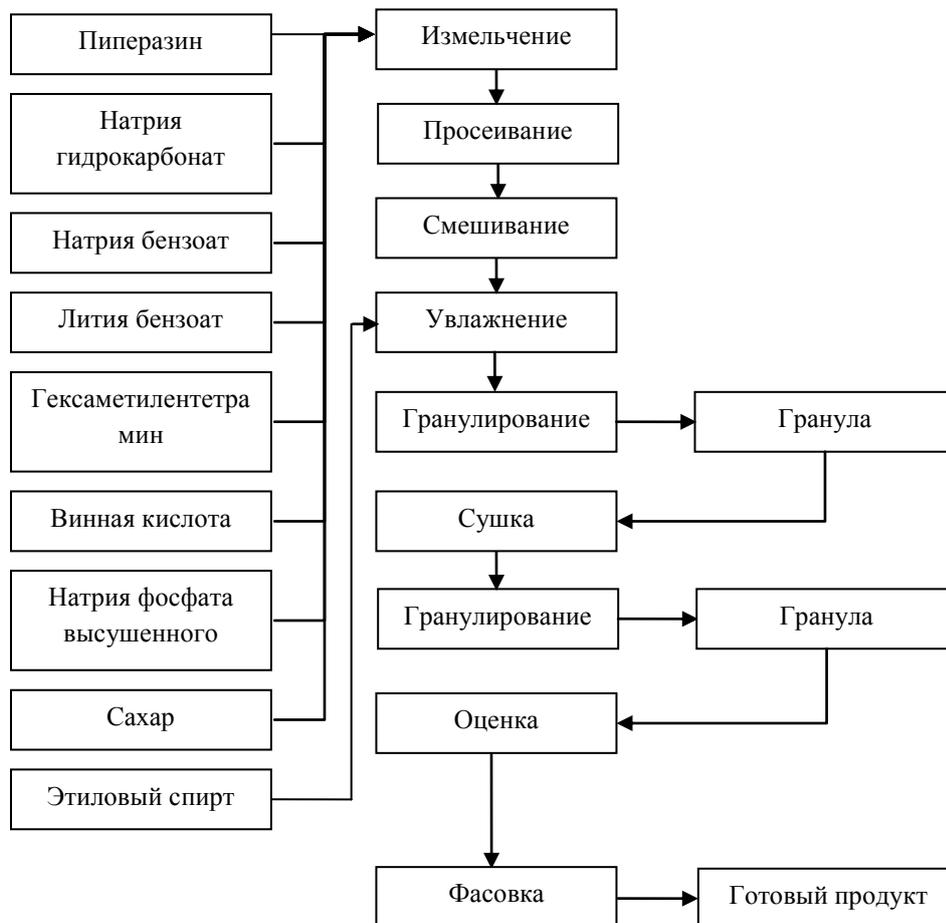
**Испытание доброкачественности гранул.** В полученных гранулах определяют внешний вид, распадаемость и отклонения в содержании действующих веществ (см. Гранулы).



**Рис. 9.** Принципиальная схема аппарата с псевдоожиженным слоем для гранулирования (СГ-30)

**Рис.10.** Гранулятор вертикальный..

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



## 2-лабораторная работа

### ФС 42-266-72. ГРАНУЛЫ ПЛАНТАГЛЮЦИДА (GRANULAE PLANTAGLUCIDI)

**Характеристика готового продукта.** Препарат представляет собой гранулы величиной 0,2-3 мм темно-серого цвета, сладкого вкуса, растворимые в воде с образованием мутной жидкости.

**Упаковка.** По 50 г в стеклянных флаконах с навинчивающимся пластмассовыми крышками.

**Хранение.** В хорошо закупоренных банках в сухом месте.

**Применение.** Обладает противовоспалительным и спазмолитическим свойством, несколько увеличивает секрецию желудочного сока. Назначают внутрь по ½ чайной ложки 2-3 раза в день за 20-30 мин до еды. Перед приемом препарат растворяют в ¼ стакана теплой воды.

#### *Задание*

1. Приготовить 20 г гранул плантаглюцида.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** плантаглюцида 50 г, сахара 50 г, спирта этилового 70% -достаточное количество.

Таблица 4

#### **Характеристика исходного сырья**

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ФС 42-790-73	Плантаглюцид	-	По ФС
ФС 42-77-72	Сахар	99,8	-«-
ГОСТ 5962-67	Спирт этиловый	Не менее 96,2	По ГОСТу

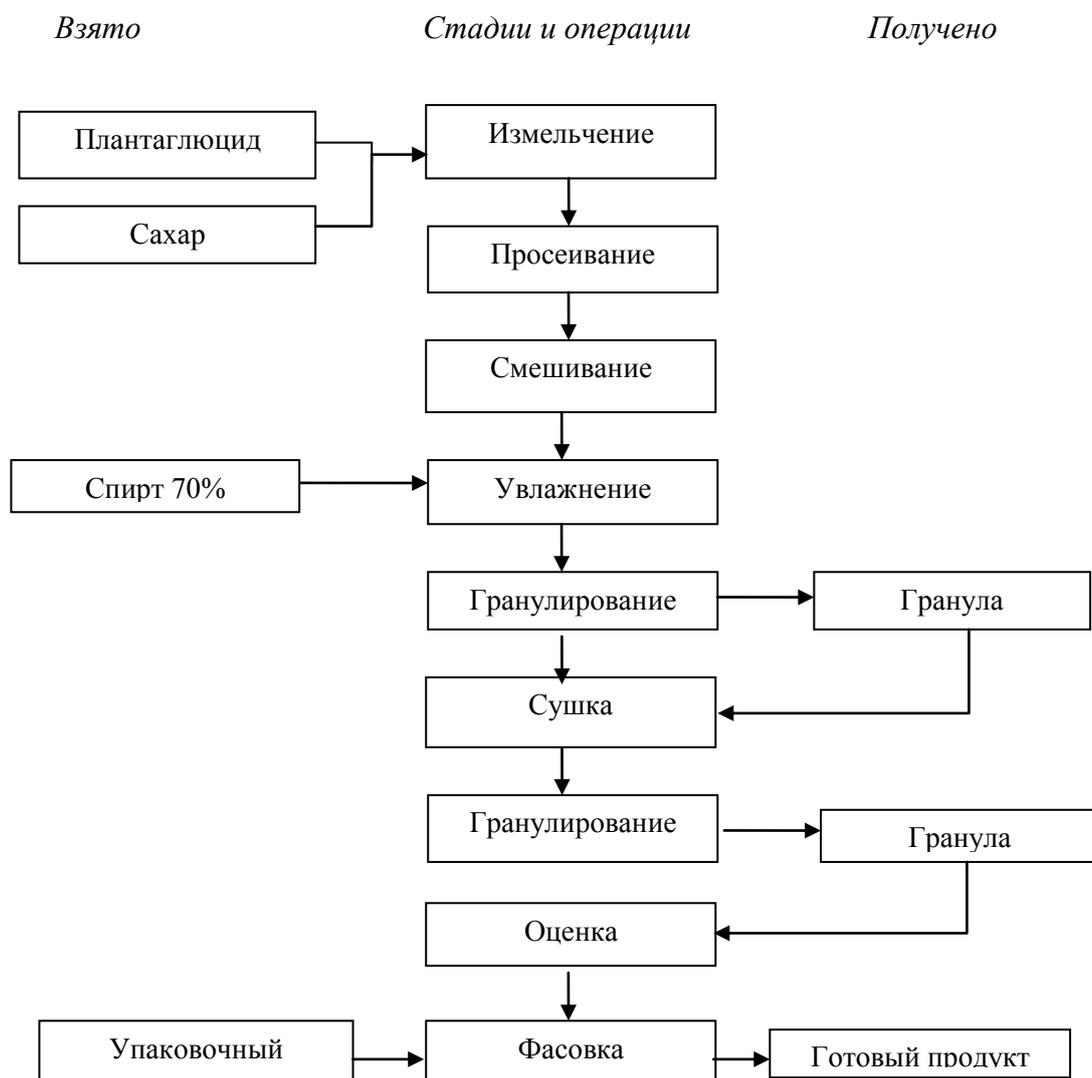
#### **ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

Все ингредиенты, предварительно измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 0,2 мм (сито №32), помещают в кофемолку, закрывают крышкой и включают в электросеть на 12 сек, затем содержимое переносят в

фарфоровую чашку, кофемолку очищают щеткой и смесь увлажняют 70% спиртом. Масса должна быть не очень влажная и не очень рассыпчатая. Ее гранулируют через сито с диаметром отверстий 3 мм.

Влажные гранулы раскладывают тонким слоем на лист пергаментной бумаги и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-60<sup>0</sup>С. После сушки их снова пропускают через сито с диаметром отверстий 1,5-3мм. Гранулы стандартизуют и сдают как готовый продукт в банке с навинчивающейся крышкой.

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



### АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

**Подлинность.** В препарате наличие полисахаридов определяют после кислотного гидролиза методом бумажной хроматографии.

При добавлении к раствору препарата оксалата аммония образуется белый осадок (кальций).

**Испытание доброкачественности гранул.** В полученных гранулах определяют внешний вид, распадаемость и отклонения в содержании действующих веществ (см. раздел 2. Гранулы).

3-лабораторная работа

### **ГРАНУЛЫ БЛЕМАРЕН (GRANULAE BLEMARENUM)**

**Характеристика готового продукта.** Препарат представляет собой гранулы величиной 0,2-3 мм, белого цвета, крупнозернистые, со слабым запахом.

**Упаковка.** По 200 г в пластиковых флаконах или в полиэтиленовых пакетах в комплекте с мерной ложечкой на 3 г, зажимом для пакета, индикаторной бумагой и контрольным календарем.

**Хранение.** В хорошо закупоренных банках в сухом месте.

**Применение.** Препарат применяется при мочекаменной болезни. Перед приемом гранулы растворяют в 200 мл жидкости. Суточная доза 6-18 г.

#### ***Задание***

1. Приготовить 20 г гранул блемарена.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.
4. Составить материальный баланс по стадиям производства.

**Состав:** лимонная кислота 39,9 г, калия гидрокарбонат 32,25 г, натрия цитрат 27,85 г -100 г

### **ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

Все ингредиенты, предварительно измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 0,2 мм (сито №32), помещают в кофемолку, закрывают крышкой и включают в электросеть на 12 сек, затем содержимое переносят в фарфоровую чашку, кофемолку очищают щеткой и смесь увлажняют 70%

спиртом. Масса должна быть не очень влажная и не очень рассыпчатая. Ее гранулирует через сито с диаметром отверстий 3 мм.

Влажные гранулы раскладывают тонким слоем на лист пергаментной бумаги и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-60<sup>0</sup>С. После сушки их снова пропускают через сито с диаметром отверстий 1,5-3мм. Гранулы стандартизуют и сдают как готовый продукт в банке с навинчивающейся крышкой.

### **СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

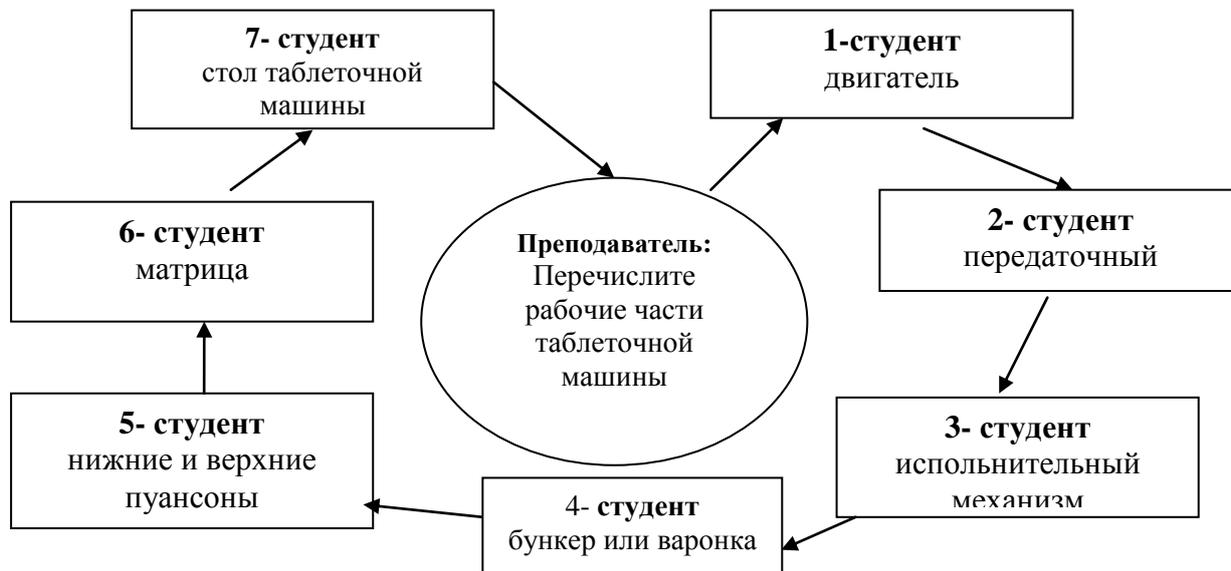
Схема технологического процесса смотрите лабораторную работу №1 и №2.

### **ТЕМА: ТАБЛЕТКИ И ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ. УСТАНОВКА И ПРИНЦИП РАБОТЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН.**

**Цель.** Таблетки не только среди твердых но и среди производящих готовых лекарственных средств по своей высокой производительностью имеют ведущее место. Основная причина это технология, упаковка, хранение, способы применения и высокая производительность, а также таблетки имеют значительные преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами. Высокая производительность таблеток связано с таблеточными машинами и их рабочими частями.

**Значение темы.** На сегодняшний день таблетки имеют значимое место среди других готовых лекарственных средств, по этому расширение производство, ввести новые составы и технологии таблеток, а также изучить рабочие механизмы такие как регулировка объема матрицы и силу давления таблеточных машин обеспечит высокую производительность и долгосрочную работаспособность.

Для проведения данного практического занятия пользуется педагогическим технологическим методом “Бумеранг”



### Теоретические вопросы и ситуационные задачи

1. Роль и место таблеток в лекарственном обслуживании
2. Формы таблеток и их значение
3. Преимущества и недостатки таблеток как лекарственное средство
4. Почему при изготовлении таблеток используют вспомогательные вещества?
5. Таблеточные машины и их классификация
6. Обоснуйте достоинства и недостатки эксцентриковых и ротационных таблеточных машин
7. Рассчитайте производительность за 1 час машин ударного типа с тремя матричными отверстиями
8. Сколько времени требуется для таблетирования 50 кг массы по 0,5 г на машине ударного типа с двумя матричными отверстиями?
9. Рассчитайте удельное давление прессования, если диаметр таблеток 9 мм, показание манометра 10 атмосфер.
10. При каком показании манометра следует прессовать таблетки  $d=11$  мм, чтобы удельное давление соответствовало  $1200 \text{ г/см}^3$ ?

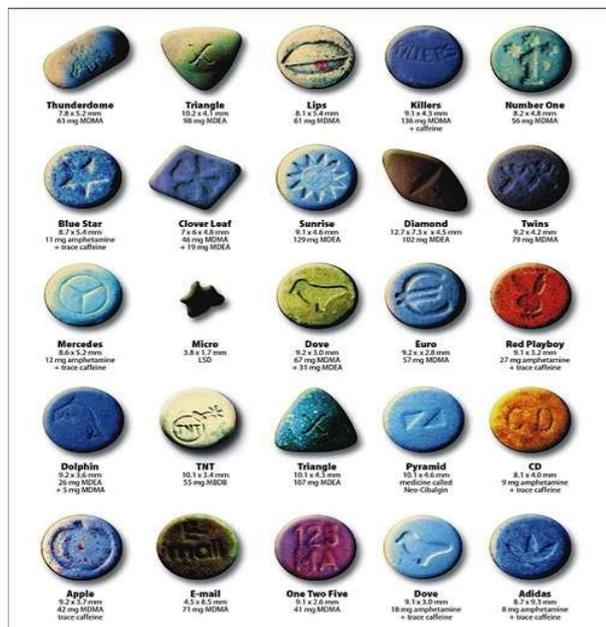


Рис.12. Формы таблеток

Таблетки – твердая дозированная ЛФ, получаемая прессованием лекарственных веществ, смеси лекарственных и вспомогательных веществ или формованием специальных масс и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения. При приеме внутрь таблетки запивают водой, иногда их предварительно растворяют в воде.

По способу получения таблетки подразделяют на 2 типа: прессованные (методом прессования – подавляющее большинство) и тритурационные (методом формования – 1-2%, нитроглицерин).

В настоящее время таблетки составляют около 80% общего объема ЛФ.

**Характеристика.** Круглой формы с плоской или двояковыпуклой торцевой поверхностью. Размер от 3 до 25мм в диаметре. Таблетки диаметром > 25 мм называются брикетами. Таблетки диаметром > 9мм имеют одну или 2 + риски для деления на 2 или 4 части, чтобы варьировать дозировку лекарственного вещества. Масса таблеток от 0,05 до 0,6г определяется дозировкой лекарственного вещества.

### Назначение:

- 1) перорально, всасывается слизистой оболочкой желудка или кишечника;
- 2) сублингвально – всасывается слизистой оболочкой полости рта;

- 3) асептически приготовленные и используемые для получения инъекционных растворов или применяемые для имплантации;
- 4) используемые для приготовления растворов для полосканий, спринцеваний и др.;
- 5) прессованные уретральные, вагинальные и ректальные ЛФ.

Как и другие ЛФ, таблетки имеют свои (+) и (-) стороны. К ним (+) качествам таблеткам относятся:

- а) полная механизация процесса изготовления, обеспечивающая высокую производительность, чистоту и гигиеничность таблеток;
- б) точность дозирования лекарственных веществ;
- в) портативность таблеток, позволяющая быстро отпустить необходимые большому ЛП и облегчающая работу аптек по транспортировке и хранению;
- г) длительная сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии;
- д) маскировка неприятных органолептических свойств (вкус, запах). Это достигается наложением оболочек из сахара; какао; шоколада;
- е) возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в др. формах;
- ж) локализация действия ЛП. Это свойство достигается путем нанесения оболочек специального состава, растворимых в кислой (желудок) или в щелочной (кишечник) среде;
- з) пролонгирование действие лекарственных веществ;
- и) регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени - создание многослойных таблеток;
- к) предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств, достигаемое выпрессовыванием на таблетке надписей.

Наряду с этим таблетки не свободны и от некоторых (вполне устранимых) недостатков:

- а) при хранении таблетки могут терять свою распадаемость и цементироваться или, наоборот, разрушаться;

б) с таблетками в организм вводятся вещества, не имеющие терапевтические ценности, иногда вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую);

в) отдельные ЛП (NaBr и KBr) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Недостаток этот устраним, такие таблетки перед приемом измельчают и растворяют в определенном количестве воды;

г) не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки.

### **Основные требования к таблеткам и теоретические основы таблетирования.**

К таблеткам предъявляются 3 основные требования:

1) точность дозирования – однородность (равномерность) распределения действующего вещества в таблетке; а также правильность веса таблетки;

2) механическая прочность. Твердость, ломкость, хрупкость характеризуют качество таблеток. Таблетки должны обладать достаточной прочностью, чтобы оставаться неповрежденными при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения.

3) Распадаемость – способность распадаться или растворяться в сроки, регламентируемые НТД.

На сегодняшний день таблетки прессуются на таблеточных машинах такие как, ударного типа (эксцентрикковые) и ротационные (револьверные).



**Рис.13.** Ротационная таблеточная машина (РТМ)



**Рис. 14.** Эксцентрикковая таблеточная машина

## **УСТРОЙСТВО И ПРИНЦИП РАБОТЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН. УСТАНОВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА ПРЕССОВАНИЯ**

### ***Задание***

1. Ознакомление с устройством и принципом работы таблеточных машин ударного типа.
2. Определить необходимые параметры процесса прессования (силу прессования и выталкивания таблеток из пресс-формы).

### **Требуемые приборы и вспомогательные материалы для лабораторных работ:**

1. Гидропресс
2. Таблеточная машина ударного типа
3. Форма, верхние и нижние пуансоны (9 и 12 мм)
4. Конусовидный цилиндр (для выталкивания таблетки)
5. Натрия хлорид
6. Калия бромид
7. Сито с диаметром отверстий 1000 мкм
8. Микрометр
9. Весы и разновесы, слюда
10. Бумажные капсулы

### **ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

**Устройство таблеточных машин.** Таблеточные машины (прессы) состоят из трех основных частей: двигателя, передаточного и исполнительного механизмов. Исполнительный механизм башмачно-эксцентриковой (ударной) машины представляет сочетание матрицы, нижнего и верхнего пуансонов, бункера (загрузочной воронки).

**Матрица** представляет собой стальную цилиндрическую деталь, имеющий один или несколько одинаковых полированных цилиндрических отверстий, параллельно друг к другу и к оси матрицы. При помощи стопорного винта матрица фиксируется

в цилиндрическом гнезде неподвижной металлической столешницы. Верхняя торцовая поверхность матрицы должна совпадать с поверхностью столешницы, не мешая движению бункера.

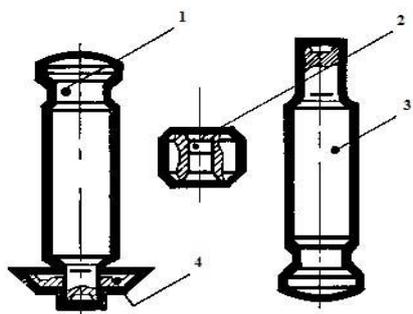


Рис. 15. Пуансон



Рис.16. Пуансоны и матрицы

**Нижний пуансон** представляет собой единичный или групповой металлический цилиндрический поршень с гладкой полированной плоской или слегка вогнутой рабочей торцовой поверхностью, образующей дно матричного отверстия. Механизм нижнего пуансона обеспечивает периодическое возвратно-поступательное движение нижнего пуансона внутри матрицы в заданном интервале.

**Верхний пуансон** представляет собой единичный или групповой металлический цилиндрический поршень с гладкой полированной плоской или слегка вогнутой рабочей торцовой поверхностью. При движении вниз верхний пуансон входит в канал матрицы и прессует находящийся в последнем исходный материал. Пресс инструменты должны изготавливаться из стали марки ХВГ (ГОСТ 5950-73) и Х12М (ГОСТ 5950-73) и других твердых сплавов. Твердость формирующей части пуансонов должна быть HRC 54-58, формирующей части матриц- HRC 58-62.

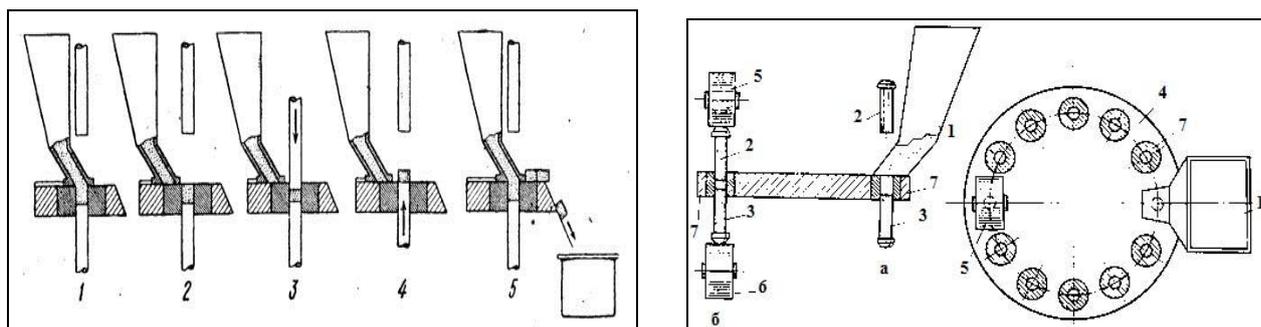
**Бункер** представляет собой жесткую воронку, служащуюместилищем для прессуемого гранулята. Он подмешивается на специальном выступе, укрепленном на станине машины. В таблеточных машинах воронка или бункер состоит из 2 частей: недвижущие (хранящая массу) и движущие (пердающая массу в матрицу) части.

**Регулировка объема матричного канала.** В матричном канале, наполненном гранулятом вровень с краем матрицы, должна помещаться нужная доза прессуемого

материала. На ручных весах аккуратно отвешивают нужную дозу гранулята и насыпают ее в канал матрицы при крайнем нижнем положении нижнего пуансона.

**Регулировка верхнего пуансона.** Закончив регулировку нижнего пуансона и заполнив канал матрицы нужной дозой гранулята, осторожно поворачивают от руки маховик и прессуют таблетки. Если таблетки получаются слишком рыхлыми или вообще не спрессовываются, то верхний пуансон нужно установить на более низком уровне. Если вал машины не поворачивается или поворачивается с трудом, а таблетка получается слишком твердой и не распадается в установленный срок, значит верхний пуансон установлен слишком низко и его нужно слегка приподнять.

**Определение необходимых параметров процесса прессования.** Учитывая что на таблеточных машинах отсутствуют приборы, регистрирующие усилия прессования, необходимый режим прессования устанавливают вручную при помощи гидравлического пресса и соответствующей пресс-формы.



**Рис.17.** Схема процесса таблетирования

**Установления давления прессования.** Для этого обычно на ручных весах отвешивают 0,3-0,5 г массы, аккуратно вносят ее в матрицу, вставленную на нижний пуансон, затем вставляют верхний пуансон, всю пресс-форму устанавливают на середину плунжера гидропресса и постепенным его накачиванием оказывают давление. После достижения требуемого давления, отмечаемого манометром, открывают кран масленки и снимают пресс-форму.

Для получения таблеток, удовлетворяющих требованиям ГФ XI по типоразмерам (масса, диаметр, высота, форма), прессование обычно производят при удельном давлении 80-300 МПа, но в большинстве случаев это давление составляет 200 МПа. Сила давления зависит от физико-химических и технологических свойств

прессуемых материалов. Например, для калия бромида достаточно давление 160 МПа при массе 0,5 г, диаметре матрицы 9 мм. Расчет производят по формуле:

$$P_{\text{прессования}} = \frac{P_{\text{ман}} * 26,4}{S_{\text{таб}}},$$

где  $P_{\text{ман}}$  – показание манометра, атм;

26,4 - площадь плунжера данного гидропресса, см<sup>2</sup>;

$S_{\text{таб}}$  – поверхность таблетки, см<sup>2</sup> равная  $\pi r^2$ ;

( $r$ -радиус таблеток,  $\pi=3,14$ ).

Следовательно, прессование нужно производить до тех пор, пока стрелка манометра не достигнет цифры 40. При этом высота полученных таблеток должна составлять 30-40% ее диаметра, то есть должна соответствовать ОСТ 64-7-170-75.

Силу выталкивания рассчитывают по формуле:

$$P_{\text{вытал}} = \frac{P_{\text{ман}} * 26,4}{S},$$

где,  $S_{\text{бок}}$  - боковая поверхность таблетки см<sup>2</sup>, равная  $(2\pi rh)$ .

( $r$ -радиус таблеток в мм;  $h$ - высота таблеток в мм;  $\pi=3,14$ ).



**Рис.18.** Гидропресс для прессования

## **ТЕМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕССУЕМОЙ МАССЫ**

**Цель.** Определить технологические свойства прессуемой массы, организовать мероприятия для улучшения технологических свойств неудовлетворительной прессуемой массы.

**Значение темы.** Прессуемая масса которая показала положительные показатели имеет большую возможность получать из них качественные таблетки. Поэтому достичь удовлетворительные результаты при определении технологических свойств прессуемой массы имеет важную роль в технологии таблеток.

### **Теоритические вопросы**

1. Цель определять технологические свойства прессуемой массы.
2. Какие качественные показатели относятся к технологическим свойствам прессуемой массы?
3. Какие имеются мероприятия чтобы получить таблетки с неудовлетворительной прессуемой массы ?
4. Фракционный состав прессуемой массы и цель его определения?
5. С помощью какого оборудования определяется сыпучесть прессуемой массы и его значение?
6. Основное значение определение формы частиц и и его роль при получении таблеток?
7. Насыпная плотность прессуемой массы и его определения?
8. Прессуемость массы и его определения?
9. Коэффициент уплотнения и цель его определения?
10. Пористость, водопроницаемость прессуемой массы и их значение.
12. Каким образом коэффициент уплотнения влияет на рабочий процесс таблеточной машины?
13. Методы определения остаточной влажности и его значение.

### **Ситуационные задачи.**

1. В таблетках случилось растрескивание и разламывания, поэтому прессования было затруднительное.

2. Сыпучесть прессуемой массы положительно, но прочность таблеток после прессования показало что оно не удовлетворительно.

3. Во время прессования масса прилипала к форме и выталкивать его с формы привели к нескольким трудностям.

4. Прессуемость массы не удовлетворительно.

5. Сыпучесть массы не удовлетворительно.

6. Насыпная плотность массы не удовлетворительно.

Для проведения данной темы используется педагогическая технология «Бумеранг»



Таблица 5

#### Фракционный состав

Содержание фракции, %					
+3,0 мкм	-3,0 +2,0мкм	-2,0 +1,0мкм	-1,0 +0,5мкм	-0,5 +0,25мкм	-0,25мкм
3,0	9,0	10,0	13,0	25,0	40,0

К технологическим свойствам относятся: фракционный состав, насыпная плотность, пористость, текучесть и прессуемость. Определение этих свойств производят на двух наименованиях таблетлируемых масс. Причем одна из них — сахаросодержащая, а вторая — любая таблетлируемая масса.

**Насыпная плотность**- это отношение свободно насыпанной массы вещества в 1г к единице объема в см<sup>3</sup>. Она характеризует объемные свойства порошков, которое имеет важное значение при расчетах объема матричного канала и прогнозирования стабильности массы таблеток. Насыпную плотность определяют в цилиндре с определенным диаметром

отверстий (можно использовать для этой цели матрицу от таблеточной машины). В последнем случае матрицу ставят на лист пергаментной бумаги на ровную поверхность, засыпают массой и легко постукивают по стенке матрицы до постоянного объема. Горку массы снимают проведением по поверхности матрицы линейкой. Матрицу снимают, ее содержимое взвешивают, затем, разделив вес массы на объем матрицы, находят насыпную плотность.



Рис. 19. Вибросита



Рис. 20. Определитель насыпной плотности

**Определение сыпучести (текучести).** Сыпучесть массы определяют путем регистрации времени прохождения 200 г массы через стеклянную воронку с диаметром выходного отверстия 11 мм. Воронку устанавливают в электровибраторе «Эрвека» с частотой колебаний 350 в 1 мин (рис.3). Сыпучесть порошков связано с рядом факторов: размер или величина и структура гранул, форма строения веществ, коэффициент уплотнения, остаточная влажность и.т.д. Если частицы порошков имеет ровную поверхность, одинаковый размер и в норме остаточную влажность то сыпучесть порошков будет иметь положительные свойства. Это дает гарантию получения качественных таблеток. Если остаточная влажность порошков или прессуемой массы больше нормы и разница между фракциями очень большая то к таким порошкам добавляются вспомогательные вещества и для улучшения сыпучести добавляются антифрикционные вещества чтобы изменить сыпучесть в положительную сторону.

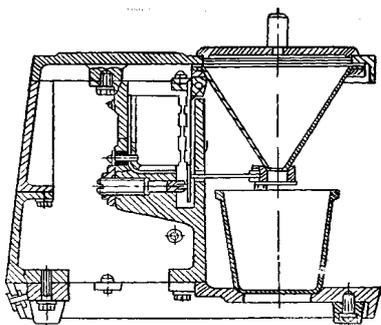


Рис. 21. Прибор для определения сыпучести порошков



Рис. 22. Влагомер фирмы «Kett»

**Определение прессуемости.** Прессуемость порою определяют делением массы таблетки на ее высоту. Прессуемость- это способность его частиц к взаимному притяжению и сцеплению под давлением. От степени проявления этой способности зависит прочность и устойчивость таблетки после снятия давления. Лекарственные вещества, входящие в состав таблеток, обладают различной индивидуальной прессуемостью. Если частицы лекарственного вещества имеют различные формы, а также предельную остаточную влажность для прессования не потребуется большое давления. Чем больше дается давления тем прочнее становится таблетка, а это отрицательно влияет на распадаемость и прочность таблетки.

**Остаточная влажность.** Остаточная влажность имеет большое значение при прессовании таблетированного материала. Если остаточная влажность больше предела, то масса не будет заполняться равномерно и требуется добавлять антифрикционные вещества, так как прессуемая масса будет прилипать к пуансону и матрице таблеточной машины. Это отрицательно влияет на качество таблетки. Внешность таблетки получаются неудовлетворительные, распадаемость и сила выталкивания из матрицы таблеток затрудняется. Если остаточная влажность меньше предела, то масса трудно поддается прессованию, для прессования потребуется большое давление и это приводит к быстрому старению таблеточной машины. А также уменьшается прочность таблеток на истираемость и излом, это приводит к крошению края таблеток. Поэтому прессуемая масса должна сушиться до нужного предела и требуется выбрать оптимальную остаточную влажность. Для каждого лекарственного вещества выбирается остаточная влажность по его структуре и это связано с его природным происхождением. Остаточная влажность определяется путем исследований.

1-лабораторная работа

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕССУЕМОЙ МАССЫ**

### *Задание*

1. Определить фракционный состав прессуемой массы
2. Определить сыпучесть (текучесть) прессуемой массы

3. Определить насыпную плотность прессуемой массы
4. Определить прессуемость таблетуемой (прессуемой) массы
5. Определить коэффициент уплотнения прессуемой массы

**Требуемые приборы и вспомогательные материалы для лабораторных работ:**

1. Приборы ВП-12А и 545-АК-3
2. Ручной гидропресс
3. Набор сит (2000, 1000, 500, 250, 150, 125 и 80 мкм)
4. Матрица с диаметром 25 мм отверстий
5. Матрица с диаметром 25 мм отверстий и пуансоны
6. Конусовидный цилиндр
7. Прибор для определения прочности таблеток на излом
8. Вибрирующий прибор фирмы «Эрвека»
9. Весы и разновесы
10. Пергаментная бумага
11. Микрометр, линейка и слюда
12. Прессуемая масса

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

**1. Определение фракционного состава прессуемой массы.** Фракционный состав определяют путем отсева массы в количестве 100 г через набор сит с различным диаметром (2000, 1000, 500, 250, 150, 125 и 80 мкм).

Фракционный анализ проводят следующим образом: 100 г исследуемой прессуемой массы (таблетуемой массы) засыпают в набор сит, плотно закрывают крышкой, ставят на виброустановку с числом колебаний 350 в 1 мин. Для полного фракционирования частиц достаточно 5 мин. После их истечения (контролируется по секундомеру) набору сит дают выдержку в течение 1 мин для оседания пылевидных частиц, затем открывают крышку, содержимое каждого сита переносят на лист пергаментной бумаги и взвешивают на ручных весах. То что осталось на

поверхной части сит записывают (+), прошедшей через сито записывают значением (-). Фракционный состав обозначают мкм, в %.

**2. Определение сыпучести (текучести) прессуемой массы.** Сыпучесть массы определяют путем регистрации времени прохождения 200 г массы через стеклянную воронку с диаметром выходного отверстия 11 мм. Воронку устанавливают в электровибраторе «Эрвека» с частотой колебаний 350 в 1 мин или с помощью прибора ВП-12. Для этого прессуемая масса подается через воронку и в течение 20 секунд вибрируется для уплотнения, затем открывают нижнюю часть воронки и регистрируется время прохождения массы с помощью секундомера. Для объективного учета результата вначале несколько раз пропускают массу через воронку, а затем фиксируют время ее прохождения. Скорость сыпучести выражают в кг/с или коэффициентом сыпучести (K), по уравнению:

$$V_{\text{сып}} = \frac{m}{t-20},$$

где,  $V_{\text{сып}}$ - сыпучесть прессуемой массы, кг/с,  $\text{г/с} \cdot 10^{-3}$ .

$m$ - вес прессуемой массы загруженное в воронку, кг или гр,

$t$ - время прохождения прессуемой массы, сек,

20- время для уплотнения прессуемой массы, сек.

Определения проводится не менее 5 раз и регистрирует средний результат.

**3. Определение насыпной плотности.** Насыпная плотность- это отношение свободно насыпанной массы вещества в 1 г к единице объема в  $\text{см}^3$ . Она характеризует объемные свойства порошков, которое имеет важное значение при расчетах объема матричного канала и прогнозирования стабильности таблеток. Определяют насыпную массу путем свободной засыпки порошка в определенный объем (например, мерный стакан) цилиндр, матрица таблеточной машины или прибор 545 АК-3. Матрицу ставят на лист пергаментной бумаги на ровную поверхность, засыпают массой и легко постукивают по стенке матрицы до постоянного объема. Горку массы снимают проведением по поверхности матрицы линейкой. Матрицу снимают, ее содержимое взвешивают, затем, разделив вес массы на объем матрицы, находят насыпную плотность. Причем для получения

объективных результатов производят определение пятикратной повторности и из значений средних результатов вычисляют насыпную плотность исследуемой массы. Насыпная плотность вычисляют по формуле:

$$\rho = \frac{m}{V},$$

где,  $\rho$ - насыпная плотность, кг/м<sup>3</sup>;

$m$ - вес прессуемой массы внутри матрицы, г,

$V$ - объем матрицы ( $\pi r^2 h$ ).

**4. Определение прессуемости.** Прессуемость порою определяют делением массы таблетки на ее высоту (определение производят в матрице с диаметром отверстия 11 мм при давлении 1200 кг/см<sup>2</sup> и навеске массы 0,5 г) для чего на ручных весочках 0,5 г исследуемой массы, помещают ее в матрицу, поддерживаемую левой рукой на нижнем пуансоне. Затем поставляют верхний пуансон. Всю пресс-форму ставят середину поверхности плунжера гидропресса и прессуют до нужного удельного давления, отмечаемого манометром. Затем пресс-форму снимают с пресса, вынимают верхний пуансон и таблетку выталкивают нижним пуансоном на том же гидропрессе. Для предупреждения разрушения таблеток на поверхность матричного канала ставят металлический цилиндр или конус с большим диаметром, чем диаметр отверстия матрицы.

Полученную таблетку взвешивают на торсионных весах, высоту измеряют микрометром, а прессуемость вычисляют по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{h},$$

где,  $K_{\text{пресс}}$  – прессуемость,

$m$ - масса таблетки, г,

$h$ - высота таблетки, см.

После определение прессуемости, определяется прочность таблетки на излом и выражают в Ньютонах (Н).

**Определение коэффициента уплотнения (сжатия).** Коэффициент уплотнения (сжатия) – определяют в матрице с диаметром отверстий 11 мм, высотой 22,3 мм при удельном давлении 1200 кг/см<sup>2</sup> в навеске 0,5г путем деления высоты порошка в матрице до прессования (h<sub>1</sub>) на высоту полученных таблеток (h<sub>2</sub>), то есть

$$K_{\text{упл.}} = \frac{h_1}{h_2}$$

где, K<sub>упл.</sub> – коэффициент уплотнения

h<sub>1</sub> – высота массы до прессования, мм,

h<sub>2</sub> – высота таблетки, мм.

Например, содержание амидопирин в матричном канале 1,24 г. Следовательно, если 1,24 г займет высоту 22,3 мм, то 0,5 г – 9 мм (h<sub>1</sub>), то есть

$$22,3 - 1,24$$

$$X - 0,5 \quad X = 9 \text{ мм.}$$

Высота полученных таблеток h<sub>2</sub> = 4,45 мм.

$$\text{Коэффициент сжатия } K_{\text{упл.}} = \frac{h_1}{h_2} = \frac{9}{4,45} = 2$$

**Результаты определения технологических свойств прессуемой массы**

№	Изученные показатели, единица измерения мкм, %	Результаты	
		Гранулы плантаглюцида	Гранулы уродан
1	Фракционный состав: + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 315 - 315 + 250 - 250 + 100 - 100 + 50 - 50		
2	Сыпучесть, кг/с*10 <sup>-3</sup>		
3	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>		
4	Прессуемость, Н		
5	Коэффициент уплотнения		
6	Остаточная влажность, (70 <sup>0</sup> С), %		

## Тесты

**1.** Способность порошкообразной массы высыпаться из емкости воронки или «течь» под силой собственного веса и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала, называется:

- A) Текучестью
- B) Прессуемостью
- C) Грануляцией
- D) Дражированием

2. Укажите технологическое свойство таблеточной массы, от которого главным образом, зависит точность дозирования при производстве таблеток:

- A) Сыпучесть
- B) Относительная плотность
- C) Коэффициент уплотнения
- D) Прессуемость

3. Что такое «насыпная масса»?

- A) Отношение массы таблетки к ее высоте
- B) Отношение высоты порошка в матрице к высоте таблетки
- C) Отношение массы к объему свободно насыпанного материала
- D) Отношение массы таблетки к ее диаметру

4. Укажите прибор, с помощью которого определяют фракционный состав сыпучих материалов:

- A) Прибор 545-Р-АК-3
- B) Микроскоп с микрометрической линейкой
- C) Прибор ВП-12А
- D) Стандартный набор сит

5. Укажите, с помощью какого прибора определяют сыпучесть порошков и гранулятов:

- A) Прибора ВП-12-А
- B) Стандартного набора сит
- C) Микроскопа с микрометрической сеткой
- D) Прибора 545-Р-АК-3

6. Выбрать из предложенных свойств те, которые относятся к физико-химическим свойствам порошков (гранулятов)?

- A) Пористость
- B) Растворимость
- C) Насыпная масса
- D) Сила выталкивания

7. Гранулометрическое распределение частиц пресуемого материала относится к технологическим свойствам и обозначается термином:

- A) Сыпучесть
- B) Насыпная плотность
- C) Пористость
- D) Фракционный состав

### **ТЕМА: ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК ФЕРАМИД МЕТОДАМИ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ И ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

**Цель:** На сегодняшний день в технологии таблеток имеется два метода получения таблеток: получения таблеток влажным гранулированием и прямым прессованием. Особенности получения таблеток методом прямого прессования и влажного гранулирования, а также какие виды используются и выбор оптимального содержания вспомогательных веществ при таблетировании.

**Значение темы:** Из технологии таблеток следует, что прямое прессование позволяет исключить 3-4 технологические операции и, таким образом, имеет преимущество перед таблетированием с предварительным гранулированием порошков. Таблетки полученные этим методом имеют ряд преимуществ с точки зрения экономики, а также с точки зрения биодоступности лекарственного средства. Однако, несмотря на кажущиеся преимущества, прямое прессование медленно внедряется в производство. Это объясняется тем, что для производительной работы таблеточных машин пресуемый материал должен обладать оптимальными технологическими характеристиками (сыпучестью, прессуемостью, влажностью и др.). Поэтому на сегодняшний день вспомогательные вещества и технологические процессы имеют основную роль при производстве

таблеток влажном гранулировании.

**Для проведения лабораторных занятий используется педагогическая технология «Горячая картошка»**



### ***Контрольные вопросы и ситуационные задачи***

1. Составьте рабочую пропись по ГФ Х для 0,5 г таблеток сульфадемизина №10 на 10000 упаковок ( $K_{расх}=1,003$ ).

А) Учитывая что для увлажнения 100 г сульфадемизина расходуется 5,61 г 5% крахмальный клейстер рассчитайте сколько гр понадобится связывающего и разрыхляющего вещества.

2. Какие условия необходимо для получения таблеток прямым прессованием?

3. Классификация вспомогательных веществ и их количества по ГФ Х.

4. Какие существуют теории прессования?

5. Составьте рабочую пропись по ГФ Х для 0,9 г таблеток натрия хлорида №10 на 10000 упаковок ( $K_{расх}=1,003$ ).

6. Рассчитайте производительность РТМ-41 за 1 час с одним матричным отверстием и числом оборотов 42 в 1 мин.

7. Сколько времени требуется для таблетирования 50 кг массы по 0,5 г на машине ударного типа с двумя матричными отверстиями?

8. Сколько времени требуется для таблетирования 20 кг массы по 0,3 г на РТМ-41 с одним матричным отверстием и числом оборотов 42 в 1 мин?
9. Перечислите наиболее распространенные кристаллические формы порошков и их значение в технологии таблеток.
10. Рассчитайте необходимое количество вспомогательных веществ для получения 1000 штук таблеток амидопирина 0,5 г.
11. Перечислите методы и условия получения таблеток прямого прессования.
12. Дайте определения наполнителям. Классификация и характеристика.
13. Дайте определения связывающим веществам. Классификация и характеристика.
14. Дайте определения разрыхляющим веществам. Классификация и характеристика.
15. В чем заключается действия разрыхляющих веществ?
16. Дайте определения скользящим веществам (антифрикционным веществам). Классификация и характеристика.

#### 1-лабораторная работа

### **ТАБЛЕТКИ НАТРИЯ ХЛОРИДА 0,9 г (Tabulettae Natrii chloridi 0,9)**

**Характеристика готового продукта.** Таблетки белого цвета, соленого вкуса. Натрия хлорида должно быть 0,86-0,94 г, считая на среднюю массу таблетки.

**Упаковка.** В банках стеклянных.

**Хранение.** В хорошо закупоренных банках в сухом месте.

**Применение.** Для приготовления изотонических и гипертонических растворов. Изотонический раствор применяется как подкожно, внутривенно, так и в виде клизм в качестве дезинтоксикационного средства. Гипертонические растворы (3-5-10%) применяют наружно в виде компрессов и примочек при лечении гнойных ран. Растворы натрия хлорида применяют также для ванн, обтираний, полосканий.

### Задание

1. Приготовить 25 таблеток натрия хлорида прямым прессованием.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.

**Состав:** натрия хлорида – 0,9 г.

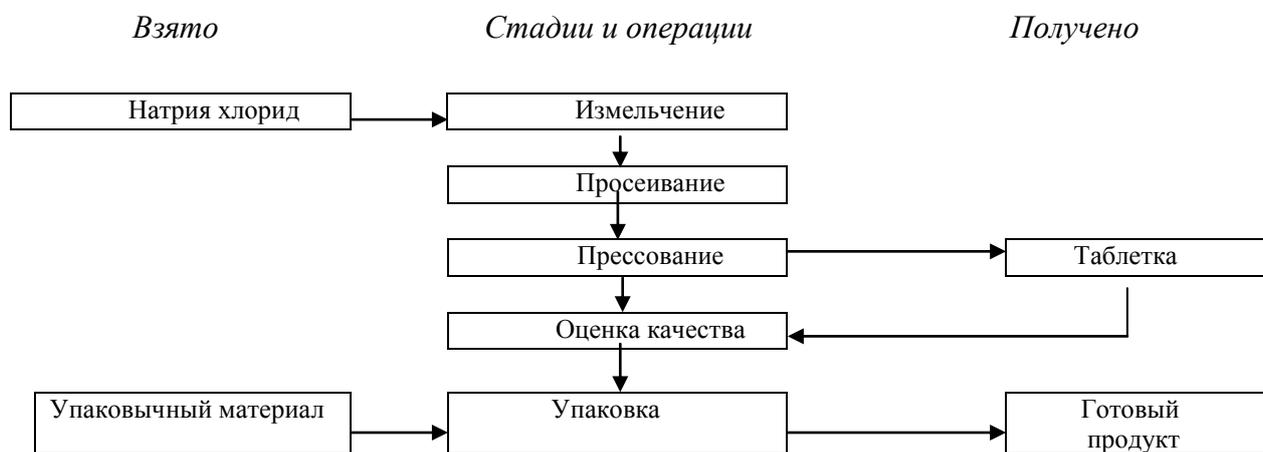
### Приборы и вспомогательные вещества

1. Таблеточная машина ударного типа.
2. Таблеточная форма (матрица) с диаметром 12 мм и пуансоны.
3. Сушильный шкаф.
4. Сито с диаметром отверстий 1000 мкм
5. Весы, разновесы, бумага, слюда, фарфоровая чашка
6. Кальций стеарат
7. Вата или марля
8. 100 мл плоскодонная колба
9. Высушенный натрия хлорид
10. Гидропресс
11. Очищенная вода
12. Посуда для упаковки готового продукта

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Предварительно высушенный и измельченный натрия хлорид просеивают через сито с диаметром отверстий 1 мм, отвешивают 25 г и прессуют на таблеточной машине ударного типа по 0,9 г с диаметром отверстий матрицы 13 мм.

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



## АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

**Подлинность.** Раствор препарата в уксуснокислой среде с раствором цинк-уранил-ацетата образует желтый кристаллический осадок (натрий).

Раствор препарата в азотнокислой среде с раствором серебра нитрата образует белый творожистый осадок растворимый в растворе аммиака (хлориды).

**Количественное определение.** Метод аргентометрии. Индикатор- раствор калия хромата. Натрия хлорида должно быть 0,86-0,94 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Испытание доброкачественности таблеток.** В полученных таблетках определяют внешний вид, среднюю массу, отклонение от средней массы, растворимость, прочность.

2-лабораторная работа

### ТАБЛЕТКИ ФЕРАМИДА 0,12 г

(Tabulettae Ferramidi 0,12)

**Характеристика готового продукта.** Таблетки бледно-желтого цвета, металлического вкуса. Растворим в воде.

**Упаковка.** По 0,1 г в однодозовых упаковках.

**Хранение.** В хорошо укупоренных упаковках в сухом месте.

**Применение.** Восстанавливает недостаток железа в организме, стимулирует эритропоэз. Постгемморогическая анемия разного происхождения.

#### *Задание*

1. Приготовить 25 таблеток феррамида прямым прессованием.

2. Начертить схему технологического процесса.

3. Провести анализ готового продукта.

**Состав:** феррамид – 0,1 г, картофельный крахмал-0,0188 г, кальция стеарат-0,00012 г. Средняя масса-0,12 г

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Смотреть лабораторную работу №1.

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Смотреть лабораторную работу №1.

2-лабораторная работа  
**ТАБЛЕТКИ СТРЕПТОЦИДА 0,3 г**  
**(Tabulettae Streptocidi 0,3)**

**Характеристика готового продукта.** Таблетки белого цвета, их диаметр 9 мм, форма цилиндрическая, плоская или с кантиком или двояковыпуклой формы, высота таблеток 2,7-3,6 мм. В одной таблетке должно быть 0,285-0,315 г стрептоцида.

**Упаковка.** В конвалютках и банках.

**Хранение.** Список Б.

**Применение.** Для лечения цереброспинального менингита, рожи, ангины, цистита, колита, для профилактики и лечения раневой инфекции. Назначают по 2 таблеток 5-6 раз в день.

***Задание***

1. Приготовить 25 таблеток стрептоцида
2. Начертить схему технологического процесса
3. Провести анализ готового продукта

**Состав:** стрептоцида- 0,3 г, вспомогательных веществ - достаточное количество.

Согласно производственного регламента Ташкентского химико-фармацевтического завода, доброкачественные таблетки стрептоцида, отвечающие требованиям ГФ Х, получают с применением 10% вспомогательных веществ. В качестве скользящего вещества применяют 1% кальция стеарата (0,0033 г), связывающего и разрыхляющего – 9% картофельного крахмала (0,0267 г). Исходя из этих данных, составляют пропись на одну таблетку:

Стрептоцида - 0,3 г

Крахмала – 0,0267 г

Кальция стеарата – 0,0033 г

***Средняя масса        0,33г.***

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Предварительно измельченное, просеянное через сито с диаметром отверстий 0,16 мм рассчитанное количество стрептоцида смешивают с 7% раствора крахмального клейстера (на 100 г сухого порошка расходуется 13-16 г крахмального клейстера) в фарфоровой чашке или двухлопастном сигмаобразном смесителе лабораторного типа до получения однородной влажной массы. Ее раскладывают тонким слоем на лист пергаментной бумаги и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-50<sup>0</sup>С до оптимальной остаточной влажности (1,5%). Высушенную массу пропускают через гранулятор – сито с диаметром отверстий 1-2 мм. Массу взвешивают, опудривают в фарфоровой чашке с предварительно просеянным через сито с диаметром отверстий 0,1 мм кальция стеаратом и оставшимся количеством крахмала (из общего рассчитанного количества вычитают количество использованного в качестве связывающего вещества). Опудренные гранулы прессуют на таблеточной машине ударного типа по 0,33 г с диаметром отверстий матрицы 9 мм. Причем вначале вручную, а после получения удовлетворительных результатов – автоматически.

## АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

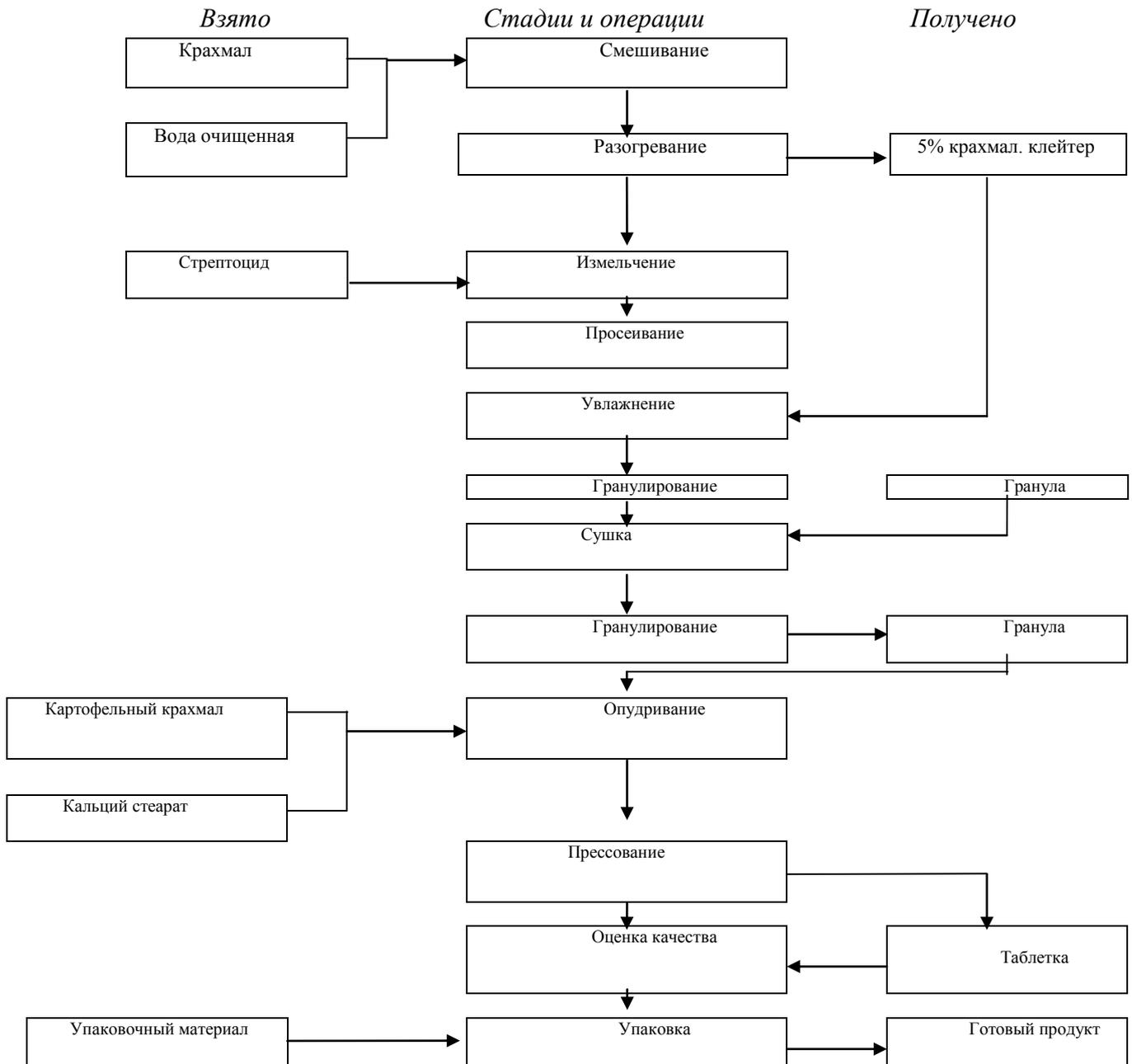
**Подлинность.** Препарат обрабатывают ацетоном и извлечение упаривают досуха. Остаток растворяют в воде, подкисленной хлористоводородной кислотой, прибавляют натрия титрит и щелочной раствор β –нафтола, появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок (стрептоцид).

При нагревании препарата в сухой пробирке на пламени горелки образуется сплав фиолетово-синего цвета, ощущается запах аммиака и анилина (отличи от других сульфаниламидных препаратов).

**Количественное определение.** Нитритометрическим методом. В одной таблетке должно быть 0,285-0,3 г стрептоцида, считая на среднюю массу.

**Испытание доброкачественности таблеток.** В полученных таблетках определяют внешний вид, типоразмеры, среднюю массу, отклонения от средней массы, распадаемость и прочность.

## СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



## **ТЕМА: ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТКИ ОБОЛОЧКАМИ. ТРИТУРАЦИОННЫЕ ТАБЛЕТКИ**

**Цель.** Ознакомиться методами покрытия таблеток оболочкой, вспомогательными веществами при покрытии а также, оценкой качества таблеток покрытых оболочкой.

**Значение темы.** Защита таблеток от экстремальных факторов внешней среды, маскировка неприятного вкуса и запаха, содержащихся в таблетках лекарственных веществ, защита слизистой оболочки пищевода и желудка, пролонгирование терапевтического действия лекарственных веществ, преодоление несовместимости различных веществ, находящихся в одной таблетке, путем введения их в состав оболочки и ядра имеет большое практическое и экономическое значение.

### **Ситуационные задачи.**

1. При плёнкообразование были использованы такие вспомогательные вещества: вода очищенная, крахмал, пшеничная мука и МКЦ.
2. После дражирования на лице таблеток появились трещины.
3. 0,1, 0,2 и 0,3 г таблетки после пленкообразования их средняя масса составило 0,2, 0,22 и 0,309 г.

### **Теоритические вопросы.**

1. В каких случаях таблетки покрываются оболочкой?
2. Технологический рисунок покрытия таблеток методом прессования. В каком аппарате осуществляется метод прессования?
3. Технология приготовления покрытия таблеток методом дражирования.
4. Технология приготовления покрытия таблеток методом пленкообразования.
5. Какие вспомогательные вещества применяются для покрытия таблеток?
6. Каким образом контролируется масса оболочки таблеток методом “Псевдооживления”?

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. Покрытия, наносимые на таблетки, можно разделить на **3 группы**: дражированные, пленочные и прессованные.

Масса таблетки, покрытой методом дражирования, не должна превышать удвоенной массы взятой таблетки. При покрытии пленкообразованием масса оболочки не должна превышать 3% от массы таблетки, а при покрытии методом прессования оболочка составляет 50-100% от массы таблетки.

### **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. Пленочные покрытия в зависимости от растворимости делят на следующие группы: водорастворимые, растворимые в желудочном соке, растворимые в кишечнике и нерастворимые покрытия.

**Водорастворимые покрытия** защищают от механических повреждений, но не предохраняют от воздействия влаги воздуха. Водорастворимые оболочки образуют ПВП, МЦ, оксипропиленметилцеллюлоза, На КМЦ и др. наносимые в виде водноэтанольных или водных растворов.

**Покрытия, растворимые в желудочном соке.** Это пленки, которые защищают таблетки от действия влаги, но не препятствуют быстрому разрушению их в желудке (в течение 10-30мин). Относятся полимеры, имеющие в молекуле заместители основного характера, главным образом аминокруппы, например диэтиламинометилцеллюлоза, бензиламиноцеллюлоза, парааминобензоаты сахаров и ацетилцеллюлоза и др. Для покрытия используют растворы указанных веществ в органических растворителях: этаноле, изопропаноле, ацетоне.

**Покрытия, растворимые в кишечнике.** Они локализируют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя его действие. Для получения покрытий используют

ацетилфталилЦ, метафталилЦ, поливинилацетатфталат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, шеллака (природные ВМС) Для получения пленки используют указанные вещества в виде растворов в этаноле, изопропанол, этилацетате, толуоле и др. растворителях, ХФИ (г. Санкт -Петербург) разработал технологию покрытия таблеток водно-аммиачным раствором шеллака и ацетилфталилЦ. Для улучшения механических свойств пленок к ним добавляют пластификатор.

**Нерастворимые покрытия** – пленки с микропористой структурой. Представляют собой растворы этилЦ и ацетилЦ в этаноле, изопропанол, ацетоне, толуоле, хлороформе, этилацетате и др. С добавлением пластификаторов. Механизм высвобождения лекарственного вещества: пищеварительные соки быстро проникают через поры нерастворимой оболочки и растворяют лекарственное вещество либо вызывают его набухание. В первом случае лекарственное вещество диффундирует через пленку в обратном направлении, во втором – происходит разрыв оболочки, после чего лекарственное вещество высвобождается обычным способом.

**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. На первом роторе прессуются таблетки, которые передающим устройством направляются на второй ротор, в матрицу которого подается покрывающий раствор и таблетка прессуется окончательно. Основными причинами, сдерживающими широкое применение этого метода, являются более низкие характеристики покрытий по сравнению с пленками и менее привлекательный товарный вид.

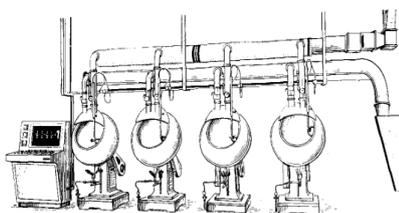


Рис. 24. Дражировочный котел

## 1-лабораторная работа

# ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКОЙ МЕТОДОМ ПРЕССОВАНИЯ

### Задание

1. Приготовить 100 г гранулята для покрытия таблеток.
2. Произвести покрытие оболочкой 10 модельных таблеток методом прессования.
3. Начертить схему технологического процесса.
4. Произвести определение доброкачественности таблеток.
5. Для покрытия таблеток методом прессования рекомендуется следующий доступный состав оболочки: глюкозы, сахара, крахмала по 33 г, кальция стеарата 1г, пищевой краски (амаранта)- достаточное количество.

Таблица 1

### Характеристика исходного сырья

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 331	Глюкоза	100,0	По ГФ
ФС 42-77-72	Сахар	99,8	-«-
ГОСТ 76-99-98	Крахмал	90,0	Экстра Медицинский
ТУ 609-65-59-70	Кальция стеарат	99,0	

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Глюкозу, сахар, крахмал и кальция стеарат предварительно по отдельности измельчают, просеивают через сито с диаметром отверстий 0,1 мм и смешивают в фарфоровой чашке. Полученную смесь порошков увлажняют 10% крахмальным клейстером, содержащим 0,1% раствора красителя амарант. Обычно на 100 г порошка расходуется 10-13 г крахмального клейстера. Массу тщательно перемешивают до однородной окраски, раскладывают тонким слоем на листе пергаментной бумаги и сушат при температуре 50-60<sup>0</sup>С до оптимальной остаточной влажности. Высушенную массу гранулируют через сито с диаметром отверстий 1 мм, полученный гранулят используют для покрытия таблеток методом прессования.

Покрытие модельных таблеток методом прессования производят на ручном гидрокпрессе при силе прессования 1600-2000 кг/см<sup>2</sup>. Показания манометра рассчитывают по формуле:



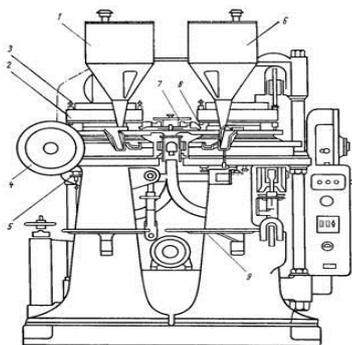


Рис.25. Таблеточная машина «Драйкота»

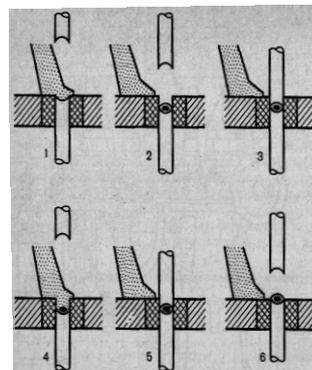


Рис.26. Метод прессования

2-лабораторная работа

## ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКОЙ МЕТОДОМ ПЛЕНКООБРАЗОВАНИЯ

### *Задание*

1. Приготовить 100 мл раствора для покрытия таблеток.
2. Произвести покрытие методом плёнкообразования в дражировочном котле.
3. Начертить схему технологического процесса.
4. Произвести определение доброкачественности полученных таблеток.

Для покрытия кишечнорастворимы таблеток методом плёнкообразования применяют 5% раствор ацетилфталилцеллюлозы в органическом растворителе с добавлением пластификаторов следующего состава:

Ацетилфталилцеллюлоза	-5,0 г
Вазелиновое масло	-1,0 г
Амарант(краситель)	-0,2 г

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

5,0 г ацетилфталилцеллюлозы растворяют в небольшом количестве смеси спирта с хлороформом (1:4), подкрашенной амарантом, затем прибавляют 1,0 г вазелинового масла и объем жидкости доводят до 100 мл смесью растворителей. Полученную жидкость используют для покрытия таблеток методом плёнкообразования.

Покрyтия производят в дражировочном котле фитмы «ЭРВЕКА». Для этого 1000 штук двояковыпуклых модельных таблеток отсеивают от пыли, взвешивают, помещают в дражировочный котел. При постоянном вращении котла таблетки отпрыскивают при помощи пульверизатора раствором плёнообразователя. После равномерного смачивания таблеток прекращают опрыскивание и вращают котел до полного улетучивания растворителя. Эту операцию повторяют до тех пор, пока масса пленки не будет составлять 3% от массы таблеток.

Массу оболочки рассчитывают по следующей формуле:

$$m_{\text{плён.}} = \frac{m_1 - m_2}{n}, \quad \text{где,}$$

$n$

$m_{\text{плён.}}$  - масса пленки, г,

$m_1$  - масса таблеток после покрытия, г,

$m_2$  - масса таблеток до покрытия, г,

$n$  - количество таблеток.

Толщину пленки рассчитывают по следующей формуле:

$$L = \frac{m_{\text{плён.}}}{\rho \cdot S}$$

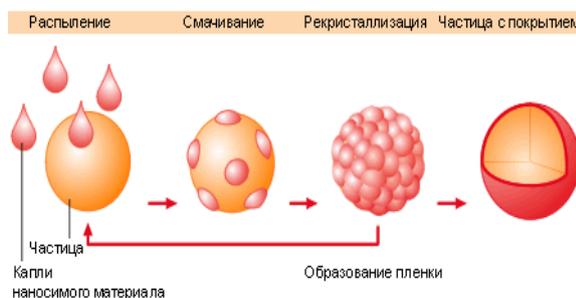
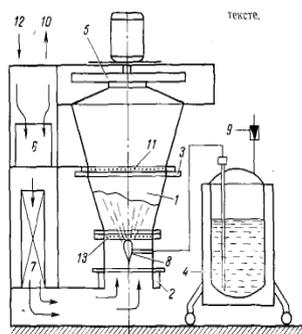
где,  $L$  - толщина пленки, мм;

$m_{\text{плён.}}$  - масса пленки, г;

$\rho$  – плотность пленки, г/см<sup>3</sup>;

$S$  - поверхность таблеток, см<sup>2</sup>.

**Испытание доброкачественности таблеток.** В полученных покрытых таблетках определяют внешний вид, среднюю массу и распадаемость (см. работу Таблетки)



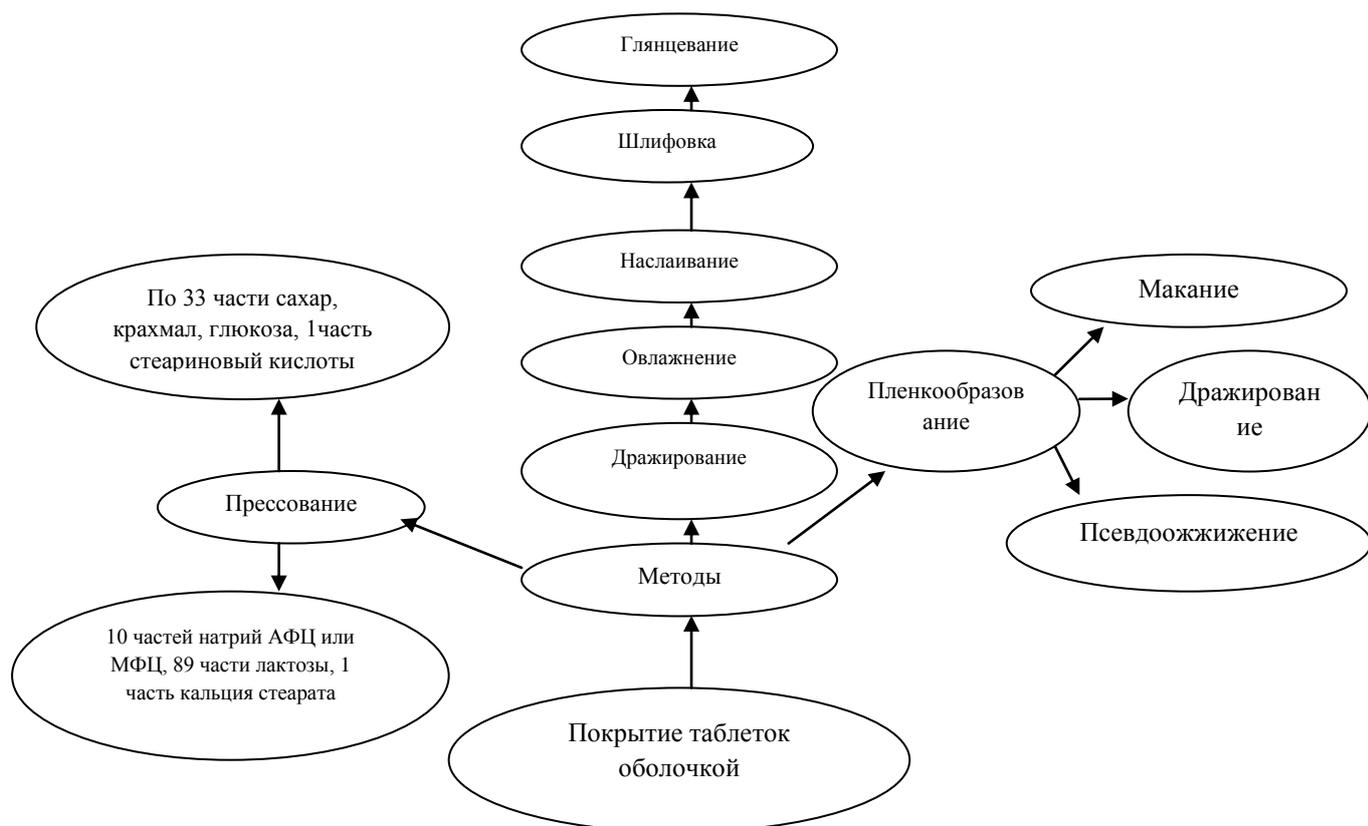
**Рис.27.** Покрyтие таблеток методом плёнообразования

## ТРИТУРАЦИОННЫЕ ТАБЛЕТКИ (TABULETTAE TRITURATIONES)

**Цель.** Освоить свойственные стороны технологию приготовления и оценку качества микротаблеток.

**Значение темы.** Тритурационные таблетки изготавливают в тех случаях, если использование давления по каким-либо причинам нежелательно, либо дозировка лекарственного вещества мала, а добавление большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. Эти таблетки целесообразно изготавливать в тех случаях, когда необходимы таблетки быстро и легко растворяющиеся в воде, так как для них не нужны антифрикционные вещества, которые являются нерастворимыми в воде соединениями. Поэтому производство таких таблеток имеет не только технологическое но и экономическое значение.

**Для проведения лабораторных занятий используется педагогическая технология «Кластер»**



### Ситуационные задачи.

1. Микротаблетки были прессованы в РТМ-12 таблеточной машине формах диаметром 8 мм.

2. Для приготовления одной микропланкеты масса лекарственного вещества составляет 0,1 г.

3. При приготовлении микропланкетов не добавляются вспомогательные вещества.

4. При приготовлении масса прилипала к форме и края планкеты не были ровными.

### **Теоритические вопросы.**

1. В каких случаях приходится изготавливать микропланкеты?

2. По каким критериям оцениваются качества тритурационных планкетов?

3. Приведите примеры к тритурационным планкеткам.

4. Состав микропланкеты цинка сульфата.

5. Выберите состав для приготовления микропланкеты с участием рибофлавина и аскорбиновой кислоты (для 100 000 штук микропланкетов).

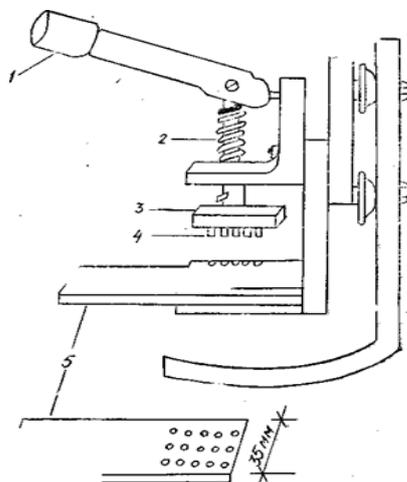
Тритурационными называются планкеты, формируемые из увлажненной массы путем ее втирания в специальную форму с последующей сушкой. В отличие от прессованных, тритурационные планкеты не подвергаются действию давления: сцепление частиц этих планкетов осуществляется только в результате аутогезии при высушивании, поэтому тритурационные планкеты обладают меньшей прочностью, чем прессованные. Тритурационные планкеты изготавливают в тех случаях, когда использование давления нежелательно или невозможно. Это может иметь место тогда, когда дозировка лекарственного вещества мала, а добавление большого количества большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. Изготовить такие планкеты из-за малого размера ( $d = 1-2$  мм) на планкеточной машине технически сложно. Тритурационные планкеты изготавливают и тогда, когда действие добавления может вызвать изменение лекарственного вещества. Например, при получении планкетов нитроглицерина при использовании добавления может произойти взрыв. И еще тритурационные планкеты целесообразно готовить в тех случаях, когда необходимы планкеты, быстро и легко растворяющиеся в воде. Для их изготовления не нужны скользящие вещества, которые являются нерастворимыми соединениями. Тритурационные планкеты являются пористыми и

непрочными и поэтому они быстро растворяются при контакте с жидкостью, что удобно при производстве таблеток для инъекций и глазных капель.

В качестве вспомогательных веществ для тритурационных таблеток используют лактозу, сахарозу, глюкозу, каолин,  $\text{CaCO}_3$ . При их получении порошкообразную смесь увлажняют 50-70% спиртом до получения пластичной массы, которую затем при помощи шпателя втирают в пластину – матрицу, помещенную на стекло. Затем с помощью поршней пуансонов влажные таблетки выталкиваются из матриц и сушатся на воздухе или в сушильном шкафу при температуре 30-40°C. По другому способу сушка таблеток осуществляется, непосредственно в пластинах и с помощью пуансонов выталкиваются уже высохшие таблетки. Масса их до 0,05 г.

Тритурационные таблетки стандартизируют по содержанию действующих веществ и физико-механическим показателям. Для тритурационных таблеток допускается отклонение от средней массы  $\pm 20\%$ .

К тритурационным таблеткам относятся таблетки нитроглицерина, цинка сульфата, цинка сульфата с кислотой борной, рибофлавина с кислотой аскорбиновой и др.



**Рис.27.** Компостер для получения микроtableт

### 3-лабораторная работа

## ТАБЛЕТКИ ЦИНКА СУЛЬФАТА 0,0003 г (TABULETTAE ZINCI SULFATIS 0,0003)

**Характеристика готового продукта.** Таблетки белого цвета, без запаха, массой 0,03 г, диаметром 3 мм.

Содержание цинка сульфата в одной таблетке должно быть 0,00028-0,00032 г.

**Упаковка.** По 20 штук в трубочках стеклянных, залитых сверху парафином.

**Хранение.** Список Б.

**Применение.** В глазной практике вместо раствора цинка сульфата в качестве антисептического и вяжущего средства. Закладывают под глазное веко.

### *Задание*

1. Приготовить 100 таблеток цинка сульфата с учетом 20% потери.
2. Начертить схему технологического процесса.
3. Провести анализ готового продукта.

**Состав одной таблетки:** цинка сульфата 0,0003 г, сахара молочного и спирта 50%- достаточное количество.

Согласно производственному регламенту, средняя масса одной таблетки должна быть 0,03 г, следовательно, на долю молочного сахара приходится 0,0297.

В качестве связывающего вещества применяют 50% спирт, причем на каждые 0,16 г сухого вещества берут 0,02 мл 50% спирта.

Учитывая потери указанных ингредиентов, рекомендуется взять на 20% больше, чем требуется по расчету. Исходя из этого, составляют пропись на одну таблетку:

Цинка сульфата	- 0,00036 г
Сахара молочного	-0,03664 г
<u>Спирта 50%</u>	<u>достаточное количество</u>
Средняя масса	-0,03 г

### Характеристика исходного сырья

Номер фармакопейной статьи и ГОСТа	Техническое или торговое название сырья	Содержание, %	Сортность
ГФ X, ст. 753	Цинка сульфат	99,5-101,5	По ГФ
ГФ X, ст. 589	Сахар молочный	99,3	-«-
ГОСТ 5962-67	Спирт этиловый	Не менее 96,2	По ГОСТу

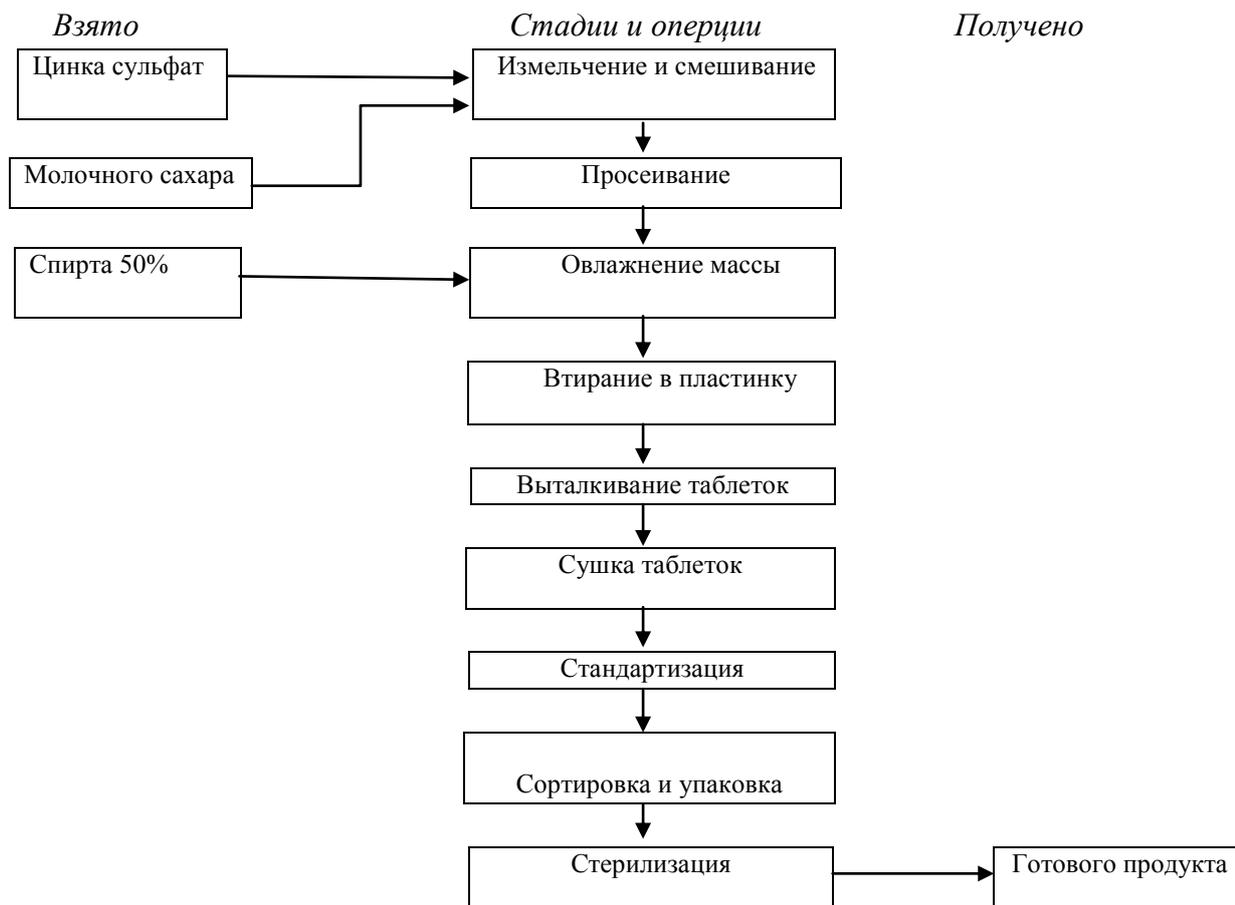
### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Для приготовления микротаблеток мы рекомендуем портативную машинку, выполненную на основе выпускаемого промышленностью компостера (рис.).

Работа заключается в следующем: в стерильной фарфоровой чашке тщательно растирают 0,11 г молочного сахара и смесь просеивают через сито с диаметром отверстий 0,16 мм. Смесь увлажняют 1,35 мл 50% спирта и влажную массу с помощью плексигласового или пластмассового шпателя втирают в отверстия (матрицу) пластинки. При этом пластинку ставят на плоскую поверхность или на такую пластинку без отверстий. Пластинку-матрицу вставляют в паз компостера и ручкой опускают верхний пуансон для прессования-выталкивания массы из матриц. При этом таблетки поступают в приемник, их собирают, сушат на листе пергаментной бумаги при температуре 55-60<sup>0</sup>С. Полученные таблетки сортируют и после стандартизации укладывают в стеклянные трубочки и стерилизуют при 100<sup>0</sup> С в течение 1,5 ч.

**П р и м е ч а н и е.** Поскольку таблетки цинка сульфата применяют вместо глазных капель, то при приготовлении соблюдают все виды асептики и личной гигиены: обрабатывают ступки, пестики, машинки, и шпателя 96% спиртом.

## СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



## АНАЛИЗ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

**Подлинность.** Цинк определяют раствором натрия сульфида по выпадению белого осадка. Сульфаты с реактивом бария хлорида в азотнокислой среде образуют осадок или муть. Сахар молочный образует буровато-красный осадок при нагревании с фелинговой жидкостью.

**Количественное определение.** Цинка сульфат определяют трилонометрическим способом в щелочной среде. Должно быть 0,00028-0,00032 г цинка сульфата в одной таблетке.

**Испытание доброкачественности таблеток.** В полученных таблетках определяют внешний вид, типоразмеры, среднюю массу и растворимость.

**Растворимость.** На подогретое часовое стекло наливают 0,05 мл изотонического раствора натрия хлорида, подогретого до 40<sup>o</sup>C, и помещают одну таблетку.

При легком помешивании стеклянной палочкой таблетка должна раствориться в течение 2-3 мин.

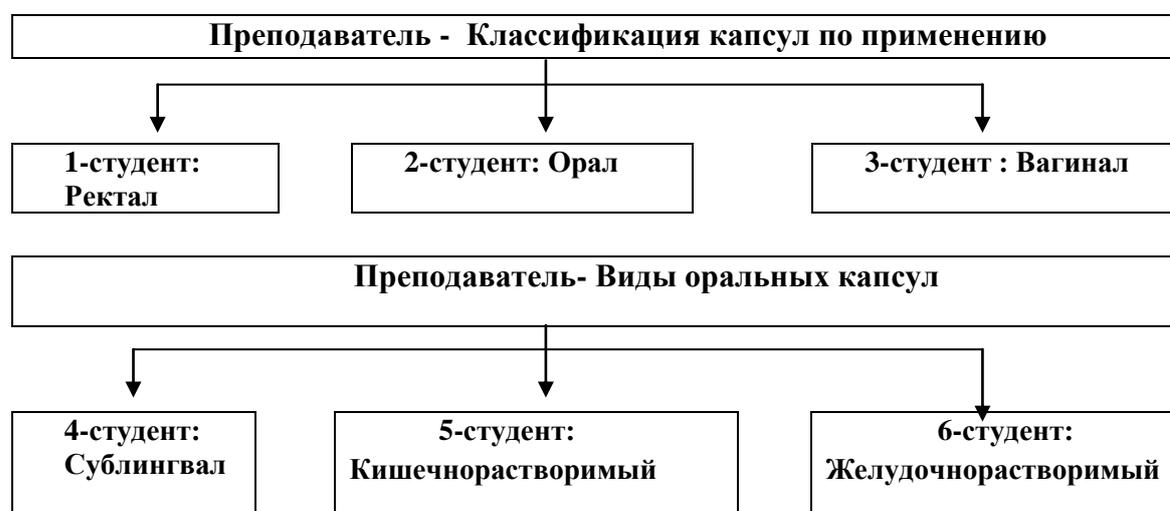
## ТЕМА: КАПСУЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДСТВО.ТЕХНОЛОГИЯ

### ПРИГОТОВЛЕНИЯ КАПСУЛЫ «ФЕРАСК»

**Цель.** Изучение технологии приготовления твердых и мягких капсул и их смесь с лекарственными или вспомогательными веществами, методы заполнения капсул с помощью жидких, густых растворов или порошков.

**Значение темы.** За счет ряд преимуществ капсулы как лекарственное средство (полная автоматизация производство, высокая биодоступность за счет сохранения физико-химических и фармакологических свойств лекарственных веществ) отличается от других лекарственных средств (таблетки, мази, сиропы, инъекционные растворы и.т.д.). Если посмотреть на производство капсульных лекарственных средств то на сегодняшний день они занимают третье место после таблеток и инъекционных растворов. Имеются такие прогнозы что производство капсул в будущем займет первое место.

Для проведения лабораторных занятий используется педагогическая технология «Блиц»



#### Ситуационные задачи.

1. При встряхивании твердой желатиновой капсулы заполненной лекарственным веществом слышан звук.
2. При осмотре твердых желатиновых капсул невооруженным взглядом было обнаружены трещины.
3. Было обнаружено мягкие желатиновые капсулы по размеру отличаются друг от

друга.

4. Объясните почему из нижеперечисленных желатиновых капсул состав и размер соответствует или не соответствует требованиям.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средний объем капсулы, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,3

Компоненты	Мягкий	Полумягкий	Полутвердый
Желатина	41,1	43,5	47,6
Глицерин	30,1	24,6	17,5
Вода	28,8	31,9	34,9



Рис. 28. Содержимое капсулы

### Теоретические вопросы.

1. Капсулы. Определение, характеристика и классификация.
2. Преимущества и недостатки капсул.
3. Состав твердых желатиновых капсул
4. Номера твердых желатиновых капсул
5. Технология приготовления твердых желатиновых капсул
6. Из каких стадий состоит получения твердых желатиновых капсул
7. Состав мягких желатиновых капсул
8. Технология приготовления мягких желатиновых капсул
9. Методы наполнения капсул
10. Жемчужины, медулы и спансулы, микрокапсулы.
11. Микродраже и тубатины.
12. Какие лекарственные формы можно получать из микрокапсул?

## ТЕСТЫ

### **1. Перечислите твердые лекарственные средства.**

- a) Драже, суппозитории, порошки;
- b) Таблетка, порошки, мази;
- c) Капсула, гранула, таблетка, драже;
- d) Порошки, капсула, настойка.



### **2. Какие имеются виды применения капсул**

- a) Орально, инъекционный, вагинально;
- b) Ректально, вагинально, сублингвально;
- c) Вагинально, ректально, орально;
- d) Подкожно, орально, наружно;

### **3. По составу на какие виды делятся капсулы?**

- a) 2
- b) 6
- c) 9
- d) 5

### **4. Из каких ингредиентов состоит желатиновые капсулы?**

- a) Желатина, глицерин, вода;
- b) Желатина, крахмал, глицерин;
- c) Глицерин, вода, оксид магния;
- d) Тальк, желатина, вода.

### **5. Методы получения капсул?**

- a) Макание в раствор, прессование, дражирование;
- b) Капельный, влажное гранулирование;
- c) Макание в раствор, прессование;
- d) Макание в раствор, прессование, капельный.

### **6. К каким видам относятся жемчужины и тубатины?**

- a) Твердый;
- b) Мягкий;

- c) Жидкий;
- d) Сухой;

**7. Покажите недостатки капсул.**

- a) Точное дозирование;
- b) Маскировка неприятного запаха и вкуса;
- c) Растворение в определенном месте организма;
- d) Среда для размножения микроорганизмов.

**8. В какие емкости упаковывают желатиновые капсулы?**

- a) Пластмассовые банки ;
- b) Стеклянные емкости;
- c) В блистер упаковки
- d) В картонные коробки.

**9. В течение сколько времени капсулы должны распадаться?**

- a) 15 мин;
- b) 25 мин;
- c) 30 мин;
- d) 20 мин.

**10. Какие ученые внесли огромный вклад в развитие капсул?**

- a) Мот и Дюблан;
- b) Реттингер.
- c) Борзунов Е.Е.
- d) Гандель.

**Капсулы** – это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного вещества, заключенного в оболочку.

**Основными достоинствами данной лекарственной формы являются:**

1. Защита лекарственного вещества от влияния света, влаги, кислорода воздуха.
2. Точность дозирования лекарственных веществ.
3. Маскировка неприятного вкуса, запаха лекарственных средств.
4. Удобство приема красящих веществ.

5. Защита слизистой оболочки желудка от раздражающего действия некоторых препаратов.
6. Замедление высвобождения лекарственных веществ, в связи с этим обеспечение пролонгированности их терапевтического эффекта и снижение токсичности.
7. Высокая биологическая доступность ввиду отсутствия балластных вспомогательных веществ.
8. Возможность локализации высвобождения лекарственных веществ в кишечнике.
9. Практически полная механизация и автоматизация производства.

**Недостатком капсул** является гигроскопичность желатиновой оболочки капсул и невозможность их заполнения веществами растворяющими оболочку.

**Различают два типа желатиновых капсул:**

1. Твердые, состоящие из корпуса и крышечки, свободно входящих одна в другую.
2. Мягкие с цельной оболочкой.

**Твердые капсулы** предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных и гранулированных веществ. Они выпускаются восьми размеров в зависимости от их вместимости.

**Мягкие желатиновые капсулы** обычно имеют сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, вместимостью до 1,5 мл. В них капсулируют жидкие и пастообразные лекарственные вещества. Капсулы вместимостью 0,1-0,2 мл, наполненные маслянистыми жидкостями, называют иногда жемчужины или перлы. Капсулы с удлиненной шейкой – тубатины, из которых легко выдавить содержимое, отрезав кончик шейки.

## **2. Технологическая схема производства.**

Получение капсул состоит из нескольких стадий:

1. Приготовление желатиновой массы.
2. Формирование капсул.

3. Наполнение.
4. Покрытие оболочками.
5. Оценка качества.

Стадии формирования и наполнения капсул могут быть совмещены, а стадия покрытия оболочками может отсутствовать.

**Приготовление желатиновой массы.** Для производства желатиновой массы используются желатин, вода и пластификатор, от соотношения которых зависит тип получаемых капсул. Для обеспечения эластичности капсул в желатиновую массу добавляют пластификаторы (глицерин, сорбит, полиэтиленсорбит с оксиэтиленом, гексантропол). Количество пластификатора (чаще всего глицерина) определяется свойствами оболочки и составляет для твердых капсул до 0,3 %, для мягких до 20-25 %.

**В состав желатиновой массы могут входить:**

- Для обеспечения антимикробной устойчивости - консерванты (калия метабисульфит, кислота бензойная, натрия бензоат, кислота салициловая, нипагин, нипазол).
- Для окрашивания – красители (диоксид титана, кислотный красный 2С, тропеолин 00 и др.).
- Для придания вкуса – сахар.
- Для получения кислотоустойчивых капсул – пленкообразователи (этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы).

Качество капсул определяется технологией получения желатиновой массы и методом изготовления оболочек.

Желатиновую массу готовят в реакторе с паровой рубашкой и якорной мешалкой. **В зависимости от вида капсул (метода изготовления) получение желатиновой массы может проходить двумя способами:**

1. С набуханием желатина, используют при его больших концентрациях.

Чаще всего капсулы получают методом прессования.

2. Без набухания желатина.

**Формирование капсул осуществляют тремя методами:**

1. метод «погружения»;
2. капельный метод ;
3. метод прессования;

**Методом погружения** получают как мягкие, так и твердые капсулы на капсульных машинах. Метод основан на использовании металлических форм (оливы, стержни), смазанных растительными или минеральными маслами.

При изготовлении твердых капсул металлические стержни цилиндрической формы двух размеров, закрепленные на раме, погружаются в желатиновую массу, вращаясь, поднимаются и высушиваются сначала при температуре 26-27<sup>0</sup>С, влажности 45-50%, затем при температуре 18<sup>0</sup>С, влажности 70-75%. Данный температурный режим обеспечивает необходимые физико-химические свойства. Сильно высушенные капсулы – твердые и хрупкие, избыток влаги в оболочке приводит к бактериальному разложению желатина.

Готовые половинки капсулы подрезают у основания и подаются на комплектование и наполнение.

Мягкие капсулы получают по аналогичной технологии, но формирование оболочки проводят при охлаждении и последующем высушивании. Пустые мягкие капсулы укладывают на специальные штативы отверстиями вверх и наполняют жидкими лекарственными веществами с помощью дозаторов поршневого типа, далее отверстие запаивают каплей желатиновой массы или нагреванием.

**Капельный метод** позволяет получать шарообразные капсулы без шва на автомате голландской фирмы «Globex Mark» с одновременным заполнением жидким лекарственным веществом или лекарственной формой (раствор, суспензия, эмульсия).

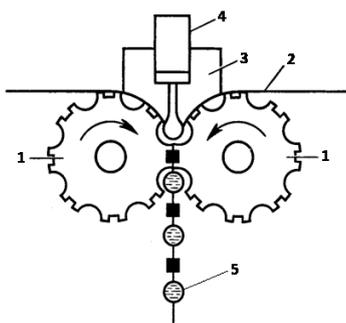
Метод обеспечивает высокую точность дозирования, гигиеничность производства, экономный расход желатиновой массы. Относительным недостатком является необходимость использования растворов лекарственных веществ близких по плотности и вязкости к маслу (например, масляные растворы витаминов А, Д, Е, К, нитроглицерин, валидол, рыбий жир).

**Метод прессования** (штампования) используют для получения мягких капсул с поперечным швом на машинах, представляющих собой **горизонтальный капсульный пресс**.

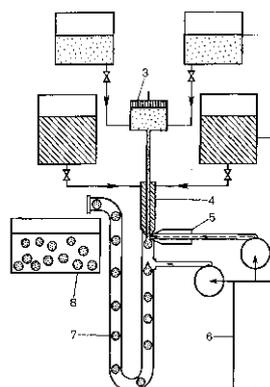
Формирование капсул осуществляется из желатиновой массы. Метод заключается в помещении ранее приготовленного тонкого желатинового листа на металлические плиты, имеющие углубления в виде половины капсулы (матрицы). Матрицы обогреваются горячей водой температуры  $45-55^{\circ}\text{C}$ , за счет этого желатиновая лента размягчается и выстилает ячейки. В полученное углубление подается твердое или жидкое лекарственное вещество, после чего другой нагретый желатиновый лист с помощью второй плиты закрывает капсулы, заштамповывая при этом их края.

Недостатком данных машин является их низкая производительность. Более производительным является **барабанный капсульный пресс Шерера**. Принцип работы барабанного пресса аналогичен горизонтальному.

Высокой производительностью обладает также **автомат SSC-1 фирмы «Leiner»** (Англия). Данный аппарат также относится к барабанным прессам и принцип его работы аналогичен прессу Шерера. Отличие состоит в том, что формирование желатиновой ленты входит в технологический цикл автоматической линии.



**Рис.29.** Метод прессования



**Рис.30.** Капельный метод

**Наполнение капсул.** Данная стадия необходима для мягких и твердых капсул, изготавливаемых методом погружения, т.к. капельный и штамповочный методы предусматривают наполнение на стадии формирования капсульных оболочек.

Заполнение твердых капсул осуществляется на полуавтоматах и автоматах фирм: Eli Lilli, R. Sherer (США), «Hofliger und Karg» (Германия). Наиболее усовершенствованные аппараты отличаются высокой производительностью и точностью дозирования  $\pm 2-5\%$ . После наполнения во избежание соскакивания крышечки капсулы герметически закупориваются подплавленной лентой желатина или раствором ПВС на аппаратах для заполнения или специальных установках фирмы «Diaf» (Дания).

Мягкие капсулы заполняются лекарственным веществом через шприц с помощью дозатора и запаиваются. Далее капсулы передаются на шлифовку и покрытие оболочками.

**Покрывание оболочками.** Стадия покрытия капсул оболочками используется в первую очередь для локализации высвобождения лекарственного вещества в кишечнике с целью защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего влияния некоторых лекарственных веществ.

В настоящее время покрытие твердых капсул проводят 5% раствором ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) в смеси с ацетоном и спиртом (3:1) или добавляют АФЦ в количестве 30% желатиновую массу. Для получения кишечнорастворимых капсул капельным методом наиболее пригодны растворы желатина с добавлением 15-30% АФЦ, обеспечивающие устойчивость к действию кислого раствора пепсина в течение 3 ч.

В качестве покрытий для пролонгирования действия лекарственного вещества можно использовать смесь фталата оксипропилметилцеллюлозы и дибутилфталата.

Пленочные покрытия применяются также с косметической целью для придания блеска, уменьшения прозрачности, для получения влагоустойчивых капсул, повышения герметичности. Для этого применяют кислоту стеариновую, поливинилацетат, ацетилированные моноглицериды и др.

На всех стадиях технологического процесса выявляют капсулы с дефектами и их регенерируют. Так, мягкие капсулы с жидким лекарственным веществом разрезают и помещают в центрифугу. Отделенное лекарственное

вещество фильтруют и анализируют. Оболочки капсул промывают и используют для получения желатиновой массы.

### **Оценка качества капсул**

Стандартизацию капсул проводят согласно ГФ XI издания, вып.2 по следующим показателям: средняя масса, однородность дозирования, распадаемость и растворение.

Для определения **средней массы** взвешивают 20 нескрытых капсул, определяют среднюю массу одной капсулы. Затем взвешивают каждую капсулу по отдельности и считают отклонение от средней массы, которое не должно превышать  $\pm 10\%$ .

После этого капсулы вскрывают, удаляют содержимое. Мягкие капсулы после освобождения от лекарственного вещества промывают летучим растворителем и просушивают. Затем каждую оболочку взвешивают и определяют среднюю массу содержимого капсулы. Отклонение в массе не должно превышать  $\pm 10\%$ .

Испытание на **однородность дозирования** проводят для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества, согласно статье «Таблетки» или указаниям частных статей.

Определение **распадаемости** проводят согласно приложению 3 к статье «Таблетки» на приборе «качающаяся» корзинка. Если в частных статьях нет других указаний, то время распадаемости не должно превышать 20 минут.

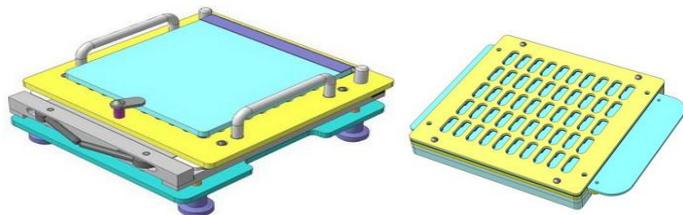
**Растворение** капсул определяют согласно статье «Таблетки» или указаниям частных статей на приборе «вращающаяся» корзинка.

**Количественное определение** и другие показатели определяют согласно указаниям частных статей.

### **4. Упаковка и хранение капсул**

Для **упаковки** капсул используют стеклянные или пластмассовые флаконы, банки. Может использоваться также контурная ячейковая упаковка с ячейками из ПВХ, термосклеенная с алюминиевой фольгой.

Капсулы должны **храниться** в условиях, обеспечивающих их стабильность в течение установленного срока годности, при необходимости – в прохладном месте.



**Рис. 31.** Ручной полуавтоматический капсулятор для заполнения твёрдых желатиновых капсул (модель с загрузкой на 100 капсул) Производительность базового комплекта - до 2000 капсул в час.

1-лабораторная работа

**Капсулы «Фераск»**

**Capsulae «Ferascum»**

**FSP 42 Uz-1906607-1080-2007**

*Задание*

1. Приготовьте массу для 30 капсул «Фераск» и заполните в твердые капсулы номером «0».
2. Определите качества капсул.
3. Начертите схему приготовления капсул.

**Состав:** для одной капсулы

Ферамид - 400,0 мг

(ФС 42 Уз-0028-2007)

Аскорбиновая кислота - 30,0 мг

(Х ГФ, 4 статья; Брит. Ф., Евр.Ф., Ф.США.)

Масса внутри капсулы - 430,0 мг

**Приборы и вспомогательные материалы**

1. Субстанции ферамида и аскорбиновой кислоты
2. Пергаментная бумага
3. Весы и разновесы
4. Капсулы номера «0»
5. Кофемолка или аппарат «Исламгулова»

6. Сито с диаметром отверстий 0,150 мм

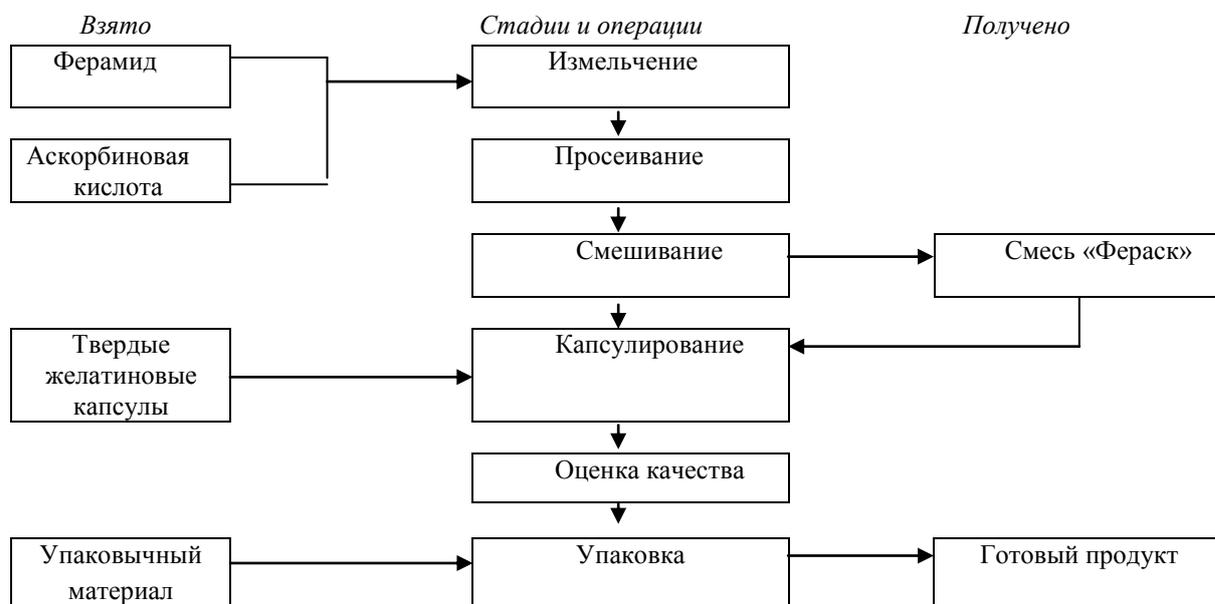
7. Ступка и пестик

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Берут субстанции феррамида и аскорбиновой кислоты в нужном количестве и измельчают в аппарате «Исламгулова» в течение 12 мин. Примерно через 40 секунд открывается крышка аппарата, измельченный порошок просеивают через сито с диаметром отверстий 0,150 мм и взвешивают.

Из готовой массы взвешивают по 0,43 г и заполняют капсулы номером «0». Готовые капсулы оценивают по качеству и упаковывают.

### СХЕМА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея X изд. Москва. «Медицина» 1968. 1030 с.
2. Государственная фармакопея XI изд. Москва. «Медицина» 1989. Выпуск 1 и 2.
3. Джалилов Х.К., Хайдаров В.Р. Дори воситаларини ишлаб чиқариш. Методическое пособие по производству лекарственных средств. Ташкент. «Ибн Сино» 2014. 168 с.
4. Махкамов С.М., Усуббаев М.У., Нуритдинова А.И., Махмуджанова К.С., Датхаев У.М., Байзолданов Т. Руководство к лабораторным занятиям по технологии лекарственных форм. (2-издание) Алматы. «Эффект». 2007. 239 с.
5. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент. 2004-147 с.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - 16 изд., перераб., испр. и доп.- М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.- 1216с.
7. Муравьев И.А. Технология лекарств. Том I. Москва. «Медицина» 1980. 391 с.
8. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 398 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. Под ред. А.И.Тенцовой. Москва. «Медицина». 1986. 270 с.
10. Технология лекарственных форм. Том 1. Под редакции Т.С.Кондратьевой. Москва. «Медицина». 1991. 496 с.
11. Технология лекарственных препаратов промышленного производства. Методические указания к лабораторным занятиям. Часть 1. В.И. Чуешов, И.В.Сайко, Е.А.Рубан, Н.А.Николайчук. Харьков. 2003. 116с.
12. Яхши ишлаб чиқариш амалиёти қоидалари (GMP). Тармоқ стандарти Tst 19-01:2003. 60 бет.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	1
Введение. НД. Порошки и их промышленное производство. Технология приготовления детской присыпки.....	2
Гранулы и их производство. Технология приготовления гранулы Блемарен.....	18
Таблетки и таблеточные машины. Установка и принцип работы таблеточных машин.....	26
Определение технологических свойств прессуемой массы.....	35
Технология приготовления таблеток ферамид методами прямого прессования и влажного гранулирования. Вспомогательные вещества.....	44
Покрытие таблеток оболочками. Тритурационные таблетки.....	52
Капсулы и их производство. Технология приготовления капсулы “Фераск”.....	65
Список литературы.....	77