

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАКУЛЬТЕТ ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ**

КАФЕДРА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



**«ТЕХНОЛОГИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»
Сборник лекций для студентов IV курса факультета «Фармация»
(I-часть)**

Ташкент – 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник
управления
медицинского образования
МЗ Р Уз



Исмаилов У.С.

«22» января 2018 г.

Протокол №1

«СОГЛАСОВАНО»

Директор
развития
образования
МЗ Р Уз



Цentra
развития
медицинского
образования
МЗ Р Уз

Янгиева Н.Р.

«22» января 2018 г.

Протокол №1

«ТЕХНОЛОГИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

(I часть)

Сборник лекций
для студентов IV курса факультета «Фармация»



Ташкент – 2018

Лекция 1: Промышленное производство лекарственных препаратов (ЛП). Нормативная документация (НД) в промышленном производстве ЛП.

Цель:

- изучить новые способы изготовления лекарственных форм на основании использования современных достижений смежных наук и совершенствование старых способов;
- разработка нормативных документов;
- изучение эффективности технологического процесса, основными показателями которого являются: удельный расход сырья, энерго- и трудозатраты на единицу продукции; выход и качество готовой продукции; интенсивность процесса; себестоимость продукции.

Основные термины и фразы: препараты, цех, нормативная документация, регламент.

План:

1. Промышленное производство ЛП.
2. Условия промышленного выпуска ЛП.
3. Общие принципы организации фармацевтического производства
4. Основные термины и понятия.
5. Нормативно-техническая документация в промышленном производстве ЛП.

Промышленное производство лекарственных препаратов

Промышленное производство лекарственных препаратов характеризуется высокой степенью развития, так как в его основе лежит широкое использование машин, аппаратов, поточных механизированных и автоматизированных линий. Оно предусматривает массовый, серийный выпуск препаратов по стандартным прописям, рассчитанным на среднего потребителя.

Одной из особенностей промышленного производства является профилизация его в рамках отрасли, что означает создание специализированных предприятий, рассчитанных на выпуск одного или ограниченного числа видов продукции. Такая специализация предприятий дает возможность сконцентрировать внимание на разработке и внедрении в производство прогрессивных технологий данного вида продукции и совершенствовать качество препаратов. Так, фирма «Здоровье» (Харьков) специализируется на выпуске таблетированных и инъекционных препаратов, «Галичфарм» производит мази, суппозитории и таблетки; на других химико-фармацевтических предприятиях изготавливаются мягкие лекарственные формы и т. д.

Главной тенденцией, характеризующей развитие фармацевтического производства, является постоянный поиск новых лекарственных средств с более высокой терапевтической активностью и меньшей токсичностью.

Производство готовых лекарственных средств во всем мире постоянно развивается и ежегодно возрастает более чем на 10%. Ежегодно, на мировой рынок поступает от 35 до 61 новых препаратов. Это обеспечивается большими затратами на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы - в среднем они составляют 12,6 -19,2% от стоимости выпускаемой продукции.

Условия промышленного выпуска лекарственных препаратов

Для изготовления лекарственных препаратов на промышленных предприятиях необходимы определенные условия:

1) массовый спрос на лекарственный препарат, что обеспечит рентабельность его производства;

2) стабильность исходных материалов и готового продукта, так как сырье и вспомогательные вещества для приготовления лекарственных средств в производстве, так же как и готовый продукт, до потребителя доходят через определенный промежуток времени, затрачиваемый на их доставку. Кроме того, необходимо иметь запасы готовой продукции для своевременного, бесперебойного удовлетворения спроса на нее. Все это время лекарственный препарат не должен ухудшать свое качество и терять терапевтическую активность. Эта проблема решается путем введения стабилизаторов, лиофилизации, микрокапсулирования, нанесения защитных оболочек, созданием специальных видов упаковки и т. д.;

3) стандартизация исходного сырья и лекарственных препаратов для обеспечения выпуска однородной продукции, отвечающей требованиям нормативно-технической документации, что достигается использованием современной техники, совершенствованием производства. В то же время фармацевтическая промышленность имеет несколько стандартов на один и тот же вид лекарственной формы, включающих нужный ингредиент в различной дозировке, предусмотренной для лечения индивидуального больного.

Производство лекарств может быть: крупносерийным (на химико-фармацевтических заводах, фармацевтических фирмах и фабриках) и мелкосерийным (больничные, межбольничные и другие типы аптек).

Промежуточное положение может занимать производство лекарственных препаратов на малых предприятиях.

Мелкосерийное производство характеризуется тем, что выпуск одноименной продукции систематически повторяется (через месяц, квартал). Работы ведутся по плану, учитывая сложность изготавливаемого препарата, в специальных помещениях, где оборудование имеет групповое расположение. Для мелкосерийного производства лекарственных препаратов характерно большое разнообразие номенклатуры производимой продукции, многокомпонентность составов, широкое использование

аптечной заготовки, номенклатура которой базируется на изучении часто повторяющихся прописей. Готовая продукция имеет ограниченный срок хранения.

Крупносерийное производство характеризуется высокой механизацией технологических процессов, оснащенностью современным оборудованием, узкой специализацией производства и ограниченной номенклатурой лекарственных препаратов, имеющих длительный срок хранения.

Крупносерийное производство отличается тем, что одноименная продукция выпускается постоянно чередующимися партиями или идет непрерывно и носит постоянный характер. Машины и аппараты располагаются по групповому признаку.

Производственный процесс рассчитывается с большой точностью, и изготавливаемая продукция движется непрерывно и последовательно через равные промежутки времени, от одного рабочего места к другому. Готовая продукция выходит также непрерывно и ритмично.

Оборудование для крупносерийного производства специализировано и располагается по ходу технологического процесса. При массовом производстве лекарственных препаратов можно использовать автоматизированные линии. Ввиду сложности машин необходима высокая квалификация рабочих, обслуживающих их. Полная автоматизация предприятия - высшая степень производства.

Общие принципы организации фармацевтического производства

Организация производства лекарственных препаратов на фармацевтических предприятиях имеет свои особенности.

Для обеспечения высокого качества выпускаемой продукции и рентабельности производства, связанного с разнообразием технологических операций, на фармацевтических предприятиях широко применяется принцип разделения труда. Производство лекарств на фармацевтических предприятиях организуется по цеховому принципу и состоит из специализированных цехов, связанных друг с другом.

Цех - основное производственное подразделение предприятия, предназначенное для выполнения однородных процессов (дробильный, экстракционный, фасовочный и т. д.) или для выпуска однотипной продукции (таблеточный, ампульный, аэрозольный и др.). Каждый цех имеет несколько участков или отделений, где осуществляются однотипные операции, составляющие технологический процесс.

Например, ампульный цех имеет участки: стеклодувный, моечный, растворный, розлива растворов в ампулы, запайки ампул, стерилизации и т. д. Таблеточный цех - участки: смешивания ингредиентов, гранулирования, сушки гранулянта, прессования и др. При такой организации производства большое значение имеет планировка участков цеха.

В зависимости от характера выполняемой работы цеха делятся на основные, вспомогательные и подсобные.

В основных цехах занимаются изготовлением основной продукции завода (таблеточный, фитохимический, мазевой и др.).

Вспомогательные цеха участвуют в производственной программе предприятия путем обслуживания основных цехов (ремонтные мастерские, паросиловой цех, лаборатории и др.).

Подсобные цеха (предприятия) не имеют прямой связи с производством, но их продукция, полностью или частично используется производством (картонажно-типографический цех).

Типы расположения машин и аппаратов в цехе:

- цеховое расположение;
- расположение по ходу технологического процесса;
- смешанное расположение.

Машины и аппараты необходимо располагать таким образом, чтобы при минимальных затратах выпуск готовых лекарственных препаратов был максимальным и осуществлялся в короткие сроки. Для этого необходимо соблюдать следующие условия:

- движение сырья, вспомогательных материалов, готовых изделий должно быть наикратчайшим и переходить в одном направлении (встречных потоков в технологическом процессе не допускается);
- производственные потоки не должны мешать друг другу.

При цеховом расположении производства однородное оборудование размещается в одном цехе. Например, все дробильные машины располагаются в дробильном цехе, фасовочные машины - в фасовочном и т. д. Такое расположение аппаратуры особенно неудобно при перевозке из одного цеха в другой и затягивает производственный цикл, что ведет к удорожанию стоимости готового продукта.

Расположение машин и аппаратов по ходу технологического процесса является наиболее выгодным и удобным. Расстояние между ними таково, что работа одного аппарата не мешает другому, путь движения продукции организован, продукция выпускается стандартной, качественной и в короткие сроки.

При производстве химико-фармацевтической продукции смешанный тип расположения машин и аппаратов встречается наиболее часто.

В последние годы широкой популярностью пользуются поточные автоматизированные линии, которые представляют собой совмещенные друг с другом группы машин и аппаратов, выполняющих последовательно технологические операции. Например, поточная линия в ампульном цехе осуществляет мойку ампул, наполнение их раствором, запайку ампул, проверку: качества запайки, чистоты раствора в ампулах и т. д.

Работа промышленных предприятий характеризуется строгой регламентацией и планированием производства, поскольку осуществляется переработка больших количеств материала и любая ошибка в технологии может привести к значительному материальному ущербу и браку продукции. Во избежание случайностей производственный процесс

проводится в определенных стандартных условиях, предусмотренных точными инструкциями, объединенными в один сводный документ - регламент.

Технологический процесс - это научно обоснованный комплекс действий, необходимых для получения готового продукта. Он состоит из отдельных, следующих одна за другой стадий производства.

Стадия производства - это звено технологического процесса или совокупность технологических операций, приводящих к получению промежуточного продукта-полуфабриката (на конечной стадии - готового продукта), определяемого количественно и характеризующегося качественно. Например, процесс получения таблеток включает следующие стадии: смешивание (получение сложных композиций), гранулирование, прессование. Каждая стадия в свою очередь представляет собой сочетание ряда последовательных операций.

Технологическая операция - это элементарная часть производственного процесса или технологической стадии, выполненная за один прием машиной, отдельным аппаратом или работником.

Так, в производстве таблеток технологическими операциями являются: измельчение отдельных ингредиентов, взвешивание, просеивание, увлажнение смеси, подлежащей гранулированию и т. д.

В фармацевтическом производстве однотипные технологические (физические) процессы подразделяют на: - механические, связанные с обработкой твердых материалов, подчиняющиеся законам механики твердых тел. К ним относятся: измельчение, просеивание, смешивание, дозирование, прессование;

- *гидромеханические*, применяемые при перемешивании жидкостей, эмульгировании, фильтровании, отсеивании, центрифугировании, очистке газов от пыли и др.;

- *тепловые*, подчиняющиеся законам теплообмена. Они протекают с изменением агрегатного состояния вещества - испарение, конденсация, плавление и связаны с нагреванием, охлаждением и др.;

- *массообменные*, характеризующиеся переходом одного или нескольких компонентов из одной фазы в другую через поверхность их раздела путем диффузии. Сюда относятся: растворение веществ, кристаллизация, экстракция, ректификация, сушка и др.

Способы проведения этих процессов определяют эффективность и рентабельность производства.

По характеру протекания технологические процессы разделяют на:

- *периодические процессы* - осуществляются в аппаратах и машинах прерывистого действия и время от времени прекращаются для выгрузки полученного продукта и загрузки новой порции сырья;

- *непрерывные процессы* - характеризуются одновременным поступлением исходных материалов и выгрузкой готового продукта;

- **комбинированные** - это такие периодические процессы, в которых одна или несколько стадий протекают непрерывно, например стадия прессования при таблетировании.

Исходные материалы, поступающие в производство для переработки, называются сырьем, а входящие в состав лекарственной формы в малоизмененном или неизменном виде - ингредиентами.

Конечный продукт технологического процесса - готовый продукт, а прошедший одну или несколько стадий обработки - промежуточный, или полуфабрикат.

В процессе переработки исходных материалов могут образоваться отдельные фракции, не входящие в состав готового продукта, которые называют отходами производства.

Если они представляют потребительскую ценность, т. е. в дальнейшем могут быть переработаны, то составляют побочный продукт.

Отходы производства, которые не подлежат дальнейшей переработке и не представляют потребительской стоимости, являются отбросами.

Подсобные материалы - это материалы, не входящие непосредственно в пропись (состав) препарата, но без которых невозможен его выпуск с предприятия (например, тара и упаковочные материалы).

Готовый продукт, имеющий неудовлетворительное качество - **технологический брак**, который может получиться вследствие использования неполноценного исходного материала и при нарушении технологии.

В процессе производства всегда имеют место материальные потери, образующиеся вследствие распыления, испарения, прилипания материала к стенкам аппаратуры и т. д.

Производственная инструкция - нормативный документ, имеющий статус стандарта предприятия, который регламентирует определенную часть производственного процесса.

Технические средства - совокупность орудий производства, необходимых для осуществления технологического процесса.

Норма расхода - максимально допустимое количество сырья, материалов, полуфабрикатов, необходимое для приготовления единицы продукции.

Серия - определенное количество готовой продукции (лекарственного средства), полученное в одном технологическом процессе или в ряде последовательных технологических процессов при обработке определенного количества исходного сырья, упаковочных материалов или полупродуктов, характерным качеством которой является однородность.

Качество ЛП - совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и отвечают требованиям, установленным законодательством.

Валидация - оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

2. Нормативная документация в промышленном производстве ЛП

Промышленное производство лекарственных препаратов регламентируется соответствующей нормативно-технической документацией (НТД), утвержденной в установленном порядке.

НТД должна обеспечивать повышение качества и эффективности лекарственных препаратов, постоянно совершенствоваться на основе достижений науки и техники и своевременно пересматриваться с целью замены устаревших показателей в соответствии с потребностями здравоохранения, населения, обороны страны и экспорта.

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

- Технологические и технические регламенты.
- Государственная фармакопея (ГФ).
- Фармакопейные статьи (ФС).
- Временные фармакопейные статьи (ВФС).
- Общие фармакопейные статьи (ОФС).
- Фармакопейная статья предприятия (ФСП).
- Государственные стандарты (ГОСТ).
- Отраслевые стандарты (ОСТ).
- Технические условия (ТУ) или временные технические условия (ВТУ).
- Руководящий нормативный документ (РД) - инструкции, методические указания и т. д.
- Производственные и технологические инструкции.

Категории регламентов в зависимости от стадий разработки продукции, степени освоения технологии ее производства или целей осуществляемых работ:

- А) Лабораторный регламент;
- Б) Опытно-промышленный регламент;
- В) Пусковой регламент;
- Г) Промышленный регламент;
- Д) Типовой (групповой) промышленный регламент.

• **Лабораторный регламент** - технологический документ, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке производства лекарственного продукта. На основании лабораторного регламента проектируется и эксплуатируется опытно-промышленная установка, создаваемая для отработки новой технологии производства лекарственного продукта.

• **Опытно-промышленный регламент** - технологический документ, которым завершается отработка новой технологии производства лекарственного продукта на опытно-промышленной установке. Этот этап может проводиться в лабораториях разработчика или в цехах предприятия. Опытно-промышленный регламент служит основой для проектирования промышленного производства лекарственного продукта.

• **Пусковой регламент** - технологический документ, на основании которого осуществляются ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства лекарственного продукта. «Пусковой регламент» составляется на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство этого продукта.

• **Промышленный регламент** - технологический документ, на основании которого осуществляется серийное производство товарной продукции.

• **Типовой (групповой) промышленный регламент** - технологический документ, составляемый на отдельные группы галеновых препаратов (например, производство настоек, сиропов и др.) или готовых лекарственных средств (отдельные группы таблеток, ампул, мазей, капсул и др.), производство которых осуществляется на однотипном оборудовании.

Разработка промышленного регламента в РУз производится в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 19-02:2003 («Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения»).

Структура (разделы) промышленного регламента:

1. Характеристика конечной продукции производства;
2. Химическая схема производства;
3. Технологическая схема производства;
4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования;
5. Характеристика сырья, материалов, полупродуктов;
6. Изложение технологического процесса;
7. Материальный баланс;
8. Переработка и обезвреживание отходов производства;
9. Контроль производства и управление технологическим процессом;
10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария;
11. Охрана окружающей среды;
12. Перечень производственных инструкций;
13. Техничко-экономические нормативы
14. Информационные материалы.

Технический регламент - нормативный документ, устанавливающий требования к подготовке производственных (лабораторных, опытно-промышленных и промышленных) помещений и персонала к работе; созданию необходимых санитарно-гигиенических условий производства;

выполнению требований, связанных с охраной труда, техникой безопасности, пожарной безопасностью, охраной окружающей среды; квалифицированной эффективной эксплуатации оборудования, гарантирующей получение лекарственных средств согласно требованиям НД.

Разделы технического регламента:

1. Общая характеристика производства.
2. Аппаратурная схема, спецификация оборудования и КИП.
3. Эксплуатация технологического оборудования и КИП.
4. Общая схема системы контроля качества.
5. Безопасная эксплуатация производства и охрана окружающей среды.
6. Общий перечень производственных инструкций.

Информационные материалы: приложение о техническом состоянии производства; информационное приложение о лекарственном средстве; протоколы валидации производства.

2. Государственная фармакопея - сборник государственных стандартов, которые определяют качество, изготовление, качественно-количественный контроль лекарственных средств, условия их хранения и название.

Кроме фармакопейных статей на лекарственные препараты, ГФ содержит общие методы физико-химического, химического и биологического анализа и сведения о применяемых реактивах, индикаторах, а также другие материалы, содержащие общие требования и нормы к лекарственным препаратам. Требования ГФ, предъявляемые к лекарственным препаратам, обязательны для всех предприятий и учреждений, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих их.

3. Фармакопейная статья (ФС) - государственный стандарт качества на лекарственное средство серийного производства, утвержденный Фармакопейным комитетом Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Фармакопейные статьи разрабатываются взамен ВФС на серийно выпускаемый лекарственный препарат. Срок действия ФС — не более 5-ти лет. Фармакопейные статьи на препараты, имеющие наибольшую терапевтическую ценность, широко вошедшие в медицинскую практику и имеющие высокие качественные показатели, включаются в Государственную фармакопею.

4. Временная фармакопейная статья (ВФС) - государственный стандарт качества на лекарственные средства и лекарственное растительное сырьё, разрабатываемый на первые промышленные (установочные) серии новых лекарственных средств, рекомендованных для медицинского применения и намеченных к серийному производству. Утверждается Фармакопейным комитетом Главного управления по контролю качества

лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

ВФС утверждается на ограниченный срок, устанавливаемый в зависимости от степени обработки препарата в производственных условиях - не более чем на 3 года.

5. Общая фармакопейная статья (ОФС) - Государственный стандарт качества лекарственного средства, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля лекарственных средств.

6. Фармакопейная статья предприятия (ФСП) - стандарт качества на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства для производства конкретного предприятия, учитывающий конкретный состав и технологию данного предприятия, и прошедший экспертизу и регистрацию в Фармакопейном комитете Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

7. Государственные стандарты (ГОСТ) - стандарты качества на некоторые лекарственные средства (препараты), одновременно имеющие и немедицинское значение и выпускаемые или применяемые во многих отраслях народного хозяйства страны.

8. Отраслевые стандарты (ОСТ) - стандарты качества на подавляющее большинство лекарственных средств (препараты) и готовых лекарственных средств промышленного производства, выпускаемых и применяемых для медицинских целей. Вся нормативно-техническая документация (НТД) на лекарственные препараты и готовые лекарственные средства является отраслевой документацией.

9. Технические условия (ТУ) или временные технические условия (ВТУ) - нормативный документ, устанавливающий требования к конкретной продукции, услугам и регулирующий отношения между поставщиком и потребителем продукции. ТУ и ВТУ устанавливают требования к препаратам, сырьевым объектам и прописям лекарственных форм, не включаемым в ГФ.

Подобно статьям в фармакопее ТУ и ВТУ носят характер государственного стандарта. Стандарты ИСО серии 9000 Широко признанные в мире стандарты Международной организации по стандартизации в отношении систем качества.

GCP - надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice) - стандарт для клинических испытаний, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, обеспечивающий научную значимость исследований, этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик терапевтического (диагностического, профилактического) продукта.

GLP - надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice) - набор критериев, соблюдение которых необходимо в качестве основы оценки результатов и выводов лабораторных исследований.

GMP - надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice) - часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению и требуемым торговой лицензией.

За годы независимости в Республике Узбекистан произошли коренные изменения во всех сферах деятельности, в том числе в фармацевтической. Республика начала создавать свою собственную систему регулирования отношений в сфере оборота лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрабатывать свою нормативно - правовую базу, то есть идти своим путем.

Осуществляется активная работа по гармонизации и взаимному признанию нормативных документов и законодательных актов, открывающих путь интеграции фармацевтической промышленности в мировую Фарминдустрию, к расширению рынков сбыта, обеспечению гарантий качества, эффективности, безопасности и доступности лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, устранению препятствий в международной торговле.

Согласно Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан № 181 от 25 мая 1995 года в целях обеспечения единой государственной политики Республики Узбекистан в области регулирования обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения организовано Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники, являющееся подразделением Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Одним из основных направлений деятельности является организация и осуществление государственного контроля качества, регистрации с одновременным разрешением применению в медицине отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в Республике Узбекистан, координация деятельности и руководство учреждениями и организациями, осуществляющими экспертизу, стандартизацию, сертификацию фармацевтической и медицинской продукции, проведение экспертизы и утверждение нормативной документации, лабораторных и клинических испытаний.

Координация деятельности Главного управления осуществляется четырьмя комитетами: фармакопейным, фармакологическим, новой медицинской техники, контроля за наркотиками и отделом метрологии.

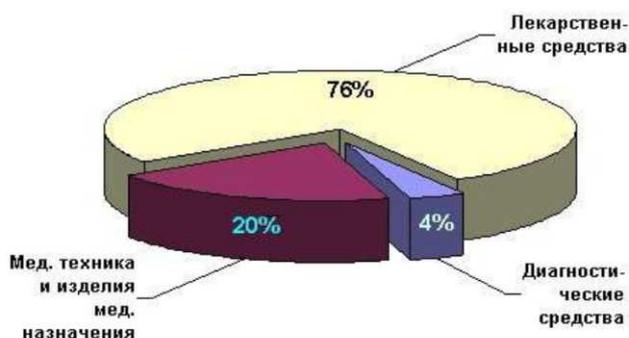
В целях проведения надзора за производством лекарственных средств и медицинских изделий, а также деятельностью аптечной сети республики при Главном управлении функционирует Фармацевтическая инспекция.

Постановление КМ РУз №427 от 05.12.2002 позволило Главному управлению стать серьезным барьером, препятствующим проникновению в Республику фальсифицированных и некачественных лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

После принятия в 1993 году Закона РУз "О сертификации продукции и услуг" при управлении был организован сектор сертификации (1997) с последующей реорганизацией его в Орган по сертификации лекарственных средств и медицинской продукции (2003).

Одно из ведущих мест в структуре Главного управления занимает ГЦЭСЛС, в составе которого функционирует 4 аккредитованные лаборатории непосредственно осуществляющие контроль качества регистрируемой и сертифицируемой медицинской продукции.

Немаловажная роль отведена Научно-методическому и информационному отделу, основной функцией которого является издание Государственного Реестра ЛС и МИ, журнала "Фармацевтический вестник Узбекистана", методическую литературу и т.д. Количество зарегистрированных Министерством здравоохранения лекарственных средств составило 8270 препаратов, из них зарубежных -3371, стран СНГ - 1738, отечественных - 1127; лечебно- диагностических средств (in vivo) 27, изделий медицинского назначения и медицинской техники - 1947 наименований (в том числе диагностических средств in vitro).



В решении проблем как национального, так и международного характера в области стандартизации, регистрации, сертификации, а также регулирования вопросов по ликвидации оборота фальсифицированных и некачественных лекарственных средств и медицинских изделий специалисты Главного управления принимают активное участие, в том числе и как организаторы, в международных и региональных конференциях, симпозиумах и семинарах.

Все это свидетельствует о том, что в Республике Узбекистан функционирует строгая система государственного контроля качества медицинской и фармацевтической продукции, гарантирующая населению качество, эффективность, безопасность и доступность лекарственных средств и медицинской техники, изделий медицинского назначения и диагностических средств in Vitro.

Контрольные вопросы и задания:

1. Какие условия необходимы для осуществления производства лекарственных средств на укрупненных фармацевтических предприятиях?
2. Как организовать производство лекарственных препаратов на укрупненных фармацевтических предприятиях?
3. Что представляет собой технологический процесс? Какова его структура и виды?
4. Что является критерием правильности организации технологического процесса?
5. Какова цель составления материального баланса?
6. Что представляет собой машина, аппарат?
7. Каковы основные направления фармацевтического производства?

Лекция 2. Твердые лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве. Сборы.

Цель:

- научиться правильно выбирать вспомогательные вещества в производстве твердых лекарственных форм.
- научиться выбирать рациональную технологию для простых и сложных сборов, теоретически ее обосновывать.
- готовить лекарственную форму, проводить постадийный контроль и оценивать качество сборов.

Основные термины и фразы: лекарственные вещества, вспомогательные вещества, лекарственная форма, стабилизаторы, консерванты, пролонгаторы, солюбилизаторы, коригенты.

План:

1. Классификация лекарственных форм.
2. Твердые лекарственные формы и вспомогательные вещества, используемые при их производстве.
3. Сборы.

Классификация лекарственных форм

1. По агрегатному состоянию:

- твердые (сборы, порошки, таблетки, гранулы)
- жидкие (растворы, микстуры, суспензии, эмульсии, растворы для инъекций)
- мягкие (мази, пасты, линименты, пластыри, суппозитории)
- газообразные (газы, аэрозоли, пары) Значение данной классификации:
- говорит о скорости действия веществ;

- с агрегатным состоянием связана возможность придания лекарственному препарату той или иной внешней формы.

2. По способу применения и путям введения:

• энтеральные:

- перорально (через рот)
- сублингвально (под язык)
- перлингвально (на спинку языка)
- букально (защечные)

• ректальный

• парентеральные:

- перкутанные (на кожу и слизистые)
- инъекционный
- ингаляционный

Значение данной классификации:

- выбор условий изготовления;
- возможность судить о влиянии биологических, физиологических факторов на процессы всасывания лекарственных веществ;
- в оформлении лекарственных препаратов этикетками.

3. Дисперсологическая классификация. С точки зрения данной классификации все лекарства рассматриваются как дисперсная система, состоящая из дисперсной фазы и дисперсионной среды.

При изготовлении лекарственных форм стоят две задачи:

1. максимально диспергировать (т.е. измельчить) лекарственное вещество;
2. равномерно распределить это вещество во всей массе или во всем объеме лекарственной формы.

Дисперсные системы характеризуются следующими признаками:

- степень дисперсности (измельченности) дисперсной фазы;
- наличие или отсутствие дисперсионной среды;
- агрегатному состоянию дисперсионной среды;
- наличие или отсутствие взаимодействия между частицами дисперсной фазы или дисперсионной среды.

Значение данной классификации:

- дает возможность выбора оптимальной технологии изготовления лф;
- позволяет предвидеть или судить о стабильности лф (гомогенные более стабильнее гетерогенных систем);
- позволяет сделать вывод и судить о качестве лф при визуальном контроле.

Лекарственный препарат - лекарственное средство в определенной лекарственной форме (в соответствующей упаковке).

Готовая продукция - продукция, прошедшая все стадии технологического процесса, включая упаковку и маркировку.

Таким образом, используя лекарственное средство и вспомогательное вещество, после определенных технологических операций можно получить

лекарственную форму. Конечным продуктом технологического процесса является лекарственный препарат. Взаимосвязь основных терминов и понятий отражает наиболее характерные показатели технологических процессов производства лекарств.

В настоящее время существует несколько систем классификации лекарственных форм (ЛФ), основанных на разных принципах. В частности, существуют системы классификации ЛФ по следующим признакам:

- по агрегатному состоянию;
- по способу применения ЛФ (энтеральный и парентеральный);
- по строению дисперсных систем (свободно- и связнодисперсные системы) и др.

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ.

До недавнего времени ко вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать действие лекарственных веществ или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и др.

Вспомогательные вещества являются вспомогательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования. При этом необходимо учитывать, что многие вспомогательные вещества поступают от различных предприятий министерств и ведомств (химическая, пищевая промышленности и др.), поэтому требования к вспомогательным веществам должны быть едиными.

Термин «вспомогательные вещества» обобщает большую группу веществ как природного, так синтетического и полусинтетического происхождения, их использование в фармацевтической технологии всегда базировалось на следующих требованиях:

1. Быть химически индифферентными по отношению к макроорганизму и к действующим ингредиентам;

2. Не оказывать отрицательного воздействия на организм больного, а также на качество таблеток при их приготовлении, транспортировке и хранении.

3. Соответствие медицинскому назначению лекарственного препарата, т.е. обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменить биологическую доступность лекарственного средства;

4. Используемые количества должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действия;

5. Соответствие формообразующих свойств изготавливаемой лекарственной форме. Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать (-) влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и др.

6. Отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата.

7. Соответствие в зависимости от степени могут быть чистоты изготавливаемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации; возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов;

8. Экономическая доступность. Необходимо сокращать список веществ, используемых в пищевой промышленности.

9. Обладать формообразующими свойствами.

С точки зрения классической технологии последнее свойство являлось доминантой при выборе и оценке вспомогательных веществ для изготовления лекарств, так как лекарственная форма в конечном результате оценивалась как наиболее «удобная для применения, транспортирования и хранения».

Ряд исследователей придерживаются представления о вспомогательных веществах, как о потенциальных носителях определенных биологических эффектов, которые проявляются при их общем объединении с лекарственными веществами. Введение в ту или иную лекарственную форму определенного вида вспомогательных веществ требует специального исследования на предмет взаимодействия их с лекарственными веществами. Приведем некоторые примеры.

Дезоксихолевая кислота, которая назначается вместе с резерпином, в несколько раз ускоряет абсорбцию препарата, в то же время замедляя всасывание аденозинфосфата и глюкозы. Твин-80 ускоряет абсорбцию витаминов А, Д, Е. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) замедляет абсорбцию фенобарбитала, но не других барбитуратов. Этанол повышает всасывание теofilлина из желудочно-кишечного тракта. Карбонат кальция, каолин, кислота стеариновая, кальция сульфата дигидрат - замедляют всасывание

преднизона, гидрохлортиазида, окситетрациклина. Соли магния в таблетках и капсулах способствуют быстрому всасыванию бисгидрокумарина из желудочно-кишечного тракта. Твин-60 способствует всасыванию кислоты салициловой. Поливинилпирролидон (ПВП) увеличивает резорбцию салициламида. Мочевина увеличивает резорбцию норсульфазола.

Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в технологии ЛФ, весьма многочисленна, поэтому с целью систематизации и облегчения дальнейшего их изучения и правильного подбора целесообразна их классификация.

В основе классификации вспомогательных веществ лежит ряд признаков: 1) природа (в том числе химическая структура); 2) влияние на технологические характеристики и фармакокинетику ЛФ.

Вспомогательные вещества природного происхождения получают путем переработки сырья, сырья микробного происхождения и минералов.

(+) природных вспомогательных веществ: в их высокой биологической безвредности. Сегодня 1/3 вспомогательных веществ приходится на природные. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов и для др. целей при производстве ЛФ.

(-) природных вспомогательных веществ:

они подвержены высокой микробной контаминации, в связи с чем растворы ПС и белков быстро портятся. Использование стерилизации и добавление консервантов может снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.

Синтетические и полусинтетические вещества находят более широкое применение в технологии ЛФ. Этому способствует их доступность, т.е. возможность синтеза веществ с заданными свойствами. И еще очень важно: синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества могут заменить ряд пищевых продуктов.

Классификация вспомогательных веществ (по влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ).

В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ вспомогательного вещества можно разделить на следующие группы:

- формообразующие,
- стабилизаторы,
- пролонгаторы,
- солюбилизаторы,
- корригенты

Твердые ЛФ и вспомогательные вещества, используемые при их производстве

Порошки - твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести (ГФ XI).

Основная группа вспомогательных веществ, используемых в производстве порошков:

1) наполнители или разбавители (по указанию ГФ XI все ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу (или дозу) используют в виде тритураций - смеси с сахаром молочным и другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению).

Таблетки - твердая дозированная ЛФ, получаемая прессованием ЛВ, смеси лекарственных и вспомогательных веществ или формованием специальных масс и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения. Основные группы вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток:

- наполнители;
- разрыхлители;
- связывающие;
- антифрикционные вещества; красители;
- пленкообразователи; пластификаторы; корригенты.

Наполнители (разбавители) используются для получения определенной массы таблеток. При небольшой дозировке лекарственного вещества (обычно 0,01-0,001 г) или при таблетировании сильнодействующих, ядовитых и других веществ, а также с целью регулирования некоторых технологических показателей (прочность, распадаемость и др.).

Крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар) магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая (каолин), желатин, целлюлоза микрокристаллическая (МЦК), метилцеллюлоза (МЦ), декстрин, амилопектин, сорбит, маннит, пектин и др.

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

Набухающие: крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, пектин, желатин, МЦ, амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, кислота альгиновая, калия и натрия альгинат и др.

Газообразующие: смесь натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотой и др.

Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость: крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, сахар, глюкоза, твин-80 и др.

Связывающие вещества - это вещества, вводимые в сухом виде или в гранулирующем растворе в состав масс для улучшения прессуемости таблеточных масс и увеличения прочности гранул и таблеток. Их обычно

используют, в основном, для увлажнения таблетлируемой массы при гранулировании, поэтому их часто называют гранулирующими агентами.

Вода очищенная, спирт этиловый, клейстер крахмальный, сироп сахарный, растворы: карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ); спирт поливиниловый (ЛВС), поливинилпирролидон (ПВП), кислота альгиновая, натрия альгинат, желатин и др.

Антифрикционные вещества - это вещества, вводимые в таблетлируемые массы с целью улучшения их текучести, предотвращения налипания на пуансоны и стенки отверстия матрицы и обеспечения выталкивания таблетки из нее. По назначению их делят на: скользящие, смазывающие и противоприлипающие.

Скользящие вещества улучшают текучесть гранулята или порошка. Это необходимо для быстрого, точного и равномерного заполнения матриц таблеточной машины. Они закрепляются на поверхности частиц или гранул, устраняют их шероховатость и тем самым повышают текучесть.

Смазывающие вещества облегчают выталкивание таблеток из матриц. Они не только снижают трение на контактных участках, но значительно облегчают деформацию частиц, вследствие адсорбционного снижения их прочности.

Противоприлипающие вещества используются для уменьшения прилипания таблетлируемой массы к пуансонам и стенкам матриц таблеточной машины. Их по-другому называют антиадгезионными (или противосклеивающими).

Красители - это вещества, добавляемые в состав таблеток для улучшения их внешнего вида, обозначения терапевтической группы лекарственных веществ (например снотворных, ядовитых веществ) и т.д.

Корригенты - это вещества, вводимые в таблетлируемые массы с целью улучшения органолептических свойств (вкуса, запаха, иногда и цвета) таблеток.

Улучшение внешнего вида таблеток достигается введением в их состав красящих веществ (красителей и пигментов). При этом решаются и другие задачи:

- защита светочувствительных препаратов от разрушающего действия света, увеличение их сроков годности;
- маскировка неприятного цвета, вкуса и запаха;
- обозначение терапевтической группы или выделение препарата, содержащего ядовитые вещества;
- придания товарного вида.

Вкуса: сахар, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, маннит, сорбит, глицин, дульцин и др.

Запах: масла эфирные, концентраты фруктовых соков, цитраль, ментол, ванилин, этилванилин, эссенции фруктовые и др.

Красители: индигокармин, кислотный красный-2С, тропеолин-00, тартразин, эозин, руберозум, церулезум, флаварозум, хлорофилл, каротин и др.

Пигменты: титана двуокись, кальция карбонат, железа гидроксид, железа оксид, уголь активированный, глина белая и др.

Пластификаторы: глицерин, твин-80, вазелиновое масло, кислота олеиновая, полиэтиленоксид-400, пропиленгликоль и др.

Пролонгаторы и вещества для создания гидрофобного слоя: воск белый, масло подсолнечное, масло хлопковое, монопальмитин, трилаурин, парафин и др.

Растворители: вода очищенная, спирт этиловый, ацетон, хлороформ, аммиак, кислота хлороводородная и др.

Гранулы - лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь лекарственных и вспомогательных веществ. Основные группы вспомогательных веществ, используемых в производстве гранул: при производстве гранул и покрытии их оболочками применяются те же вспомогательные вещества, что и при производстве таблеток.

Микрогранулы (микродраже) - гранулы, покрытые оболочкой (пленкой) с целью пролонгирования действия ЛВ.

Спансулы - твердые желатиновые капсулы, заполненные микрогранулами (от 50 до 400 шт.), непокрытыми и покрытыми с разным временем высвобождения ЛВ, смешанными в соответствующем соотношении.

Сборы - это смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного лекарственного сырья (кроме сильнодействующих растений), иногда с добавлением солей или эфирных масел.

Драже - твердая дозированная ЛФ для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки).

Контрольные вопросы и задания:

1. Классификация вспомогательных веществ в производстве твердых лекарственных форм.
2. Требования предъявляемые к вспомогательным веществам.
3. Определение сборов как лекарственной формы и дисперсной системы.
4. Классификация сборов по составу, способу применения, дозировке, способу прописывания и др.
5. Требования ГФ к сборам, их обоснование.
6. Какие машины применяются для измельчения растительного сырья? Опишите принцип их действия.
7. На какие группы делятся машины для измельчения и по каким признакам?

8. Стадии технологического процесса производства сборов в промышленных условиях, их обоснование.
9. Оценка качества сборов. Упаковка. Сроки годности.

Лекция 3. Порошки и технология их производства в промышленных условиях. Процессы измельчения, просеивания и смешивания и оборудование, используемое в этих процессах

Цель:

- научиться выбирать рациональную технологию для простых и сложных порошков в промышленных условиях
- готовить лекарственную форму, проводить постадийный контроль и оценивать качество порошков.

Основные термины и фразы: порошки, измельчение, размер частиц, сито, мельница, смеситель.

План:

1. Порошки. Характеристика, критическая оценка и классификация.
4. Особенности заводского производства порошков
5. Смешивание
6. Измельчение
7. Теоретические основы измельчения
8. Основные принципы измельчения
9. Просеивание

Порошки одна из наиболее древних лекарственных форм, которая использовалась в медицинской практике еще за 2500 - 3000 лет до нашей эры, и не утратила своего значения до настоящего времени. Широкое распространение порошков в медицинской практике обусловлено достоинствами их как лекарственной формы, а именно:

- простота приготовления;
- удобство приёма;
- высокая биодоступность, т.е. терапевтическая активность (в сравнении с таблетками), что особенно важно для больных детского и пожилого возраста. Активность порошков, тем выше, чем тоньше измельчен порошок, а следовательно облегчается и ускоряется всасывание растворимых и особенно труднорастворимых веществ.

- нерастворимые вещества (уголь активированный, глина белая, висмута нитрат основной и др.) в состоянии высокой дисперсности в максимальной степени проявляют адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие;

- универсальность состава, т. к. в форме порошков можно сочетать различные по свойствам лекарственные вещества;

- точность дозирования;
- удобство хранения и транспортирования.

Однако порошкам присущи некоторые и недостатки:

- более медленное терапевтическое действие по сравнению с жидкими лекарственными формами;
- нестабильность в связи с большой удельной поверхностью - легко теряют или поглощают воду, окисляются и т. д.;
- неудобство приёма пахучих, красящих и имеющих неприятный вкус веществ;
- раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта некоторых лекарственных веществ (бромиды, хлоралгидрат и др.).

Технология порошков является довольно простой для выполнения. Однако знания, приобретённые по правилам приготовления порошков, послужат базисом для изучения более сложных лекарственных форм, таких как суспензии, мази, суппозитории, пилюли, как аптечного, так и заводского производства.

Порошки (Pulvis) — твердая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести. Это всесторонне свободные дисперсные системы без дисперсионной среды с дисперсионной фазой в виде мелких твердых частиц различной формы.

Классификация порошков

1. По составу:

- Pulveres simplices — простые порошки — состоят из 1 ингредиента
- Pulveres compositus — сложные порошки — состоят из 2 и более ингредиентов

2. По характеру дозирования:

- Pulveres divisi — разделенные на дозы
- Pulveres indivisi — неразделенные на дозы

3. По применению:

- Pulveres ad usum internum — порошки для внутреннего применения
- Pulveres ad usum externum — порошки для наружного применения (adspereorii, insufflatorii, dentifrici, steniutatorii, для приготовления растворов, инсектицидные и др.)

Порошковально-дробильные цехи (отделения) фармацевтических предприятий, помимо обеспечения нужд своего предприятия (таблеточного цеха, цеха экстракционных препаратов), выпускают большое количество порошков для аптек. В основном это порошки растительного происхождения (порошки листьев, корней, семян и т. д.), необходимые в повседневной рецептуре при приготовлении порошков, пилюль, свечей и т. д. Наряду с этим предприятия изготавливают значительное количество сложных порошков по прописям, регламентируемым ФС, ВФС или МРТУ.

Особенности заводского производства порошков

Производство порошков в заводских условиях состоит из тех же операций, что и при приготовлении их в аптеке. Однако в силу больших количеств и объемов используемых исходных сырьевых материалов и специфических свойств (многих из них), которые особенно рельефно проявляются при переработке больших количеств, заводское производство порошков имеет свои особенности.

Порошкование

При порошковании растительного сырья и других материалов весьма существенным вопросом является правильный выбор машины. Прежде всего необходимо учитывать прочность измельчаемого материала, понимая под ней способность его сопротивляться разрушению под действием внешних сил. Очевидно, для измельчения корневища ревеня потребуются одни усилия, а для измельчения сахара - другие, несравненно меньшие. В первом случае для измельчения необходимы бегуны или молотковая мельница, в то время как во втором будет вполне достаточно дезинтегратора или шаровой мельницы.

При порошковании растительного сырья необходимо учитывать морфолого-анатомические особенности растения и локализацию в нем действующих веществ. Очевидно, для волокнистых корней (например, алтейного) требуется один тип машин, а для неволокнистых (корневище и корни валерианы) - другой.

Существенное значение при приготовлении порошков растительного происхождения имеет влажность измельчаемых материалов. Необходимо учитывать, что растительное сырье, имеющее товарную влажность, предусмотренную ГОСТ и фармакопейными статьями, плохо порошокуются. Сырье должно быть обязательно подсушено до остаточной влажности порядка 6-8% (вместо обычных 12-14%). Подсушка проводится в сушилках с учетом морфолого-анатомических особенностей сырья и стабильности содержащихся в нем действующих веществ.

Наконец, выбор машины зависит от требуемой степени мелкости. При определении ее исходят из указания ГФХ.

Порошкование лекарственных веществ, образующих ядовитую или сильно раздражающую пыль (мышьяковистый ангидрид, шпанская мушка, рвотный корень и т. д.). В этом случае применяют машины, наименее пылящие, чаще всего шаровые мельницы. Порошкование ведут в отдельных помещениях. Машины закрывают кожухами, корпусами, чехлами. Необходимо принимать меры личной безопасности (респираторы, спецодежда).

Порошкование с охлаждением. При порошковании мыла, смол, камедей, восков, твердых жиров охлаждение необходимо для увеличения хрупкости веществ. Измельчение проводят в дезинтеграторах и молотковых мельницах с подачей холодного воздуха после предварительного охлаждения в холодильнике самих продуктов.

Порошкование после предварительного обезжиривания. Наличие жирного масла в объектах вследствие его прогоркания ухудшает сохранность порошков (например, спорыньи). Масло удаляют из крупного порошка экстракцией бензином в аппаратах типа Сокслета, после чего производят окончательное порошкование.

Порошкование после предварительного размягчения. Применяют для семян чилибухи и клубней салапа, ткани которых нуждаются в предварительном сепарировании (отделении друг от друга). Семена чилибухи подвергают действию пара и горячей воды, после чего их режут на тонкие куски, сушат и уже потом порошокуют в шаровой мельнице. Клубни салапа мацерируют холодной водой, режут, сушат и потом порошокуют.

Порошкование с помощью подсобных веществ. Вещества, трудно поддающиеся непосредственному порошкованию, смешивают с некоторыми веществами, способствующими измельчению. С добавлением твердых веществ (сахар) порошокуют, например, ваниль (сахар адсорбирует влагу ванили). С добавлением жидких веществ (спирт, эфир) порошокуют камфору, борную кислоту.

Смешивание. Совместный размол и смешивание.

Основным вопросом при приготовлении сложных порошков является равномерность их смешения. Удобный способ - совместное перемалывание на бегунах, в дезинтеграторах, дисмембраторах и шаровых мельницах. Наряду с этим смешение проводят в смесителях. Чаще всего применяют барабанные смесители. В простейшем виде это цилиндрический или многогранный закрытый барабан, приводимый во вращательное движение. В ленточных смесителях смешивание осуществляется изогнутыми по винтовой линии стальными полосами (лентами), которые передвигают смешиваемые материалы в закрытом корытообразном сосуде с одного конца аппарата в другой. Растительный материал перемешивается в двух противоположных направлениях благодаря тому, что ленты (две) изогнуты по правой и левой винтовым линиям. Кроме того, материал, поднимаемый вращающимися лентами, падает обратно в смешиваемую массу не на то место, откуда он был взят, что существенно способствует гомогенизации. Для смешения порошков пригодны также машины Вернера - Пфлейдера, имеющие две лопасти сигмооб-разной формы. Вещество, поднимаемое одной лопастью вверх, другой направляется вниз.

Просеивание.

Просеивание однокомпонентных порошков осуществляется на ситовых механизмах, описанных на с. 76. ГФХ для большинства растительных порошков регламентирует не только степень измельчения, но и предельное количество частиц, не проходящих сквозь сита с отверстиями установленных размеров. Что касается сложных порошков, то однородность смеси при просеивании может нарушиться из-за расслоения компонентов, поэтому последние просеивают порознь и только потом смешивают.

Дозирование и упаковка.

В заводских условиях операции дозирования и упаковки порошков являются совмещенным производственным процессом и осуществляются на одной поточной линии. Фасовочные машины для порошков работают по объемному и весовому способу. Простейшая машина, действие которой основано на объемном способе, использует для дозировки шнек, число оборотов которого регулирует объем высыпаемого порошка. В поршневых дозирующих машинах для порошков клапаны отсутствуют, вращается сам цилиндр с поршнем.

При объемном способе фасовки большой точности достигнуть нельзя, так как при малейшем сотрясении дозатора масса легко изменяется (вследствие более плотной укладки частиц порошка).

Частная технология и номенклатура порошков

Из сложных порошков промышленностью выпускаются:

Сложный лакричный порошок (*Purvis Glycyrrhizae compositus*). Состав (частей) по ГФХ: солодковый корень и листья сенны - по 20, плоды фенхеля и сера - по 10, сахар -40. Порошки указанных веществ смешивают в смесителе, просеивают через сито с отверстиями диаметром 0,2 мм и вторично смешивают.

Карловарская соль искусственная (*Sal. carolinum factitium*). Приготавливают смешением 44 частей натрия сульфата высушенного, 36 частей натрия гидрокарбоната, 18 частей натрия хлорида и 2 частей калия сульфата.

Щелочно-солевое полоскание (*Gargarisma alcalina*). Состоит из 5 частей натрия хлорида, 10 частей натрия гидрокарбоната и 15 частей натрия тетрабората.

Присыпка амиказола (*Aspersio Amycazoli*) 2 и 5%. Пропись впервые включена в ГФХ. Наполнитель - тальк (98 и 95%)- Противогрибковое средство; список Б.

Гальманин (*Galmaninum*). В состав этой дезинфицирующей и подсушивающей присыпки входят: кислоты салициловой 2 части, цинка окиси 10 частей, крахмала и талька по 44 части.

Детская присыпка (*Aspersio puerilis*). Состав: цинка окиси 1 часть, крахмала 1 часть, талька 8 частей.

Измельчением называют процесс уменьшения размеров кусков твердых материалов на более мелкие. В зависимости от размера кусков исходного материала (D) и конечного продукта (d) различают два типа измельчения: дробление и размол (порошкование).

Отношение линейных размеров кусков до измельчения (D) и после него (d) называется степенью измельчения. В равной степени можно говорить и об объемной степени измельчения, имея в виду в этом случае отношение объема кусков до измельчения (V) и после него (v).

Предварительное измельчение

Предварительное измельчение применяется для сырьевых материалов, поступающих на фармацевтическое производство в крупных или длинных кусках. Смысл предварительного измельчения заключается в получении материала в таком виде, в котором он при необходимости был бы удобен для дальнейшего измельчения. В предварительном измельчении нуждаются корни и кора, заготавливаемые в виде длинных кусков (например, солодковый корень, корни элеутерококка, алтейный корень, кора крушины, дубовая кора и др.), а также некоторые длинностебельные травы (горичвета, водяного перца, термопсиса и др.). В предварительном измельчении нуждаются такие корни, как мыльный корень туркестанский, ревень, девясил, куски которых могут достигать значительных размеров, а также многие другие виды растительного сырья (плоды, семена, кожистые листья и пр.).

В условиях фармацевтического производства предварительное измельчение в основном охватывается классами измельчения, которые по принятой нами классификации определены как среднее и мелкое дробление с той лишь разницей, что исходная длина измельчаемых корней и трав может быть значительно длиннее 25 см.

Среднее и мелкое дробление сырьевых растительных материалов может быть осуществлено измельчителями двоякого типа: 1) изрезающего и распиливающего действия; 2) раскалывающего и разламывающего действия.

Предложение гипотезы измельчения.

Несмотря на широкое распространение машин для измельчения и большое значение этого процесса в производстве, теории, которая подвела бы под процесс измельчения объединяющее математическое выражение, до сих пор не предложено. В теории измельчения основным является определение величины энергии, затрачиваемой на измельчение (работа измельчения). Первая попытка решить этот вопрос была сделана Риттингером еще в 1867 г. Он предположил, что работа, затрачиваемая на измельчение, пропорциональна вновь обнаженной поверхности в измельчаемом материале.

Как известно, измельчаемый материал обладает определенной прочностью, под которой понимают свойство материала сопротивляться разрушению под действием внешних сил. Подвергаемое воздействию внешних сил твердое тело испытывает деформацию, которая может быть упругой и пластической. Упругая деформация исчезает после снятия нагрузки без заметного ущерба для прочности тела. При пластической деформации размеры и форма тела после снятия нагрузки не восстанавливаются. Практическим следствием пластической, или необратимой, деформации является нарушение прочности тела, сопровождаемое изменением его формы. По гипотезе Риттингера, при измельчении твердых тел на первом месте стоят такие деформации, при которых материал разрушается по плоскостям раскола. Поэтому и работа,

затрачиваемая на измельчение, расходуется в основном на образование трещин раскола. В своих расчетах Риттингер опускает расход энергии на упругие деформации тел. Следующей условностью в гипотезе Риттингера является допуск кубической формы кусков до и после измельчения. Поэтому при расчете работы в формулу Риттингера вводят специальный коэффициент на неправильность формы кусков, имеющую место в действительности.

В.Н.Кирпичев в 1874 г., а позднее Кик предложили «объемную» гипотезу дробления, по которой расход энергии на измельчение данного материала при прочих равных условиях (в очертании геометрически подобных тел одинакового технологического состава) прямо пропорционален его объему или весу.

Обе гипотезы были предметом многолетней дискуссии. Одно время склонялись к тому, что сферы их практического применения различны: гипотеза Риттингера больше приемлема для определения энергетических затрат при тонком измельчении, а гипотеза Кирпичева - Кика - для характеристики мелкого, среднего и крупного дробления. Однако большее признание получила точка зрения, что ни одна из предложенных гипотез (и их последующие вариации), взятые порознь, неприменимы ко всем видам измельчаемых материалов, различным методам дробления и разным типам измельчителей. Такой точки зрения придерживается и П.А.Ребиндер, основоположник новой области науки-физико-химической механики. Он считает, что гипотеза, наиболее близкая к истине, находится, где-то в середине между предложениями Риттингера и Кирпичева - Кика.

По наблюдениям П.А.Ребиндера, энергия, затрачиваемая на измельчение материала, представляет собой сумму работ, идущих на деформацию дробимого тела и на образование новых поверхностей. Эта энергия может быть выражена следующей формулой:

$$A = \partial DF + kDV.$$

Первое слагаемое уравнения - формула Кирпичева - Кика, второе слагаемое - формула Риттингера, где k - коэффициент пропорциональности, а DF - вновь образованная поверхность при разрушении тела.

Таким образом, работа измельчения пропорциональна как вновь образованной поверхности, так и объему измельчаемого материала.

Расход энергии при измельчении возрастает с уменьшением размера частиц. В связи с этим во избежание непроизводительных затрат крайне важно, чтобы при организации процесса был заранее известен ожидаемый размер частиц после дробления. «Не дробить ничего лишнего» - таково основное правило дробления. С целью уменьшения расхода энергии в ряде случаев целесообразно периодически удалять достаточно измельченные частицы из сферы помола.

Большое разнообразие существующих измельчителей затрудняет их систематизацию, тем более что поиски более совершенных конструкций машин не прекращаются. Авторы части руководств по химической и фармацевтической технологии останавливаются на классификации по той степени измельчения, которой можно достигнуть с помощью какой-либо машины. В этом случае все измельчители применительно к условиям фармацевтического производства можно разделить на машины для предварительного измельчения и машины для окончательного измельчения.

Наряду с этим в новейших отечественных руководствах измельчители предпочитают классифицировать по способам измельчения. В этом случае все измельчители, применяемые в фармацевтическом производстве, можно было бы разделить на следующие группы: 1) изрезающего и распиливающего действия; 2) раскалывающего и разламывающего действия; 3) раздавливающего действия; 4) истирающе-раздавливающего действия; 5) ударного действия; 6) ударно-истирающего действия; 7) коллоидные измельчители.

В дальнейшем изложении мы будем придерживаться обеих классификаций, хорошо дополняющих друг друга. Вначале мы будем исходить из задач производства (какое нужно измельчение: предварительное или окончательное), а затем будем описывать соответствующие группы измельчителей.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ.

В фармацевтическом производстве по ходу технологического процесса часто возникает необходимость в измельчении материалов. Измельчению может подвергаться самое разнообразное сырье.

Могут измельчаться неорганические и органические препараты в виде кристаллов или кусков большего или меньшего размера, а также лекарственное растительное сырье разной морфолого-анатомической природы. Измельчение может осуществляться ручным и машинным способами. Ручное измельчение типично для аптечного производства, где оно производится пестиками в ступках и другими простыми инструментами (резак, терки и пр.). Машинное измельчение, единственно рациональное в лабораторных и заводских условиях, выполняется на разнообразных по своему устройству машинах-измельчителях.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ

Несмотря на разнообразие, во всех известных измельчителях использованы следующие основные принципы: раздавливание, раскалывание, разламывание, изрезывание, распиливание, растирание (истирание) и удар.

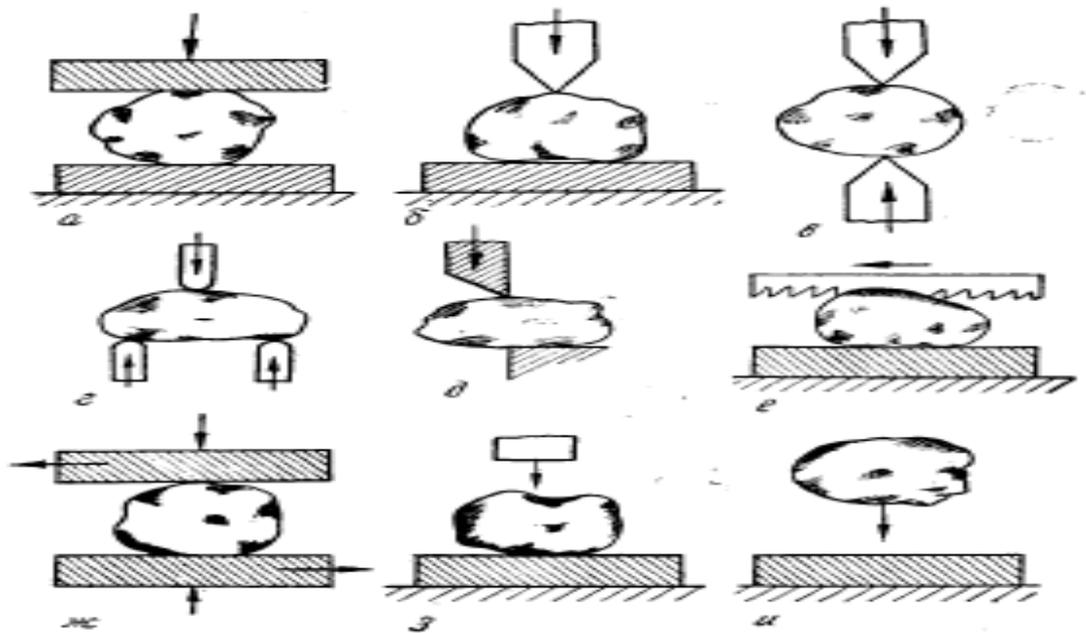


Рис 1. Способы измельчения: а-раздавливание; б,в-раскалывание; г-разламывание; д-резание; е-распиливание; ж-истирание; з-жесткий удар; и-свободный удар.

одежду прогрессивно; поверхности рабочих элементов измельчителя обычно плоские. Измельчаемое тело деформируется во всем объеме и, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел прочности, тело разрушается - получают кусочки разных размеров и формы.

Раскалывание (рис. 1 б, в). Сила прикладывается сверху и снизу внезапно или прогрессивно с помощью клинообразных рабочих элементов измельчителя. Ввиду того что тело распадается на части только в местах концентрации наибольших нагрузок, получающиеся кусочки могут быть более или менее однородны по размерам, но не по форме.

Разламывание (рис. 1 г). Измельчаемое тело разрушается под влиянием изгибающихся сил, действующих навстречу друг другу, с приложением одной верхней силы между двумя нижними. Размеры и форма кусочков примерно такие же, как и при раскалывании.

Изрезывание (рис. 1 д). Механическая сила прикладывается сверху, обычно рывком; рабочие элементы измельчителя острые, режущие (ножи). Управляемый процесс, позволяющий разделить тело на части требуемых размеров, а при необходимости и формы.

Распиливание (рис. 1 е). Сила прикладывается со стороны прогрессивно; рабочие элементы измельчителя с острой зубчатой поверхностью. Так же как и при изрезывании, можно получить кусочки нужных размеров, а при необходимости и формы.

Истирание (рис. 1 ж). Сила прикладывается сверху и со стороны прогрессивно; поверхности рабочих элементов измельчителя сферические или плоские. Тело измельчается под действием одновременно сжимающих, растягивающих и срезающих сил, в результате чего получают порошкообразные продукты.

Удар. Тело разрушается на части под влиянием динамично (внезапно) действующих сил. Удар может быть осуществлен двояко: 1) по измельчаемому телу производится удар рабочими элементами измельчителя - молотками, падающими шарами и др. (рис. 3); 2) измельчаемое тело само сталкивается с рабочими элементами измельчителя или другими телами в полете (рис. и). В первом случае (при ограниченном ударе) эффект измельчения будет зависеть от кинетической энергии ударяющегося тела, во втором (при свободном ударе) - в основном определяется скоростью столкновений разрушаемого тела и его частей с рабочими элементами измельчителя.

Какую выбрать машину для измельчения? Этот вопрос решают, исходя из физического состояния и свойств обрабатываемого материала, а также той степени мелкости, которую необходимо достигнуть. Для материалов, отличающихся большой твердостью, целесообразно использовать измельчители, работающие на принципе раздавливания или удара. Для материалов вязких, волокнистых эффективнее будет истирание, для длиноволокнистых - изрезывание, для деревянистых и очень твердых - распиливание, для хрупких - раскалывание и т. д. Практически в большинстве машин эти измельчающие усилия действуют в сочетании друг с другом: например, раздавливание с истиранием, удар с раздавливанием и истиранием и т. д.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ УДАРНО-ИСТИРАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

На смешанном принципе удара (преобладающее действие) и истирания работают широко применяемые барабанные или шаровые мельницы и некоторые другие специальные измельчители (например, вибромельницы).

Шаровые мельницы. Шаровые мельницы - наиболее простые по своему устройству машины для порошокования. Эти мельницы (рис. 2) представляют собой барабан, в который загружают материал и дробящие тела - шары. Барабан приводится во вращение. Под действием трения и центробежной силы шары и материал поднимаются до определенной высоты, откуда они падают вниз. В результате ударов и истирающего действия при перекачивании шаров материал измельчается. Необходимо иметь в виду, что при вращении барабана поведение шара будет различно в зависимости от числа оборотов барабана. Так, при медленном вращении шар, прижимаясь к барабану под действием своей массы, силой трения будет увлекаться на небольшую высоту и оттуда сползает по стенке барабана вниз. При быстром же вращении шар будет настолько сильно прижиматься центробежной силой к стенке барабана, что не сможет оторваться от нее и будет вращаться вместе с барабаном. Дробления при этом происходить не будет. Нужно подобрать такую скорость вращения, чтобы под влиянием центробежной силы шар смог подняться на максимальную высоту, оторваться от стенки и обрушиться на материал. Иначе говоря, масса шара должна быть больше силы, прижимающей шар к

поверхности барабана. То число оборотов, при котором прекращается обрушивание шаров, принято называть критическим. Совершенно естественно, что рабочее число оборотов барабана должно быть меньше критического (75%).

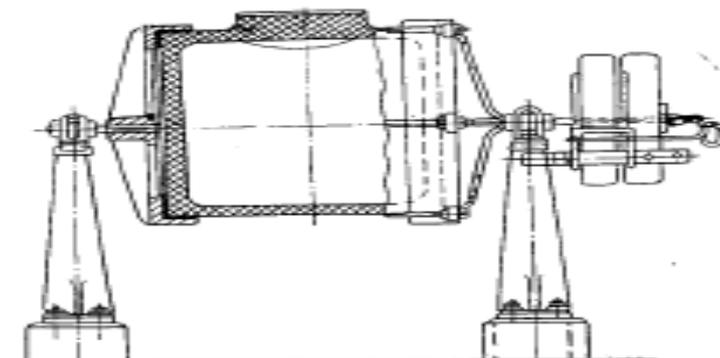


Рис 2. Шаровая мельница

Таким образом, критическое число оборотов барабана зависит от диаметра барабана. При излишне низком числе оборотов шары будут слишком рано отрываться от стенки, высота полета будет незначительна и сила удара шаров о материал невелика. Загрузку мельницы необходимо производить шарами одинакового размера, так как иначе шары малого размера будут мешать работе больших шаров, поскольку они будут находиться между ними и измельченным материалом. Размер шаров, загруженных в мельницу, зависит от механического состава, твердости и вязкости раздробляемого материала. Обычно применяются шары диаметром 50-150 мм. Одновременно подбирается и оптимальное количество шаров, поскольку производительность мельницы зависит от числа и силы ударов шаров.

Производительность шаровой мельницы повышается с увеличением ее диаметра. Все новейшие типы шаровых мельниц конструируются короткими и большого диаметра, (который варьирует в пределах 800- 2300 мм. Скорость вращения 20-40 об/мин. Барабаны мельниц делаются из железа, шары - из стали. Лабораторные мельницы фарфоровые. В шаровых мельницах можно получить порошки высокой тонкости. В данном случае тонкость порошка зависит от времени измельчения. Шаровые мельницы вполне применимы для приготовления сложных порошкообразных смесей (одновременное измельчение и смешение).

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ УДАРНОГО ДЕЙСТВИЯ

К измельчителям ударного типа относятся молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы и струйные мельницы.

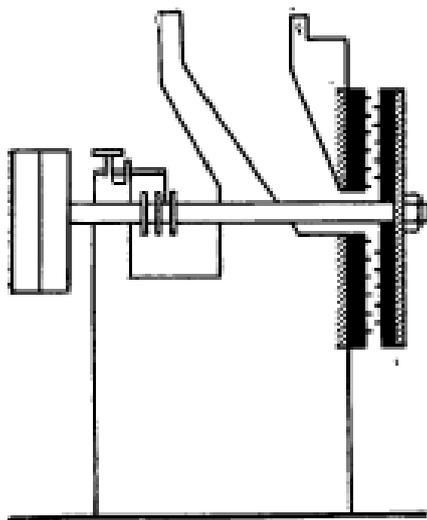


Рис 3. Мельница «Эксцельсиор»

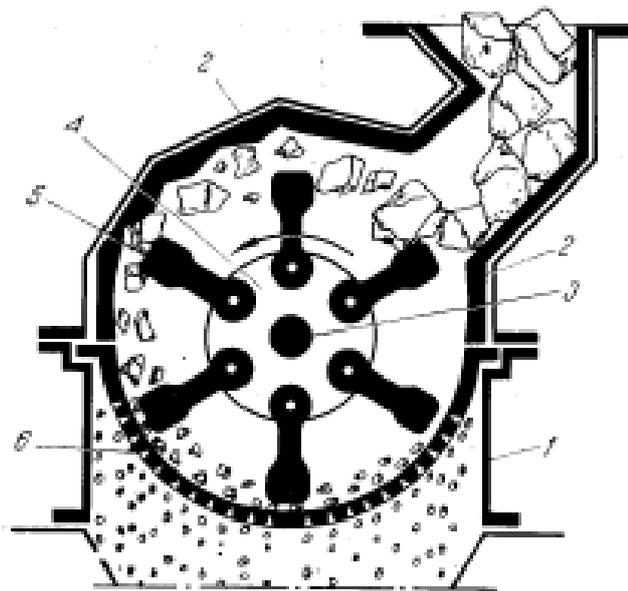


Рис 4. Молотковая мельница

1-корпус, 2-броневые плиты, 3-вал, 4-диск,
5-молоток, 6-колосниковая решётка

Дезинтеграторы и дисмембраторы. Для измельчения хрупких материалов, таких как сода, квасцы, сахар и др., удобны мельницы ударно-центробежного действия, называемые дезинтеграторами и дисмембраторами. Измельчение в них основано на принципе свободного удара. У дезинтеграторов (рис. 3) вращаются оба диска, причем в противоположных направлениях, со скоростью в зависимости от размера дисков 500-900 об/мин. Оба диска несут на своей поверхности ударные приспособления в виде пальцев, штифтов (отсюда другое название - штифтовая мельница), расположенных в 2-4 ряда кольцами. Диски поставлены один против другого так, что пальцы одного диска входят в свободное пространство между пальцами второго диска. Материал подается из загрузочной воронки в центр между дисками и при вращении их центробежной силой отбрасывается к периферии. При этом частицы подвергаются бесчисленным ударам о пальцы, поверхность дисков, испытывают взаимные удары и, по достижении необходимой степени мелкости, высыпаются из мельницы. У некоторых дезинтеграторов отечественной конструкции валы расположены с одной стороны. Один из валов, внутри которого вращается в противоположную сторону сплошной вал, полый. Благодаря этому мельница имеет небольшие габариты.

Молотковые мельницы. В этих мельницах (рис. 4) на центральном валу ротора укреплено несколько дисков один возле другого. На этих дисках висят на шарнирах молотки, представляющие стальные плитки. Ротор с молотками вращается в массивном корпусе, стенки которого защищены броневыми плитами. Дно корпуса представляет собой подовую решетку (сито). Вследствие большой скорости вращения ротора (500-1500

об/мин) и развивающейся центробежной силы молотки отбрасываются по радиусу. Поступающий через загрузочную воронку материал попадает под действие этих молотков, куски его отбрасываются на стенки корпуса, на подовую решетку, ударяются друг о друга и, достигнув определенного размера, проходят через решетку. Область применения молотковых мельниц обширна. В химической и фармацевтической промышленности применяются для измельчения хрупких материалов (соли, растительное сырье). Небольшие молотковые мельницы, имеют размер ротора 60/45 см (С-218) и 80/40 см (ДМ-2).

Похожи на дезинтеграторы мельницы, называемые дисмембраторами. Они отличаются от первых тем, что наружный диск у них неподвижен. В силу этого для достижения той же тонкости размола подвижный диск должен вращаться с большей скоростью (до 3800 об/мин). Разновидностью дисмембраторов являются нособойные мельницы «Перплекс» и кулачные мельницы, различающиеся по виду и расположению ударных выступов.

Струйные измельчители. Принцип работы струйного измельчителя отечественной конструкции показан на рис. 5.

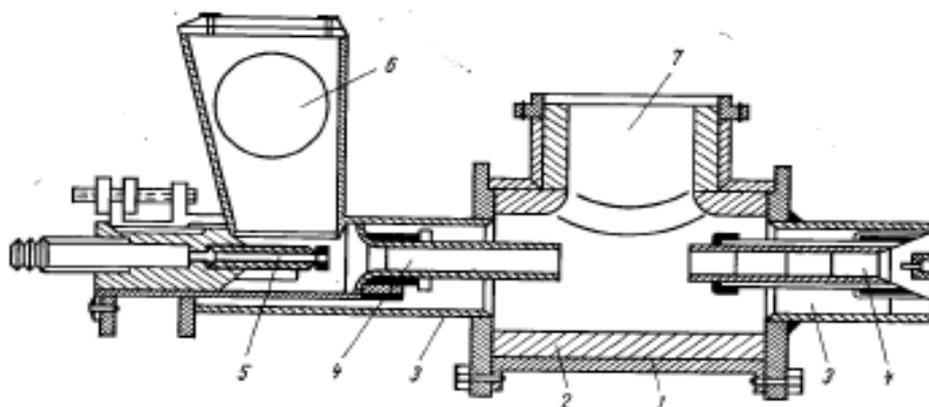


Рис 5. Струйный измельчитель.

Измельчитель состоит из размольной камеры 1, защищенной изнутри материалом 2, двух расположенных друг против друга штуцеров питания 3, в которые вмонтированы разгонные трубки 4 и сопло 5, приемной воронки 6 и отводного штуцера 7. Материал, подлежащий измельчению, поступает через воронку 6 в приемник эжектора, откуда струей воздуха, выходящей из сопла 5, направляется в разгонную трубку 4. Там частицы приобретают необходимую скорость, с которой они вылетают из разгонной трубки навстречу потоку частиц, идущих из противоположной трубки. При соударении частицы измельчаются и через штуцер 7 выносятся на сепарацию, которая осуществляется с помощью рукавного фильтра, придаваемого к мельнице.

Струйные измельчители описанного типа (двухструйные, противоточные) пригодны для измельчения частиц с крупностью исходного сырья около 10 мм до частиц размером 5080 мкм. Они испытаны на многих объектах (уголь и рудные материалы, красители, инсектициды, фунгициды

и др.) и, несомненно, весьма перспективны для получения очень тонких порошков в фармацевтическом производстве.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ ИСТИРАЮЩЕ-РАЗДАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

На сочетании раздавливания с истиранием построен принцип работы жерновых мельниц, бегунов и дисковых мельниц. В качестве иллюстрации приводим краткое описание дисковой мельницы.

Дисковые мельницы. Основной деталью являются два вертикально установленных диска. Вращается обычно один из них. Поверхность дисков имеет режущие или ударные выступы той или иной конструкции. Исходный материал поступает в просвет между дисками, где он измельчается.

Одной из наиболее простых дисковых мельниц является мельница типа «Эксцельсиор», широко применяющаяся в фармацевтическом производстве. В мельнице диски установлены вертикально. Один диск неподвижный, другой вращается со скоростью 250-300 об/мин. Поверхность дисков покрыта мелкими зубцами, расположенными по окружности в таком порядке, чтобы зубцы движущегося диска попадали в промежутки между зубцами неподвижного диска. Помимо истирания, к раздавливающему эффекту присоединяется срезающее действие от острых зубцов. Производительность при диаметре дисков 400 мм до 50 кг/ч.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ РАЗДАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Гладковалковые дробилки (вальцовые мельницы). По своему устройству гладко-валковые дробилки отличаются от зубовалковых отсутствием зубьев на валках. Обычно валки имеют одинаковое число оборотов, но есть конструкции, в которых валкам придают разные окружные скорости. В результате к раздавливающему действию валков присоединяется еще истирание. Непрерывная и равномерная подача сырья достигается с помощью загрузочных воронок, длина которых одинакова с длиной валка и питающих валков, вращающихся со скоростью, близкой к окружной скорости валков. Кроме того, диаметр поступающих на дробление кусков (γ) должен быть примерно в 20 раз меньше диаметра валков $R \sim 20 r$. Зубчатые валки обеспечивают захват более крупных кусков; для них $R \sim 5-10 r$.

Гладковалковые дробилки могут иметь одну или две пары валков. Из двухвалковых для измельчения растительных материалов пригодна дробилка ДВГ-2 с диаметром валков 40 см и длиной 25 см. Скорость вращения ведущего валка 220 об/мин, ведомого-190 об/мин. Из четырех-валковых дробилок интерес представляет дробилка БДА-7м, предназначенная для дробления солода. Между первой и второй парами валков установлено вибросито. На вторую пару валков поступает сырье, предварительно измельченное на первой паре валков. Производительность 1000 кг/ч. Диаметр валков 25 см, длина 50 см. Число оборотов в минуту верхней пары валков (ведущего/ведомого) 240/238, нижней пары -соответственно 268/254.

Поверхность валков может быть как гладкая, так и нарезная (рифленая); в последних истирающая способность выше, чем в гладких.

ИЗМЕЛЬЧИТЕЛИ ИЗРЕЗЫВАЮЩЕГО И РАСПИЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Изрезывание растительного лекарственного сырья производится с помощью машин, носящих общее название траво- или корнерезок. Основной деталью в этих машинах являются ножи, устройством и характером движения которых обуславливаются тип и конструкция траво- и корнерезок.

Траворезки-соломорезки. Простейшими по устройству траворезками являются соломорезки, широко применяемые при измельчении грубых кормов (солома, стебли кукурузы и др.) Различают соломорезки дисковые и барабанные. В дисковых соломорезках массивные ножи, имеющие криволинейное лезвие, прикреплены к спицам маховика. Маховик с ножами приводится во вращательное движение вручную. Лекарственное сырье (травянистое), собранное в пучки, подается под ножи по лотку.

В барабанных соломорезках (рис. 6) ножи изогнутые с лезвиями, расположенными по винтовым линиям с углом подъема до 30°. Травянистое сырье подается по лотку-транспортеру 1, в конце которого установлены питающие валики 2, подающие сырье к ножевому барабану 4. Изрезанное сырье выгружается по лотку 6. Установка смонтирована на станине 7 и приводится в действие от электромотора при помощи шкива 5. На одном валу со шкивом посажена зубчатка, приводящая в действие большую шестерню 8, вращающую питающие валики. С другой стороны на валу посажен маховик 3 для обеспечения плавности работы соломорезки. Габариты выпускаемой нашей промышленностью соломосилосорезки РСБ-3,5: длина с лотком 187 см, ширина 91 см, высота 126 см. Число оборотов ножевого барабана 350-400 в минуту. Производительность, например, при резке сухой травы ландыша 300 кг/ч.

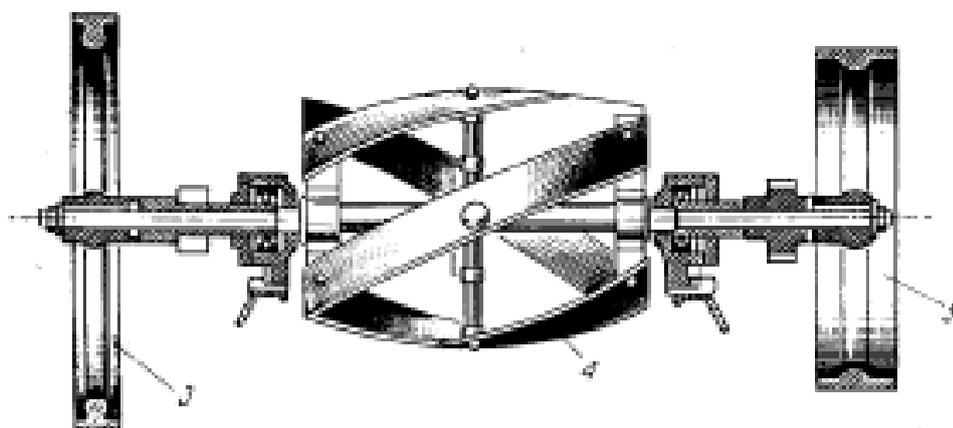


Рис 6. Барабанная соломорезка

Корнерезки. Для изрезывания плотных и деревянистых частей растений (корни, корневища, кора) чаще всего применяются корнерезки и сходные с ними табакокрошительные машины с гильотинными ножами, устройство которых показано на рис. 7. Нож в этой машине весьма массивный, и, падая вниз, своей массой усиливает режущий эффект. Нож

совершает поступательно-возвратное движение вверх и вниз при помощи кривошипного механизма или коленчатого вала.

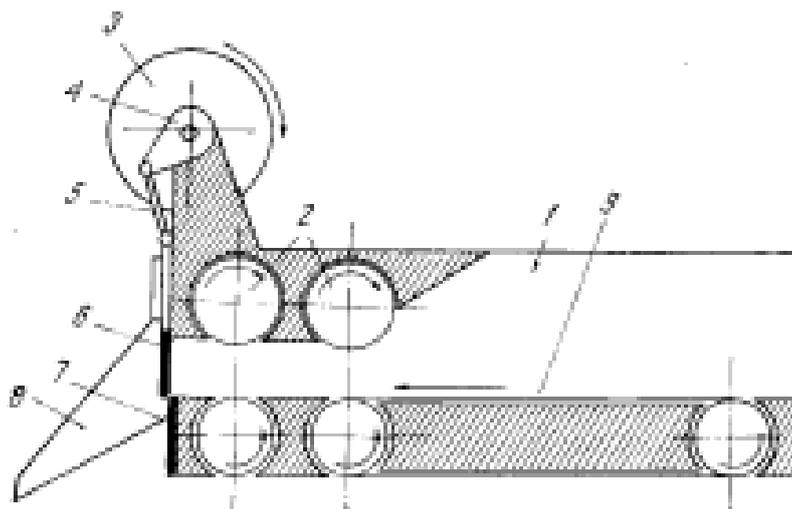


Рис 7. Корнерезка с гильотинными ножами.

1-лоток, 2-подающие валы, 3-шкив, 4-кривошип, 5-шатун, 6-верхний нож, 7-нижний нож, 8-лоток, 9-транспортер.

В описанных траво- и корнерезках (кроме ручной соломорезки) движение ленточного транспортера, питающих валиков и ножей происходит согласованно, так что растительная масса выступает вперед на определенную длину в соответствии с заданной степенью измельчения. Нужно учитывать, что номинальную длину обычно имеют только кусочки изрезаемой травы. Что касается корней и травы, то, поскольку они хрупки, при падении на них ножа выступающие участки могут обламываться. В результате этого получается значительное количество кусочков меньшего размера и крупного порошка.

При изготовлении сборов возникает необходимость придания кусочкам коры квадратной, а кусочкам корней и корневищ-кубической формы. Резка на кубики у нас применяется пока в отношении очищенного солодкового и алтейного корней. Производится она на специальных машинах.

Машины с дисковыми пилами. Среди растительного сырья имеются особо твердые объекты (например, корни элеутерококка), для измельчения которых оказались пригодными малогабаритные дисковые пилы. Корни, подаваемые под вращающуюся пилу, распиливают на дольки, которые затем уже удается измельчить на дробилках. При распиливании одновременно получают ценные опилки - крупный порошок измельченных корней.

ПРОСЕИВАНИЕ

Раздробленные и спорошкованные материалы всегда неравномерны. По этой причине приходится отделять более крупные или более мелкие частицы от основной массы. Эта операция носит название просеивания, или грохочения, и осуществляется при помощи сит. Таким образом, просеиванием, грохочением или ситовой классификацией называется

процесс разделения смеси зерен различных размеров при посредстве сит на две или более группы.

Сита

Размер зерен, проходящих через ячейки сита, характеризуется его номером. По ГФХ для всех сит указываются номера соответствующих ГОСТ, размеры отверстий в свету, материал сита, форма отверстий, крупность порошка. Номер шелкового сита по ГОСТ 4403-67 указывает, какое количество отверстий приходится на 1 погонный см. Чтобы определить номер шелкового сита, следует с помощью лупы подсчитать количество отверстий в 1 погонном см по длине и ширине ткани. Номер металлического сита по ГОСТ 3924-47 соответствует размеру стороны отверстия в свету в миллиметрах. Номер пробивных сит (ГОСТ 214-57) с круглыми отверстиями соответствует диаметру отверстий в миллиметрах, умноженному на 10.

Фармакопейная шкала включает 16 разных сит, которым соответствует 7 степеней измельчения. Для крупных порошков и крупноизмельченных материалов, помимо названий (русских и латинских), обязательно должен указываться и соответствующий номер сита по ГОСТ. Различают сита плетеные, пробивные и щелевые.

Плетеные сита ткутся из шелковых и капроновых ниток, из стальной, медной и латунной проволоки. Шелковые и капроновые сита применяются для всех категорий мелких порошков и среднетонкого порошка. Они прочны и гарантируют однородность просева. У обычных проволочных сит проволока изогнута только в одном направлении. Следствием этого являются быстрая изнашиваемость сита и легкая изменяемость размера отверстий. По этой причине рекомендуется применять сита или сварные, или, лучше, вальцованные, или прессованные. Последние особенно прочны. Проволочные сита применяются для всех категорий крупных порошков. Необходимо следить за состоянием сит, иначе в результате износа в порошки могут попасть куски сорванной проволоки.

Пробивные сита (штампованные) делаются из листов оцинкованного железа путем пробивания в них круглых или прямоугольных отверстий. Применяются для получения крупноизмельченных материалов. Сита эти очень прочны и мало изнашиваются в результате механического воздействия.

Щелевые сита, или колосниковые решетки, состоят из ряда параллельных стержней с прокладками между ними. Обладают исключительной прочностью. Устанавливаются, как уже указывалось, в мельницах, работающих на принципе удара (молотковые мельницы).

Барабанные просеивающие машины

Барабанные просеивающие машины (бураты) представляют собой вращающиеся барабаны с ситовой поверхностью, устанавливаемые слегка наклонно, под углом 3-8°. Материал для просеивания, попав внутрь барабана, проходит через отверстия сита, а более крупные кусочки и отходы

перемещаются вдоль барабана и высыпаются из него в другом конце. Барабан заключен в кожух.

Бураты могут быть с одним или 2-3 ситовыми поверхностями. Приводятся барабаны в движение при помощи зубчатой или фрикционной передачи. В последнем случае барабан устанавливается на вращающиеся ролики. Имеются конструкции бурата внутри со щеточными приспособлениями, значительно ускоряющими процесс просеивания. Бураты вращаются со скоростью от 10 до 25 об/мин.

МАШИНЫ С ПЛОСКИМИ СИТАМИ

Наиболее широкое применение находят просеивающие механизмы, называемые грохотами (трясунки), и вибрационные сита.

Грохота, или трясунки. Наиболее простая конструкция с одним ситом показана на рис. 8. Установленное в слегка наклонном положении ($2 - 4^\circ$) на роликах сито при помощи коленчатого вала совершает поступательно-возвратное движение вдоль двух направляющих. Число качаний колеблется от 50 до 200, амплитуда колебания - до 200 мм. Более совершенны качающиеся грохота, в которых короб с ситом совершает поступательно-возвратное движение, будучи подвешенным на шарнирных подвесах (а), либо с помощью шарнирных или кривошипных опор (б), либо в сочетании тех и других (в).

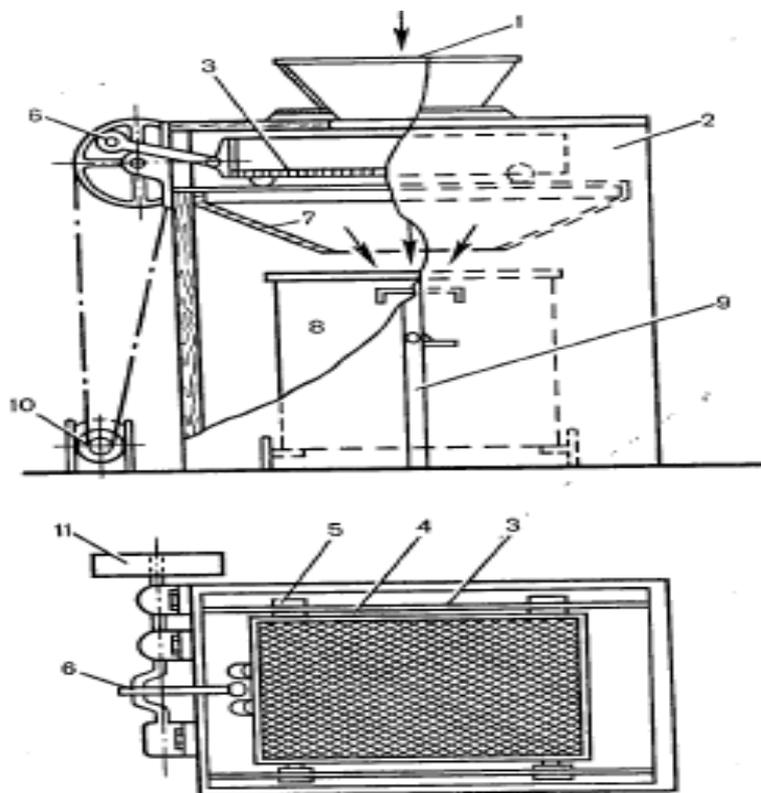


Рис 8. Устройство качающегося сита.

Значительно удобнее грохота, состоящие из 2-3 сит, которые могут компоноваться либо на высоте, либо по длине. Например, изрезанные

корни и корневища перед приготовлением из них настойки целесообразно пропустить через трясунок с двумя ситами, установленными последовательно. Сырье из загрузочной воронки вначале поступает на более мелкое сито, которое пропускает только частички размером менее 0,5 мм (пыль, комочки земли и весьма незначительное количество порошка валерианы). Просеянный таким образом материал переходит на следующее сито, которое пропустит все кусочки, имеющие размеры меньше 3 мм. Более крупные кусочки сбрасываются с конца сита и поступают для дополнительного измельчения.

Вибрационные сита. Вибрационные сита подразделяются на электромагнитные, гирационные и инерционные. Вибрационные сита особенно эффективны при просеивании мелких порошков, поскольку вибрирующие движения предупреждают забивание отверстий ситовой ткани. На рис. 9 приведена схема устройства электромагнитного вибрационного сита, в котором поступательно-возвратное движение сита 3 осуществляется за счет периодического намагничивания и размагничивания якоря 2, прикрепленного к ситам. При пропускании тока электромагнит 1 притягивает якорь и вместе с ним сито. Но это движение вправо влечет за собой размыкание контактов 4. Обратное движение (влево) сито совершает уже при помощи мощных пружин 5. Происходит замыкание контактов и якорь вновь тащит сито вправо: следует размыкание и пружины оттягивают сито на старое место и т. д. Число вибраций у такого сита превышает 200, амплитуда колебаний до 3 мм.

Гирационные сита. Гирационные сита получили название от гирационного привода. Изготавливаются они с одним, двумя и тремя ситами различных размеров. Гирационное сито, изображенное на рис. 9, состоит из короба с ситами 3, который крепится с помощью пружинящих опор 2 на опорной раме 1.

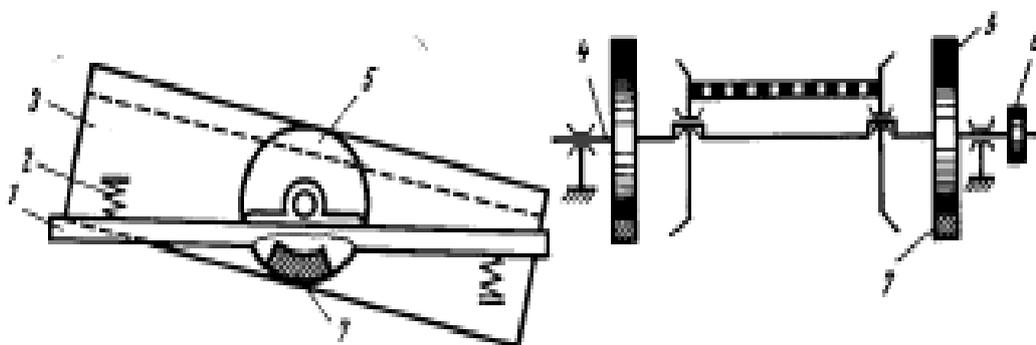


Рис 9. Схема гирационного грохота.

Приводной механизм состоит из эксцентрикового вала 4, который получает движение от шкива 6. На валу закреплены два маховика 5 с балансирующими грузами. Маховики с противовесами уравнивают силы вибрации. При вращении эксцентрикового вала короб с ситами

получает круговые движения, которые направлены навстречу потоку материала, что способствует его хорошей сортировке.

Контрольные вопросы и задания:

1. Что называется степенью измельчения твердых тел?
2. Как классифицируют измельчающие машины и виды измельчения в зависимости от степени измельчения получаемого продукта?
3. Как по способу измельчения классифицируют измельчающие машины?
4. Почему необходимо растительный материал измельчать без остатка?
5. Какими способами достигается измельчение материала на траворезках, валках, дисмембраторе, дезинтеграторе, шаровой мельнице?
6. Перечислите мельницы, применяемые для сверхтонкого измельчения. Каков принцип их работы?
7. Как расходуется полезно затраченная на измельчение работа? Что называется бесполезной работой измельчения и как ее можно уменьшить?

Лекция 4. Гранулы и технология их производства.

Цель:

- научиться выбирать рациональную технологию для гранул в промышленных условиях.
- готовить лекарственную форму, проводить постадийный контроль и оценивать качество гранул.

Основные термины и фразы: гранулы, технология, гранулятор, драже.

План:

1. Характеристика гранул
2. Номенклатура гранул
3. Процесс гранулирования
4. Сухое гранулирование
5. Влажное гранулирование
6. Стадии гранулирования
7. Способы грануляции

Гранулы (*Granula*). Лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащей смесь лекарственных и вспомогательных веществ. В ряде случаев порошковидные смеси целесообразно выпускать в виде мелких крупинок - зерен, гранул. Гранулированием можно повысить устойчивость отсыревающих веществ, а также способствовать более

быстрому растворению и улучшению вкуса некоторых сложных порошков. При помощи гранул можно совместить реагирующие между собой вещества. Все это дает возможность применять их в педиатрии. Выше сказанное и явилось предпосылкой для появления новой официальной лекарственной формы - гранул.

В состав гранул входят лекарственные (кроме сильнодействующих) и вспомогательные вещества. В качестве последних применяют сахар, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, виннокаменную кислоту, кальция дифосфат двузамещенный, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, сироп сахарный, спирт, воду, пищевые красители, ароматизирующие вещества, консерванты и т.д. Гранулы можно покрывать оболочкой.

Производство гранул осуществляется, как и производство гранулята для таблеток - сухим, влажным способом и структурной грануляцией.

Готовые гранулы должны быть однородны по окраске и по размерам.

Размер гранул (определяется ситовым анализом) должен быть 0,2-0,3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%.

Гранулы должны распадаться не более, чем за 15 минут; покрытые оболочкой - не более, чем за 30 минут. Определение распадаемости гранул проводят в навеске 0,5 г (приложение 3 к фармакопейной статье «Таблетки»). При необходимости проводят испытание на растворимость.

Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать $\pm 10\%$.

Гранулы выпускаются в полиэтиленовых пакетах, стеклянных банках оранжевого стекла или алюминиевых стаканчиках.

Хранят гранулы в упаковке в сухом, и если необходимо, защищенном от света месте. Номенклатура включает гранулы нескольких наименований:

- гранулы уродана (*Granulae Urodani*), выпускаются во флаконах по 100,0 г;
- гранулы плантаглюцида (*Granulae Plantaglicidi*) выпускаются во флаконах по 50,0 г;
- гранулы кальция глицерофосфата (*Granulae Calcii glycerophosphatis*) выпускаются в полиэтиленовых пакетах по 100,0 г и для одноразового приема;
- гранулы ретинола ацетата (*Granulae Retinoli acetatis*) по 300 000 МЕ или по 500 000 МЕ в 1,0 г;
- гранулы оразы (*Granulae Orazi*) выпускаются по 100,0 г во флаконах;
- гранулы «Флакарбин» (*Granulae Flacarbini*) - по 35,0 и 100,0 г в стеклянных банках;
- гранулы этазол-натрия для детей (*Granulae Aethazoli-natrii pro infantibus*) - по 60,0 г во флаконах.

Микродраже. Спансулы. С целью пролонгирования гранул их покрывают пленками высокомолекулярных соединений. Такие гранулы называются микродраже.

Одним из способов получения микродраже является нанесение смеси лекарственных и склеивающих веществ на мелкие зернышки сахара в дражировочных котлах, подобно тому, как это делается в дражировочных котлах с обычным драже.

Полученное микродраже покрывают затем оболочками, замедляющими растворение лекарственного вещества. Если затем микродраже, непокрытые и покрытые с разным временем высвобождения лекарственного вещества смешать в соответствующем соотношении и этой смесью заполнить твердые желатиновые капсулы, получится лекарственная форма, называемая спансулой. Смешивать можно 3-4 и более типов микродраже с разным временем высвобождения лекарственного вещества. Для визуального контроля состава спансулы каждый тип микродраже окрашивают в разный цвет. Микродраже можно применять не только в виде спансул, но и в сочетании взвеси в жидкости. Это особенно удобно, если назначаются большие дозы лекарственных веществ.

Для покрытия микродраже применяют разного состава липидные пленки. Скорость диффузии лекарственного вещества через эти пленки зависит от химической природы жирного вещества и толщины пленки.

Удобным способом получения микродраже является суспендирование порошкообразного вещества в расплавленной смеси покрывающих веществ - воска, цетилового спирта, стеариновой кислоты и т.п. Эта взвесь получается методом распыления. После охлаждения получается микродраже диаметром 30-50 мкм. В зависимости от соотношения лекарственного и покрывающих веществ получают микродраже с различным временем высвобождения активных компонентов. На скорость высвобождения можно влиять, добавляя эмульгатор.

Драже (*Dragee*) - твердая дозированная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку). Таким образом, вся масса драже образуется путем наслаивания, в то время как у таблеток наслаивается только оболочка. Долгое время типичные драже рассматривались совместно с дражируемыми таблетками.

Промышленное производство драже осуществляется в дражировочных котлах конструкция которых непрерывно совершенствуется.

Гранулирование - направленное укрупнение частиц, т.е. - это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины.

Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетуемой массы, что происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы и, следовательно,

соответствующего уменьшения трения, возникающего между этими частицами при движении. Расслоение многокомпонентной порошкообразной смеси обычно происходит за счет разницы в размерах частиц и значениях удельной плотности входящих в ее состав лекарственных и вспомогательных компонентов. Такое расслоение возможно при различного рода вибрациях таблеточной машины или ее воронки. Расслоение таблетлируемой массы - это опасный и недопустимый процесс, вызывающий в ряде случаев почти полное выделение компонента с наибольшей удельной плотностью из смеси и нарушение ее дозировки. Грануляция предотвращает эту опасность, поскольку в ее процессе происходит слипание частиц различной величины и удельной плотности. Образующийся при этом гранулят, при условии равенства размеров получаемых гранул, приобретает достаточно постоянную насыпную массу. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и обладают лучшей сыпучестью.

Существующие в настоящее время способы грануляции подразделяются на следующие основные типы:

1. сухая грануляция;
2. влажная грануляция или гранулирование продавливанием;
3. структурная грануляция.

Метод сухого гранулирования. Заключается в перемешивании порошков и их увлажнении растворами склеивающих веществ в эмалированных смесителях с последующим высушиванием их до комковатой массы. Затем массу с помощью валцов или мельницы «Эксцельсиор» превращают в крупный порошок. Грануляция размолом используется в тех случаях, когда увлажненный материал реагирует с материалом при протирке. В некоторых случаях, если лекарственные вещества разлагаются в присутствии воды, во время сушки вступают в химические реакции взаимодействия или подвергаются физическим изменениям (плавление, размягчение, изменение цвета) - их подвергают брикетированию. С этой целью из порошка прессуют брикеты на специальных брикетировочных прессах с матрицами большого размера (25-50 мм) под высоким давлением. Полученные брикеты измельчают на валках или мельнице «Эксцельсиор», фракционируют с помощью сит и прессуют на таблеточных машинах таблетки заданной массы и диаметра. Грануляцию брикетированием можно использовать также, когда лекарственное вещество обладает хорошей прессуемостью и для него не требуется дополнительного связывания частиц склеивающими веществами.

В настоящее время при сухом методе гранулирования в состав таблетлируемой массы порошков вводят сухие склеивающие вещества (например, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленоксид), обеспечивающие под давлением сцепление частиц, как гидрофильных так и гидрофобных веществ.

Метод влажного гранулирования. На производстве сухое гранулирование часто проводится в грануляторах типа 3027 (Мариупольский ЗТО). Рабочий орган аппарата состоит из шнека и шести прочных стержней, что позволяет перемещать гранулируемый материал в осевом направлении. Имеется правое и левое исполнение. Производительность - 150-1000 кг/ч. Перспективны пресс-грануляторы фирмы «ХУТТ» (Германия), рабочим органом которого являются прессующие валки в виде полых цилиндров с зубцами на поверхности, между которыми в стенках расположены радиальные отверстия для продавливания порошковой массы. Получаются высококачественные гранулы одинаковой чечевидной формы. Грануляция или протирание влажной массы производится с целью уплотнения порошка и получения равномерных зерен - гранул, обладающих хорошей сыпучестью.

Данному способу гранулирования подвергаются порошки, имеющие плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами.

В обоих случаях в массу добавляют склеивающие растворы, которые улучшают сцепление между частицами.

Стадия влажного гранулирования включает следующие операции :

1. смешивание порошков;
2. увлажнение порошков раствором связывающих веществ и перемешивание;
3. гранулирование влажной массы;
4. сушка влажных гранул;
5. обработка сухих гранул.

Смешивание порошков. Производится с целью достижения однородной массы и равномерности распределения действующего вещества таблеток.

Для смешивания и увлажнения порошкообразных веществ применяются смесители различных конструкций:

1. с вращающимися лопастями;
2. шнековые;
3. смесительные барабаны.

При смешивании порошков необходимо придерживаться следующих правил:

1. к большому количеству добавлять меньшее;
2. ядовитые и сильнодействующие вещества, применяемые в малых количествах, предварительно просеянные через сито, добавлять у массе отдельными порциями в виде тритураций, т.е. в разведении с наполнителем в концентрации 1:100;
3. окрашенные вещества и вещества с большой удельной массой загружают в смеситель в последнюю очередь;

4. легколетучие эфирные масла вводятся в сухую гранулированную массу перед прессованием на стадии опудривания, во избежание их улетучивания.

Практика производства таблеток показывает, что время, необходимое для смешивания простой прописи (двух- и трехкомпонентные) в сухом состоянии, составляет 5-7 минут, для более сложной - 10-12 минут.

После смешивания сухих порошков в массу отдельными порциями добавляют увлажнитель, что необходимо для предотвращения ее комкования.

При влажном смешивании порошков равномерность их распределения в значительной степени улучшается, не наблюдается разделения частиц и расслоения массы, улучшается ее пластичность. Перемешивание смоченных порошков сопровождается некоторым уплотнением массы вследствие вытеснения воздуха, что позволяет получать более плотные твердые гранулы. Время перемешивания влажной массы: для простых смесей 7-10 минут, для сложных - 15-20 минут. Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально (исходя из физико-химических свойств порошков) и указывается в регламенте. Ошибка может привести к браку: если увлажнителя ввести мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много - масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой. Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, компактную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся при сдавливании на отдельные комочки.

Гранулирование влажной массы. Влажная масса гранулируется на специальных машинах - грануляторах, принцип работы которых состоит в том, что материал протирается лопастями, пружинящими валиками или другими приспособлениями через перфорированный цилиндр или сетку. Грануляторы бывают вертикальные (рис. 10) и горизонтальные.

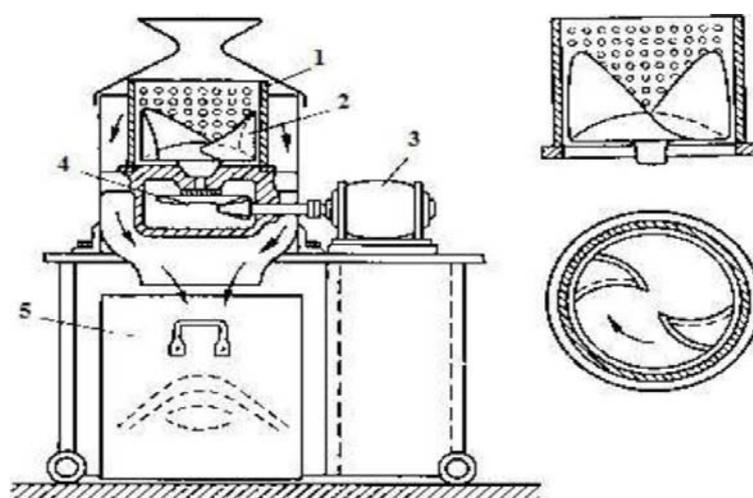


Рис 10. Гранулятор вертикальный.

1 - цилиндр с отверстиями; 2 - протирающие лопасти; 3 - электродвигатель; 4 - коническая передача; 5 - приемник гранул.

Выбор сит для гранулирования имеет очень большое значение. Установлено, что влажную массу необходимо пропускать через сито с диаметром отверстий 3-5 мм, а сухую - через сито с диаметром отверстий 1-2 мм.

В настоящее время влажная грануляция является основным видом грануляции в производстве таблеток, однако она имеет ряд недостатков:

- длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества;
- ухудшение распадаемости (растворимости) таблеток;
- необходимость использования специального оборудования;
- длительность и трудоемкость процесса.

Сушка влажных гранул. Для этой цели существуют различные типы сушилок:

1. полочные сушилки с принудительной циркуляцией воздуха;
2. сушилки с силикагельной колонкой.

В случае необходимости регенерировать жидкости, содержащиеся в высушиваемых материалах, применяют сушилки, в которых воздух пропускается через силикагель. При этом ценные пары адсорбируются, а теплый воздух вновь используется для сушки материала.

Инфракрасные рациональные сушилки. В качестве термоизлучателей в таких сушилках применяются специальные зеркальные лампы, нихромовые спирали накаливания, помещенные в фокусе параболических отражателей, металлические и керамические панельные излучатели с электрическим, паровым или газовым обогревом.

Сублимационные сушилки. За последние годы получил промышленное применение способ сушки материалов в замороженном состоянии в условиях глубокого вакуума. Он получил название сушки сублимацией или молекулярной сушки. Этот способ позволяет сохранить основные биологические качества высушиваемого материала. При этом происходит испарение твердого тела без плавления, минуя жидкую фазу.

Сушилки псевдооживленного слоя. Из известных конструкций таких сушилок на отечественных заводах используется сушилка СП-30 (рис. 11). Применяются такие сушильные аппараты, как фирм «Мюнстер», «Аэроматик» (Швейцария).

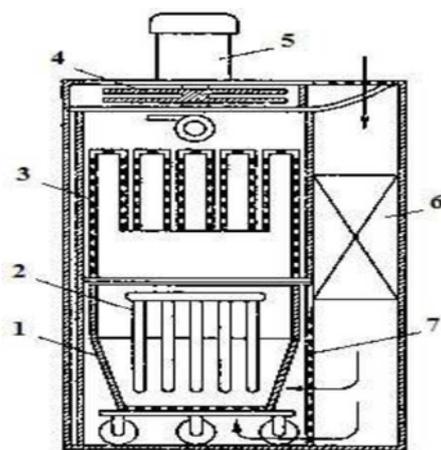


Рис 11. Сушилка с псевдооживленным слоем типа СП.

1 - тележка продуктового резервуара; 2 - ворошители; 3 - рукавный фильтр; 4 - вентилятор; 5 - электродвигатель; 6 - калорифер 7 - фильтр

Принцип работы сушилки СП-30. Поток воздуха, всасываемый вентилятором в верхнюю часть каркаса, нагревается в калорифере до заданной температуры, очищается в фильтре и попадает непосредственно в сушильную камеру, где проходит через резервуар с продуктом снизу вверх, псевдооживая слой продукта. Далее увлажненный воздух проходит через рукавный фильтр, очищается от мелких частиц продукта и выбрасывается в атмосферу.

Основное преимущество таких сушилок - высокая производительность: время сушки материала в зависимости от его физических свойств и формы длится от 20 до 50 минут; они потребляют мало энергии и занимают небольшую рабочую площадь.

Высушенные гранулы перед прессованием должны иметь некоторую влажность, которая называется остаточной.

Остаточная влажность для каждого таблетлируемого препарата индивидуальна и должна быть оптимальной, т.е. такой, при которой процесс прессования протекает наилучшим образом, качество таблеток соответствует требованиям ГФ, а прочность их наивысшая по сравнению с таблетками, получаемыми из гранул этого же препарата с другой степенью влажности.

Недосушенные гранулы прилипают к пуансонам, неравномерно заполняют матрицу и требуют повышенное количество антифрикционных веществ. Пересушенные гранулы трудно прессуются и таблетки могут получаться с нарушенными краями.

Обработка гранул. В процессе сушки гранул возможно их слипание в отдельные комки. С целью обеспечения равномерного фракционного состава высушенные гранулы пропускают через грануляторы с размером отверстий сеток 1,5 мм, что в значительной степени обеспечивает постоянную массу таблеток. После этого гранулы опудривают, добавляя антифрикционные вещества, и передают на стадию таблетирования.

Структурная грануляция. Имеет характерное воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий и достаточно однородных по размеру гранул.

В настоящее время существуют три способа грануляции данного типа, используемых в фармацевтическом производстве: грануляция в дражировочном котле; грануляция распылительным высушиванием и структурная грануляция.

Для грануляции в дражировочном котле загружают смесь порошков и при вращении его со скоростью 30 об/мин производят увлажнение подачей раствора связывающего вещества через форсунку. Частицы порошков слипаются между собой, высушиваются теплым воздухом и в результате трения приобретают приблизительно одинаковую форму. В конце процесса к высушиваемому грануляту добавляют скользящие вещества.

Грануляцию распылительным высушиванием целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контактирования гранулируемого продукта с воздухом, по возможности, непосредственно из раствора (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения).

Готовят раствор или суспензию из вспомогательного вещества и увлажнителя и подают их через форсунки в камеру распылительной сушилки, имеющую температуру 150°C. Распыленные частицы имеют большую поверхность, вследствие чего происходит интенсивный массо- и теплообмен. Они быстро теряют влагу и образуют всего за несколько секунд сферические пористые гранулы. Полученные гранулы смешивают с лекарственными веществами и, если необходимо, добавляют вспомогательные вещества, не введенные ранее в состав суспензии. Гранулы имеют хорошую сыпучесть и прессуемость, поэтому таблетки, полученные из такого гранулята, обладают высокой прочностью и прессуются при низких давлениях.

Если в удельных весах гранулята и лекарственного вещества наблюдается значительная разница, то возможно расслоение таблетированной массы. В результате чрезмерного высушивания суспензии также возможно отслоение верхней части таблетки («кэппинг») при прессовании.

Гранулирование в условиях псевдооживления. Для гранулирования таблеточных смесей с целью подготовки их к таблетированию в последние годы в отечественной и зарубежной химико-фармацевтической промышленности широкое применение нашел метод псевдооживления. Основной его отличительной особенностью является то, что обрабатываемый материал, а затем и образующийся гранулят непрерывно находятся в движении. Основные процессы - смешивание компонентов, увлажнение смеси раствором склеивающего вещества, грануляция, сушка гранулята и внесение опудривающих веществ - протекают в одном

аппарате. Грануляция в псевдооживленном слое осуществляется двумя способами:

- распылением раствора, содержащего вспомогательные и лекарственные вещества в псевдооживленной системе;
- гранулированием порошкообразных веществ с использованием псевдооживления.

Применяя первый способ, гранулы образуются при нанесении гранулирующего раствора или суспензии на поверхность первоначально введенных в колону ядер (ядро может быть лекарственное вещество или индифферентное вещество, например, сахар). В целом, этот способ представляет собой распыление гранулирующего раствора в псевдооживленную систему из первоначально введенных в колону ядер, являющихся искусственными «зародышами» других гранул.

Другой способ получения гранул - непосредственная грануляция порошков в кипящем слое. Для осуществления данного способа разработан аппарат, в верхней части которого происходит процесс гранулирования, а в нижней - сушки и обработки гранул (например, аппарат СМК). В настоящее время на производстве используют аппараты СГ-30, СГ-60.

Гранулы, полученные в псевдооживленном слое, отличаются большой прочностью и лучшей сыпучестью, являющейся следствием более правильной геометрической формы гранул, приближающейся к шарообразной. При этом образуются более мягкие и пористые агломераты, чем при получении гранул влажной грануляцией, где образуются крупные агломераты, подлежащие последующему измельчению.

Образование и рост гранул в псевдооживленном слое происходит за счет двух физических процессов: комкования при смачивании и слипания последующей с агломерацией. Качество гранул и их фракционный состав зависят от многих факторов, определяющих ход процесса, основными из которых являются скорость оживляющего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, температура в слое.

При гранулировании таблеточных смесей в псевдооживленном слое смешивание является первой технологической операцией, влияющей на качество гранулята. Равномерность смешивания зависит от аэродинамического режима работы аппарата, отношения компонентов в смеси, формы и плотности частиц. Для повышения гомогенности массы создаются условия для встряхивания или поддувки рукавных фильтров без прекращения псевдооживления.

При смешивании частиц, близких друг к другу по форме и имеющих соотношение по массе не более 1:10, перемешивание практически происходит без сепарации, при больших соотношениях характер перемешивания во многом зависит от формы и плотности частиц, а также от аэродинамических параметров процесса и требует конкретного изучения с целью выбора оптимального режима.

При добавлении гранулирующей жидкости происходит комкование частичек гранулируемой массы за счет склеивающих сил как самой жидкости, так и раствора, образующегося при смачивании этой жидкостью поверхностного слоя обрабатываемого материала. В процессе сушки комки превращаются в твердые агломераты, частично разрушающиеся в результате трения между собой и со стенками аппарата.

Процесс гранулирования в псевдооживленном слое происходит одновременно с сушкой получаемых гранул горячим воздухом. Сушка готового гранулята является фактически дополнительной до требуемого значения остаточной влажности. Если после прекращения гранулирования таблеточная смесь имеет необходимую для прессования остаточную влажность, то дополнительная сушка не требуется.

Опудривание высушенного гранулята производится в этом же аппарате добавлением антифрикционных веществ в гранулят и вторичного перемешивания в псевдооживленном слое.

Гранулят, полученный в псевдооживленном слое, имеет ряд преимуществ перед гранулятом, полученным механическим гранулированием с увлажнением: более округлая форма гранул, лучшая сыпучесть, более сбалансированный фракционный состав.

Принципиальная схема аппарата СГ-30 (503) представлена на рис. 12.

Корпус аппарата (11) выполнен из трех цельносварных секций, последовательно смонтированных друг с другом. Встряхивающее устройство (6) электропневматически сблокировано с устройством, перекрывающим заслонки (10). При встряхивании рукавных фильтров (5) заслонка перекрывает доступ псевдооживляющего воздуха к вентилятору, прекращая таким образом псевдооживление и снимая воздушную нагрузку с рукавных фильтров. Пылевидный не гранулированный продукт, осевший на стенках рукавного фильтра, собирается при встряхивании в нижней части рабочего объема, затем при последующем цикле псевдооживления он подвергается гранулированию с напылением.

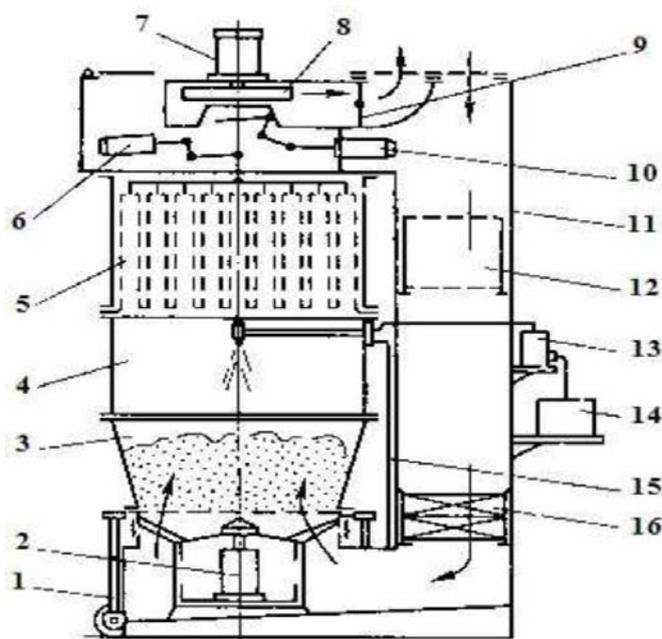


Рис 12. Принципиальная схема аппарата с псевдоожиженным слоем для гранулирования таблеточных смесей (СГ-30).

1 - тележка; 2 - пневмоцилиндр подъема продуктового резервуара; 3 - продуктовый резервуар; 4 - обечайка распылителя; 5 - обечайка рукавных фильтров; 6 - встряхивающее устройство; 7 - предохранительный клапан; 8 - вентилятор; 9 - шибер; 10 - механизм управления заслонкой; 11 - корпус; 12 - фильтр воздушный; 13 - насос дозирующий; 14 - емкость для гранулирующей жидкости; 15 - распыливающий сжатый воздух; 16 - паровой калорифер.

Встряхивание фильтров и прекращение процесса псевдоожижения повторяются многократно в ходе гранулирования. Фильтры очищаются от пылевидного продукта, который затем гранулируется. Такая работа аппарата позволяет уменьшить долю негранулированного материала в грануляторе и нагрузку на рукавные фильтры, снизив тем самым аэродинамическую нагрузку аппарата в целом. В выходной части вентилятора размещен шибер (9) с ручным механизмом управления. Он предназначен для регулирования расхода псевдоожижающего воздуха. В случае неисправности системы перекрытия потока воздуха вентилятором шибер может быть использован для ручного регулирования системы встряхивания в условиях прекращения псевдоожижения. Всасываемый вентилятором воздух очищается в воздушных фильтрах (12) и нагревается до заданной температуры в калориферной установке (16). Очищенный нагретый воздух проходит через воздухораспылительную решетку, установленную в нижней части продуктового резервуара. Продуктовый резервуар имеет форму усеченного конуса, расширяющегося вверх и переходящего затем в обечайку распыливания (4) с целью создания условий сепарации и уменьшения уноса ожижаемого порошка. Сжатый воздух, подаваемый к распылителю по специальной системе (15), применяется не только для распыливания, но и для дистанционного управления форсунок. Гранулирующий раствор подается в необходимых количествах на

распыливание дозирующим насосом (13) из резервуара (14). Для измерения температуры воздуха до входа в слой и на выходе из слоя установлены термосопротивления в комплекте с логометрами, размещенными на пульте управления. Подъем продуктового резервуара и герметизация аппарата производится с помощью пневмоцилиндра (2), расположенного в нижней части корпуса. При возникновении в аппарате избыточного давления автоматически открывается предохранительный клапан (7) и давление снижается.

Контрольные вопросы и задания:

1. В чем сущность процесса гранулирования и с какой целью порошкообразные вещества перед таблетированием подвергаются гранулированию?
2. Назовите способы гранулирования, применяемые в таблеточном производстве и их отличительные особенности.
3. Объясните принцип влажного гранулирования. Какими способами оно осуществляется?
4. Что такое сухое гранулирование, как оно осуществляется и в каких случаях применяется?
5. Какие способы гранулирования являются технически более совершенными и перспективными. Чем это можно объяснить?
6. Что такое обкатка гранул и с какой целью она проводится?
7. Какие лекарственные вещества могут таблетироваться без гранулирования?
8. Как можно улучшить технологические свойства порошков и осуществить прямое прессование?
9. Назовите основные узлы РТМ и объясните принцип ее работы.
10. Что представляет собой таблеточная машина двойного прессования?
11. Объясните назначение покрытий, наносимых на таблетки.
12. Укажите покрытие, наносимое на таблетки способом наращивания (дражирования) и перечислите стадии этого процесса.

Лекция 5. Таблетки и технология их производства. Таблеточные машины и пути повышения их эффективности

Цель:

- получить навыки по получению таблеток различными способами.
- научиться проводить стандартизацию таблеток.
- уметь составлять технологическую и аппаратную схему производства таблеток различными способами.

Основные термины и фразы: таблетка, технологический процесс, гранулирование, прессование, таблеточная машина.

План:

1. Краткая историческая справка
2. Таблетки, их характеристика и классификация
3. Основные направления развития производства таблеток
4. Технология таблеток
5. Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ
6. Прессование. Таблеточные машины
7. Классификация таблеточных машин (ТМ):
 - Кривошипные таблеточные машины
 - Роторные таблеточные машины (РТМ)
8. Технологический цикл таблетирования на РТМ

В настоящее время широкое применение как лекарственная форма многих препаратов используются таблетки. Из общего количества отпускаемых из аптек готовых лекарств заводского производства до 40% приходится на долю таблеток. Все большее распространение получает приготовление таблеток взамен различных по составу сочетаний порошков, микстур, растворов, пилюль.

Таблетка - одна из самых распространенных и, на первый взгляд, хорошо известных лекарственных форм, однако ее потенциал далеко не исчерпан. Благодаря достижениям отечественной и зарубежной фармацевтической науки и промышленности появляются новые технологии получения таблеток и создаются их модификации.

ТАБЛЕТКИ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Таблетки (лат. *tabulettae* от *tabula* - доска; *medicamenta compressa, comprimata*) - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием, реже - формованием порошков и гранул, содержащих одно или более лекарственных веществ с добавлением или без вспомогательных компонентов. [1]

Первые сведения о возможности прессования порошков относятся к середине XIX столетия. В нашей стране впервые начал выпускать таблетки в 1895 г. завод врачебных заготовлений в Петербурге, ныне Ленинградское производственное объединение "Октябрь". Первым исследованием, посвященным таблеткам, была диссертация проф. Л.Ф. Ильина (1900).

Таблетки имеют вид плоских, и двояковыпуклых круглых, овальных дисков или иной формы пластинок. Наиболее удобны для изготовления, упаковки и применения таблетки в виде дисков, так как они легко и плотно упаковываются. Штампы и матрицы для их изготовления проще и дешевле. Диаметр таблеток колеблется от 3 до 25 мм. Таблетки с большим оперечником считаются брикетами. Высота таблеток должна быть в пределах 30- 40% их диаметра.

Иногда таблетки могут иметь цилиндрическую форму. Таблетки диаметром (длиной) более 9 мм имеют одну или две перпендикулярные друг другу риски (насечки), позволяющие разделить таблетку на две или

четыре части и таким образом изменять дозировку лекарственного вещества. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной; на торцевые поверхности могут быть нанесены опознавательные надписи и условные обозначения (маркировка). Одна таблетка обычно предназначается на один прием.

Таблетки могут быть предназначены для энтерального и парентерального введения, а также для приготовления растворов или суспензий для приема внутрь, аппликаций и инъекций.

Таблетки классифицируют по самым разным признакам.

1. По способу получения: прессованные (собственно таблетки); тритурационные.
2. По пути введения: пероральные; оральные; вагинальные; ректальные.
3. По наличию оболочки: покрытые оболочкой; непокрытые оболочкой.
4. В зависимости от биофармацевтических и фармакокинетических свойств: обычные и с модифицированным высвобождением.
5. По признаку готовности к применению: готовые формы, полуфабрикаты для приготовления раствора или суспензии.

В зависимости от назначения лекарственных препаратов различают следующие группы таблеток.

Oriblettae - таблетки, применяемые перорально. Вещества всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Таблетки принимают внутрь, запивая водой. Иногда их предварительно растворяют в воде. Пероральные таблетки являются основной группой таблеток. [6]

Resoriblettae - таблетки, применяемые сублингвально. Вещества всасываются слизистой оболочкой рта.

Implantablettae - таблетки, применяемые для имплантации. Рассчитаны на замедленное всасывание лекарственных веществ с целью пролонгирования лечебного эффекта.

Injectablettae - таблетки, приготовленные в асептических условиях, используемые для получения инъекционных растворов лекарственных веществ.

Solublettae - таблетки, используемые для приготовления из прессованных веществ растворов разного фармацевтического назначения (полосканий, спринцеваний и др.).

Таблетки для наружного применения, содержащие ядовитые вещества, обязательно окрашиваются раствором метиленового синего, а содержащие ртути дихлорид - раствором эозина.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ТАБЛЕТОК

Таблетки, как и другие лекарственные формы, имеют положительные и отрицательные стороны. К положительным качествам таблеток и их производства относятся:

- 1) полная механизация процесса изготовления, обеспечивающая высокую производительность, чистоту и гигиеничность таблеток;
- 2) точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;
- 3) портативность таблеток, обеспечивающая удобство отпуска, хранение и транспортировку лекарств;
- 4) сохранность (относительно длительная) лекарственных веществ в спрессованном состоянии. Для недостаточно устойчивых веществ возможно нанесение защитных оболочек;
- 5) маскировка неприятных органолептических свойств (вкус, запах, красящая способность). Достигается наложением оболочек из сахара, какао, шоколада и др.;
- 6) возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в других лекарственных формах;
- 7) локализация действия лекарственного вещества; достигается путем нанесения оболочек специального состава, растворимых преимущественно в кислой (желудок) или в щелочной (кишечник) среде;
- 8) пролонгирование действия лекарственных веществ;
- 9) регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени - создание многослойных таблеток;
- 10) предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств, достигаемое выпрессовыванием на таблетке надписей.

Наряду с этим таблетки не свободны и от некоторых недостатков:

- 1) при хранении таблетки могут терять распадаемость и цементироваться или, наоборот, разрушаться;
- 2) с таблетками в организм вводятся вещества, не имеющие терапевтической ценности, а иногда вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую оболочку), но имеется возможность ограничить их количество;
- 3) отдельные лекарственные препараты (например, натрия или калия бромид) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Недостаток этого устраним: такие таблетки перед приемом размельчают и растворяют в определенном количестве воды;
- 4) не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ИЗГОТОВЛЕНИЮ ТАБЛЕТОК

К таблеткам предъявляются три основных требования:

- 1) точность дозирования, под которой понимается правильность веса как самой таблетки, так и входящих в ее состав лекарственных веществ;
- 2) механическая прочность;
- 3) распадаемость - способность распадаться или растворяться для определенных типов таблеток в установленные сроки

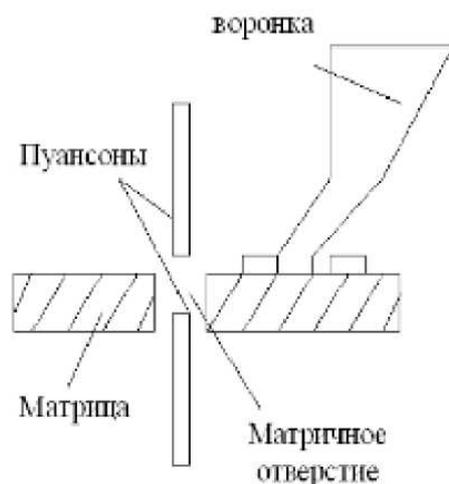


Рис.13. Процесс прессования.

Очевидно, что масса, подвергаемая таблетированию, должна обладать совокупностью свойств, обеспечивающих выполнение этих трех требований. Само таблетирование осуществляется с помощью специальных прессов, чаще именуемых таблеточными машинами (см. рис 13).

Точность дозирования зависит от многих условий, которые должны обеспечить безотказное истечение сыпучего материала и заполнения им матричного гнезда. Дозирование будет точным, если в матричное гнездо в течение всего процесса таблетирования будет поступать всегда строго определенное количество таблетлируемой массы. Это зависит от постоянства объема матричного гнезда, от положения нижнего пуансона. Точность дозирования зависит от быстроты и безотказности заполнения матричного гнезда. Если за короткое время пребывания воронки над матричным отверстием высыпается меньше материала, чем может принять матричное гнездо, таблетки всегда будут меньшей массы. Необходимая скорость заполнения зависит от формы воронки и угла ската, а также от достаточного скольжения частиц таблетлируемой массы. Этого можно добиться добавлением к материалу фракционных веществ или гранулированием.

Точность дозирования обусловлена также однородностью таблетлируемой массы, которая обеспечивается при тщательном перемешивании лекарственных и вспомогательных веществ и равномерном распределении их в общей массе. Если масса состоит из частиц разного размера, то при встряхивании загрузочной воронки смесь расслаивается: крупные частицы остаются сверху, мелкие опускаются вниз. Это вызывает изменение массы таблеток. Иногда расслаивание можно предупредить установлением в воронке небольшой мешалки, но более радикальной мерой является гранулирование.

Говоря об однородности материала, имеют в виду также однородность его по форме частичек. Частички, имеющие разную форму при одной и той

же массе, будут размещаться в матричном гнезде с разной компактностью, что также отразится на массе таблеток. Выравнивание формы частичек достигается тем же гранулированием.

Механическая прочность. Прочность таблеток зависит от природных (физико-химических) и технологических свойств таблетлируемых веществ, а также от применяемого давления.

Для образования таблеток необходимым условием является взаимосцепляемость частиц. В начале процесса прессования таблетлируемая масса уплотняется, происходит более тесное сближение частиц и создаются условия для проявления сил межмолекулярного и электростатического взаимодействия. На первой стадии прессования материала происходит сближение и уплотнение частиц материал за счет смещения частиц относительно друг друга заполнение пустот.

На второй стадии с увеличением давления прессования происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и различных видов деформаций, которые способствуют более компактной упаковке частиц. Деформация помогает частицам взаимно вклиниваться, что увеличивает контактную поверхность. На второй стадии прессования и сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью.

И, наконец, на третьей стадии прессования происходит объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

При прессовании большинства препаратов требуется высокое давление, но для каждой таблеточной массы давление прессования должно быть оптимальным, то есть при достаточной механической прочности необходимо обеспечить хорошую распадаемость таблетки.

Кроме того, высокое давление может отрицательно влиять на качество таблеток и способствовать износу машин. Часто обеспечивать сцепляемость частиц может вода, обладающая достаточным дипольным моментом. Но связыванию труднорастворимых и нерастворимых лекарственных препаратов вода может даже препятствовать. В этом случае требуется добавление веществ с более высокой силой сцепления (растворы крахмала, желатина и др.).

В случае, если природные свойства лекарственного вещества не могут обеспечить необходимой прочности таблеток при непосредственном таблетировании, прочность достигается гранулированием. При гранулировании в таблетлируемую массу вводят связывающие вещества, с помощью которых повышается пластичность лекарственного вещества. Очень важно, чтобы количество связывающих веществ было оптимальным.

Распадаемость. Слишком высокая прочность таблетки влияет на ее распадаемость: время распадаемости возрастает, что отрицательно сказывается на качестве таблетки. При достаточной механической прочности необходимо обеспечить хорошую распадаемость таблетки. Распадаемость зависит от многих причин:

1) от количества связывающих веществ. Таблетки должны содержать их столько, сколько необходимо для достижения требуемой прочности;

2) от степени прессования: чрезмерное давление ухудшает распадаемость таблетки;

3) от количества разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток;

4) от свойства веществ, входящих в таблетку, от их способности растворяться в воде, смачиваться ею, набухать.

Важен подбор связывающих и разрыхляющих веществ для нерастворимых в воде лекарственных веществ. По физической структуре таблетки представляют собой пористое тело. При погружении их в жидкость, последняя проникает во все капилляры, пронизывающие толщу таблетки. Если в таблетке будут иметься хорошо растворимые добавки, то они будут способствовать быстрой распадаемости.

Таким образом, для изготовления точно дозированных, легко распадающихся и достаточно прочных таблеток необходимо, чтобы:

таблетируемая масса наряду с основными содержала вспомогательные вещества;

гранулят по способности скольжения, равномерности и абсолютной величине зерен обеспечивал максимальную точность дозирования;

давление было бы таким, чтобы скорость распадаения оставалась нормальной при достаточной прочности таблеток.

ОСНОВНАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование.

Основные стадии процесса производства таблеток следующие:

- взвешивание, после которого сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действия;
- гранулирование;
- калибрация;
- прессование с получением таблеток;
- расфасовка в блистеры и упаковка.

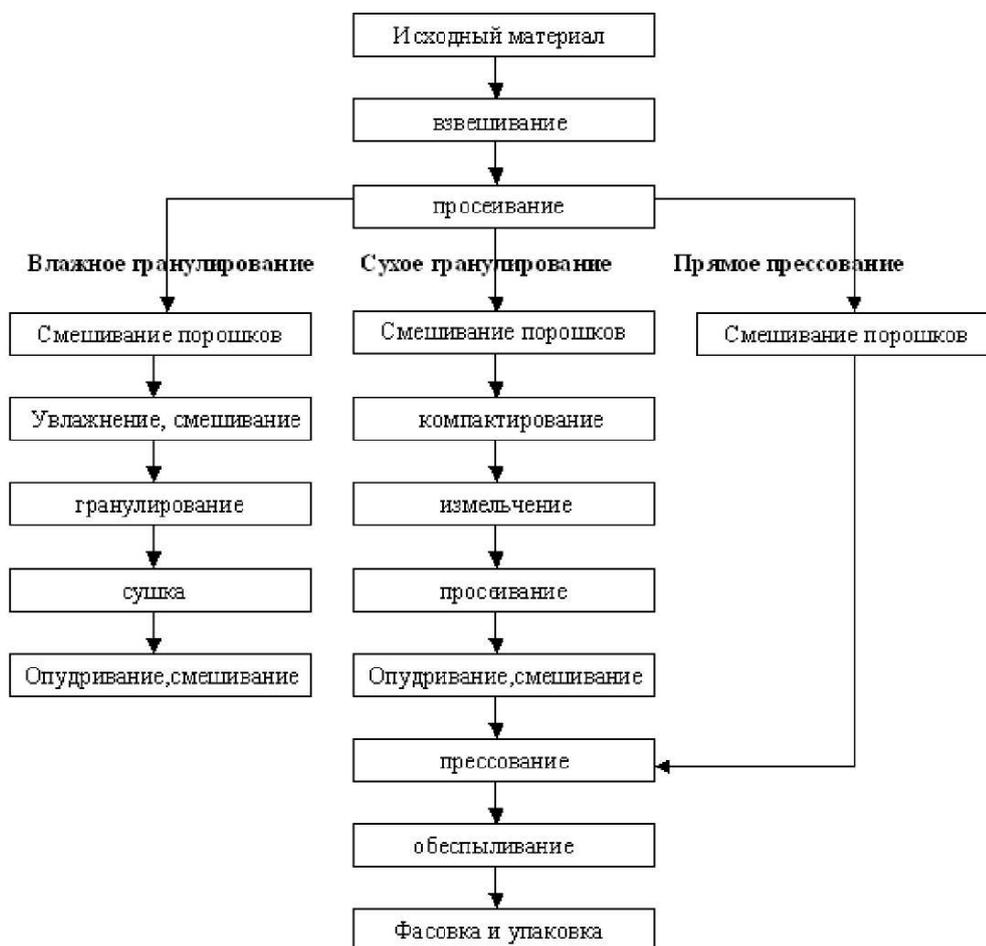


Рис 14. Схема изготовления таблеток

Подготовка исходных материалов к таблетированию сводится к их растворению и развешиванию. Взвешивание сырья осуществляется в вытяжных шкафах с аспирацией. После взвешивания сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действие.

Смешивание. Составляющие таблеточную смесь лекарственные и вспомогательные вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем, что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью, насыпной плотностью, влажностью, текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа, форма лопастей может быть различной, но чаще всего червячная или зетобразной. Часто также смешение проводят в грануляторе. [5]

Гранулирование. Это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины, что необходимо для улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть "влажным" и "сухим". Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей - растворов

вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают, или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

Влажное гранулирование состоит из следующих операций:

- измельчения веществ в тонкий порошок;
- увлажнение порошка раствором связывающих веществ;
- протирание полученной массы через сито;
- высушивание и обработки гранулята.

Измельчение. Обычно операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси различными гранулирующими растворами совмещают и проводят в одном смесителе. Иногда в одном аппарате совмещаются операции смешивания и гранулирования (высокоскоростные смесители - грануляторы). Смешивание обеспечивается за счет энергичного принудительного кругового перемешивания частиц и сталкивания их друг с другом. Процесс перемешивания для получения однородной по составу смеси длится 3–5 мин. Затем к предварительно смешиваемому порошку в смеситель подается гранулирующая жидкость, и смесь перемешивается еще 3-10 мин. После завершения процесса гранулирования открывают разгрузочный клапан, и при медленном вращении скребка готовый продукт высыпается. Применяется еще другая конструкция аппарата для совмещения операций смешивания и гранулирования - центробежный смеситель - гранулятор.

Овлажнение. В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду, спирт, сахарный сироп, раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетуемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5-1 г) сжимают между большим и указательным пальцем: образовавшаяся "лепешка" не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 – 20 см (недостаточное увлажнение). Овлажнение проводят в смесителе с S (сигма) - образными лопастями, которые вращаются с различной скоростью: передняя - со скоростью 17 – 24 об/мин, а задняя - 8 – 11 об/мин, лопасти могут вращаться в обратную сторону. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей.

Протирание (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито 3 - 5 мм (№ 20, 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканых проволочных сит во избежание попадания в таблеточную массу обрывков проволоки. Протирание производят с помощью специальных протирочных машин - грануляторов. В вертикальный перфорированный цилиндр насыпают

гранулируемую массу и протирают через отверстия с помощью пружинящих лопастей.

Высушивание и обработка гранул. Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре 30 – 40⁰С в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2%.

По сравнению с сушкой в сушильных шкафах, которые являются малопродуктивными и в которых длительность сушки достигает 20 - 24 часа, более перспективной считается сушка гранул в кипящем (псевдооживленном) слое. Основными ее преимуществами являются: высокая интенсивность процесса; уменьшение удельных энергетических затрат; возможность полной автоматизации процесса.

Но вершиной технического совершенства и самым перспективным служит аппарат, в котором совмещены операции смешивания, гранулирования, сушки и опудривания. Это хорошо известные аппараты СГ-30 и СГ-60.

Если операции влажного гранулирования выполняются в отдельных аппаратах, то после сушки гранул следует операция сухой грануляции. После высушивания гранулы не представляют собой равномерной массы и часто содержат комки из слипшихся гранул. Поэтому гранулы повторно поступает в протирочную машину. После этого от гранулята отсеивают образовавшуюся пыль.

Поскольку гранулы, полученные после сухой грануляции, имеют шероховатую поверхность, что затрудняет в дальнейшем их высыпание из загрузочной воронки в процессе таблетирования, а кроме этого, гранулы могут прилипнуть к матрице и пуансонам таблетпресса, что вызывает, помимо нарушения веса, изъяны в таблетках, прибегают к операции "опудривания" гранулята. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонко измельченных веществ на поверхность гранул. Путем опудривания в таблетмассу вводят скользящие и разрыхляющие вещества

Сухое гранулирование. В некоторых случаях, если лекарственное вещество разлагается в присутствии воды, прибегают к сухому гранулированию. Для этого из порошка прессуют брикеты, которые затем размалывают, получая крупку. После отсеивания от пыли крупку таблетуют. В настоящее время под сухим гранулированием понимают метод, при котором порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению (прессованию) и получают гранулы, который затем таблетуют -вторичное уплотнение. При первоначальном уплотнении в массу вводят сухие склеивающие вещества (МЦ, КМЦ, ПЭО), обеспечивающих под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ. Доказано пригодность для сухого гранулирования ПЭО в сочетании с крахмалом и тальком. При использовании одного ПЭО масса прилипает к пуансонам.

Прессование (собственно таблетирование). Это процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления. В современном фармацевтическом производстве таблетирование осуществляется на специальных прессах - роторных таблеточных машинах (РТМ). Прессование на таблеточных машинах осуществляется пресс - инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов.

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

Прямое прессование. Это процесс прессования не гранулированных порошков. Прямое прессование позволяет исключить 3 - 4 технологические операции и, таким образом имеет преимущество перед таблетированием с предварительным гранулированием порошков. Однако, несмотря на кажущиеся преимущества, прямое прессование медленно внедряется в производство. [10]

Обеспыливание. Для удаления с поверхности таблеток, выходящих из пресса, пылевых фракций применяются обеспыливатели. Таблетки проходят через вращающийся перфорированный барабан и очищаются от пыли, которая отсасывается пылесосом.

После производства таблеток следует стадия их упаковки в блистеры на блистерных машинах и расфасовка. На крупных производствах блистерные и картонажные машины (последние включают в себя также фальмашину и маркировщик) совмещены в единый технологический цикл. Производители блистерных машин комплектуют дополнительным оборудованием свои машины и поставляют готовую линию заказчику. На малопроизводительных и пилотных производствах возможно выполнение ряда операций в ручную, в связи с этим в данной работе приведены примеры возможности закупки отдельных элементов оборудования.

Таблетирование (прессование) на таблеточных машинах осуществляется пресс-инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов. Матрица представляет собой стальной диск, в котором просверлено цилиндрическое отверстие диаметром от 3 до 25 мм. Сечение отверстия равно диаметру таблетки. Матрицы вставляются в соответствующие отверстия столешницы — рабочей поверхности. С целью увеличения производительности матрицы могут быть двух-трехгнездными. Пуансоны (верхний и нижний) — это цилиндрические стержни (поршни) из хромированной стали, которые входят в отверстия матрицы сверху и снизу обеспечивают прессование таблетки под действием давления. Прессующие поверхности пуансонов могут быть плоскими или вогнутыми (разного радиуса или кривизны), гладкими или с поперечными бороздками (насечками), а также с выгравированной надписью.

Существует два типа таблеточных машин:

- с покоящейся матрицей и подвижной загрузочной воронкой;
- с подвижной матрицей и покоящейся загрузочной воронкой.

Первый тип таблеточных машин получил название эксцентриковых, или кривошипных (по типу механизма, приводящего в движение пуансоны), или ударных (по характеру прессующего усилия). Машин второго типа называются роторными, револьверными или карусельными (по характеру движения матрицы с системой пуансонов). Эксцентриковые таблеточные машины (как более простые по своей конструкции) появились раньше. Эксцентриковые таблеточные машины бывают салазочные и промежуточные (башмачные).

Салазочные машины. В данном типе машин загрузочная воронка движется при работе на специальных салазках. Таблетуемый материал, поступающий из загрузочной воронки, попадает в канал матрицы, прикрепленной к матричному столу и ограниченной снизу нижним пуансоном. После этого воронка с материалом удаляется, верхний пуансон опускается вниз, спрессовывает таблеточный материал и поднимается. Затем поднимается нижний пуансон и выталкивает таблетку. Толчком нижнего основания воронки она сбрасывается в приемник. Салазочные машины имеют ряд существенных недостатков. Основной из них заключается в том, что прессование осуществляется только с одной стороны - сверху и кратковременно, по типу удара. Давление прессования в таблетке распределяется неравномерно (верхняя половина уплотнена больше), а некоторые порошки плохо прессуются из-за кратковременности цикла сжатия. Такие машины малопроизводительны (30-50 таблеток в минуту) (рис 15).

Промежуточные машины. Таблеточные машины промежуточного типа (башмачные) по конструкции и принципу работы близки к салазочным, но отличаются от них неподвижностью загрузочной воронки и матрицы. Таблетуемый материал подается в матрицу при помощи подвижного башмака, присоединенного к воронке посредством шарнира. Такое устройство питающего узла уменьшает возможность разрушения и расслоения гранулята. По производительности промежуточные машины равноценны машинам салазочного типа. По насыпному и уплотненному объему определяют вес таблетки. Вес таблетки устанавливается по положению нижнего пуансона. Положение верхнего пуансона определяет давление и толщину таблетки (рис 16). Давление сжатия варьируется в зависимости от сопротивления таблеточной массы. После прессования происходит деформация таблеток, поэтому контроль качества необходимо проводить через 24 ч [3].

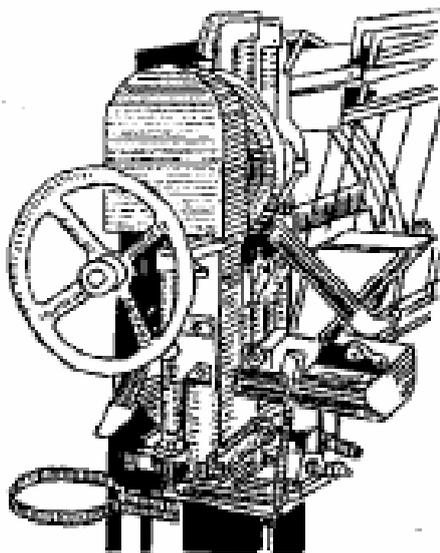


Рис 15. Салазочная машина

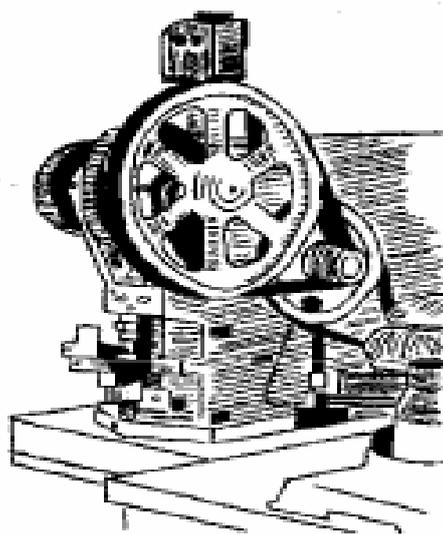


Рис.16. Промежуточная машина

Ротационные таблеточные машины. Ротационные таблеточные машины (РТМ), в отличие от эксцентриковых, имеют большое количество матриц и пуансонов (рис. 17). Матрицы вмонтированы во вращающийся матричный стол. Давление в РТМ нарастает постепенно, что обеспечивает мягкое и равномерное прессование таблеток. РТМ имеют высокую производительность (до 0,5 млн таблеток в час).

Технологический цикл таблетирования на РТМ состоит из ряда последовательных операций:

1. Заполнение матриц таблетлируемым материалом (объемный метод дозирования).
2. Собственно прессование.
3. Выталкивание.
4. Сбрасывание таблеток.

Операции выполняются последовательно в автоматическом режиме. Верхние и нижние пуансоны скользят по направляющим (капирам) и проходят между прессующими роликами, оказывающими на них одновременное давление. Давление нарастает и убывает постепенно, что приводит к равномерному и мягкому прессованию таблетки сверху и снизу. В зависимости от типа – такие машины могут быть снабжены одной или двумя неподвижными загрузочными воронками. В загрузочные воронки может быть установлена мешалка. Хотя РТМ в техническом отношении далеко превосходят эксцентриковые, они имеют некоторые недостатки, а именно:

- сложная конструкция;
- требуют большего количества запасных пуансонов и матриц. На качество таблеток оказывают влияние величина давления, скорость прессования, состояние и износостойкость пресс-инструмента, который

подвержен довольно сильному изнашиванию, так как испытывает большие нагрузки. Стойкость матриц в 2-3 раза меньше, чем у пуансонов, что объясняется химическим взаимодействием материала матрицы с таблетлируемой массой, жестким нагружением матрицы, трением частиц прессуемого материала и таблетки о стенки матрицы;

- более трудная подготовка к прессованию;
- более трудоемкая чистка;
- большой разброс в отклонении массы от номинала вследствие использования десятков комплектов пресс-инструмента. Эксцентриковые машины используют только один комплект пресс-инструмента и поэтому колебания в массе отдельных таблеток меньше, чем при прессовании на РТМ.

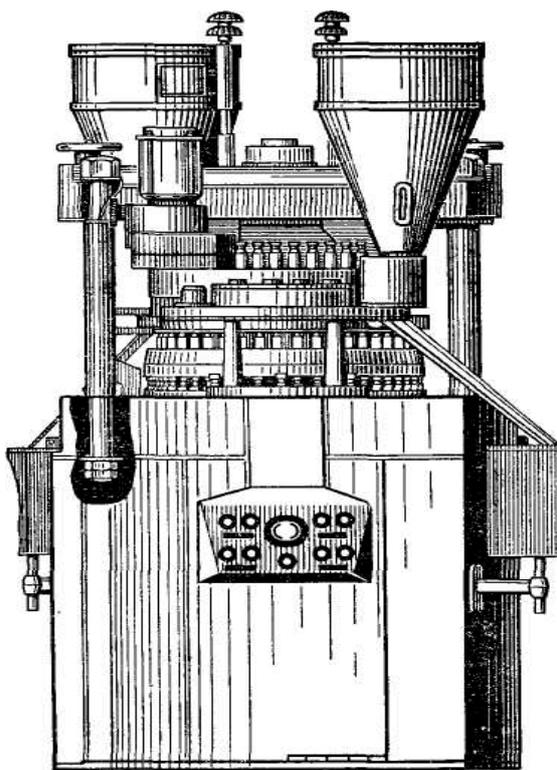


Рис 17. РТМ – 41

Исходя из вышеизложенных недостатков можно сделать вывод о том, что ротационные таблеточные машины рентабельны лишь при массовом производстве.

Контрольные вопросы и задания:

1. Что такое таблетки как лекарственная форма?
2. Назовите основные узлы РТМ и объясните принцип ее работы.
3. Что представляет собой таблеточная машина двойного прессования?
4. Как получают многослойные таблетки?
5. Что такое каркасные таблетки и какими способами их получают?
6. Укажите основные показатели, определяющие качество таблеток.
7. Как определяется средняя масса таблетки и какие отклонения от

- средней массы допускаются в отдельных таблетках?
8. Укажите пределы допустимых отклонений в содержании действующих веществ в таблетках.
 9. Какой должна быть прочность таблеток? Как ее оценить?

Лекция 6. Изучение технологических свойств прессуемых масс.

Цель:

- изучить технологические и физико-химические свойства порошкообразных или гранулированных прессуемых масс.
- научиться определять технологические свойства прессуемой массы такие как, объемная плотность, степень уплотнения, сыпучесть, влажность, фракционный состав, дисперсность, пористость, прессуемость и др.

Основные термины и фразы: прессуемая масса, форма и размер частиц, сыпучесть, гигроскопичность.

План:

1. Технологические свойства порошкообразных лекарственных масс.
2. Физико-химические свойства.
3. Технологические свойства прессуемых масс.

Свойства исходных лекарственных веществ во многом определяют рациональный способ. В качестве исходных материалов применяют сыпучие вещества в виде порошкообразных (размер частиц 0,2 мм) или гранулированных (размер частиц от 0,2 до 3 мм) форм, которые имеют следующие свойства:

- **физические** - плотность, форма, размер и характер поверхности частиц, удельная поверхность частиц, силы адгезии (слипание на поверхности) и когезии (слипание частиц внутри тела), поверхностная активность, температура плавления и др.;
- **химические** - растворимость, реакционная способность и др.;
- **технологические** - объемная плотность, степень уплотнения, сыпучесть, влажность, фракционный состав, дисперсность, пористость, прессуемость и др.;
- **структурно-механические** - пластичность, прочность, упругость, вязкость кристаллической решетки и др.

Эти свойства часто подразделяют на две большие группы: физико-химические и технологические.

Физико-химические свойства. Форма и размер частиц. Порошкообразные лекарственные субстанции являются грубодисперсными системами и имеют частицы различных форм и размеров. Большинство из

них является кристаллическими системами, аморфное состояние встречается реже.

У многих лекарственных препаратов частицы анизодиаметрические (несимметричные, разноосные). Они могут быть удлиненной формы, когда длина значительно превышает поперечные размеры (палочки, иголки и т.п.), или пластинчатыми, когда длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, таблички, листочки и т.п.). Меньшая часть порошкообразных веществ имеет частицы изодиаметрические (симметричные, равноосные) - это шаровидные образования, глыбки, многогранники и т.п.

Форма и размер частиц порошков зависят: у кристаллических веществ (химико-фармацевтические препараты) - от структуры кристаллической решетки и условий роста частиц в процессе кристаллизации, у измельченных растительных материалов - от анатомо-морфологических особенностей измельченных органов растений и типа измельчающей машины.

Размер частиц порошков определяют по их длине и ширине, которые измеряют с помощью микроскопа, снабженного микрометрической сеткой, при увеличении в 400 или 600 раз.

Форму частиц устанавливают по отношению средней длины частиц к средней ширине. При этом методе частицы условно подразделяются на три основных вида: удлиненные - отношение длины к ширине - более чем 3:1; пластинчатые - длина превышает ширину и толщину но не более чем в 3 раза; равноосные - имеют шарообразную, многогранную форму близкую к изодиаметрической.

Существует 6 кристаллических систем: кубическая, гексагональная, тетрагональная, ромбическая, моноклиническая, триклиническая. Наибольшее количество среди кристаллических продуктов составляют вещества моноклинической системы 40%, кубической 10%, гексагональной 7%, тетрагональной 5%, ромбической 28%, триклинической 10%. Известно, что только вещества, принадлежащие к кубической системе, прессуются в таблетки непосредственно, т.е. прямым прессованием, без грануляции и вспомогательных веществ (натрия хлорид, калия бромид). Обычно порошки, имеющие форму частиц в виде палочек, характеризуются мелкодисперсностью, хорошей уплотняемостью и достаточной пористостью (анальгин, норсульфазол, акрихин и др.). Порошки с равноосной формой частиц - крупнодисперсные, с малой степенью уплотнения, малой пористостью (лактоза, гексаметилентетрамин, салол). Чем сложнее поверхность частиц порошка, тем больше сцепляемость и меньше сыпучесть, и наоборот.

Физические свойства порошков определяются удельной и контактной поверхностью и истинной плотностью.

Удельная поверхность - суммарная поверхность, которую занимает порошкообразное вещество, а **контактная поверхность** - поверхность, которая образуется при соприкосновении между собой частицами порошка.

Истинная плотность порошка определяется отношением массы препарата к его объему при нулевой пористости порошка. В качестве сравнения используют любую жидкость, смачивающую, но не растворяющую порошок. По коэффициенту контактного трения (f) косвенно судят об абразивности таблетлируемых масс. Чем больше его значение, тем более стойким к износу должен быть пресс-инструмент таблеточных машин.

Для таблетирования важное значение имеют также химические свойства исходных веществ такие как: наличие кристаллизационной воды, растворимость, смачиваемость и гигроскопичность.

Смачиваемость. Под смачиваемостью порошкообразных лекарственных веществ понимается их способность взаимодействовать с различными жидкостями (лиофильность) и прежде всего с водой (гидрофильность). На поверхности твердых частиц лекарственных субстанций содержится то или иное количество гидрофильных групп (-ОН, -СОН, -СООН и др.) или кислородных атомов, являющихся структурными элементами их кристаллической решетки, поэтому смачиваемость поверхности порошков имеет разную величину в зависимости от интенсивности взаимодействия межмолекулярных сил. Визуально склонность поверхности порошков к смачиванию водой проявляется: а) полным смачиванием - жидкость полностью растекается по поверхности порошка; б) частичным смачиванием - вода частично растекается на поверхности; в) полным несмачиванием - капля воды не растекается, сохраняя форму, близкую к сферической. Гидрофобные (не смачиваемые водой) вещества могут прекрасно смачиваться другими жидкостями - например, органическими растворителями.

Лиофильность таблетлируемых порошкообразных веществ определяется коэффициентом фильности, который представляет собой отношение удельной теплоты смачивания полярной жидкостью (вода) к удельной теплоте смачивания неполярной жидкостью. Известно, что образование на поверхности твердой частицы мономолекулярного слоя смачивающей жидкости всегда сопровождается выделением так называемой теплоты смачивания. Практическое значение смачиваемости заключается в том, что в таблетку, полученную прессованием хорошо смачиваемых водой веществ, легко проникает вода, что ускоряет распадаемость таблетки.

Гигроскопичность. Если упругость паров в воздухе больше, чем их упругость на поверхности твердых частиц, тогда порошкообразная масса, подготовленная к таблетированию, начнет поглощать пары из воздуха и расплываться в поглощенной воде. Кинетику влагопоглощения определяют весовым методом в нормальных (обычных) условиях, в экстремальных (эксикаторе над водой - 100% относительная влажность), или же в

климатической камере. Если субстанция сильно гигроскопична, это предопределяет применение вспомогательных веществ - влагостимуляторов.

Кристаллизационная вода. Молекулы кристаллизационной воды определяют механические (прочность, пластичность) и термические (отношение к температуре воздушной среды) свойства кристалла и оказывают существенное влияние на поведение кристалла под давлением. Явление «цементации» также тесно связано с наличием кристаллизационной воды в таблетлируемых субстанциях.

Электрические свойства. Явление электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании дают основание сделать вывод, что при рассмотрении природы связи частиц в таблетках наряду с деформационными необходимо принимать во внимание также диэлектрические характеристики. При механическом воздействии будут склонны к поляризации все асимметрические кристаллы, содержащие полярные группы в своей структуре или в адсорбционной водной пленке. Для неполярных веществ образование поверхностных зарядов исключается.

Технологические свойства. Технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ зависят от их физико-химических свойств.

Фракционный (гранулометрический) состав, или распределение частиц порошка по крупности, оказывает определенное влияние на сыпучесть его, а следовательно, на ритмичную работу таблеточных машин, стабильность массы получаемых таблеток, точность дозировки лекарственного вещества, а также на качественные характеристики таблеток (внешний вид, распадаемость, прочность и др).

Наиболее быстрым и удобным методом определения дисперсности является ситовой анализ. Техника этого анализа заключается в том, что 100,0 г исследуемого порошка просеивают через набор сит (диаметр отверстий 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 и 0,1 мм). Навеску материала помещают на самое крупное (верхнее) сито и весь комплект сит встряхивают (вручную или на виброустановке) в течение 5 минут, а затем находят массу каждой фракции и ее процентное содержание.

Исследования фракционного состава фармацевтических порошков, подлежащих таблетированию, показали, что большинство из них содержит в подавляющем количестве мелкую фракцию (менее 0,2 мм) и поэтому обладают плохой сыпучестью. Они плохо дозируются по объему на таблеточных машинах, таблетки получаются неодинаковыми по массе и прочности. Фракционный состав порошков можно изменить с помощью направленного гранулирования, которое позволяет получить определенное количество крупных фракций (рис 18).

Насыпная (объемная) плотность - масса единицы объема свободно насыпанного порошкообразного материала. Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка (гранул), их влажности. По

значению насыпной плотности можно прогнозировать объем матричного канала. Определение насыпной плотности порошка проводят на приборе модели 545Р-АК-3 Мариупольского завода технологического оборудования (рис. 19). Взвешивают 5,0 г порошка с точностью до 0,001 г и засыпают его в измерительный цилиндр. Устанавливают амплитуду колебаний (35-40 мм) посредством регулировочного винта и после отметки по шкале фиксируют положение контргайкой. Частоту колебаний устанавливают при помощи трансформатора в пределах 100 - 120 кол/мин по счетчику. Далее включают прибор тумблером и следят за отметкой уровня порошка в цилиндре. Когда уровень порошка становится постоянным (обычно до 10 мин), прибор отключают. Насыпную плотность рассчитывают по формуле:

$$c = \frac{m}{V}$$

где c — насыпная плотность, кг/м³;

m — масса сыпучего материала, кг;

V — объем порошка в цилиндре после уплотнения, м³.

В зависимости от насыпной плотности различают порошки следующим образом: $p > 2000$ кг/м³ — весьма тяжелые; $2000 > p > 1100$ кг/м³ — тяжелые; $1100 > p > 600$ кг/м³ — средние; $p < 600$ кг/м³ — легкие.



Рис 18. Набор сит

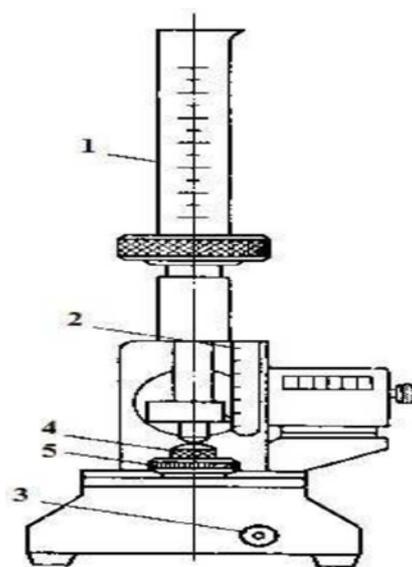


Рис. 19. Прибор для определения максимальной насыпной плотности порошков
1 - измерительный цилиндр; 2 - шкала; 3 - тумблер; 4 - регулировочный винт; 5 - контргайка

Пористость - объем свободных частицами порошка. Пористость определяется, исходя из значения насыпной (объемной) плотности и истинной плотности:

$$П = (1 - \rho_n / c) \times 100 \text{ или } П = 100 - \tau,$$

где ρ_n — насыпная плотность, кг/м³;

ρ — истинная плотность (удельная масса), кг/м³;

τ — относительная плотность.

От этих объемных характеристик зависит способность порошка к сжатию под давлением.

Коэффициент уплотнения (сжатия) - отношение высоты порошка в матрице (H_1) к высоте полученной таблетки (H_2):

$$K_{сж} = \frac{H_1}{H_2}$$

Определение проводят в матрице. Матричный канал заполняют порошком и осуществляют давление прессования 1200 кг/см². Полученную таблетку выталкивают пуансоном и измеряют высоту. На способность порошкообразных препаратов к сжатию оказывают влияние форма частиц, способность последних к перемещению и деформации под влиянием давления. Коэффициент уплотнения является существенным технологическим фактором; в частности чем больше он, тем больше времени тратится на прессование. При этом расходуется больше усилий и на выталкивание таблетки из глубины матричного канала.

При таблетировании наиболее важными технологическими свойствами являются сыпучесть, прессуемость и скольжение, позволяющее легко выталкивать таблетку из матрицы.

Текучесть (сыпучесть) - способность порошкообразной системы высыпаться из емкости воронки или «течь» под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала. Материал, имеющий плохую сыпучесть в воронке, прилипает к ее стенкам, что нарушает ритм его поступления в матрицу. Это приводит к тому, что заданная масса и плотность таблеток будут колебаться. Сыпучесть определяют на вибрационном устройстве для снятия характеристик сыпучих материалов ВП-12А (рис. 20).

В приборе предусмотрена вибрация конусной воронки путем жесткого соединения его с электромагнитным устройством, работающим от сети переменного тока. Навеску порошка (гранул) массой 50,0 г (с точностью до 0,01 г) засыпают в воронку при закрытой заслонке, включают прибор и секундомер. После 20 с утряски, необходимой для получения стабильных показаний, открывают заслонку и фиксируют время истечения материала из воронки. Точность времени истечения - до 0,2 с. Сыпучесть рассчитывают по формуле:

$$V_c = \frac{m}{t \pm 20},$$

где: V_c — сыпучесть, кг/с; m — масса навески, кг; t — полное время опыта, с; 20 — время утряски, с.

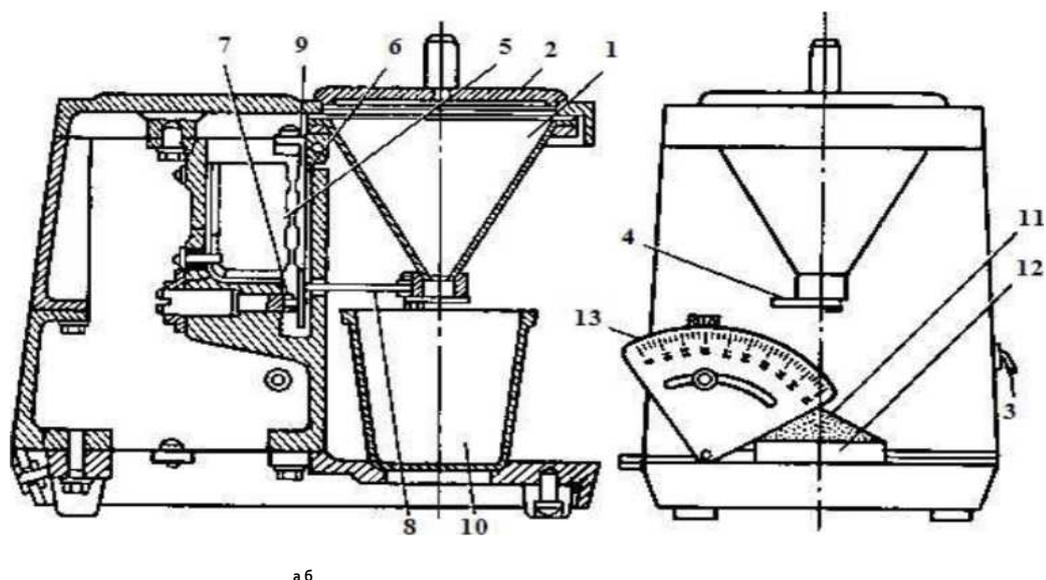


Рис.20. Устройство прибора модели ВП-12А. а - измерение сыпучести; б - измерение угла естественного откоса; 1- воронка; 2 - крышка; 3 - тумблер; 4 - заслонка; 5 - электромагнит; 6 - якорь; 7 - амортизатор; 8 - тяга; 9 - шарнир; 10 - приемный стакан; 11 - горка; 12 - кольцо; 13 – угломер.

При определении сыпучести порошков с малой насыпной плотностью допускается использование навески массой 30,0 г. С помощью прибора ВП-12А определяется также угол естественного откоса - угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах - от 25 до 30°С для хорошо сыпучих материалов и 60-70°С для связанных материалов.

Сыпучесть порошков является комплексной характеристикой, определяемой дисперсностью и формой частиц, влажностью масс, гранулометрическим составом. Эта технологическая характеристика может быть использована при выборе технологии таблетирования. Порошкообразные смеси, содержащие 80-100% мелкой фракции (размер частиц меньше 0,2 мм), плохо дозируются, поэтому необходимо проводить направленное укрупнение частиц таких масс, т.е. гранулирование. Если мелкой фракции содержится до 15%, возможно использование метода прессования.

Прессуемость - способность частиц порошка к когезии под давлением, т.е. способность частиц под влиянием сил электромагнитной природы (молекулярных, адсорбционных, электрических) и механических зацеплений ко взаимному притяжению и сцеплению с образованием устойчивой прочной прессовки. Непосредственных методов определения прессуемости нет.

Прессуемость характеризуется прочностью модельной таблетки после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность таблетки. Если прессуемость плохая, таблетка получается непрочной, а иногда полностью разрушается при выталкивании из матрицы.

При определении прессуемости порошка (гранулята) навесу массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с помощью пуансонов диаметром 9 мм и 11 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивают на торсионных весах, высоту измеряют микрометром и коэффициент прессуемости ($K_{\text{пресс}}$, г/мм) вычисляют по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{h},$$

где m — масса таблетки, г; h — высота таблетки мм.

Установлено, что:

- для веществ с прочностью таблеток выше 7 кг/см² применяются чистые растворители для процесса грануляции; если же это крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью, то они прессуются непосредственно, т.е. прямым прессованием;
- для веществ с прочностью таблеток 4-7 кг/см² достаточно применение обычных связывающих веществ;
- для веществ с прочностью таблеток 1-4 кг/см² необходимо применение высокоэффективных связывающих веществ.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс делают заключение о технологии таблетирования.

Сила выталкивания таблеток из матрицы. Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы. С учетом величины силы выталкивания прогнозируют добавки антифрикционных (скользящих или смазывающих) веществ. При определении силы выталкивания навеску порошка массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с диаметром 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Выталкивание запрессованной таблетки производят нижним пуансоном. При этом на манометре пресса регистрируется выталкивающее усилие.

Расчет выталкивающего усилия производят по формуле:

$$P_{\text{вытал}} = \frac{P_{\text{ман}} \cdot S_{\text{пл}}}{S_{\text{бок}}}$$

где: $P_{\text{вытал}}$ - давление выталкивания, МПа; $P_{\text{ман}}$ - показание манометра, МПа; $S_{\text{пл}}$ - площадь плунжера, м²; $S_{\text{бок}}$ - площадь боковой поверхности таблетки, м. Площадь боковой поверхности таблетки рассчитывается по формуле:

$$S_{\text{бок}} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h,$$

где: r - радиус таблетки, м; h - высота таблетки, м.

Контрольные вопросы и задания:

1. Объемно-технологические характеристики таблеточных масс и их значение в технологии.
2. Перечислите наиболее распространенные кристаллические формы порошков и их значение в технологии таблеток.
3. Что такое сыпучесть?
4. Как определяют насыпную плотность прессуемой массы?
5. На каком приборе определяют сыпучесть порошкообразных веществ?
6. Для чего определяют фракционный состав прессуемых масс?
7. Какая должна быть прессуемость?

Лекция 7. Получение таблеток методом прямого прессования и влажного гранулирования. Тритурационные таблетки и технология их производства.

Цель:

- составлять технологическую схему получения таблеток методом прямого прессования;
- осуществлять выбор оптимального качественного и количественного состава вспомогательных веществ;
- составлять рабочие прописи для получения необходимого количества таблеток;
- готовить таблетки методом прямого прессования;
- осуществлять постадийный контроль технологического процесса;
- оценивать качество готовых таблеток в соответствии с требованиями НД;
- составлять материальный баланс технологического процесса.

Основные термины и фразы: прямое прессование, тритурационные таблетки, гранулирование, технология.

План:

1. Теории прессования (или таблетирования).
2. Прямое прессование.
3. Получение таблеток методом влажного гранулирования.
4. Технология тритурационных таблеток.

Природа связи частиц в таблетках. Таблетирование основано на использовании свойств порошкообразных лекарственных веществ уплотняться и упрочняться под давлением. При этом слабоструктурный материал превращается в связнодисперсную систему с определенной величиной пористости. Такая система во многом близка по свойствам к компактному телу, в котором действуют определенные силы сцепления.

Прессуемость порошка - это способность его частиц к когезии и адгезии под давлением, т.е. способность частиц вещества под влиянием сил различной природы и механических зацеплений к взаимному притяжению и сцеплению с образованием прочной компактной таблетки. Под давлением частицы порошка как бы спаиваются, слипаются, сцепляются между собой и слабоструктурная дисперсная система превращается в однородное твердое тело.

Предложены три теории прессования (или таблетирования): механическая, капиллярно-коллоидная и электростатическая.

Механическая теория. Прессование является определяющей операцией при изготовлении таблеток. В современных промышленных прессах производится двустороннее сжатие порошка верхним и нижним пуансонами. При движении пуансонов в матрице происходит ступенчатое изменение состояния порошка. Весь процесс прессования разбивается на три стадии прессования: 1)уплотнение (подпрессовка), 2)образование компактного тела, 3) объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

В каждой из этих стадий протекают характерные для нее механические процессы. В начале сжатия происходит перераспределение частиц: малые частицы укладываются в промежутках между большими и ориентируются в направлениях, обеспечивающих максимальное сопротивление сжатию. Усилия, преодолеваемые при этом незначительны, уплотнение становится заметным уже при малых давлениях. Прилагаемая энергия в основном расходуется на преодоление внутреннего (между частицами) и внешнего (между частицами и стенками матрицы) трения.

При увеличении давления происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и эластичная деформация частиц, которая способствует более компактной упаковке частиц. На этой стадии прессования из сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью. После того, как частицы будут плотно сжаты в точках контакта, наблюдают пластическую деформацию. На этой стадии при высоких величинах давления, когда механическая прочность таблеток изменяется незначительно, происходит, возможно, объемное сжатие частиц и гранул порошка без заметного увеличения контактных поверхностей.

В действительности между тремя стадиями нет резких границ, так как процессы, протекающие во второй стадии, имеют место в первой и третьей стадиях и можно говорить только о преимущественной роли отдельных процессов в каждой из них. Дальнейшее увеличение давления приводит к разрушению кристаллов и образованию новых плоскостей и поверхностей контактов.

Многие исследователи считают, что механическая связь в таблетке обусловлена площадью контактирующих поверхностей, а также взаимным переплетением и зацеплением поверхностных выступов и неровностей частиц под давлением. В результате приложенного давления частицы

сдвигаются, скользят друг по отношению к другу и вступают в более тесный контакт; симметричные скользят легче, чем шероховатые и анизодиаметрические, но последние создают большее количество зацеплений и поэтому придают прессованной таблетке большую прочность. Следствием уплотнения порошка под давлением является увеличение контакта между частицами, вызванного необратимой деформацией частиц. Необратимые деформации могут быть пластическими и хрупкими. При пластической деформации изменяется форма частиц, но не нарушается их структурная целостность, при хрупких деформациях обламываются выступы на поверхности частиц или сами частицы дробятся на более мелкие. В этом случае, чем прочнее и эластичнее частица, тем больше вероятность, что даже при высоких давлениях она сохранит свою целостность.

Прочность связей частиц в структуре таблеток из мягких элементов значительно ниже прочности из твердых. В первом случае после деформации частиц ярче проявляются тиксотропные явления, т.е. тиксотропное восстановление разрушенных связей под давлением интенсивного броуновского движения. Во втором - прочность сцепления определяется зацеплениями и переплетениями при пластической деформации твердых частиц, обуславливающих жесткий каркас таблетки с меньшим кинетическим уравнением тиксотропного восстановления связей.

Механическая теория не дает полного представления о механизме образования связей в фармацевтических композициях.

К механической теории структурообразования тиксотропное примыкает теория «сцепления». Согласно этой теории некоторые вещества обладают низкой температурой плавления. В результате разогревания пресс-инструмента в процессе прессования и трения частиц между собой эти вещества частично подплавляются, что способствует слипанию частиц.

Капиллярно-коллоидная теория. Согласно теории П.А.Ребиндера, силы межповерхностного взаимодействия во многом определяются характером твердых и наличием жидких фаз. Прочность структурированных систем зависит от количества воды и ее расположения. В гидрофильных веществах адсорбционная вода с толщиной пленки до 3 нм вследствие наличия на поверхности частиц ненасыщенного молекулярного силового поля является прочно связанной. Она не может свободно перемещаться и не обеспечивает адгезии между частицами, но и не препятствует силам сцепления. При увеличении влажности образуется более толстый, но менее прочный слой воды, так как через него действуют ван-дер-ваальсовы силы молекулярного притяжения, в различной степени ослабленные расстоянием. Прослойки воды в местах контакта играют также роль поверхностно - активной смазки и определяют подвижность частиц структуры и ее пластичность в целом под давлением. Чем тоньше слой жидкости, обволакивающей твердые частицы, тем сильнее проявляется действие молекулярных сил сцепления. В таком случае оказывается, что в

пористой структуре таблеток капиллярная система заполнена водой. Так как в таблетках диаметр капилляров составляет 10^{-6} - 10^{-7} см, то после снятия давления сжатые капилляры стремятся расшириться и по закону капиллярного всасывания, поглотить выжатую воду. Поскольку всасывающая сила в капиллярных системах с радиусом 10^{-6} см равняется примерно $14,7 \text{ мН/м}^2$ (150 кг/см^2), то при малой длине капилляров в них создается отрицательное давление, приводящее к сжатию стенок капилляров, а следовательно, к увеличению сил адгезии.

Электростатическая теория сцепления частиц. Капиллярно-коллоидная теория предполагает также наличие молекулярных сил сцепления, которые имеют электрическую природу и слагаются из совместного электростатического взаимодействия разноименных зарядов и квантово-механического эффекта притяжения.

Энергия адгезии, как одна из форм межмолекулярного взаимодействия, особенно проявляется при наличии полярных соединений. На поверхности частиц порошкообразных лекарственных веществ имеются активные кислородсодержащие группы, свободные радикалы и другие функциональные группы, которые обладают определенной силой взаимодействия. Поэтому в процессе формирования таблеток сцепление частиц под действием ван-дер-ваальсовых сил и величина адгезии будут максимальными в том случае, если молекулы соприкасающихся поверхностей могут вступить в максимальное число контактов.

Современная молекулярная физика разделяет молекулярные силы на дисперсионные, индукционные и электростатические. На долю дисперсионных приходится около 100% общей величины когезионных сил, но они являются неполярными и не зависят от наличия или отсутствия электрического заряда. Индукционные силы рассматриваются как полярные, и если полярность вещества невелика, то ими можно пренебречь. Электростатические характеризуются активностью положительных и отрицательных зарядов на поверхности молекул вещества. Они особенно активизируются при обработке поверхности проводящими электричество материалами (вода, поверхностно-активные вещества), в результате чего образуется двойной электрический слой ионов противоположного значения. Для неполярных веществ электрический механизм адгезии исключается.

Сцепление различных веществ с металлом пресс-инструмента с точки зрения электростатических сил обусловлено тем, что с приближением электрического заряда к поверхности металла он поляризуется и образующееся электрическое поле приводит к сильнейшему сцеплению. Отсюда следует, что полярные вещества дают особенно прочное сцепление с металлическими поверхностями. Электрические свойства твердых дисперсных систем определяются их физико-химическими свойствами. У большинства порошкообразных лекарственных веществ диэлектрическая проницаемость невелика и находится в пределах 4,12-6,85, что говорит о сравнительно малой их поляризации и проводимости. По этим значениям

таблетлируемые вещества можно отнести к категории характерных твердых диэлектриков - асимметричных кристаллов с молекулярной связью и определенным содержанием полярных групп, в частности, гидроксильных OH^- , входящих в структуру молекулы или в состав адсорбционной пленки воды. Такие вещества в какой-то мере поляризуются при механическом воздействии и на поверхности их частиц образуются заряды. Факты явления электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании позволяют сделать вывод, что диэлектрические характеристики наряду с деформационными также необходимы при рассмотрении механизма связи частиц в таблетках. При изучении электрических свойств порошкообразных лекарственных веществ оказалось, что в процессе прессования одновременно с ориентацией частиц, трением поверхностей, сжатием в каком-либо направлении происходит их поляризация и возникновение поверхностных зарядов. При соприкосновении частиц между собой или со стенкой матрицы электрические заряды, находящиеся на поверхности, притягивают равные по величине и обратные по знаку заряды. На границе возникает контактная разность потенциалов, величина которой зависит от электропроводности поверхностей контактирующих частиц и плотности зарядов. Увеличение контактной разности потенциалов неизменно влечет и увеличение сил когезии. Когезионная способность гидрофильных веществ значительно больше так, как они обладают большей поверхностной электропроводимостью, гидрофобных - меньше.

Прямое прессование. Метод прямого прессования обладает рядом преимуществ. Он позволяет достичь высокой производительности труда, значительно сократить время технологического цикла за счет упразднения ряда операций и стадий, исключить использование нескольких позиций оборудования, уменьшить производственные площади, снизить энерго- и трудозатраты. Прямое прессование дает возможность получить таблетки из влажно-, термолабильных и несовместимых веществ. На сегодняшний день, однако, этим методом получают менее 20 наименований таблеток. Это объясняется тем, что большинство лекарственных веществ не обладают свойствами, обеспечивающими непосредственное их прессование. К этим свойствам относятся: изодиаметрическая форма кристаллов, хорошая сыпучесть (текучесть) и прессуемость, низкая адгезионная способность к пресс-инструменту таблеточной машины.

Прямое прессование - это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала: сыпучесть и прессуемость и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции.

В настоящее время таблетирование без грануляции осуществляется по следующим направлениям:

1. с добавлением вспомогательных веществ улучшающих технологические свойства материала;

2. путем принудительной подачи таблетированного материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу;

3. с предварительной направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Большое значение для прямого прессования имеют величина, прочность частиц, прессуемость, текучесть, влажность и другие свойства веществ. Так, для получения таблеток натрия хлорида приемлемой является продолговатая форма частиц, а круглая форма этого вещества почти не поддается прессованию. Наиболее хорошая текучесть отмечается у крупнодисперсных порошков с равноосной формой частиц и малой пористостью - таких, как лактоза, фенилсалицилат, гексаметилентетрамин и другие подобные препараты, входящие в эту группу. Поэтому такие препараты могут быть спрессованы предварительного гранулирования. Наилучшим образом зарекомендовали себя лекарственные порошки с размером частиц 0,5 - 1,0 мм, углом естественного откоса менее 42° , насыпной массой более 330 кг/м^3 , пористостью менее 37%. Они состоят из достаточного количества изодиаметрических частиц приблизительно одинакового фракционного состава и, как правило, не содержат большого количества мелких фракций. Их объединяет способность равномерно высыпаться из воронки под действием собственной массы, т.е. способность самопроизвольного объемному дозированию, а также достаточно хорошая прессуемость.

Однако подавляющее большинство лекарственных веществ не способно к самопроизвольному дозированию вследствие значительного (более 70%) содержания мелких фракций и неравномерностей поверхности частиц, вызывающих сильное межчастичное трение. В этих случаях добавляют вспомогательные вещества, улучшающие свойства текучести и относящиеся к классу скользящих вспомогательных веществ. Таким методом получают таблетки витаминов, алкалоидов, гликозидов, кислоты ацетилсалициловой, бромкамфоры, фенолфталеина, сульфадимезина, фенобарбитала, эфедрина гидрохлорида, кислоты аскорбиновой, натрия гидрокарбоната, кальция лактата, стрептоцида, фенаcetина и другие.

Предварительная направленная кристаллизация - один из наиболее сложных способов получения лекарственных веществ, пригодных для непосредственного прессования. Этот способ осуществляется двумя методами:

1. перекристаллизацией готового продукта в необходимом режиме;
2. подбором определенных условий кристаллизации синтезируемого продукта.

Применяя эти методы, получают кристаллическое лекарственное вещество с кристаллами достаточно изодиаметрической (равноосной) структуры, которая свободно высыпается из воронки и вследствие этого легко подвергается самопроизвольному объемному дозированию, что является непременным условием прямого прессования. Данный метод

используется для получения таблеток ацетилсалициловой и аскорбиновой кислот.

Для повышения прессуемости лекарственных веществ при прямом прессовании в состав порошковой смеси вводят сухие склеивающие вещества - чаще всего микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) или полиэтиленоксид (ПЭО). Благодаря своей способности поглощать воду и гидратировать отдельные слои таблеток, МКЦ оказывает благоприятное воздействие на процесс высвобождения лекарственных веществ. С МКЦ можно изготовить прочные, но не всегда хорошо распадающиеся таблетки.

Для улучшения распадаемости таблеток с МКЦ рекомендуют добавлять ультраамилопектин. При прямом прессовании показано применение модифицированных крахмалов. Последние вступают в химическое взаимодействие с лекарственными веществами, значительно влияя на высвобождение и их биологическую активность. Часто используют молочный сахар, как средство, улучшающее сыпучесть порошков, а также гранулированный кальция сульфат, обладающий хорошей текучестью и обеспечивающий получение таблеток с достаточной механической прочностью. Применяют также циклодекстрин, способствующий увеличению механической прочности таблеток и их распадаемости. При прямом таблетировании рекомендована мальтоза, обеспечивающая равномерную скорость засыпки и как вещество, обладающее незначительной гигроскопичностью. Так же применяют смесь лактозы и сшитого поливинилпирролидона.

Технология приготовления таблеток заключается в том, что лекарственные препараты тщательно смешивают с необходимым количеством вспомогательных веществ и прессуют на таблеточных машинах. Недостатком этого способа является возможность расслаивания таблетлируемой массы, изменения дозировки при прессовании с незначительным количеством действующих веществ и используемое высокое давление. Некоторые из этих недостатков сводятся к минимуму при таблетировании путем принудительной подачи прессуемых веществ в матрицу. Осуществление этого способа производят некоторыми конструктивными изменениями деталей машины, то есть вибрацией башмака, поворотом матрицы в определенный угол в процессе прессования, установлением в загрузочную воронку звездообразных мешалок разных конструкций, засасыванием материала в матричное отверстие при помощи самосоздаваемого вакуума или специальным соединением с вакуум-линией.

Видимо, наиболее перспективным будет принудительная подача прессуемых веществ на основе вибрации загрузочных воронок в сочетании с приемлемой конструкцией ворошителей. Но, несмотря на достигнутые успехи в области прямого прессования в производстве таблеток данный метод применяется для ограниченного круга лекарственных веществ.

Получение таблеток методом влажного гранулирования. Влажная масса гранулируется на специальных машинах - грануляторах, принцип

работы которых состоит в том, что материал протирается лопастями, пружинящими валиками или другими приспособлениями через перфорированный цилиндр или сетку. Выбор сит для гранулирования имеет очень большое значение. Установлено, что влажную массу необходимо пропускать через сито с диаметром отверстий 3-5 мм, а сухую - через сито с диаметром отверстий 1-2 мм. В настоящее время влажная грануляция является основным видом грануляции в производстве таблеток, однако она имеет ряд недостатков:

- длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества;
- ухудшение распадаемости (растворимости) таблеток;
- необходимость использования специального оборудования;
- длительность и трудоемкость процесса.

Сушка влажных гранул. Для этой цели существуют различные типы сушилок:

1. полочные сушилки с принудительной циркуляцией воздуха;
2. сушилки с силикагелевой колонкой.

В случае необходимости регенерировать жидкости, содержащиеся в высушиваемых материалах, применяют сушилки, в которых воздух пропускается через силикагель. При этом ценные пары адсорбируются, а теплый воздух вновь используется для сушки материала.

Инфракрасные рациональные сушилки. В качестве термоизлучателей в таких сушилках применяются специальные зеркальные лампы, нихромовые спирали накаливания, помещенные в фокусе параболических отражателей, металлические и керамические панельные излучатели с электрическим, паровым или газовым обогревом.

Сублимационные сушилки. За последние годы получил промышленное применение способ сушки материалов в замороженном состоянии в условиях глубокого вакуума. Он получил название сушки сублимацией или молекулярной сушки. Этот способ позволяет сохранить основные биологические качества высушиваемого материала. При этом происходит испарение твердого тела без плавления, минуя жидкую фазу.

Высушенные гранулы перед прессованием должны иметь некоторую влажность, которая называется остаточной. Остаточная влажность для каждого таблетуемого препарата индивидуальна и должна быть оптимальной, т.е. такой, при которой процесс прессования протекает наилучшим образом, качество таблеток соответствует требованиям ГФ, а прочность их наивысшая по сравнению с таблетками, получаемыми из гранул этого же препарата с другой степенью влажности.

Недосушенные гранулы прилипают к пуансонам, неравномерно заполняют матрицу и требуют повышенное количество антифрикционных веществ. Пересушенные гранулы трудно прессуются и таблетки могут получаться с нарушенными краями.

Обработка гранул. В процессе сушки гранул возможно их слипание в отдельные комки. С целью обеспечения равномерного фракционного состава высушенные гранулы пропускают через грануляторы с размером отверстий сеток 1.5 мм, что в значительной степени обеспечивает постоянную массу таблеток. После этого гранулы опудривают, добавляя антифрикционные вещества, и передают на стадию таблетирования.

Тритурационные таблетки. Таблетки, получаемые формованием увлажненных масс, называются тритурационными таблетками (*Tabullettae Friabiles*). В отличие от прессованных, тритурационные таблетки не подвергаются действию давления; сцепление частиц этих таблеток осуществляется в результате аутогезии при высушивании, поэтому таблетки обладают малой прочностью. В отличие от прессованных, тритурационные таблетки не подвергаются действию давления: сцепление частиц этих таблеток осуществляется только в результате аутогезии при высушивании, поэтому тритурационные таблетки обладают меньшей прочностью, чем прессованные. В качестве вспомогательных веществ для тритурационных таблеток используют лактозу, сахарозу, глюкозу, каолин, 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 30-40⁰С. По другому способу сушка таблеток осуществляется, непосредственно в пластинах и с помощью пуансонов выталкиваются уже высохшие таблетки. Тритурационные таблетки изготавливают в тех случаях, когда использование давления по каким-либо причинам нежелательно (например, таблетки нитроглицерина при использовании давления может произойти взрыв), либо дозировка лекарственного вещества мала, а добавление большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. Изготовить такие таблетки из-за малого размера (1-4 мм) и массы лекарственного вещества (20-40 мг) на серийных таблеточных прессах технически сложно, а в большинстве случаев невозможно. Тритурационные таблетки целесообразно изготавливать в тех случаях, когда необходимы таблетки быстро и легко растворяющиеся в воде (таблетки для приготовления глазных капель и инъекционных растворов), так как для них не нужны антифрикционные вещества, являющиеся, как правило, нерастворимыми в воде соединениями. Тритурационные таблетки получают из измельченных лекарственных и вспомогательных веществ, в качестве последних используют лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал и их смеси. Порошкообразную смесь увлажняют чаще всего этанолом (40-95%), который берется в точно определенном количестве до получения пластичной, но не вязкой массы.

Для формования тритурационных таблеток созданы специальные довольно сложные машины с производительностью до 200 тыс. таблеток в

смену. Загрузочная воронка этих машин заполняется кашицеобразной массой, которая с помощью крылатой мешалки втирается в перфорированные пластины - сквозные цилиндрической формы отверстия, изготовленные из химически стойкого материала (пластмасса, эбонит, нержавеющая сталь). Далее втертая масса выталкивается из пластинок системой небольших пуансонов и образовавшиеся таблетки высушиваются непосредственно в матрице, на воздухе или по транспортной ленте передаются на сушку в сушильные шкафы (температура сушки 30-40°C). Тритурационные таблетки стандартизуют по содержанию действующих веществ и физико-химическим показателям в соответствии с фармакопейной статьей «таблетки». Тритурационные таблетки не испытывают на механическую прочность и определение распадаемости и растворимости, также имеют некоторые отличия. Следует различать понятия тритурационные таблетки и тритурационный способ введения действующих веществ в состав таблетки, который довольно часто встречается на производстве. К этому методу прибегают тогда, когда дозировка препарата составляет 0,01 г и меньше. Действующие вещества вводят в виде тритураций как в процессе подготовки массы к таблетированию, так и при опудривании готового гранулята. Сущность другого способа введения больших количеств препарата в состав таблеток. Сущность его заключается в растворении лекарственного вещества в подходящем растворителе или растворе гранулирующего агента. Затем полученным раствором увлажняют смесь компонентов рецептуры в соответствующем смесителе с последующей сушкой. Одновременно с растворением препарата можно растворять вспомогательные вещества, обеспечивающие получение твердодисперсных систем. Введение препарата данным методом обеспечивает однородность дозирования в процессе производства таблеток.

Таким образом, формованные таблетки перспективны для быстрого изготовления из них растворов для инъекций, глазных капель, растворов для наружного применения.

Контрольные вопросы и задания:

1. Какова природа связи частиц в таблетках?
2. Технологическая схема изготовления таблеток прямым прессованием.
3. Номенклатура таблеток, получаемых прямым прессованием.
4. Оборудование, используемое для порошкования лекарственных и вспомогательных веществ.
5. В чём сущность влажного гранулирования, какими вариантами оно проводится?
6. Основные этапы технологической схемы изготовления таблеток с применением влажного гранулирования.
7. Какие связывающие вещества используют при гранулировании?

Лекция 8. Покрытие таблеток оболочками. Драже и технология их производства

Цель:

- научиться правильно выбирать вспомогательные вещества в производстве таблеток для покрытия их оболочкой.
- научиться выбирать рациональную технологию для покрытия таблеток оболочкой.
- проводить постадийный контроль и оценивать качество таблеток.

Основные термины и фразы: драже, оболочка, покрытие, таблетка.

План:

1. Цель покрытия таблеток оболочкой
2. Способы покрытия:
 - дражжирования
 - пленкообразование
 - прессования
3. Перспективы развития покрытых таблеток оболочкой
4. Драже и технология их производства.

Покрытие таблеток оболочками имеет многостороннее значение и преследует следующие цели:

- защита таблеток от экстремальных факторов внешней среды (ударов, истирания, др.);
- защита от воздействий окружающей среды (света, влаги, кислорода и углекислоты воздуха);
- маскировка неприятного вкуса и запаха содержащихся в таблетках лекарственных веществ;
- защита от окрашивающей способности лекарственных веществ, содержащихся в таблетках (например, таблетки активированного угля);
- защита содержащихся в таблетках лекарственных веществ от кислой реакции желудочного сока;
- защита слизистой рта, пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственных веществ;
- локализация терапевтического действия лекарственных веществ в определенном отделе желудочно-кишечного тракта;
- предотвращение нарушений процессов пищеварения в желудке, возможных при нейтрализации желудочного сока лекарственными веществами основного характера;
- пролонгирование терапевтического действия лекарственных веществ в таблетках;

- преодоление несовместимости различных веществ, находящихся в одной таблетке путем введения их в состав оболочки и ядра;
- улучшение товарного вида таблеток и удобства их применения.

При покрытии таблеток оболочками применяют различные вспомогательные вещества, которые условно можно разделить на следующие группы: адгезивы, обеспечивающие прилипание материалов покрытия к ядру и друг к другу (сахарный сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ, ЭЦ, ПЭГ и др.); структурные вещества, создающие каркасы (сахар, магния оксид, кальция оксид, тальк, магния карбонат основной); пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности (растительные масла, МЦ, ПВП, КМЦ, твины и др.); гидрофобизаторы, придающие покрытиям свойства влагостойкости (аэросил, шеллак, полиакриловые смолы, зеин); красители, служащие для улучшения внешнего вида или для обозначения терапевтической группы веществ: (тропеолин 00, тартразин, кислотный красный 2С, индигокармин и др.); корригенты, придающие покрытию приятный вкус (сахар, лимонная кислота, какао, ванилин и др.).

Применяется более 50 наименований пленкообразователей.

Таблеточные покрытия в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на следующие группы:

- прессованные (или сухие) покрытия.
- пленочные покрытия.
- дражированные покрытия (нанесение сахарной оболочки).

Дражировочные покрытия

Термин «дражированное покрытие» происходит от французского слова *dragee* и означает «нанесение сахарной оболочки».

Дражирование проводится в дражировочных котлах (обдукторах). Обдукторы представляют собой косо поставленные вращающиеся котлы, имеющие форму эллипсоида (рис. 21).

Диаметр котлов от 0,7 до 1,5 м. Материал - медь или в некоторых случаях стекло. Скорость вращения 20-40 об/мин. Число оборотов подбирают в зависимости от хода технологического процесса. Направление вращения - по часовой стрелке. Дражировочные котлы, применяемые в России и европейских странах, более плоские, с осью вращения, образующей с горизонтальной плоскостью угол около 45°. В США обдукторы обычно шаро- или грушеобразные, и ось у них лежит под углом 15-20°; стеклянные котлы устанавливаются горизонтально.

Обдукторы требуют оптимального наполнения. При слишком большом наполнении таблетки вращаются вяло, причем находящиеся внизу разрушаются от давящего на них груза. При малом наполнении таблетки, наоборот, слишком быстро вращаются, трение незначительно, оболочки неравномерны. Однако не всегда в распоряжении может быть достаточное количество материала. По этой причине на производстве всегда бывает несколько обдукторов разной емкости.

В настоящее время дражируется значительное количество таблеток, в том числе таблетки некоторых гормональных препаратов (тиреоидин), желчегонных средств (аллохол), препаратов мышьяка (азиатские таблетки), фосфора (лецитин-церебро, липоцеребрин - фосфрен) и большого количества синтетических препаратов: глутаминовой кислоты, акрихина, апрессина, хиноцида, хлорацизина, котарнина хлорида, циклофосфана, дипразина, димезина, мизина, метионина, трифтазина и др. Наряду с этим дражируется ряд экстрактов: крушины, кровохлебки, красавки («Карбелла») и др. В дражированные таблетки переведен ряд прописей некоторых микстур (микстура Бехтерева), пилюль (пилюли Бло и др.). Дражирование таблеток проводится примерно по следующей схеме.

Сахарные оболочки. Первые 2-3 слоя наносят на таблетки смесью слизи гуммиарабика и сахарного сиропа (1 + 1 часть) при вращающемся обдукторе; затем ядра обсыпают белоснежным тальком. После проверки состояния оболочки продолжают дражирование поочередно сиропом и сахарной пудрой. Котел холодный, вдувается холодный воздух. Последние слои наносят окрашенным сиропом (для окраски).

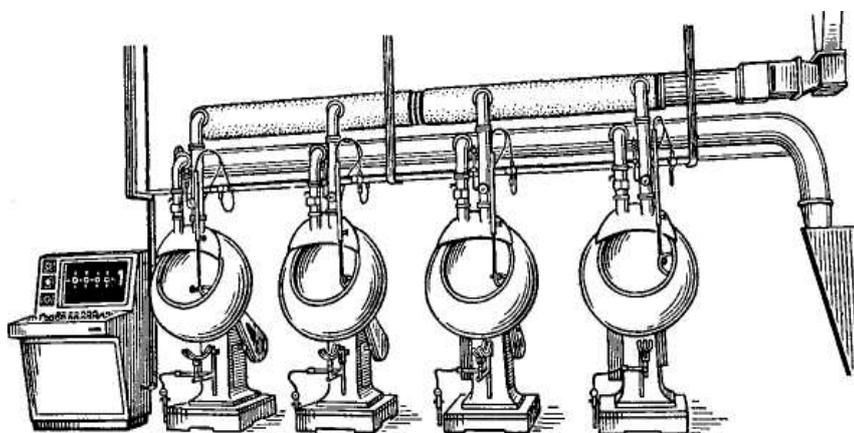


Рис 21. Общий вид участка дражировочных котлов

Глянцовка дражированных таблеток может производиться по-разному, в частности в том же «сахарном» котле, где осуществлялось дражирование. Для этого при накатывании последних слоев котел нагревают до 37⁰С. Не давая оболочке высохнуть до конца, вливают расплавленное масло какао из расчета 2 кг на 1 кг таблеток и прекращают нагрев, продолжая вращение до получения блеска. После этого таблетки смачивают смесью сиропа и крахмальной патоки (8+1 часть), одновременно обсыпая их небольшим количеством рисового крахмала (получается прочный лоск). Еще лучший глянец получается при помощи спермацетовой эмульсии, которую приготавливают с 40% слизью гуммиарабика, сахарным сиропом и крахмальной патокой. На 1 кг таблеток (теплых) берут 5 кг эмульсии и производят вращение до появления блеска. Глянец можно получить и в котле, стенки которого натерты воском. Для этого еще не

вполне подсушенные таблетки извлекают из сахарного котла и переносят в «вощенный» котел, обсыпают небольшим количеством талька и вращают до глянца. Глянec усиливают таким путем: натягивают на отверстие мокрую ткань - блеск пропадает; ткань удаляют и вновь вращают до сильного блеска.

Шоколадная оболочка. После смачивания сиропом таблетки обсыпают не сахарной пудрой, а смесью сахара и какао (6+4 части). К сиропу часто прибавляют немного 40% слизи гуммиарабика. Смесью сахара и какао сдабривают сахарином (400-кратной сладости) из расчета 12,5 г на 10 кг смеси. В остальном поступают так же, как при изготовлении сахарного драже. Примером дражированных таблеток могут служить драже «Адонис-бром» следующего состава: концентрата горицвета активностью 90 ЕД 0,138 г, калия бромида 0,25 г и крахмала (талька) 0,12 г. Приготовленные таблетки (масса 0,4 г) сначала подвергают обкатке в дражировочном котле, добавляя к ним сахарный сироп и обсыпая магнезия карбонатом. Смесью тщательно перемешивают и сушат 10 мин холодным и 15 мин горячим воздухом. Такую операцию повторяют 4 раза. На обкатанные таблетки наслаивают мучное тесто-смесь муки, сахарного сиропа и магнезия карбоната, для чего таблетки тщательно перемешивают с тестом. На высушенные таблетки наслаивают окрашенное густое тесто, состоящее из муки и сахарного сиропа, окрашенного 7% раствором нафтола желтого, после чего таблетки высушивают. Затем тестовку повторяют с таким же, но жидким тестом и тестом, имеющим консистенцию сметаны. В заключение обкатанные таблетки гляncуют смесью воска, подсолнечного масла и стеарина. Дражированные таблетки фасуют в склянки. Масса таблетки 0,61 г. Дражирование с помощью муки (тестовка) является трудоемкой и длительной операцией, к тому же не поддающейся механизации и автоматизации.

В ХНИХФИ (1975) разработана технология дражирования таблеток с использованием суспензий, диспергированной средой, в которой является 70% сахарный сироп. В сироп вводят порошкообразные структурные элементы покрытия, а также пластифицирующие добавки и вещества, уменьшающие влагопоглощаемость покрытия. Силы адгезии частиц из жидкой фазы больше, чем из воздуха, поэтому покрытия, полученные с помощью суспензий, отличаются большей прочностью и стабильностью. Состав суспензии: сахарного песка 58%, воды 24,85%, поливинилпирролидона (пластификатор) 0,75%, основного карбоната магнезия 13,4%, талька 1%, двуокиси титана (краситель) 1%, аэросила (стабилизатор суспензии) 1%.

Технологический процесс дражирования складывается из трех операций: 1) приготовления суспензии; 2) покрытия таблеток; 3) глянцеования дражированных таблеток. Для приготовления суспензии в воде комнатной температуры растворяют ПВП. На полученном растворе в котле с паровой рубашкой приготавливают обычным образом сироп, охлаждают

его и при постоянном перемешивании последовательно вносят аэросил, двуокись титана, основной карбонат магния и тальк. Далее на предварительно обеспыленные и обкатанные таблетки во вращающемся котле вносят суспензию в количестве 4-5% по отношению к массе загруженных таблеток. После равномерного распределения суспензии продолжают обкатку в течение 3-5 мин без подачи воздуха, затем с подачей теплого воздуха (40-45°C) в течение 2-4 мин. Чередование этих операций повторяют до получения таблеток заданной массы. Глянцевочная смесь состоит из 45% пчелиного воска, 45% вазелинового масла и 10% талька. Эту смесь вводят в количестве 0,05%. В течение 30-40 мин после вращения таблетки приобретают устойчивый блеск. Суспензионным методом дражируют таблетки анетина, метионина, раунатина и экстракта валерианы.

Пленочные покрытия

Пленочным покрытием называется тонкая (порядка 0,05-0,2 мм) оболочка, образующая на таблетке после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества. Они имеют следующие преимущества:

- Возможность избирательной растворимости таблеток в желудке или кишечнике.
- Регулирование скорости адсорбции лекарственных веществ.
- Возможность совмещения в одной лекарственной форме несовместимых лекарственных веществ.
- Сохранение физических, химических и механических свойств ядер таблеток при нанесении пленочных покрытий.
- Сохранение первоначальных геометрических параметров таблеток, их формы, маркировки, фирменных обозначений.
- Уменьшение массы объема пленочного покрытия по сравнению с дражировочным.
- Возможность автоматизации процесса покрытия, интенсификации производства и сокращение производственных площадей.

В зависимости от растворимости, пленочные покрытия разделяют на следующие группы:

- А) водорастворимые покрытия;
- Б) покрытия, растворимые в желудочном соке;
- В) кишечнорастворимые покрытия;
- Г) нерастворимые покрытия.

Водорастворимые покрытия и покрытия, растворимые в желудке.

Водорастворимые покрытия улучшают внешний вид таблеток, корректируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений. Покрытия, растворимые в желудке, предохраняют таблетки от воздействия влаги воздуха; они разрушаются в организме в течение 10-30 мин.

Для получения водорастворимых покрытий полиэтиленоксид и поливинилпирролидон наносят на таблетки в виде 20-30% растворов в 50-

90% этиловом или изопропиловом спирте, метилцеллюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы - в виде 4-7% водных растворов.

Покрытия, растворимые в желудочном соке, представляют бензиламино- и диэтиламинобензилцеллюлозой, п-аминобензоатами, сахарозой, глюкозой, фруктозой, маннитом, винилпиридином, зеином и желатином.

Кишечнорастворимые покрытия. Кишечнорастворимые покрытия защищают лекарственное вещество, содержащее в таблетке от действия кислой реакции желудочного сока, предохраняет слизистую желудка от раздражающего действия некоторых лекарств, локализуют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя в определенной степени его действие. Кишечнорастворимые покрытия обладают также более выраженным, чем у вышеперечисленных групп покрытий влагозащитным эффектом.

Процесс растворения энтеросолюбильных оболочек в организме обусловлен воздействием на них комплекса ферментов и различных солибилизирующих веществ, содержащихся в кишечном соке. Для получения кишечнорастворимых покрытий в качестве пленкообразователей используются высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов с большим числом карбоксильных групп. Они диссоциируют в нейтральной или щелочной среде с образованием нерастворимых солей. Применяются природные вещества: шеллак, карнаубский воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт, а также синтетические продукты, стеариновую кислоту в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрина, моносукцинаты ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозы.

Чаще всего для получения кишечнорастворимых покрытий используют ацетилфталилцеллюлозу, как вещество, наиболее устойчивое к воздействию желудочного сока. Перечисленные пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этиловом, изопропиловом спирте, ацетоне или в смесях указанных растворителей. Для получения окрашенных оболочек в растворы добавляют пигменты и красители.

Кишечнорастворимые покрытия выдерживают (2-4 часа и более) воздействия желудочного сока, что позволяет таким таблеткам в неизменном виде пройти через желудок; в кишечном же соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике.

Нерастворимые покрытия. Основное назначение покрытий данного типа - защита таблетки от механического повреждения и от воздействия атмосферной влаги, устранение неприятного запаха и вкуса лекарственного вещества, пролонгирование его действия. К ним относят этилцеллюлозу, монолаурат полиэтилен сорбита, поверхностно-активные вещества и др. Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблеток с нерастворимыми оболочками заключается в следующем. После поступления таблетки в желудочно-кишечный тракт пищеварительные соки

проникают в нее сквозь микропоры оболочки и вызывают или растворение содержимого таблетки, или ее набухание. В первом случае растворенные вещества диффундируют через пленку в обратном направлении - в сторону желудочно-кишечного тракта под влиянием разности концентраций, во втором - происходит разрыв оболочки за счет увеличения объема таблетки, после чего лекарственное вещество высвобождается обычным образом.

Требования к пленкообразующим веществам:

- Полная безвредность для организма.
- Хорошая растворимость в широкодоступных органических растворителях.
- Хорошие пленкообразующие свойства.
- Химическая индифферентность.
- Устойчивость при длительном хранении (сохранении прочности, эластичности и растворимости).

- Доступность.

Способы нанесения пленочных покрытий

Существуют 3 способа нанесения пленочных покрытий на таблетки:

- Погружение в раствор пленкообразующего вещества.
- Наслаивание в дражировочном котле.
- Получение покрытия во взвешенном слое.

Первый способ основан на погружении таблеток поочередно, то одной, то другой стороной в покрывающий раствор. Таблетки фиксируются с помощью вакуума на металлическом перфорированном листе специальной машины, производительность которой составляет 5-8 тыс. покрытых таблеток в час. Машины подобного типа выпускаются фирмой «Артур Колтон». Этот способ достаточно сложен и пригоден лишь для нанесения на таблетки вязких, но не слишком клейких растворов. В настоящее время в связи с недостаточно высокой производительностью он применяется редко.

Наиболее широко применяется способ нанесения пленочных покрытий в дражировочном котле. Этот способ недорог, применим для растворов практически любой вязкости, обладает высокой производительностью. Для нанесения покрытия двояковыпуклые таблетки помещают в дражировочный котел, который в период работы вращается со скоростью 20-25 об/мин. Перед началом процесса покрытия с поверхности таблеток сильной воздушной струей удаляется пыль. Покрывающий раствор вводят в котел путем периодического разбрызгивания с помощью установленных у отверстия котла форсунок. Для сушки оболочек таблетки обдувают в котле воздушной струей.

Для нанесения покрытия в псевдооживленном слое используется установка, конструкция которой почти не отличается от установки типа СГ, применяемой для получения гранулята. Форсунки для разбрызгивания покрывающего раствора устанавливаются в нижней или верхней части рабочей камеры аппарата. Определенное количество таблеток помещают в

рабочую камеру, включают вентилятор (компрессор), и под действием образующегося воздушного потока массы таблеток переводится в псевдооживленное состояние. Непосредственно после этого с определенной скоростью в камеру подается покрывающий раствор. Скорость поступления раствора определяется его вязкостью, скорость движения воздуха в аппарате - размером камеры и количеством находящихся в ней таблеток. Продолжительность процесса нанесения покрытия зависит от необходимой толщины оболочки и колеблется от 15 до 45 минут. После прекращения пульверизации раствора скорость движения воздуха слегка увеличивают, при этом образование пленочной оболочки происходит наиболее эффективно, процесс сушки покрытия значительно сокращается по сравнению с остальными способами.

Пленочное покрытие незначительно увеличивает вес таблеток. Благодаря применению летучих органических растворителей исключается длительная стадия сушки оболочек. Продолжительность процесса нанесения пленочного покрытия составляет 2-4 часа.

Пленочные покрытия можно наносить не только на таблетки, но и на гранулы или на частицы порошкообразного материала.

Основным недостатком нанесения пленочных покрытий в промышленных масштабах является значительное увеличение концентрации паров зачастую ядовитых и огнеопасных органических растворителей в помещениях цехов, что требует принятия соответствующих мер противопожарной безопасности, установке мощности приточно-вытяжной вентиляции и защиты органов дыхания находящихся в этих помещениях работников.

В производстве для нанесения пленочных покрытий на основе органических растворителей применяют установки УПТ-25 и УЗЦ-25 (рис. 22).

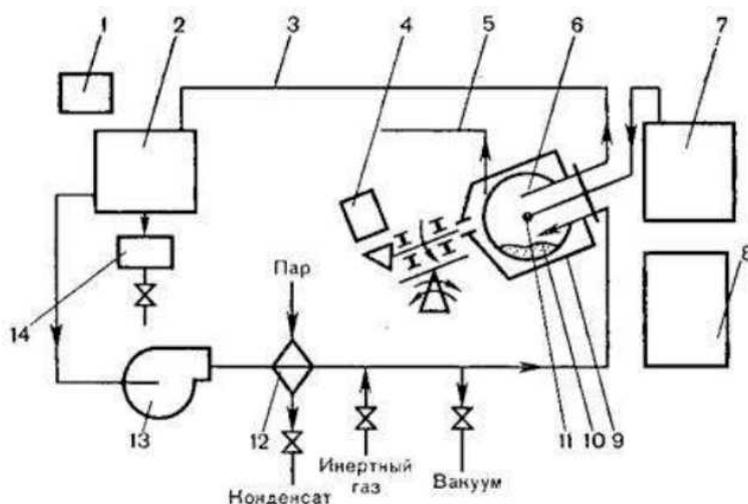


Рис.22. Принципиальная схема установки для покрытия таблеток типа УЗЦ-25
 1 - водоохлаждающая установка, 2 - конденсатор растворителя, 3 - система трубопроводов, 4 - привод дражировочного котла, 5 - местный отсос, 6 - дражировочный котел, 7 - блок приготовления покрывающего раствора, 8 - пульт управления, 9 - кожух дражировочного котла,

10 - покрываемые таблетки, 11 - распылитель, 12 - калорифер, 13 - вентилятор, 14 - сборник растворителя.

Установка замкнутого цикла УЗЦ-25 способна улавливать пары растворителей, регенерировать их и снова пускать в производство. На этой установке производят таблетки ПАСК-На (натриевая соль парааминосалициловой кислоты) с пленочным кишечнорастворимым покрытием. Установка работает следующим образом. В дражировочный котел 6, вращающийся от привода 4, загружаются подлежащие покрытию таблетки. Система изолируется. В блоке 7, имеющем два аппарата с мешалкой, готовится покрывающий раствор. Система трубопроводов 3 заполняется азотом. На пульте управления 8 задаются параметры ведения процесса - температура осушающего воздуха, время распыления раствора; на дозирующем насосе задается расход раствора. Вентилятором 13 азот подается в калорифер 12, где нагревается до заданной температуры, затем, входя в котел 6, омывает перемешиваемые таблетки 10, на которые с помощью распылителя 11 наносится покрывающий раствор. Азот с парами растворителя поступает в конденсатор 2, где растворитель конденсируется и собирается в сборнике 14. При необходимости к конденсатору подключается водоохлаждающая установка 1. Осушенный азот вновь поступает на вентилятор. Этот цикл повторяется многократно до полного покрытия таблеток. По окончании покрытия производится разгерметизация кожуха дражировочного котла 9, для чего предварительно из системы с помощью вакуума удаляется азот с парами растворителя. Котел открывается, и остаток паро-газовой смеси удаляется из него местным отсосом 5. Покрытые таблетки выгружаются путем наклона котла.

Процесс наложения пленочного покрытия осуществляется двояко: опрыскиванием в дражировочном котле и опрыскиванием в токе воздуха (в кипящем слое).

Опрыскивание в дражировочном котле. Сущность способа заключается в том, что около отверстия котла устанавливается опрыскиватель, с помощью которого вещества, входящие в состав покрытия в виде раствора в легко летучем органическом растворителе, распыливаются на вращающуюся массу таблеток. Рецептура этих растворов разнообразна, например: 3% раствор ЭЦ и 1% раствор твина-80 в 95% спирте или в смеси спирта с толуолом (2 + 8); 3% раствор ЭЦ и 11/2 ПЭО в смеси толуола со спиртом (6 + 4).

Прессованные покрытия

Этот способ наложения оболочек требует таблеточных машин специальных конструкций. Принцип их работы показан на рис. 23.

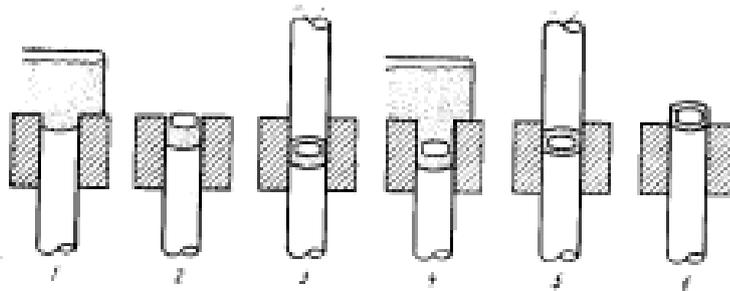


Рис 23. Схема наложения оболочек прессованием.

В позиции 1 матрица наполняется гранулятом для нижней части оболочки. В позиции 2 туда помещается таблетка. В позиции 3 движением верхнего пуансона таблетка вдавливается в гранулят (предварительное прессование). В позиции 4 вместо ушедшего вверх пуансона подходит загрузочная воронка с гранулятом для образования верхнего слоя оболочки. В позиции 5 происходит окончательное прессование, после чего в позиции 6 нижний пуансон выбрасывает таблетку, заключенную в оболочку, на поверхность столешницы.

Нанесения оболочек прессованием («сухие» покрытия) осуществляют с помощью таблеточных машин типа «Драйкота» английской фирмы «Манести» или отечественной РТМ-24Д. Машина представляет собой двоянный агрегат, состоящий из двух роторов (рис. 24).

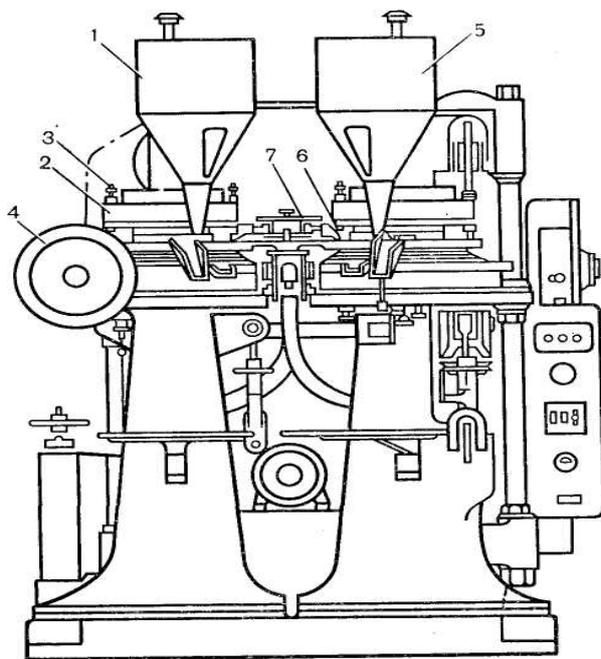


Рис. 24. Таблеточная машина «Драйкота». 1 - бункер с гранулятом; 2 - ротор; 3 - пуансон; 4 - ролик; 5 - регулировочный винт; 6 - бункер с массой для оболочки; 7, 8 - передатчики; 9 - емкость для готовых таблеток

На первом роторе обычным способом прессуются таблетки-ядра двояковыпуклой формы, которые с помощью специально транспортирующего устройства передаются на второй ротор, где

происходит нанесение покрытия. Схема нанесения покрытия прессованием выглядит следующим образом. Сначала происходит заполнение гнезда матрицы порцией гранулята, необходимого для образования нижней части (половины) покрытия, затем на гранулят по специальным направлениям с первого ротора подается таблетка-ядро, на которую наносится покрытие. После фиксации таблетки точно по центру гнезда матрицы нижний пуансон несколько опускается, после чего происходит отпусканье верхнего пуансона, который слегка впрессовывает таблетку-ядро в находящуюся под ней порцию гранулята, или создает над таблеткой пространство для заполнения второй порции гранулята. После подачи этой порции происходит окончательное формирование покрытия путем прессования, осуществляемого одновременно верхним и нижним пуансоном. На заключительной стадии осуществляется выталкивание таблетки, покрытые оболочкой.

Производительность машины 10 500 табл./час.

Ждановским заводом технологического оборудования разработана отечественная конструкция для изготовления таблеток с твердым покрытием - РТМ-24Д. Подобно машине «Драйкота», она состоит из двух прессов, каждый из них однопоточный с 24 комплектами пресс-инструмента. Производительность машины от 15 000 до 60 000 таблеток в час, при диаметре таблеток от 8 до 16 мм.

К недостаткам этого метода следует отнести: значительный расход материала для покрытия, увеличение массы и размера таблеток, неравномерность оболочки по толщине, трудность переработки брака, нарушение центровки ядра, значительная пористость покрытий, приводящая к увеличению объема в результате набухания таблеток-ядер при поглощении ими влаги из воздуха, проникающего сквозь поры оболочки. При этом происходит образование трещин в прессованной оболочке или даже ее отслаивание.

Однако, главным достоинством данного метода покрытия является исключение из технологии растворителей. В связи с этим прессованные покрытия рациональны для таблеток гигроскопичных и чувствительных к воздействию влаги веществ (антибиотики). С целью пролонгации эффекта действующего вещества его вводят в составы как ядра, так и покрытия. Покрытие быстро распадается в желудке (начальная доза), а ядро (таблетка) постепенно распадается, поддерживая определенную постоянную концентрацию вещества в организме. Этот метод позволяет преодолеть несовместимость находящихся в одной таблетке различных веществ, вводя их в состав оболочки и ядра.

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.

Драже (франц. Dragée) — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки). Драже имеют правильную шаровидную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г. В виде драже можно выпускать трудно таблетлируемые лекарственные вещества. Драже позволяет скрыть неприятный вкус лекарственных веществ, уменьшить их раздражающее действие, предохранить от воздействия внешних факторов. Однако в этой лекарственной форме трудно обеспечить точность дозирования, распадаемость в требуемые сроки, быстрое высвобождение лекарственных веществ.

Промышленное производство осуществляется в дражировочных котлах (обдукторах) различных конструкций (рис.25). При этом применяются те же стадии технологического процесса, что и при покрытии таблеток дражировочными оболочками. Но в отличие от таблеток вся масса драже образуется путем наслаивания смеси лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы, которые получают с кондитерских фабрик. Гранулы просеивают через соответствующее сито с расчетом, чтобы в 1 г их содержалось около 40, загружают во вращающийся котел и производят последовательное наращивание до тех пор, пока не израсходуются все материалы. Затем некоторое время котел вращают без наращивания и получают драже с блестящей гладкой поверхностью. В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, пшеничную муку, магния карбонат основной, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, NaКМЦ, тальк, гидрогенизированные жиры, кислоту стеариновую, какао, шоколад, пищевые красители и лаки. Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой, при этом применяют те же вещества, что и при получении таблеток с покрытиями, растворимыми в кишечнике. Нередко им придают определенную окраску в зависимости от дозы или лекарственного вещества. Например, драже, содержащие 0,025 г пропазина, окрашивают в голубой цвет, а 0,05 г в зеленый.

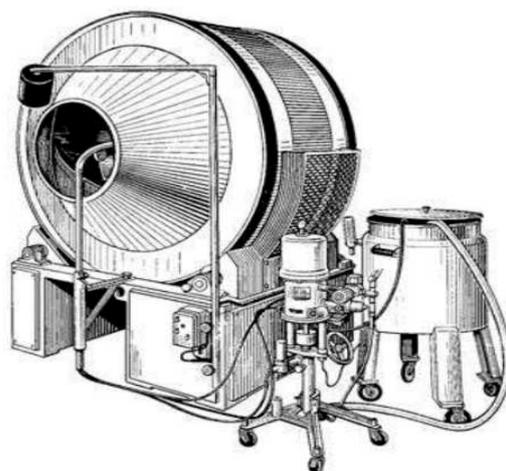


Рис. 25. Котел для изготовления драже итальянской фирмы «Пеллегрини».

Контролируют качество по внешнему виду на основании осмотра (50) драже. Они должны быть правильной шарообразной формы, с ровной и гладкой поверхностью, массой не более $1,0 \text{ г} \pm 10\%$. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ нормируются в частных фармакопейных статьях. Испытание распадаемости проводят ежегодно согласно фармакопейной статье «Таблетки» (приложение 3). Время распада не должно превышать 30 мин. При необходимости проводят испытание на растворение, как указано в приложении 4 к статье «Таблетки».

Драже должны выпускаться в стеклянных или пластмассовых флаконах (банках) с навинчивающимися крышками, предохраняющими их от воздействия внешней среды и обеспечивающими стабильность в течение установленного срока годности. Номенклатура драже включает свыше десяти наименований, чаще всего в такой форме выпускают витамины: например: «Ундевит», «Гексавит», «Ревит».

Контрольные вопросы и задания:

1. Объясните назначение покрытий, наносимых на таблетки.
2. Укажите покрытие, наносимое на таблетки способом наращивания (дражирования) и перечислите стадии этого процесса.
3. В чем заключается сущность и преимущества метода дражирования с использованием суспензий?
4. Что такое пленочные покрытия? Как они подразделяются в зависимости от растворимости?
5. Какими способами наносят пленочные покрытия на таблетки?
6. Что такое прессованное покрытие?
7. Чем отличается лекарственная форма драже от дражированных таблеток?
8. Какие имеются методы покрытия, какой из них является перспективным?

Лекция 9. Капсулы. Технология твердых и мягких капсул

Цель:

- изучить технологию приготовления мягких и твердых желатиновых капсул.
- изучить способы приготовления инкапсулируемых масс.
- наполнение капсул, оценка качества, упаковка, фасовка и маркировка.

Основные термины и фразы: капсула, тубатина, спансула, медула, капсулятор, желатин, глицерин.

План:

1. История появления капсул
2. Современная классификация и общая характеристика
3. Производство желатиновых капсул
4. Приготовление желатиновой массы
5. Получение оболочек - формирование капсул
6. Наполнение капсул
7. Покрытие капсул оболочками
8. Контроль качества.

Капсулы (от лат. *Capsula* - футляр или оболочка) - это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Первые сообщения о капсулах найдены в Папирусе Эберса, датированном около 1500 годом до н.э. Следующее упоминание относится к 1730 году, когда венецианский фармацевт де Паули сделал облатированную капсулу с целью спрятать «плохой вкус» чистого терпентина.

Спустя сто лет (1833) в Париже выдан патент фармацевтам Francois Achille Barnabe Mothes (Моте) и Joseph Gerard Auguste Dublanc (Дюблан), применивших оригинальный способ получения желатиновых капсул, путем погружения кожаных мешочков с ртутью в расплав желатина.

В 1874 году Hubel (Хьюбел) из Детройта сконструировал промышленный аппарат для получения капсул методом погружения и впервые были получены капсулы в большом количестве. Он также предложил систему нумерации размеров капсул.

В настоящее время капсулированные лекарственные средства приобретают все большее значение. Так, за рубежом среди дозированных лекарственных форм промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после таблеток и ампулированных растворов.

Современная классификация и общая характеристика

В зависимости от содержания пластификаторов и по технологическому принципу различают два типа капсул:

- твердые, с крышечками (Capsulae durae operculatae);
- мягкие, с цельной оболочкой (Capsulae molles).

Мягкие капсулы получили свое название потому, что наполнитель помещается в еще мягкую эластичную оболочку в процессе их изготовления. Затем капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам, в результате которых первоначальная эластичность оболочки может теряться частично или полностью. Такие капсулы имеют цельную оболочку, которая бывает эластичной или жесткой. Иногда в состав оболочки мягких капсул входит действующее вещество.

Твердые капсулы заполняют после того, как полностью пройдет весь технологический процесс формования, и они приобретут соответствующую упругость и жесткость. Твердые капсулы имеют двухсекционное строение и могут быть изготовлены заранее, а наполнение их лекарственными веществами осуществляется по мере необходимости.

Капсулы предназначены для орального, реже для ректального, вагинального и других способов введения. В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные;
- желудочнорастворимые;
- кишечнорастворимые.

Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой (продолжительностью) высвобождения лекарственных веществ - ретард-капсулы. Капсулы с модифицированным высвобождением имеют в составе содержимого или оболочки (или и в том и другом одновременно) специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ.

Кишечнорастворимые капсулы также относят к средствам с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующие вещества в кишечнике. Они могут быть изготовлены покрытием твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или методом наполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивыми оболочками.

Некоторые виды капсул имеют самостоятельное название:

- Тубатины - это специальная детская лекарственная форма, представляющая собой мягкие желатиновые капсулы с «удлиненной шейкой», предназначенные для маленьких детей, не умеющих глотать таблетки. При надкусывании шейки ребенок всасывает содержимое капсул.

- Спансула - это твердая желатиновая капсула для внутреннего применения, содержащая смесь микрокапсул (микродраже) с жировой оболочкой и различным временем растворения лекарственных веществ.

- Медула - твердая желатиновая капсула, содержащая микрокапсулы с пленочной оболочкой.

В спансулы и медулы можно помещать три, четыре и даже более пяти типов микрокапсул с разной оболочкой и временем высвобождения ядра, а значит пролонгировать действие лекарственных веществ. Спансулы и медулы относят к капсулам с модифицированным высвобождением действующих веществ. В последние годы появились работы по созданию мягких эластичных капсул для жевания.

Интерес к желатиновым капсулам объясняется их высокой биодоступностью и целым рядом преимуществ: они имеют красивый внешний вид; легко проглатываются; проницаемы для пищеварительных соков; лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 минут после введения; оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств); заключение в оболочку удобно для отпуска веществ, имеющих красящий эффект или неприятный вкус и запах, поскольку разрушение ее и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Поэтому капсулы весьма перспективны для применения в педиатрии и геронтологии.

Как преимущество капсул следует отметить возможность с их помощью улучшать терапевтическую активность действующих веществ, способствовать пролонгированию последних, обеспечивать растворение в определенном отделе ЖКТ и ректальное применение.

Ректальное применение капсул обусловлено высокой всасывательной способностью слизистой оболочки прямой кишки, что приводит к экономии лекарственного средства, заключенного в оболочку. Ректокапсулы быстрее высвобождают содержимое, не оказывая раздражение на слизистую кишечника.

При производстве капсулированных лекарственных средств соблюдается высокая точность дозирования, так как изготовление их почти полностью механизировано и автоматизировано.

В мягких и твердых капсулах можно капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства таблеток. Кроме того, число факторов, влияющих на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из капсул, значительно меньше, чем у других лекарственных форм.

Широкие возможности назначения лекарственных средств в форме капсул вызвали увеличение их производства и потребление.

Разнообразен ассортимент капсулированных препаратов за рубежом. Капсулируют лекарственные вещества различной химической природы и направленности действия, включая препараты растительного происхождения, витамины, антибиотики и их смеси в разнообразных комбинациях с другими веществами, спонтанные, противосудорожные, транквилизаторы, антигельминтные, слабительные, диуретики, анальгетики, сложные витаминные составы с микроэлементами. Особенно разнообразные

комбинации ацетилсалициловой кислоты с различными веществами (аскорбиновой кислотой, атропином, барбитуратами, камфорой, фенацетином, эфедрином и др.).

Кроме большого спектра лекарственных и лечебно-профилактических средств, в капсулы инкапсулируют различные пищевые добавки, препараты для ветеринарии, косметические средства (ароматизаторы для ванн, масла и т.д.). В нашей стране номенклатура капсулированных препаратов находится на стадии развития, с каждым годом увеличиваясь.

Характеристика основных и вспомогательных веществ

Для получения капсул применяют пленкообразующие высокомолекулярные вещества, способные давать эластичные пленки и характеризующиеся определенной прочностью: зеин, парафин, жиры и воскоподобные вещества, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтилен, поливинилхлорид, альгинат натрия, соли акриловой кислоты и др.

Одним из наиболее распространенных формообразующих материалов для производства капсул является желатин. Это продукт частичного гидролиза коллагена, образующего главную часть соединительной ткани позвоночных. В основе белковой молекулы желатина лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами, большинство из которых незаменима для организма человека. Основными из них являются: глицин, пролин, оксипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин. Желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, не токсичен и не оказывает побочных реакций.

Однако, он является неоднородным веществом и представляет собой систему различных фракций, генетически связанных друг с другом и отличающихся лишь различной степенью сложности. Строение желатина окончательно не выяснено. Макромолекула желатина в нормальных условиях имеет форму палочкообразной винтовой спирали, витки которой скреплены водородными связями (α -золь-форма). При повышении температуры водородные связи разрушаются и спираль плавится, превращаясь сначала в гибкую нить, а затем сворачивается в беспорядочный клубок (β -гель-форма). Спиральная форма макромолекулы желатина, существующая при температуре 20-25°C, является причиной структурной вязкости и застудневания растворов. Эти явления исчезают при повышении температуры и, начиная с 35-40°C, растворы желатина имеют свойства ньютоновской жидкости.

Таким образом, характерным свойством желатина (от лат. *gelare* - застывать) является способность его растворов застудневать при охлаждении, образуя твердый гель. На этом свойстве желатина основано изготовление желатиновых капсул.

Для получения стабильной капсульной оболочки в состав желатиновой основы могут входить различные вспомогательные вещества, разрешенные к применению: пластификаторы, стабилизаторы, консерванты, ароматизирующие вещества, красители и пигменты.

С целью улучшения структурно-механических свойств и обеспечения соответствующей эластичности, увеличения прочности и уменьшения хрупкости оболочек, в состав желатиновой массы вводят пластификаторы. С этой целью используются многие вещества, из них наиболее популярными являются глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, полиэтиленсорбит (3-15%) с оксиэтиленом (4-40%), гексатропол и др. Для получения твердых капсул желатиновая масса содержит небольшое количество пластификаторов (до 0,3-1,0%), для мягких - их количество увеличивается до 20-45%. В ряде случаев желатиновые капсулы становятся более устойчивыми при частичной или полной замене в составе оболочки глицерина сорбитом, ПЭО-400 или другими пластификаторами.

Среди недостатков желатиновых капсул можно отметить высокую чувствительность к влаге. Это требует соблюдения определенных условий их хранения. Для преодоления этого недостатка предложен способ изготовления капсул, где вместо желатина используется зеин и другие пленкообразующие вещества, устойчивые к воздействию влаги.

Также на желатиновые капсулы наносят покрытия, которые надежно защищают оболочки от действия влаги, в то же время не препятствуя быстрому разрушению их в желудке. К таким пленкообразователям относятся парааминобензоаты сахаров, аминопроизводные целлюлозы. Данные методы улучшают стойкость желатиновых капсул к влаге.

Для капсулирования сложных составов витаминов японскими исследователями предложен метод получения «двойных» капсул. Водорастворимые витамины покрывают пленкой из воскоподобных веществ, а затем гидрофильной пленкой из желатина.

Желатиновая масса является прекрасной средой для размножения микроорганизмов. Для обеспечения антимицробной устойчивости оболочек в состав массы вводят консерванты: смесь салициловой кислоты (до 0,12%) с калия (натрия) метабисульфитом (до 0,2%), кислоту бензойную и натрия бензоат (0,05-0,1%), нипагин (0,1-0,5%).

Чтобы придать капсулам привлекательный товарный вид или предохранить активные вещества от фотохимических реакций в состав желатиновой основы вводят корректирующие вспомогательные вещества. Иногда в желатиновую основу добавляют ароматизирующие вещества (эфирные масла, эссенции, этил-ванилин 0,1%), придающие капсулам приятный запах. Добавление веществ сладкого вкуса (сахарный сироп, сахароза, глюкоза и других) улучшает вкус капсул при проглатывании. Для окраски оболочек капсул применяют красители, разрешенные к медицинскому применению: эозин, эритрозин, кислотный красный 2С, тропеолин 00, индиготин, индиго, окрашенные сахара (руберозум, флаворозум, церулезум), а также разнообразные их сочетания. Из пигментных красителей используют оксиды железа, белый пигмент

диоксида титана, который окрашивает капсулы в белый цвет, делая их одновременно непрозрачными.

Некоторые производители применяют природные красители (карминовая кислота, хлорофилл и другие), малая токсичность которых позволяет использовать их без ограничений в большинстве стран мира. С добавлением или без добавления диоксида титана они могут использоваться в числе натуральных оттенков как прозрачных, так и непрозрачных. Комбинации натурального желатина с натуральными красителями особенно подходят для активных средств с натуральной основой. Капсулы, предназначенные для заполнения светочувствительными веществами, должны быть непрозрачными. Установлено, что в дополнение цвета капсул: красный, черный, зеленый, голубой, оранжевый и коричневый наиболее подходят для защиты веществ от воздействия света.

В зависимости от используемых красителей и пигментов капсулы подразделяют на следующие группы:

- натуральные прозрачные;
- окрашенные прозрачные;
- окрашенные непрозрачные;
- двухцветные прозрачные и/или непрозрачные;
- сочетание прозрачных и непрозрачных частей.

Цвет - один из наиболее надежных способов идентификации лекарств, однако он не должен нести в себе фактор риска. Как показывает практика, многие пациенты соотносят соответствующий цвет с определенным фармакологическим эффектом. Цвет может снижать или усиливать эффект, напряжение снижается или усиливается в зависимости от реакции пациента на цвет. Эти открытия были подтверждены и расширены группой американских ученых. Исследования показали, что определенные цвета имеют большую степень ассоциативности со специфическими показаниями. Так, желтый, оранжевый и лавандовый оттенки имеют психостимулятивный эффект и поэтому подходят для антидепрессантов. Белый - часто ассоциируется с облегчением боли. Однако некоторые цвета (серый, темно-синий, светло-зеленый) не могут быть точно распределены по назначениям препаратов в капсулах. В этом случае используется цвет нейтральный, не способный усиливать любое специфическое повышение эффективности лекарственного средства.

Для предотвращения растворения капсул в желудке и получения кишечнорастворимой формы в фармацевтической промышленности используются кислотоустойчивые пленочные покрытия из ацетофталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата декстрина, лактозы, маннита, сорбита, воскоподобных веществ. За рубежом широко используют сополимеры акриловой кислоты с винилацетатом. На основе сополимеров алифатических эфиров акриловой и метакриловой кислот разработаны покрытия, растворимые в желудке или кишечнике. В настоящее время наиболее применим метод нанесения кишечнорастворимого пленочного

покрытия на гранулы, микрокапсулы или пеллеты. Для придания капсулам пролонгированных свойств используют технологические приемы введения специальных ингредиентов в составы наполнителей. Обычно применяют комбинации веществ препятствующие быстрому высвобождению действующих компонентов, среди которых чаще всего используют акриловые полимеры, производные целлюлозы и другие вещества.

В качестве растворителей для лекарственных веществ, выпускаемых в мягких желатиновых капсулах, кроме различных масел, применяют высшие спирты и сложные эфиры (этилолеат, этилбензоат, моноолеат, полиэтиленгликоли и др.).

Производство желатиновых капсул

Производство желатиновых капсул - сложный технологический процесс, состоящий из следующих стадий:

1. приготовление желатиновой массы;
2. изготовление (формование) желатиновых оболочек;
3. наполнение капсул;
4. их обработка;
5. контроль качества (стандартизация).

В процессе изготовления капсул стадии могут совмещаться. В производстве желатиновых капсул большое внимание уделяется качеству и технологии приготовления желатиновой массы - основы для получения капсул. Она должна обладать определенными физико-химическими свойствами, которые зависят от качества желатина, состава капсульной основы и способа ее приготовления.

В настоящее время существуют два метода приготовления капсульной основы: с процессом набухания и без процесса набухания желатина.

По первому процессу приготовления желатин в реакторе заливают холодной водой с температурой 15-18°C для набухания в течение 1,5-2 часов. Набухший желатин расплавляют при температуре 45-75°C в зависимости от его концентрации, при работающей мешалке в течение 1 часа. Реактор должен быть снабжен водяным кожухом с автотерморегулированием.

После растворения желатина добавляют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, продолжая перемешивание в течение 0,5 часа. После отключения мешалки и обогрева желатиновую массу оставляют в реакторе в течение 1,5-2 часов с подключением вакуума для удаления из массы пузырьков воздуха. Приготовленную массу передают для стабилизации в термостатирующую емкость с контролируемой температурой и выдерживают при температуре 45-60°C (в зависимости от концентрации желатина) в течение 2,5-3 часов. Перед началом капсулирования контролируют величину вязкости.

Такая технология связана с высокой концентрацией желатина и обычно применяется для получения капсул методом прессования.

Для приготовления желатиновой массы без процесса набухания в закрытый реактор, снабженный водяной рубашкой, автоматическим регулятором температур и лопастной мешалкой, вносят рассчитанный объем воды очищенной и нагревают до 70-75°C. В нагретой воде последовательно растворяют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, после чего загружают желатин при включенной мешалке. Перемешивают до его полного растворения. Далее поступают так же, как при получении массы с процессом набухания желатина, контролируют временные параметры растворения желатина, работы мешалки и стабилизации желатиновой массы.

Процесс капсулирования проходит в условиях термостатирования желатиновой массы при температуре не менее 40-45°C.

Мягкие желатиновые капсулы

Мягкие желатиновые капсулы могут иметь сферическую, овальную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без него (рис. 3.1). Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью от 0,1 до 1,5 мл. Шовные мягкие капсулы могут вмещать до 7,5 мл (ароматизаторы для ванн). В них инкапсулируют вязкие жидкости, масляные растворы, пастообразные лекарственные вещества, текучие суспензии, не вступающие во взаимодействие с желатином. Содержимое капсул может состоять из одного или более лекарственных веществ с возможным введением различных вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению.



Рис 26. Виды мягких желатиновых капсул

Изготовление мягких желатиновых капсул в заводских условиях производится двумя методами: капельным и прессованием

Капельный метод. Капельный метод получения мягких желатиновых капсул впервые предложен голландской фирмой «Globex» («Глобекс»). Этот метод основан на явлении образования желатиновой капли с одновременным включением в нее жидкого лекарственного вещества, что достигается применением двух концентрических форсунок.

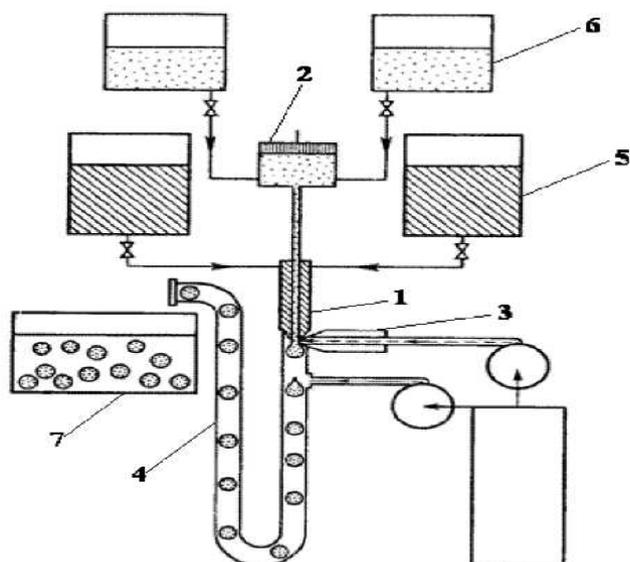


Рис 27. Процесс получения капсул капельным методом

Расплавленная желатиновая масса (5) поступает по обогреваемому трубопроводу в жиклерный узел (1), представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается одновременно с подачей через дозирующее устройство (2) лекарственного средства (6), заполняющего капсулу в результате двухфазного концентрического потока. С помощью пульсатора (3) капли отрываются и поступают в охладитель (4), представляющий циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул. Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C), претерпевая круговую пульсацию, приобретают строго шарообразную форму (7). Капсулы отделяют от масла, промывают и сушат в специальных камерах (скорость воздушного потока 3 м/с), что позволяет быстро удалять влагу из оболочки капсулы.

Метод характеризуется полной автоматизацией, высокой производительностью (28-100 тыс. капсул/ч), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина.

Несмотря на многие преимущества, данный метод не может быть универсальным, ограничиваясь как размерами капсул - от 300 мг до микрокапсул, так и содержимым (плотность и вязкость содержимого должно быть близким к маслу). Капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов А, Е, D, К и растворов нитроглицерина, валидола и др. Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по отсутствию на них шва

Метод прессования. Принцип метода заключается в получении желатиновых лент, из которых штампуют капсулы. Полученные таким способом капсулы имеют горизонтальный шов. Существуют несколько типов линий производящих мягкие капсулы методом прессования: «KS-4» (Германия), «Scherer» (США), «Accogel Lederle» (Англия).

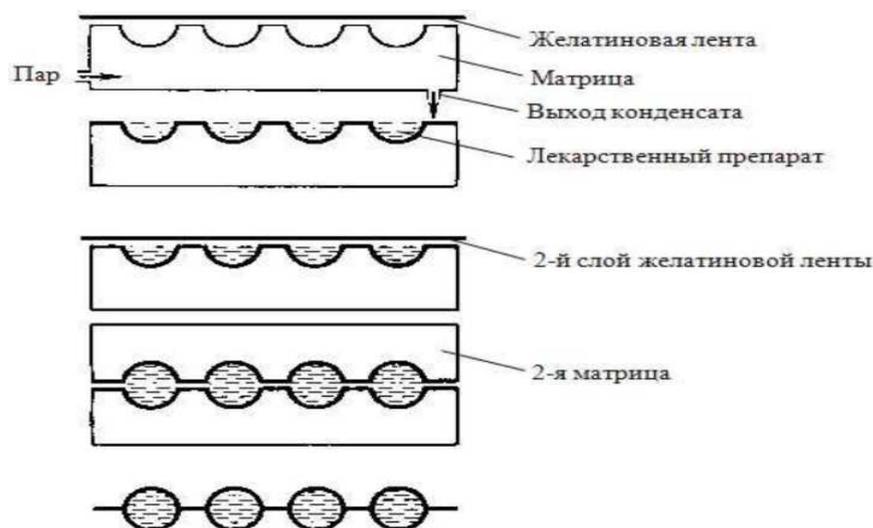


Рис.28. Процесс получения капсул методом прессования.

Первоначальные конструкции состояли из матриц, соответствующих половине капсулы. Готовую желатиновую ленту помещали на нагретую матрицу. Лента слегка подплавлялась и выстилала углубление матрицы, в которое поступало лекарственное вещество. Сверху помещалась вторая желатиновая лента и накрывалась верхней матрицей. Обе матрицы соединяли и помещали под пресс, где формировались капсулы со швом по периметру (рис. 28). Однако такие машины имели ряд недостатков и были малопродуктивными.

Американский инженер Роберт Шерер предложил горизонтальный пресс заменить двумя противоположно вращающимися барабанами, с матрицами (рис. 29). Две непрерывные желатиновые ленты, получаемые путем пропускания через систему охлажденных роликов (валов), подаются на вращающиеся барабаны с противоположных сторон. На поверхности барабанов имеются матрицы, которые определяют половину формы получаемых капсул. Ленты из желатина точно повторяют форму матрицы, и по мере того, как противоположные формы матрицы совмещаются через отверстия в клиновидном устройстве, производится дозирование содержимого капсул.

Машины такого типа отличаются высокой точностью дозирования ($\pm 1\%$) и большой производительностью. Разработанный метод получил название ротационно-матричного.

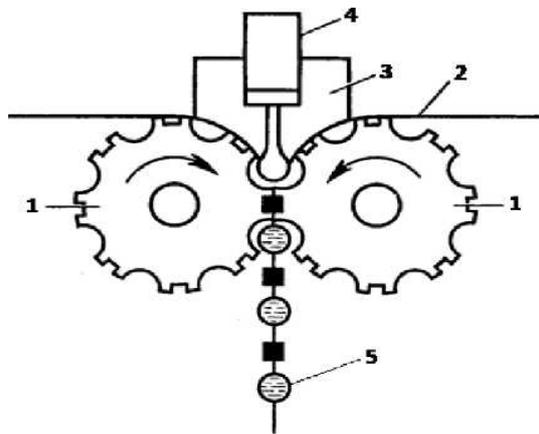


Рис.29. Принцип получения капсул на машинах с вращающимися барабанами
 1 - барабаны с матрицами; 2 - желатиновая лента; 3 - клиновидное устройство; 4 - поршневой дозатор; 5 - готовая капсула

Фирмой «Leiner» («Лейнер» Англия) сконструирована и усовершенствована капсульная машина «SS-1» для получения мягких желатиновых капсул с жидкими и пастообразными веществами различных размеров и форм. Автомат выполняет все операции по формированию, наполнению и запечатыванию капсул с большой производительностью и высокой точностью дозирования ($\pm 1\%$) (рис. 30).

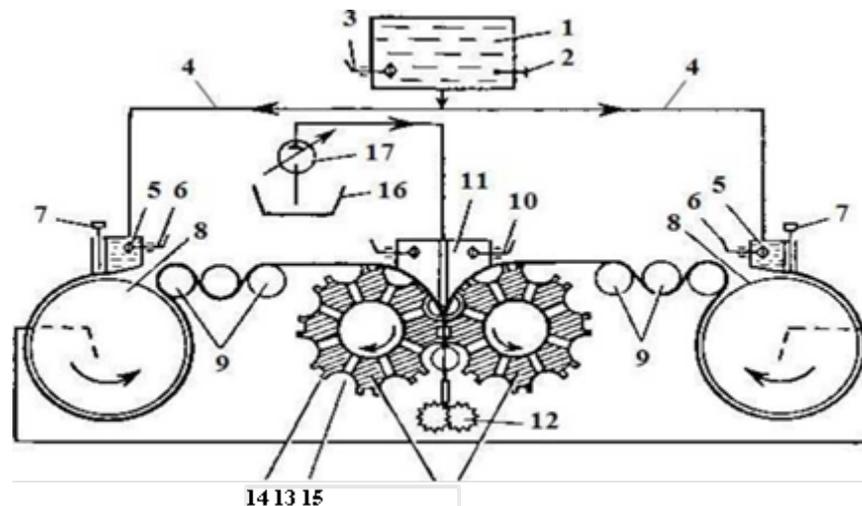


Рис.30. Принцип работы автоматической линии фирмы «Лейнер»

Процесс капсулирования на линии «Leiner» начинается с приготовления желатиновой массы в чугунно-эмалированном реакторе с процессом набухания желатина. Реактор должен иметь паровую рубашку, автоматический регулятор температур, якорную мешалку (25-30 об/мин), воздушный кран и подводку вакуума.

Готовую желатиновую массу из реактора-термостата (1) подают по двум обогреваемым трубопроводам (4) в правый и левый распределительные бункеры (5) с нагревательными элементами (6) и затворами (заслонками) (7). Высота зазора для выливания массы на барабаны желатинизации регулируется затворами и в зависимости от этого получают желатиновые ленты определенной толщины. Капсульная масса,

проходя через систему охлажденных валиков (роликов) (8, 9), застывает, образуя ленту. На обе ее стороны наносится слой вазелинового масла (для лучшего скольжения) и лента подается на штамповочные барабаны, которые движутся навстречу друг другу. На барабанах помещены матрицы (13) с выступами (14, 15). В момент соприкосновения пресс-форм желатиновые ленты вдавливаются в матрицы под давлением лекарственного вещества, подаваемого поршневыми дозаторами через распределительный сегмент (11), образуя половинки капсулы, которые тут же склеиваются между собой. Форма капсулы определяется конфигурацией матрицы. Полученные капсулы промывают изопропиловым спиртом и сушат сначала в барабанной сушилке при температуре 24°C и относительной влажности 20-35%, а затем в туннельной сушилке в течение 12-18 ч. до остаточного содержания влаги не более 10%.

Как показал прогноз развития технологии капсулирования, из трех существующих способов получения капсул наиболее перспективным является ротационно-матричный метод.

Твердые желатиновые капсулы

Твердые желатиновые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных, гранулированных и микрогранулированных веществ. Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей - корпуса (тела) и крышечки, которые должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров. Для обеспечения «замка» они могут иметь специальные канавки и выступы.

В последние годы появились препараты в твердых желатиновых капсулах с легкотекучими наполнителями. Для предотвращения возможного вытекания и дополнительной герметизации их из капсул применяют специальные технологические приемы: термо-механическая или ультразвуковая сварка, наложение биндажа из сложнокомпонентных желатиносодержащих растворов, низкомолекулярная термическая герметизация, нанесение пленочного покрытия на всю поверхность капсулы и др.

За последние 50 лет дизайн твердых желатиновых капсулы постоянно совершенствуется в соответствии с изменяющимися требованиями. Так, фирма «Capsugel» в конце 60-х годов заменила капсулу STANDARD (рис. 33) с ровными стенками на капсулу SNAP-FIT™. Новая капсула имела две выемки, нанесенные по окружности (одна на корпусе, другая на крышечке), что обеспечивало плотную укупорку после наполнения. Это приспособление делает почти невозможным открытие капсулы.

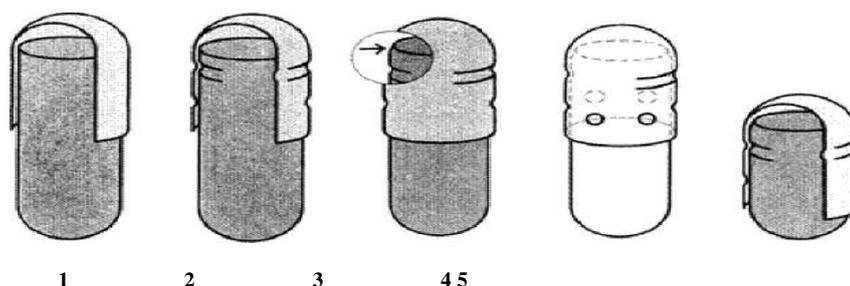


Рис 31. Твердые желатиновые капсулы
 1 - STANDARD; 2 - SNAP-FIT™; 3 - CONI-SNAP™; 4 - CONI-SNAP™ (с дополнительными 4 ямочками); 5 - CONI-SNAP SUPRO™

Внедрение высокопроизводительных наполняющих машин требовало разработки новых типов капсул. В 1978 году фирма представила усовершенствованную капсулу CONI-SNAP™. Небольшое сужение половинок предотвращает раскол или смятие капсул при наполнении и укупорке. Наиболее современным нововведением является капсула CONI-SNAP™ с «ямочками», которая представляет дальнейшее развитие капсул. Такая капсула имела 4 ямочковидных выемки в дополнение к двум обычным выемкам. Новый механизм закрытия значительно уменьшает число открываний пустых капсул во время транспортировки и наполнения.

Помимо технологического усовершенствования разрабатывался процесс, направленный на повышение безопасности пациентов, так как в ранее используемых двухстворчатых капсулах можно было изменить содержимое, извлекая или добавляя какое-либо вещество. корпус, что виден только его круглый конец. Этот тип капсул - новое достижение в безопасности лекарств, в области повышенной защищенности лекарственной формы от детей и увеличения твердости капсул за счет двойной стенки.

В зависимости от средней вместимости капсулы выпускают восьми размеров.

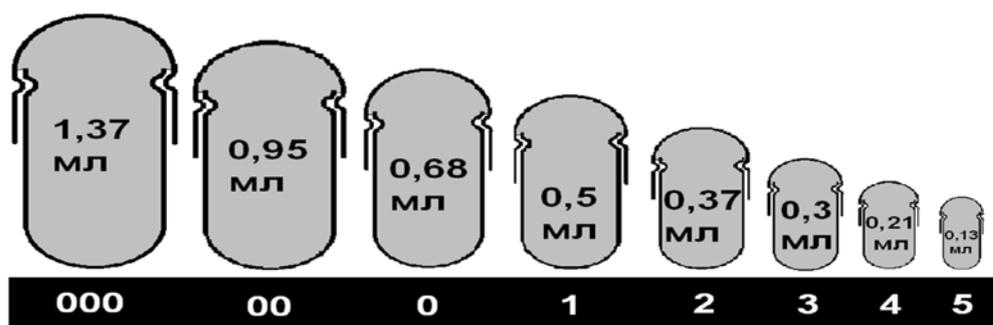


Рис 32. Размеры твердых желатиновых капсул

Твердые желатиновые капсулы получают методом погружения. Сущность метода заключается в том, что формирование оболочек осуществляется за счет погружения охлажденных, смазанных маслом рам со штифтами в готовую капсульную массу.

В зависимости от различных модификаций отдельных механизмов и устройств, а также формы рам-держателей и их количества имеются разные конструкции машин, работающие по принципу погружения, выпускаемые фирмами «Colton», «Parke, Davis&Co», «Elli Lilli» (США), «Zanazi» (Италия), «Hofliger und Karg» (Германия).

В качестве примера рассмотрим процесс изготовления твердых капсул на полуавтомате американской фирмы «Colton» («Колтон»), состоящей из «макательной ванны» в термостатируемом кожухе, погружающего механизма со штифтами, сушильной установки, автоматического узла для подрезания, снятия и комплектования капсул.

Цилиндрические формы-штифты (оливы) на раме-держателе плавно погружаются с помощью автоматического устройства в желатиновую массу и, вращаясь вокруг своей оси, поднимаются, давая стечь избытку массы. Правильное распределение желатиновой пленки обеспечивается точной регулировкой скорости вращения рамы, вязкостью желатина и глубиной окунания. В результате капсулы имеют однородную стенку определенной толщины. Полученные оболочки подвергаются сушке, сначала при температуре воздуха 26-27°C и относительной влажности 45-50%, затем при температуре 18°C до относительной влажности 10-15%. Из сушильной установки рамы подаются в автоматический узел, где оболочки капсулы сначала подрезаются ротационным ножом, а затем снимаются механическими лапками и подаются в блок комплектации. Штифты очищаются, смазываются маслами, после чего технологический цикл продолжительностью 45-47 минут повторяется. Пустые твердые капсулы наполняются лекарственными веществами на специальных наполняющих автоматах.

Автоматы для наполнения капсул. Наполнение мягких желатиновых капсул происходит с помощью поршневых вакуумных автоматов, отличающихся большой точностью дозировки ($\pm 2-3\%$) и высокой производительностью. Для наполнения твердых желатиновых капсул используют автоматы различных фирм, отличающиеся производительностью (от 20 до 150 тыс./ч), точностью дозирования (25%) и строением дозатора. В зависимости от сыпучести и степени дисперсности (зернистости) фасуемого лекарственного вещества, автоматы работают со шнековыми, вакуумными или вибрационными дозаторами. Наполнение твердых желатиновых капсул проводится в пять операций (рис. 33):



Рис. 33. Стадии процесса наполнения твердых желатиновых капсул

1. Ориентировка пустых капсул.
2. Разделение (вскрытие) пустых капсул.
3. Наполнение корпуса капсулы.
4. Соединение и закрытие тела и крышечки капсулы.
5. Выброс наполненных капсул.

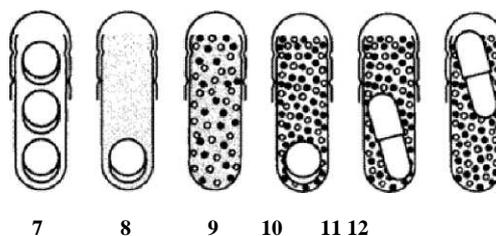
Наполнение корпуса капсул - наиболее ответственная из этих операций. Воспроизводство и точность дозирования зависит от характеристики наполнителя, метода наполнения и типа заполняющей машины. Если необходимо улучшить сыпучие свойства наполнителя, то добавляют скользящие вспомогательные вещества. Например, введение 0,1-0,3% аэросила или магния стеарата вместе с 0,5-1,0% талька может быть достаточным. Установлено, что утрамбованные порошки в капсулах распадаются в два раза дольше, чем свободно заполненные, но разница становится незначительной, при введении дезинтегрантов - веществ, способствующих деагрегации инкапсулированной порошковой массы. В этом качестве применяют аэросил, карбонат кальция, тальк.

При инкапсулировании пастообразных масс возникает необходимость введения тиксотропов - веществ, придающих необходимую текучесть. Они могут изменять вязкость легкотекучих масс для заполнения капсул. С этой целью вводятся полиэтиленгликоли, воски, соевый лецитин и др.

В большинстве случаев активные вещества инкапсулируют в форме порошков или гранул. Однако, микрокапсулы, микродраже, таблетки (покрытые и непокрытые оболочками), маленькие желатиновые капсулы, пасты и жидкости с высокой вязкостью по отдельности или в различных комбинациях могут заполняться без особых трудностей.

Наполнение капсул сферическими гранулами (пеллетами), микродраже и микрокапсулами с жировой и пленочной оболочкой, которые имеют хорошие сыпучие свойства, позволяет использовать меньший объем, чем в порошкованных формах. Кроме того, наличие желатиновых оболочек дает возможность защищать материал от неблагоприятных факторов и контролировать высвобождение активных веществ как по скорости, так и по локализации действия. Еще одним преимуществом твердых желатиновых

капсул является возможность комбинации (сочетания) нескольких



несовместимых веществ в одной мягкой капсуле.

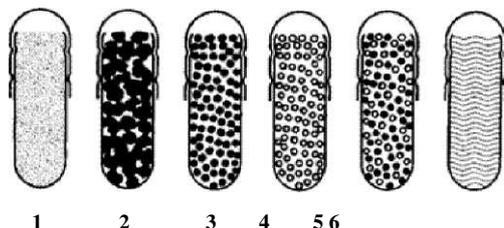


Рис 34. Комбинации наполнителей для твердых желатиновых капсул. 1 - порошок; 2 - гранулы; 3 - микродраже; 4 - микрокапсулы с жидким или газообразным ядром; 5 - комбинация микрокапсул; 6 - паста; 7 - таблетки; 8 - комбинация порошка и таблетки; 9 - комбинация порошка и микрокапсул; 10 - комбинация микрокапсул и таблетки; 11 - комбинация микрокапсул и желатиновой капсулы; 12 - комбинация микрокапсул, порошка и желатиновой капсулы

Методы инкапсулирования. В настоящее время в мировой практике используют несколько методов ручного наполнения, на полуавтоматических машинах и на высокоскоростных автоматах с производительностью около 150 тыс. капсул в час.

Наполнение вдавливанием. Этот метод применяется при ручном наполнении капсул или при использовании простейших полуавтоматических машин. Отвешенным количеством порошка или гранул заполняют корпус капсул, а оставшийся наполнитель вдавливается специальными пуансонами в требуемое число капсул (рис. 35).

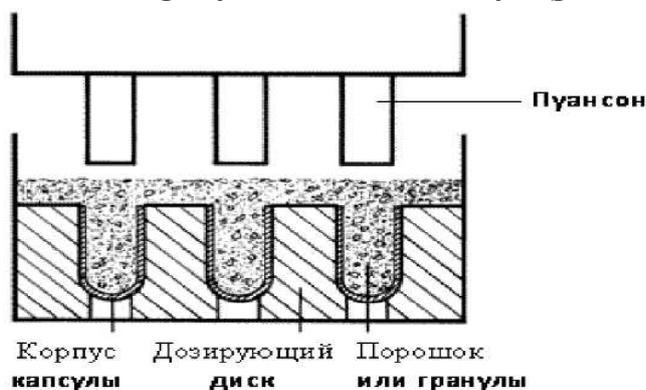


Рис 35. Принципиальная схема метода наполнения вдавливанием

Данный метод используется для наполнения испытательных образцов капсул в исследовательских проектах и небольших партий препаратов.

Дисковый метод дозирования. Дозировочный диск с шестью группами отверстий образует основание вместилища наполнителя, распределенный через эти отверстия, прессуется пятью отдельно отрегулированными уплотняющими устройствами (станциями). Шестая станция служит для перемещения утрамбованного порошка в корпус капсулы. Принцип работы таких машин представлен на рис. 36.

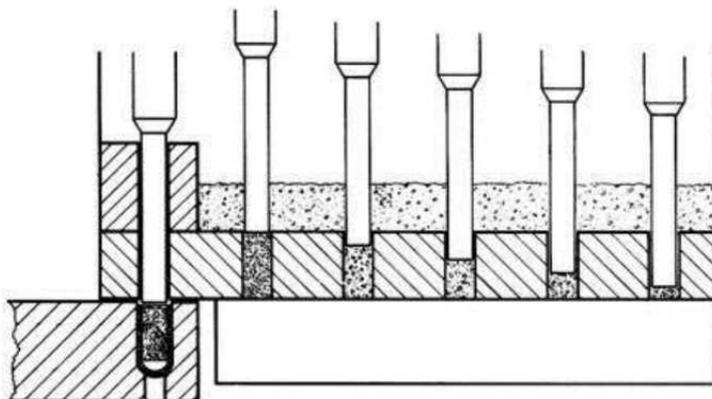


Рис 36. Процесс наполнения капсул дисковым методом

Метод позволяет корректировать дозировку, если порошок имеет плохую сыпучесть и тенденцию к формированию комков. Масса наполнителя может регулироваться изменением давления и повышением или понижением уровня наполнителя. Это позволяет наполнять в капсулы очень малые дозы препаратов.

Поршневые методы дозирования. Методы основаны на объемном дозировании при использовании дозировочных блоков различной конструкции. При поршневом скользящем методе наполнитель передается из загрузочного бункера в дозировочный блок, состоящий из сборника и двенадцати параллельных дозировочных цилиндров, отделенных от сборника прокладкой (рис. 37).

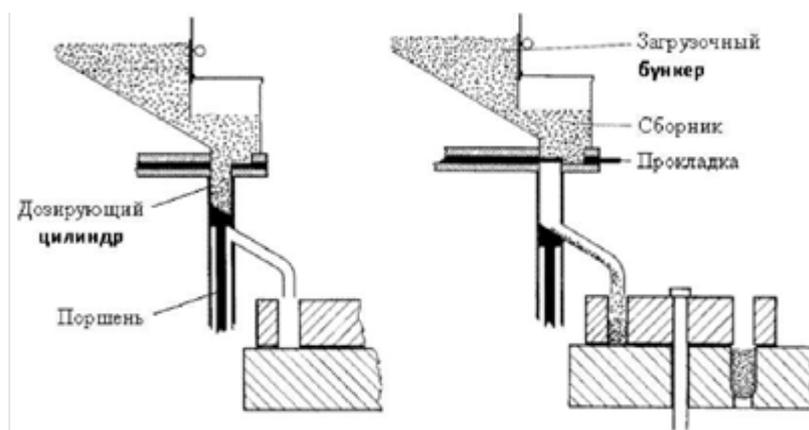


Рис.37. Наполнение поршневым скользящим методом

При движении прокладки наполнитель проходит через отверстия в ней и поступает в цилиндры, которые имеют поршни. Дальнейшее движение прокладки перекрывает подачу наполнителя из сборника, после чего поршни опускаются, открывая отверстия в цилиндрах. Через эти отверстия происходит подача наполнителя в корпус капсулы.

Поршневой дозировочный метод основан на объемном дозировании с помощью специального дозировочного цилиндра. Наполнитель поступает из бункера в дозировочный блок, который расположен вместе с дозировочными цилиндрами. При наполнении цилиндры перемещаются вверх через сборник наполнителя, после чего поднимается поршень до верхней точки цилиндра, способствуя перемещению наполнителя через специальные каналы в корпус капсулы (рис. 38).

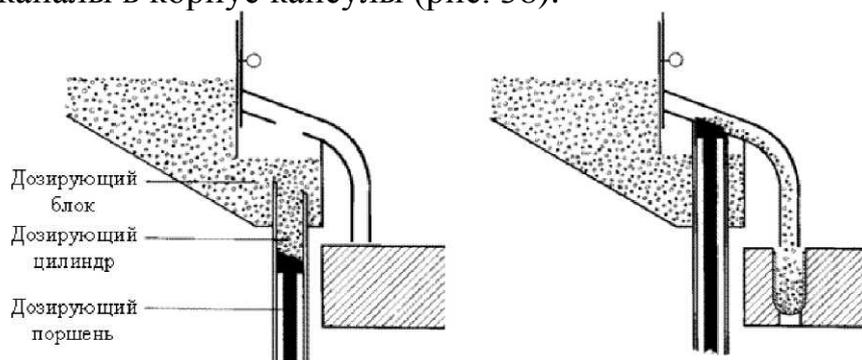


Рис 38. Принцип работы наполняющего блока при поршневом дозирующем методе.

Трубочный дозировочный метод. Применяя данный метод, используются трубки специальной формы (дозатор и поршень), которые углубляются в порошкообразный или гранулированный наполнитель. После удаления трубки из наполнителя дозировочный блок поворачивается на 180° и спрессованный порошок выталкивается дозировочным поршнем в корпус капсулы. Сжатие порошка может регулироваться таким образом, что создается требуемая высота и форма наполнителя.

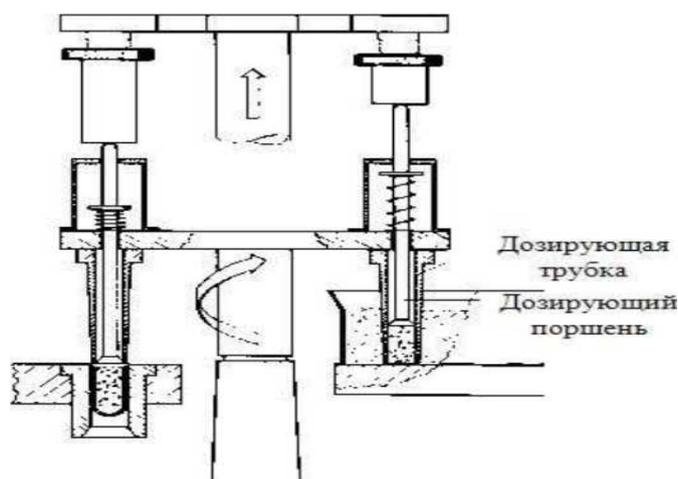


Рис 39. Принцип действия трубочного дозировочного наполнения

Метод двойного скольжения базируется на принципе объемного дозирования. наполнитель дозируют в специальные отделения, из которых он впоследствии поступает в корпус капсулы. Метод позволяет частично заполнять капсулы. Это существенно когда капсула должна быть наполнена ингредиентами нескольких типов (например, микрокапсулы) (рис. 40).

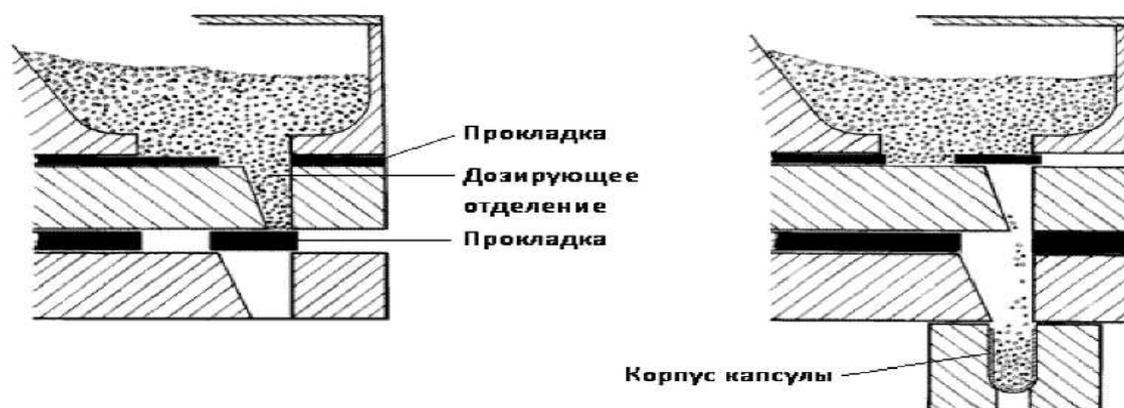


Рис 40. Наполнение методом двойного скольжения

Метод дозирочных цилиндров предназначен для дозирования двух наполнителей в одну капсулу. Наполнители поступают из бункеров в дозирочные устройства, прикрепленные к плоской пластине с овальными отверстиями для дозирования наполнителей. Базовая пластина прилегает к подвижным дозирующим цилиндрам, которые имеют боковые каналы и поршни. После наполнения первым порошком цилиндр передвигается ко второму дозирующему устройству, где происходит дальнейшее заполнение цилиндра вторым наполнителем. Затем поршень скользит вниз, открывая боковой канал, через который смесь наполнителей попадает в корпус капсулы (рис. 41).

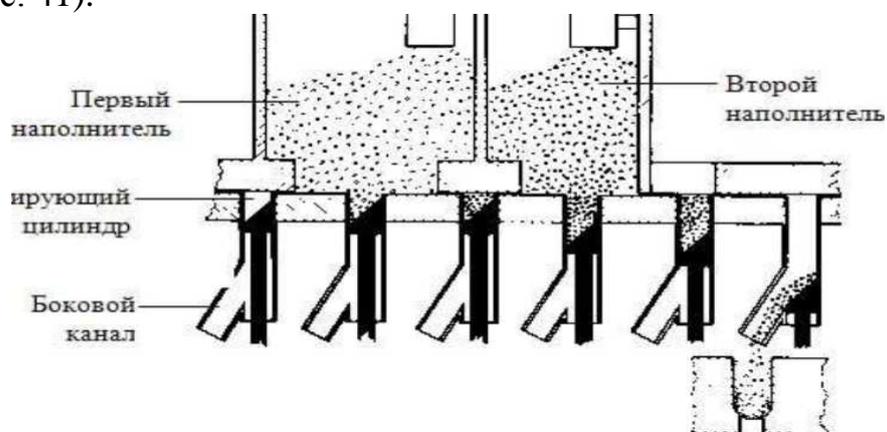


Рис 41. Принцип работы дозирующего устройства

Метод дозирочных трубок. Еще один объемный метод, при котором наполнитель переносится в капсулу с помощью вакуума. Вакуум

подведен к дозировочным трубкам, которые последовательно погружаются внутрь вращающегося дозировочного желоба. Объем дозировочной камеры внутри трубки контролируется поршнем.

Метод наполнения капсул твердыми формами (метод формирования катков). Особенностью данного метода являются наполнители, которые могут быть представлены таблетками, ядрами, таблетками с оболочками, драже, капсулами строго определенных размеров.

Наполнители сферической формы более приемлемы, благодаря своим хорошим показателям сыпучести, центровки, дозирования и выброса из дозировочных каналов. Оболочки мягких желатиновых капсул должны быть по возможности более твердыми и содержать меньше влаги, кроме того - прочными настолько, чтобы не разрушиться во время процесса наполнения скоростными машинами. Наполнители из бункера поступают в дозировочный канал, а за счет смещения специальной пластины и работы направляющего стержня попадают в корпус капсулы. Фрагмент работы машины представлен на рис. 42.

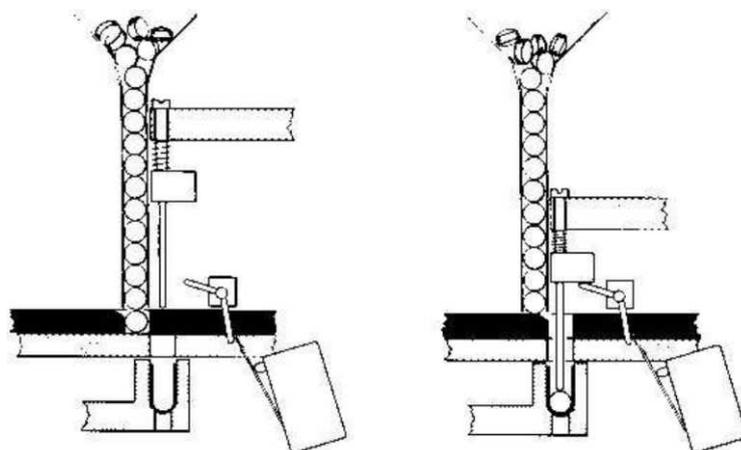


Рис 42. Принцип работы дозировочного метода формирования катков

В зависимости от конструктивных особенностей наполняющих машин, могут использоваться и другие методы заполнения твердых и мягких желатиновых капсул.

Контрольные вопросы и задания:

1. Дайте характеристику капсулам и микрокапсулам.
2. Какие виды капсул выпускает фармацевтическая промышленность?
3. Какими способами получают желатиновые капсулы?
4. Перечислите основные стадии технологического процесса получения желатиновых капсул.
5. Каковы принципы работы машин для получения капсул методами погружения, капельным и прессования.
6. Какие требования предъявляет ГФ XI к капсулам и по каким показателям проводится контроль качества?

Лекция 10. Мягкие лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве

Цель:

- научиться правильно выбирать основы в производстве мягких лекарственных форм.
- ознакомится с современными требованиями к мягким лекарственным формам и вспомогательным веществам.
- классифицировать мазевые основы.

Основные термины и фразы: мазь, основа, гель, паста, крем, линимент.

План:

1. Мягкие лекарственные формы и вспомогательные вещества, используемые при их производстве
2. Современные требования к мазям. Значение и роль основ в технологии МЛФ
3. Требования, предъявляемые к мазевым основам
4. Классификация основ
 - 4.1. Липофильные основы
 - 4.2. Гидрофильные основы
 - 4.3. Липофильно-гидрофильные основы

Мази - это мягкие лекарственные средства для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров. Термин «*Unguenta*» (*лат.*) переводится как «мази», который включает в себе видовое понятие, охватывающее собственно мази, а также кремы, гели, пасты, линименты. Это большая группа разнообразных по составу и действию лекарств, имеющих вязко-пластическую консистенцию. Мази являются официальной лекарственной формой.

Фармакопея XI изд. определяет мази как мягкую лекарственную форму, предназначенную для нанесения на кожу, раны, слизистые оболочки. Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

Мягкие лекарственные средства характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения. Они предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического действия либо для проникновения лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки, либо для смягчающего или защитного действия. Они имеют неньютоновский тип течения и могут характеризоваться определенной структурной вязкостью,

псевдопластическими, пластическими и тиксотропными свойствами. По внешнему виду должны быть однородными.

Мягкие лекарственные средства обычно содержат лекарственное(ые) и вспомогательное(ые) вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательное(ые) вещество(а) образует(ют) простую или сложную основу, которую могут производить отдельно или получать в процессе изготовления мягкого лекарственного средства. Основа, в зависимости от ее состава, может оказывать влияние на высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие лекарственного вещества.

Мягкие лекарственные средства и основы для них могут представлять собой одно-, двух-или многофазные системы. Они могут состоять из природных и/или синтетических веществ. По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопрропилпальмитат, изопрропилмирилат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопрропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- эмульгаторы типа м/в (натрия лаурилсульфат, эмульгаторы №1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа в/м (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полоксамеры или проксанолы, полиэтиленгликоли 15008000, бентонит, каолин, коллоидная двуокись кремния, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- antimicrobные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, парабены, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.);
- антиоксиданты (а-токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);

- солюбилизаторы β -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно - активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки и дезодорирующие вещества (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.);
- регуляторы pH (лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.).

Некоторые вспомогательные вещества могут одновременно выполнять несколько вышеперечисленных функций, а также входить в состав в качестве смягчающих и увлажняющих добавок, пенетраторов, смачивателей и др.

В заводском производстве мази составляют около 10%. Они широко используются в терапии ряда дерматологических заболеваний, в офтальмологии, отоларингологии, хирургии, акушерстве, гинекологии, проктологии и других областях клинической медицины.

Мази применяются не только с целью лечения, но и с целью профилактики или диагностики заболеваний, а также как индивидуальные средства защиты рук и открытых частей тела от воздействия химических раздражителей на производствах и в быту. Большую группу составляют косметические мази для смягчения и питания кожи, они могут быть гигиенические, лечебно-профилактические и декоративные. Гормоны и витамины, содержащиеся в них, приближают данные мази к лечебным.

Особую группу составляют так называемые «электродные» мази и пасты, применяющиеся при регистрации биотоков, например, при электрокардиографии, энцефалографии, электромиографии и др. Их роль заключается в улучшении контакта между кожей, слизистой оболочкой и электродами, а также в фиксации последних.

По типу дисперсных систем различают мази гомогенные (сплавы, растворы) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные), а в зависимости от консистенционных свойств собственно мази, пасты, кремы, гели и линименты.

В зависимости от назначения мази подразделяются на дерматологические, уретральные, мази для носа, глазные, ректальные и вагинальные. Такое разделение мазей имеет определенное значение как с технологической, так и с биофармацевтической точек зрения. Это указывает на комплекс операций, который заложен в схему технологического процесса производства мазей. Так, например, мази, наносимые на слизистые оболочки, раны, ожоговые поверхности должны быть приготовлены в асептических условиях. Суспензионные мази, применяемые для лечения глаз, должны содержать наимельчайшие частицы лекарственных веществ. Вместе с тем, выбор технологических операций должен быть обоснован и с биофармацевтической точки зрения.

Современные требования к мазям

Мази должны обладать определенными структурно-механическими (реологическими) характеристиками, эластичностью, пластичностью,

вязкостью, периодами релаксации. Фармакологический эффект мазей в значительной степени зависит от их структурно-механических свойств, служащих критерием определения качества мазей как при производстве, так и в процессе хранения.

При разработке, изготовлении, упаковке, хранении, реализации и применении мягких лекарственных средств должны быть приняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту.

Микробиологическую чистоту мазей обеспечивают посредством антимикробного консервирующего действия и/или надлежащих условий производства. Мази, предназначенные для нанесения на большие открытые раны или на сильно поврежденную кожу, при отсутствии эффективного консервирующего действия должны быть стерильными.

Стерильные мягкие лекарственные средства производят с использованием исходного сырья, первичных упаковочных материалов и с помощью способов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих контаминацию и размножение микроорганизмов. Для таких препаратов устанавливают срок хранения после первого вскрытия упаковки.

При изготовлении, хранении и реализации мазей необходимо принимать меры, обеспечивающие их однородность (равномерное распределение лекарственных и вспомогательных веществ, отсутствие посторонних включений, а также физическую стабильность). Если в ходе технологического процесса возможно нарушение однородности, то необходимо проводить контроль продукции путем количественного определения лекарственных веществ при специальном отборе проб.

При производстве мазей, содержащих диспергированные частицы, необходимо предусматривают меры по обеспечению и контролю необходимого размера частиц, обусловленного назначением данного лекарственного средства. Основу для мазей выбирают с учетом назначения препарата, его эффективности и безвредности, биодоступности лекарственного вещества, совместимости лекарственных и вспомогательных веществ, реологических свойств, физико-химической, химической и микробиологической стабильности, а также срока хранения.

Требования, предъявляемые к мазевым основам

Мазевая основа является носителем лекарственного вещества и обеспечивает объем и нужные физические свойства мази.

Выбор мазевой основы зависит от физико-химических свойств назначаемых лекарственных средств и характера действия мази. Основа, которая бы обеспечивала максимальный терапевтический эффект мази, должна отвечать следующим требованиям:

- обладать мажущей способностью, т.е. иметь необходимые структурно-механические свойства;
- хорошо воспринимать лекарственные вещества, т.е. обладать абсорбирующей способностью;

- не изменяться под действием условий внешней среды и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, т.е. обладать химической стойкостью;

- быть индифферентной в фармакологическом отношении, не должна оказывать раздражающего и сенсibiliзирующего действия, способствовать сохранению первоначального значения рН кожи (3-4) или слизистой оболочки;

- не подвергаться микробной контаминации, т.е. обсеменению микроорганизмами;

- свойства основы должны соответствовать цели назначения мази.

В настоящее время в качестве основ для мазей применяют большое количество различных компонентов, реже отдельных веществ. Они являются, как правило, сложными физико-химическими системами. Большой ассортимент и разнообразие свойств основ для мазей приводит к необходимости их классификации.

Классификация мазевых основ

Мягкие лекарственные средства и основы могут быть классифицированы по следующим признакам:

- по сродству к воде: на гидрофильные и гидрофобные (липофильные);

- по способности абсорбировать воду и механизму абсорбции;

- по типу дисперсных систем: на однофазные (растворы, сплавы), двухфазные (эмульсии типа масло/вода (м/в) и в/м, суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ) и многофазные системы (множественные эмульсии м/в/м и в/м/в, а также комбинированные системы);

- по реологическим свойствам при установленной температуре хранения и условиях применения;

- по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или лекарственных веществ.

По совокупности этих признаков мягкие лекарственные средства для местного применения (Unguenta) могут быть классифицированы как:

- мази (Ointments);

- кремы (Creams);

- гели (Gels);

- пасты (Pastes);

- линименты (Liniments).

Гидрофобные мази приготовлены, как правило, на углеводородных основах (вазелин, вазелиновое масло, парафин) и могут содержать другие липофильные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны). В их состав могут быть введены только незначительные количества воды или водных растворов. Гидрофобные мази при применении обладают окклюзионным (предотвращающим контакт с

воздухом) эффектом, оказывают смягчающее действие, трудно смываются водой и не смешиваются с экссудатом.

Абсорбционные мази являются гидрофобными, но при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) экссудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- гидрофобные основы, состоящие из углеводов и эмульгаторов типа в/м (вазелин и ланолин или спирты шерстного воска), в состав которых могут быть введены значительные количества воды или водных растворов с образованием эмульсии типа в/м;
- гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа в/м или м/в/м (вазелин и водный ланолин); в их состав путем эмульгирования дополнительно может быть введена вода или водный раствор.

Гидрофильные мази, как правило, являются гиперосмолярными, вследствие чего при применении могут абсорбировать значительное количество экссудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль и др.) и достаточно большие концентрации водорастворимых полимеров (полиэтиленгликоль 1500, проксанол 268 и др.);
- водосмываемые основы, которые кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей содержат липофильные вещества (высшие жирные спирты, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воски и др.). Эти основы, как правило, представляют собой эмульсии типа м/в и требуют присутствия эмульгатора типа м/в.

Кремы - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой двух- или многофазные дисперсные системы, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения, как правило, имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

Гидрофобные кремы приготовлены на основе эмульсии в/м или м/в/м, стабилизированной подходящими эмульгаторами.

Гидрофильные кремы приготовлены на основе эмульсии м/в или в/м/в, стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относят коллоидные дисперсные системы, состоящие из диспергированных в воде или смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ.

Гели - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях. В этой лекарственной форме гелеобразователи дополнительно могут выполнять роль стабилизаторов дисперсных систем:

суспензий или эмульсий; такие гели могут называться соответственно суспензионными гелями или эмульгелями.

Гидрофобные гели (олеогели) приготовлены на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен, коллоидная двуокись кремния, алюминиевое или цинковое мыло и др.).

Гидрофильные гели (гидрогели) приготовлены на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (глицерин, пропиленгликоль, спирт этиловый, спирт изопропиловый) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы, трагакант и др.).

Пасты - это мягкие лекарственные средства для местного применения, которые представляют собой суспензии, содержащие значительное количество (обычно более 20 % масс.) твердой дисперсной фазы, равномерно распределенной в основе. В качестве основы для паст могут быть использованы основы для мазей, кремов и гелей.

Линименты - это мягкие лекарственные средства для местного применения, плавящиеся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, характеризующиеся этим признаком.

Контрольные вопросы и задания:

1. Что такое мази?
2. Характеристика и классификация мазей.
3. Основы для мазей и вспомогательные вещества, что используют в промышленном производстве?
4. Какие структурно механические свойства мазей вы знаете?
5. Основные факторы, которые влияют на реологические свойства мазей.
6. Современные методы изучения стабильности и эффективности мазей как лекарственной формы.



Рис.43. Вспомогательные вещества для мазей.

Лекция 11. Технология производства мазей, линиментов, кремов, паст и гелей в промышленных условиях.

Цель:

- научиться выбирать рациональную технологию для простых и сложных мягких лекарственных форм, теоретически ее обосновывать
- готовить лекарственную форму, проводить постадийный контроль и оценивать качество мазей, линиментов, кремов, паст и гелей.

Основные термины и фразы: основа, реактор, мазетёрка, гомогенизатор.

План:

1. Санитарная обработка помещений и оборудования.
2. Подготовка сырья и материалов (лекарственных веществ, мазовой основы, упаковочной тары и т.д.).
3. Введение лекарственных веществ в основу.
4. Гомогенизация мазей.
5. Фасовка и хранение мазей.

Санитарная обработка помещений и оборудования направлена на предупреждение микробной контаминации в ходе производства, хранения и транспортировки мазей, на создание безопасных условий труда и охрану здоровья работающих.

Подготовка лекарственных веществ и мазовой основы

Подготовка лекарственных веществ заключается в их измельчении, просеивании через сито (с заданным размером частиц) и перемешивании. Если нужно, сырье растворяют в основе или в воде. Измельчение сырья необходимо не только для достижения большего лечебного эффекта, но и для более точного дозирования: при измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании. Для измельчения твердых лекарственных веществ используют трехвалковые мазетерки, мельницы с лопастными мешалками-ножами, шаровые и другие типы мельниц, а для наиболее тонкого измельчения - диспергаторы. Измельченные твердые препараты или их водные растворы добавляют к основе при постоянном перемешивании.

Подготовка мазовой основы включает операции растворения или сплавления ее компонентов с последующим удалением механических примесей методом фильтрования. Плавающие компоненты основы (вазелин, ланолин, воск, эмульсионные воски и др.) расплавляют в электропечах-плавителях (бочки с основой закатывают внутрь печи и расплавляют, контролируя температуру и время) либо в плавильных котлах

или в котлах с паровыми рубашками. Мазевые котлы изготавливают большей частью из меди или чугуна и покрывают тонким слоем олова — полудой или эмалью. По форме они бывают цилиндрическими или сферическими, а для слива расплавленной массы их делают опрокидывающимися или со сливными кранами.

Мазевые котлы оснащены мощными мешалками, пригодными для работы в очень вязких средах. Для этой цели наиболее удобны якорные, грабельные или планетарные мешалки. Плавление основы иногда целесообразно проводить непосредственно в емкости (бочке), в которой она хранится. Для этого применяют специальный паровой змеевик, паровую «иглу» или электропанель (рис. 44). В емкость 1 с мазевой основой вставляют коническую воронку 2 с нагревательными элементами 3. Защитный кожух воронки 4 не допускает проникновения основы к нагревательным элементам. После расплавления основу по гибкому шлангу 5 под действием вакуума перекачивают в мазевый котел, при этом решетка 6 в основании воронки защищает мазевый котел от попадания примесей. Для перекачки мазевых основ часто используются шестеренчатые насосы, хорошо работающие в вязких средах. Описываемое приспособление, помимо плавления и транспортировки основы, позволяет ее взвешивать. Для этого емкость перед началом плавления устанавливают на весы 8.

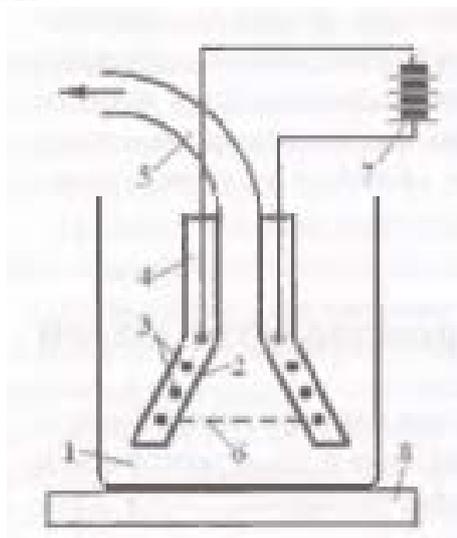


Рис. 44. Электропанель для плавления мазевых основ:
1 - емкость с мазевой основой; 2 - коническая воронка; 3 - нагревательные элементы; 4 - защитный кожух воронки; 5 - гибкий шланг; 6 - защитная решетка; 7 - источник переменного тока; 8 - весы.

Введение лекарственных веществ в мазевую основу

Следующим этапом производства мазей является введение лекарственных веществ в мазевую основу. При этом надо обратить внимание на следующие факторы:

- степень дисперсности лекарственных веществ;

- их равномерное распределение по всей массе основы;
- способ введения лекарственных веществ в основу;
- время, скорость и порядок смешивания компонентов;
- температурный режим и др.

Лекарственные вещества вводят в мази с учетом их количества и физико-химических свойств. Они бывают трех типов:

- растворимые в основе;
- легко растворимые в воде;
- нерастворимые ни в основе, ни в воде.

Введению лекарственных веществ в основу предшествует их подготовка, во время которой лекарственные вещества измельчают, просеивают через сито с определенным диаметром отверстий, если они входят в мазь по типу суспензии) или растворяют в воде или подходящем компоненте мазевой основы (если это мазь-эмульсия или мазь-раствор). Добавление твердых лекарственных веществ или их растворов к основе происходит при постоянном перемешивании в двухвальцовых смесителях либо в реакторах с паровой рубашкой (рис. 45) или с электрическим обогревом. При этом используются мощные мешалки (якорные, планетарные, пропеллерные или рамные), способные перемешивать в сильновязких средах во всем объеме при различных температурах. Реактор с паровой рубашкой предназначен для смешивания густых компонентов вязкостью до 200 Н с/см^2 . Реактор имеет корпус 7 с полусферическим дном. Корпус реактора открывается выпуклой крышкой 2, в которой смонтированы загрузочная воронка, смотровое окно, клапаны, патрубки и штуцера для введения различных веществ. Крышка корпуса реактора поднимается и опускается с помощью траверсы 9 и гидравлических опор 10. Внутри корпуса реактора помещена мешалка якорного типа 3 с лопатками по профилю корпуса, охватывающими всю полезную поверхность. Мешалка 4 с лопастями вращается в сторону, противоположную вращению якорной мешалки. Мешалки 3 и 4 вращаются соосными валами 6 с помощью гидродвигателей 7. В корпусе реактора смонтирована и турбинная мешалка 5, вращаемая с помощью электродвигателя 8. Наличие трех мешалок обеспечивает хорошее перемешивание и перетиравание компонентов мази. Аппарат разгружается через шаровой клапан 11, корпус реактора имеет рубашку 12, к которой подводится горячая вода с температурой до 95°C или холодная вода с температурой до 12°C . Реактор имеет пультовое управление.

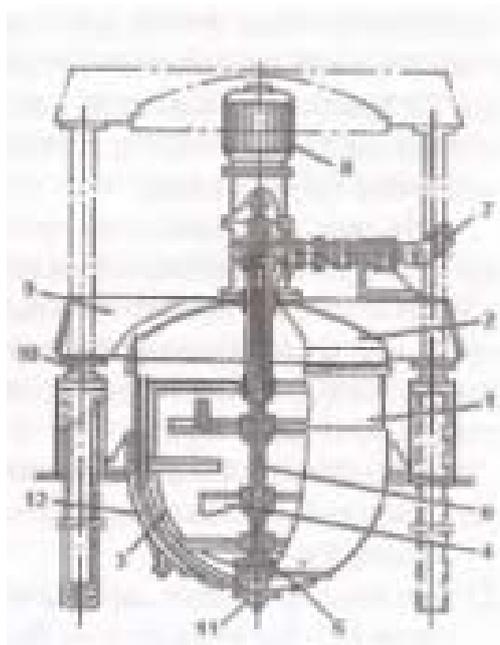


Рис. 45. Реактор с паровой рубашкой:
 1 - корпус реактора; 2 – крышка реактора;
 3 - мешалка якорного типа; 4 - мешалка с лопастями; 5 - турбинная мешалка;
 6 - соосные валы; 7 - гидродвигатель;
 8 - электродвигатель; 9 - траверса;
 10 - гидравлические опоры; 11 - шаровой клапан:

Гомогенизация

Следующей стадией производства мазей является гомогенизация. Это специфическая стадия, так как при перемешивании не всегда достигается нужная степень дисперсности лекарственных веществ. Для гомогенизации используют различное оборудование, такое как валковые или дисковые мазетерки, жерновые и коллоидные мельницы, а также гомогенизаторы-диспергаторы. Валковые мазетерки имеют два или три вала с гладкой поверхностью, вращающиеся навстречу друг другу с разной скоростью, обеспечивая переход мази с вала на вал и увеличивая трение между ними. Валки изготавливаются из фарфора, базальта или металла. Для поддержания оптимальной температуры мази, поступающей на валки, их делают полыми, чтобы при необходимости можно было подавать внутрь воду.

На рис. 46 показана трехвалковая мазетерка. Она представляет собой систему из трех соприкасающихся между собой валков, оси которых лежат в одной плоскости. Два крайних валка прижимаются к среднему пружинами. Зазор между средним и крайними валками регулируется. Мази и пасты растираются в зоне контакта валков. Растертая мазь соскабливается с вала скребком, укрепленным на корпусе мазетерки.

Процесс измельчения протекает в три этапа:

1) твердые частицы или комки раздавливаются или дробятся в щелях между валками I и II;

2) размалывающее действие далее усиливается перетирающим действием валков II и III вследствие большей скорости вращения;

3) растирающее действие усиливается дополнительными колебательными движениями III валка вдоль своей оси. Очень важно, чтобы валки стояли на соответствующем расстоянии друг от друга и просветы между валками I и II, а также между валками II и III были в правильном соотношении. Для изменения величины зазоров подшипники валков I и III

перемещают с помощью регулирующих винтов. Мазетерка имеет также предохранительное устройство, автоматически останавливающее ее при попадании посторонних предметов зазоры между валками. Производительность трехвальцово́й мазетерки составляет около 50 кг мази в час.

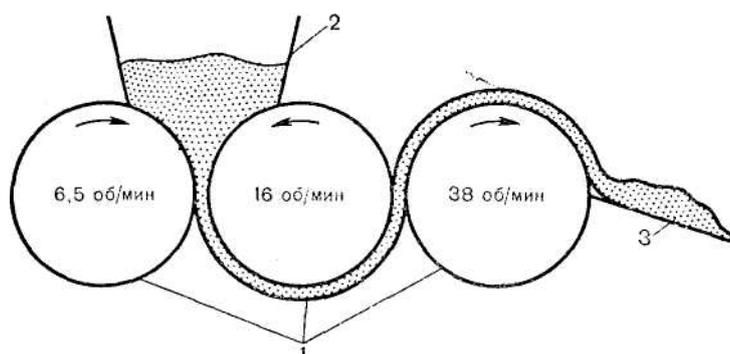


Рис.46. Принцип работы трехвальцовой мазетерки.

1- валки; 2 - бункер; 3- направляющий желоб.

Жерновая мельница имеет два жернова (рис. 47), верхний отлит вместе с загрузочной воронкой, неподвижен, нижний вращается в горизонтальном направлении. На поверхности жерновов имеются бороздки, более глубокие в центре, у краев исчезающие. Мазь гомогенизируется в просвете между жерновами и выдавливается к краям, где с помощью скребка собирается в приемник. Степень дисперсности частиц в мази определяется расстоянием между жерновами. Производительность мельницы 60-80 кг/ч.

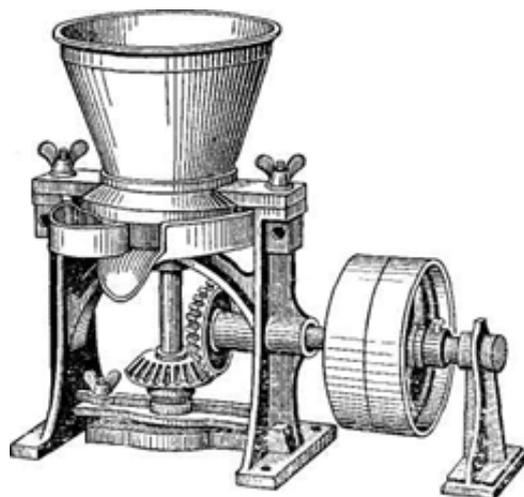


Рис.47. Жерновая мельница для гомогенизации мазей

Роторно-бильная коллоидная мельница схематично представлена на рис. 48. Суспензия, подлежащая измельчению, подается через штуцер 8 в корпус 1, где проходит между билами 3, которые укреплены на роторе 4, вращающемся на валу 5, с контрударниками 6, закрепленными неподвижно в корпусе. Ряды бил ротора расположены между рядами контрударников корпуса. Измельченный материал выхода из штуцера 9. Если степень измельчения недостаточна, суспензия пропускается через мельницу

вторично. Корпус измельчителя можно охлаждать. Предназначения для этого жидкость поступает через штуцер 2 и выводится через штуцер 7. Вследствие высокой скорости движения бил и частиц смеси и их столкновения с контрударниками в мельнице развивается значительный кавитационный эффект (когда разрываются образующиеся в жидкости пузырьки, излучая ударную волну и вызывая интенсивные микропотоки жидкости). Поэтому такие мельницы иногда называют кавитационными измельчителями. Они могут также использоваться для получения и гомогенизации эмульсий. Производительность такой мельницы с диаметром ротора 200 или 800 мм и скоростью вращения от 3000 до 12 000 об/мин составляет до 100 кг суспензии в час.

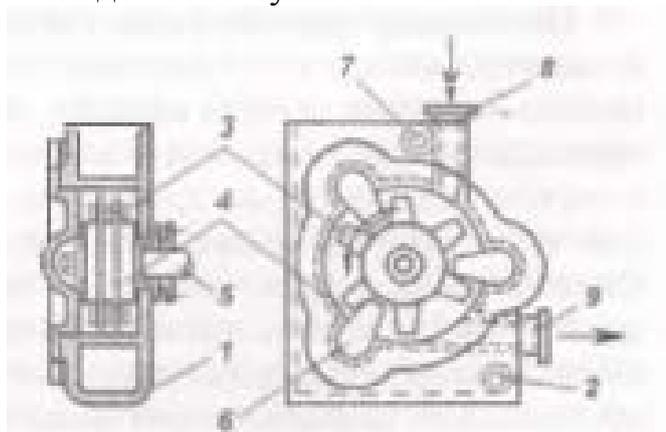


Рис. 48. Роторно-бильная коллоидная мельница:

1- корпус, 2, 7, 8 и 9- штуцеры, 3- билы ротора, 4- ротор, 5- вал, 6- контрударники

Виброкавитационная коллоидная мельница изображена на рис.49. Измельчитель состоит из статора 2 и ротора 3, которые находятся в корпусе 1. На поверхности статора и ротора нанесены продольные канавки 4. Суспензия через штуцер 5 поступает в кольцевой зазор между статором и ротором и выходит через штуцер 6. При вращении ротора на валу 8 со скоростью 18 000 об/мин частицы суспензии, двигаясь от канавок ротора к канавкам статора, совершают колебания большой частоты, близкие к ультразвуковым, и измельчаются до размера 1 мкм. Мельницу можно охлаждать, для этого охлаждающую жидкость пропускают через штуцеры 7 и 9. Производительность виброкавитационной коллоидной мельницы с диаметром ротора 500 мм составляет от 500 до 700 кг суспензии в час. Для гомогенизации масел применяют также специальные аппараты - гомогенизаторы, имеющие разное устройство. В гомогенизаторах одного типа грубодисперсная эмульсия под высоким давлением продавливается через узкие каналы и щели. В гомогенизаторах другого типа эмульсия под воздействием центробежной силы, возникающей при вращении диска, продавливается через щели в этом диске, распыляясь до состояния тумана. Эмульсия подается через полую ось. Принцип действия гомогенизаторов - диспергаторов заключается в продавливании продукта через узкие щели.

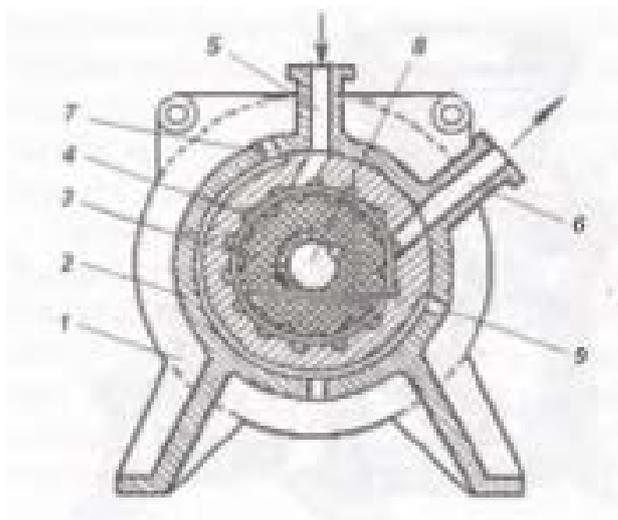


Рис. 49. Виброкавитационная коллоидная мельница.

1 - корпус; 2 - статор; 3 - ротор; 4 - продольные канавки; 5, 6, 7 и 9 - штуцеры; 8 - вал

Сущность гомогенизации заключается в использовании давления на жидкости для деления содержащихся в них включений на очень маленькие частицы и создания постоянной дисперсии для дальнейшей обработки продукта. Существует много разных типов гомогенизаторов.

Фасовка и упаковка мазей

Заключительной стадией производства мягких лекарственных форм является фасовка и упаковка. В настоящее время исследованию и разработке новых материалов для производства упаковки и тары уделяется большое внимание, так как эти материалы должны соответствовать строгим требованиям в отношении герметичности, стабильности, индифферентности и прочности. Научно обоснованное применение материалов и специальных форм упаковки способствует повышению качества лекарственных средств и удобству их применения. Упаковку мазей можно производить в емкости из различных материалов, которые не допускают адсорбции, диффузии содержимого и загрязнения его материалом упаковки, а также обеспечивают удобство применения и возможность этикетирования. Мази, содержащие воду и летучие вещества, должны упаковываться в емкости, предотвращающие их испарение. В условиях аптек небольшие количества мазей, приготовленные по рецептам, помещают в стеклянные или фарфоровые баночки емкостью от 10 до 100 мл. Наиболее удобными являются стеклянные баночки с навинчивающимися пластмассовыми крышками. Однако баночки из стекла, обладая рядом несомненных преимуществ (химическая и биологическая инертность по отношению ко многим лекарственным препаратам, непроницаемость для них, возможность сравнительно легкой герметизации пр.), имеют и недостатки, такие как малая механическая прочность, трудоемкость мойки, стерилизации и др. Поэтому в современном фармацевтическом производстве фасовка мазей и кремов осуществляется в тубы, изготовленные из алюминия и полимерных материалов.

Алюминиевые тубы готовят на специализированных тубных заводах путем экструзии из алюминия марок А6 и А7. Внутренняя поверхность алюминиевых туб должна быть покрыта лаком, используемым в консервной

промышленности, а наружная - эмалевой краской, на которую затем наносится маркировка. Алюминиевые тубы могут иметь различную емкость - от 2,5 до 40 г и более.

Тубы из полимерных материалов изготавливаются из полиэтилена низкой и высокой плотности, полипропилена и поливинилхлорида. Однако тубы из полимерных материалов имеют существенные недостатки, такие как проницаемость для некоторых масел, лекарственных препаратов, газов, паров и т.д., недеформируемость при сжатии, способность к набуханию и др., что ограничивает их широкое применение. Чтобы избежать этих недостатков, а также в связи с повышением требований к уровню микробной контаминации в нестерильных лекарственных средствах, создаются комбинированные (ламинированные) упаковочные материалы, сочетающие лучшие свойства алюминиевой фольги, полимеров и бумаги.

Ламинатные тубы производятся из многослойного комбинированного материала. Как правило, внешние слои ламинатного материала - полиэтиленовые, а средний слой - алюминиевый. Благодаря барьерному алюминиевому слою, продукт в ламинатной тубе защищен от внешней среды. Эффект остаточной деформации ламинатных туб не позволяет воздуху проникать в тубу, в результате чего продукт не портится. Таким образом, в тубе становятся невозможными процессы окисления, брожения, изменения химического и физического состава продукции. Продукция, упакованная в ламинатные тубы, долго хранится и не теряет качества в течение всего срока хранения. Носик тубы закрывается колпачком (бушоном). Колпачки изготавливаются из полимерных материалов (аминопласта, полистирола, полиэтилена, поливинилхлорида) методом литья под давлением. Форма бушонов может быть различной. Их классифицируют по следующим признакам:

- по конфигурации: цилиндрические, конические, Flip-top и т.д.;
- по способу герметизации носика тубы: конусные, плоские сферические, с двойным конусом;
- по названию материала, из которого они изготовлены: полиэтиленовые, полистироловые, аминопластовые и др.;
- по размеру резьбы: M7, M9, M 11, M15 и др.

В настоящее время изготавливают тубы, носик которых закрыт сплошной тонкой пленкой алюминия (защитной мембраной) для контроля первичного вскрытия. Такие тубы закрывают коническим бушоном, внутри которого имеется острый шип для прокалывания носика тубы. Выбор колпачка зависит от размера тубы, ее художественного оформления, степени автоматизации производства и т.д.

Упаковка мазей, кремов, линиментов и паст в тубы производится с помощью тубонаполнительных машин. Рассмотрим, как организован процесс фасовки мазей и кремов в промышленности. Из гомогенизатора продукт периодически выгружается в буферную емкость, снабженную

мешалкой и подогревом. Отсюда берутся пробы готового продукта для проведения анализа в лаборатории отдела контроля качества, где проверяют мазь на однородность и содержание основных лекарственных веществ. Если качество мази соответствует установленным нормам, из буферной емкости продукт перекачивается в бункер тубонаполнительной машины, также имеющий мешалку и подогрев, откуда происходит забор продукта для его дозирования в тубы.

Контрольные вопросы и задания:

1. Какова технология мазей?
2. В чем заключается гомогенизация мазей и в каких случаях она является обязательной?
3. По каким показателям стандартизуют мази?
4. Какое оборудование используется в производстве мазей?
5. В чем преимущества РПА перед другими машинами в производстве суспензионных мазей?
6. Приведите примеры мазей промышленного производства. Каковы особенности их технологии?

Лекция 12. Суппозитории. Технология их производства в промышленных условиях

Цель:

- научиться составлять технологическую и аппаратурную схемы производства суппозитория в заводских условиях
- подбирать оптимальные составы и основы для суппозитория
- проводить оценку качества суппозитория

Основные термины и фразы: суппозитории, основа, технология.

План:

1. Исторический очерк
2. Определение лекарственной формы.
3. Виды суппозитория.
4. Фармакопейные требования к суппозиториям.
5. Суппозиторные основы. Требования к суппозиторным основам.

Классификация.

6. Технология суппозитория методом выливания.
7. Технология суппозитория методом прессования.

Суппозитории как лекарственная форма известна уже давно. Гален в своих исследованиях предложил вводить в задний проход кусочки мыла в качестве слабительного средства. В папирусе Эберса 1550 года до н.э. в приведённой классификации лекарственных средств, применяемых в Египте

среди 800 разных форму указаны, свечи как слабительное средство и для лечения геморроя. Древние обитатели Месопотамии и Египта применяли суппозитории, сформированные из жиров различных животных, растительных и животных порошков, меда, ладана и т.п. Древнегреческие медицинские школы Гиппократ и Диоскорида широко пользовались суппозиториями, изготовленными из самых различных природных материалов: меда, жиров, ладанов, соков растений, всевозможных растительных и животных порошков.

Первые упоминания о мягких лекарственных формах были в Древнем Египте и других странах Древнего Востока (IV в до н.э. - середина I в н.э.). В качестве мягких лекарственных форм применялись мази, пасты, пластыри, пилюли, пессарии. В качестве основы использовали ланолин, который получали из шерсти овец, выполняя при этом ряд последовательных операций - кипячение, промывание смеси морской водой, фильтрование продукта, его отбеливание на солнце.

Источником большинства лекарственных препаратов, поступающих в аптеку, является медицинская промышленность. Большинство фармацевтических заводов относится к категории крупносерийных производств. Для них характерны применение поточного метода, максимальные механические производственные процессы и в ряде случаев полная автоматизация производства.

Суппозитории (Suppositoria) - твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, предназначенные для введения в полости тела.

Суппозитории - твердая дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и лекарственных веществ, расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Суппозитории предназначены для ректального (свечи), вагинального (пессарии, шарики) и других путей введения (палочки).

Преимущества суппозиторий как лекарственной формы:

- попадание лекарственных веществ непосредственно в общее кровообращение. Вещество при ректальном неглубоком введении суппозитория происходит через венозную и лимфатическую систему малого таза и, минуя печень, поступает в систему кровообращения. При этом устраняется инактивирующее действие пищеварительных соков. В результате в виде суппозитория можно вводить вещества, разрушающиеся пищеварительными соками;

- высокая скорость всасывания многих лекарственных веществ (ЛВ) которая в некоторых случаях может быть приравнена к скорости поступления в общее кровообращение при инъекционном введении;

- снижение степени алергизирующего действия препарата;

- уменьшение или исчезновение побочного действия ЛВ;

- независимость эффекта всасывания от заполнения пищеварительного тракта;

- введение веществ, имеющих неприятные органолептические свойства, несовместимые в других лекарственных формах;
- отмечается высокая эффективность использования суппозитория в педиатрии, гериатрии, при поражении печени, системы пищеварительного тракта, нарушение процессов глотания, всасывания, при токсикозах беременных;
- простота и безболезненность введения препарата, отсутствие опасности введения инфекции;
- возможность совмещения в суппозиториях ингредиентов с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами;
- компактность лекарственной формы;
- доступность производства;
- ректальное введение не требует специального инструментария и проводится без нарушения кожного покрова.

Недостатки:

- неустойчивость при хранении;
- трудоемкость изготовления;
- неудобства применения [1].

В зависимости от пути введения различают:

- ректальные суппозитории (*Suppositoria rectalia*) могут иметь форму: конуса; цилиндра с заостренным концом; иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.
- вагинальные суппозитории (*Suppositoria vaginalia*) могут иметь форму: сферическая (шарики, глобули); яйцевидная (овули); в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии).
- палочки (*Vasili*) имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см (рис.50).

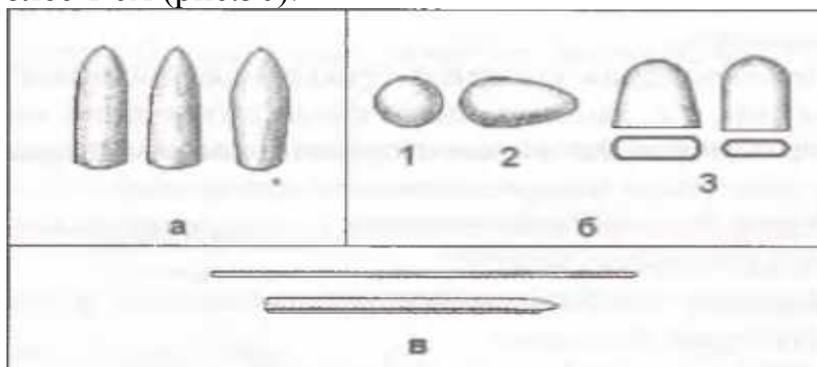


Рис. 50. Виды суппозитория:

a - ректальные; *б* - вагинальные (1 - шарики; 2 - овули; 3 - пессарии); *в* - палочки

Технологические требования к основам. Основы должны быть:

- физиологически индифферентны;
- химически индифферентны;
- обеспечивать химическую и физическую стабильность в процессе изготовления и хранения;

- иметь способность легко формоваться и сохранять необходимую твердость при введении;
- обладать способностью эмульгировать необходимые количества водных растворов;
- иметь определенные структурно-механические критерии пластичности, вязкости, деформации и т.п.;
- иметь четкую температуру плавления в небольшом интервале температур без стадии размягчения;
- быстро затвердевать, быть технологичными, легко формоваться, выливаться, прессоваться.

Суппозиторные основы. Требования к суппозиторным основам. Классификация.

Требования к суппозиторным основам, обоснованные с биофармацевтической точки зрения:

- температура плавления или растворения основы должна быть близкой к температуре тела человека;

По отношению к воде основы классифицируются на:

- гидрофобные;
- гидрофильные;
- амфифильные.

Гидрофобные основы

К гидрофобным относятся жиры и жироподобные вещества, плавящиеся при температуре тела, природного или полусинтетического происхождения. Масло какао получают из семян какао. Представляет собой плотную однородную массу желтоватого цвета со слабым ароматным запахом и приятным вкусом. Оно относится к твердым растительным жирам. **Достоинства масла какао как основы:**

- хорошо высвобождает включенные в него ЛВ;
- резко выраженная температура плавления (32-34°C) ;
- хорошая пластичность;
- хорошо смешивается с различными ЛВ.

Недостатки:

- при хранении прогоркает (из-за наличия большого количества ненасыщенных жирных кислот);
- склонность к полиморфизму;
- при введении ряда ЛВ понижается температура плавления (хлоралгидрат, камфора). Для повышения температуры плавления суппозиторийев рекомендуется добавить в суппозиторную массу воск (4%), спермацет (25%).

В большинстве случаев гидрофобные основы представляют собой композиции жиров и продукты их переработки с различными добавками, синтетические и полусинтетические жиры.

Эстаринум (Estarinum) - это смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных кислот (лауриновой, миристиновой, пальмитиновой,

стеариновой). Кислоты получают путем омыления кокосового и пальмового масел. Выпускают основы типов А, В, С, D, Е, Т в зависимости от состава и физико-химических свойств, температура плавления от 29-50°C. Масса практически не имеет запаха и вкуса, белого цвета. Основы не образуют полиморфных модификаций, хорошо эмульгируют водные растворы, быстро затвердевают.

Витепсол (Witepsol) - смесь моно-, ди- и триглицеридов растительных кислот C12-C18. Основная часть - триглицериды лауриновой кислоты. Выпускаются группы основ Н, W, S, Е отличающихся физико-химическими свойствами. Основы быстро затвердевают после расплавления, не подвергаются полиморфным модификациям, фармакологически индифферентны. Недостатком является хрупкость, ломкость готовых суппозиториев.

В промышленном производстве суппозиториев России используется жировая основа Горьковского ХФЗ, в состав которой входит 30% масла какао, 49-60% гидрированного подсолнечного масла и 10-21% парафина. Основа представляет собой твердую массу желтоватого цвета, жирную на ощупь, с запахом какао. Температура плавления 36-40°C.

Ланолевая основа, состоящая из 40-60% ланоля, 10-20% жира кулинарного "фритюрного" и 10-20% парафина. Основа представляет собой твердую однородную воскоподобную массу белого цвета со своеобразным запахом. Температура плавления 35,5-37,5°C.

Применяют также различные гидрированные растительные масла в комбинации с эмульгаторами. Основа ГХМ-5Т (сплав гидрированного хлопкового масла с 5% эмульгатора Т-2) представляет собой светло-желтую твердую массу со слабым специфическим запахом. Температура плавления 36-37°C. Основа ГАМ-3Т является сплавом гидрированного арахисового масла с 3% эмульгатора Т-2. Сплавы эмульгируют большое количество водных растворов ЛВ, высвобождение из них выше, чем из масла какао, индифферентны для организма.

Гидрофильные основы

Характерная особенность этой группы основ - хорошая растворимость в воде. Желатино-глицериновая основа. Основу готовят из желатина, глицерина и воды. Основа расплавляется при температуре тела, хорошо смешивается с веществами, растворимыми в воде и глицерине, растворяется в организме в секретах слизистых оболочек.

Недостатки:

- малая механическая прочность, недостаточная твердость;
- быстро высыхает;
- подвергается микробной контаминации, плесневеет;
- несовместима с дубильными веществами, кислотами, щелочами, с солями тяжелых металлов образует нерастворимые соединения.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) - продукты полимеризации окиси этилена. В России выпускают ПЭО различной степени полимеризации с

молекулярной массой от 4006000. Чаще всего используют сплав ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1.

Положительные свойства:

- термостабильны
- устойчивы к изменению pH среды
- не образуют полиморфных модификаций
- устойчивы при хранении
- простота получения, процесс получения легко автоматизировать
- дешевизна продукта
- не подвергаются воздействию микроорганизмов
- химически устойчивы
- легко смешивается с водой
- основы технологичны.

Недостатки:

- гигроскопичность, обезвоживают слизистую
- скорость всасывания веществ из этих основ медленнее по сравнению с другими гидрофильными основами
- несовместимы с рядом ЛВ: фенолами, резорцином, танином, йодидами, бромидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, солями тяжелых металлов.

Дифильные основы

Дифильные основы представлены основами, содержащими гидрофильную и гидрофобную часть, что делает возможным вводить в них как водо-, так и жирорастворимые ЛВ, растворы; устранять ряд отрицательных свойств, присущих отдельным компонентам основы.

Получены основы из ПЭО-400, ПЭО-1500 и ГХМ-5Т. В качестве связующего компонента использовали твин-80. Для получения агрегативно-устойчивых композиций применяли аэросил. По физико-химическим показателям основы соответствовали требованиям, предъявляемым к суппозиторным основам. Предложены композиции состава: ПЭО-1500 и ПЭО-400 (9:1) в качестве гидрофильной фазы, а в качестве гидрофобной фазы - жир твердый кондитерский, жир куриный, масло оливковое, соевое или кукурузное, эмульгаторы №1, Т-2.

Технология суппозитория методом выливания

Основным методом получения суппозитория в промышленном производстве является выливание в формы. Процесс производства суппозитория состоит из следующих стадий:

- Подготовка основы
- Введение лекарственных веществ и получение суппозиторной массы
- Дозирование и формирование суппозитория
- Упаковка

Плавление жировой основы и смешение с действующим лекарственным веществом и добавками происходит в реакторе для

смешения и разогрева основы и гомогенизаторе. Далее следует фасовка суппозиториев. Контейнеры в ленте автоматически подаются с загрузочного диска или с формовочной машины под дозирующую иглу. Фасуемый продукт подается из бункера с двойными стенками и перемешивающим устройством. Продукт в бункере находится в расплавленном состоянии при постоянной температуре. После заполнения, лента с наполненными контейнерами поступает на охлаждающую установку. После охлаждения происходит запайка, нарезка и кодировка суппозиторных контейнеров. Рассмотрим более подробно основные стадии процесса.

Приготовление основы. Процесс приготовления суппозиторной массы может быть следующим. Сначала отвешивают все компоненты основы. В реактор из нержавеющей стали с паровой рубашкой (плаватель) загружают парафин, включают обогрев. В другой реактор загружают гидрожир и расплавляют подачей пара в рубашку реактора. Разогретый гидрожир с помощью насоса перегружают в реактор с предварительно расплавленным парафином, и смесь нагревают до температуры 60-70°C. Затем добавляют масло какао, но при этом следят, чтобы нагрев не превышал 70°C и не был длительным, во избежание изменения модификации масла какао и повышения на 2-3°C температуры его плавления. После полного расплавления основы ее перемешивают в течение 40 мин. В готовой основе определяют температуру плавления и время полной деформации. Если температура плавления основы больше или меньше заданной, ее исправляют введением парафина или гидрожира, добавляя их в подогретую до 60-70°C основу при тщательном перемешивании. Готовую жировую основу фильтруют через друк-фильтр, в качестве фильтрующего материала - ткань бельтинг или латунная сетка. И с помощью сжатого воздуха передают в реактор, где вводятся лекарственные вещества.

Введение в основу лекарственных веществ. При этом учитывают физико-химические свойства компонентов. Их растворяют в воде (новокаин, резорцин, цинка сульфат), этаноле (йод кристаллический), основе (ментол) и готовят растворы-концентраты. Часто в состав суппозиториев входит экстракт красавки густой, который растворяют при перемешивании в равном количестве воды температура 45-48°C. Растворы-концентраты лекарственных веществ фильтруют через бязь и подают в реактор. Лекарственные вещества, нерастворимые в воде, этаноле, жировой основе вводя в виде суспензий (цинка оксид, висмута нитрат и др.). Измельчение лекарственных веществ ведут на трехвальцовый мазетерке, а крупно-кристаллические вещества - в шаровой мельнице. Измельченные лекарственные вещества смешивают в котле с равным или полуторным количеством основы, нагретой до 40-50°C и поступающей из реактора через друк-фильтр. Полученную взвесь-концентрат охлаждают и размалывают. Размалывание повторяют несколько раз для получения необходимого

измельчения. Готовую суппозиторную массу перемешивают течение 45 мин, анализируют и подают на фасовку.

Формирование и упаковка свечей. Выпускают свечи двух размеров: №1 (масса от 1,2 до 1,5 г, длина 29 мм, диаметр 8 мм), №2 (масса 2,3 - 2,5г, длина 35 мм, диаметр 10 мм). Время полной деформации не более 3 – 4 мин. Выливание суппозитория производят на автоматах с разделенными операциями отливки и упаковки или на автоматических суппозиторных машинах. На химико-фармацевтическом заводе функционирует автоматизированная линия фирмы Хефлигер и Карг "Servac-200S" (ФРГ), обеспечивающая полную автоматизацию производства суппозитория. Внешний вид автомата "Servac-200S" и схема устройства приведены на рисунках (рис.51).

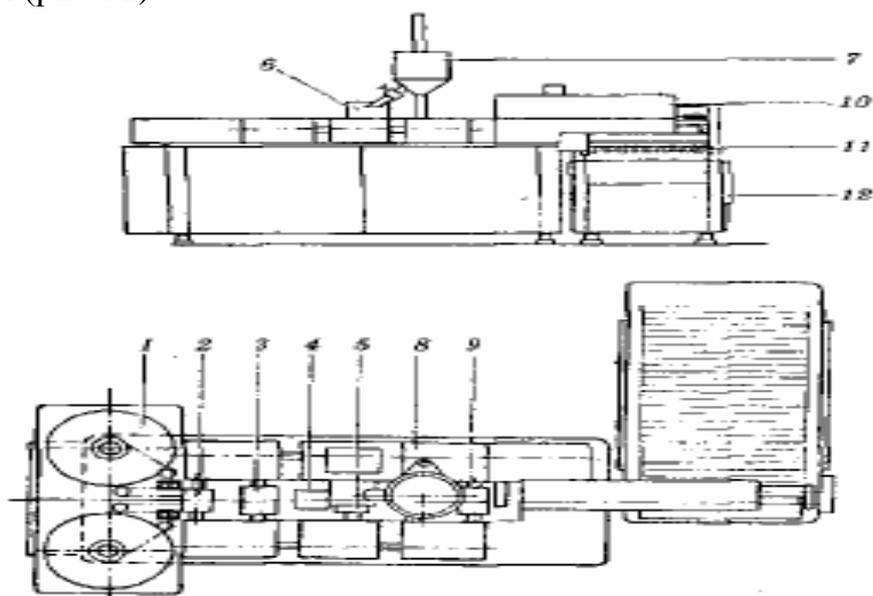


Рис 50. Схема устройства автоматической линии «Servac-200S».

С двух рулонов (позиция 1) стягиваются по одной вертикально-стоящей ленте алюминиевой фольги. Обе ленты сначала ведутся отдельно и в позиции 2, благодаря режущему инструменту, разрезаются в вертикальном направлении, чтобы сделать возможной безукоризненную формовку. Кроме того, благодаря разрезам облегчается последующее отрывание упаковочных суппозитория с полосы. В позиции 3 обе ленты формуются (чеканятся) в чашеобразные половины, которые в дальнейшем (позиция 4) соединяются в комплектную форму и в позиции 5 термосвариваются. При этом наверху каждой формы остается открытым наполнительное отверстие, через которое наполнительная игла (позиции 6, 7) вливает жидкую суппозиторную массу. Таким образом, сформированная из фольги упаковка одновременно служит литевой формой. Наполнительная двустенная емкость 7 содержит примерно 30 л массы. Необходимая температура массы поддерживается постоянной посредством водяного обогрева при непрерывно работающей мешалке. Дозирование проводится при помощи точно работающего насоса. На следующей позиции

(8) упаковка герметически закрывается и снабжается (позиция 9) между отдельно сваренными суппозиториями дополнительными поперечными ребрами жесткости (холодное тиснение). Далее (позиции 10 и 11) от ленты нарезают полосы по определенному количеству суппозиторияев (5, 6, 10). Отрезанная полоска поступает на охлаждающий участок (позиция 12), после пробега которого покидает как готовая упаковка. Наружная поверхность фольги (толщина 40 мкм) покрыта растянутой полипропиленовой пленкой (12,5 мкм). Внутренняя сторона полирована под сваривание при нагреве либо наслоена полиэтиленом высокого давления массой 20 г/м². Производительность автомата 200-250 суппозиторияев в минуту.

Технология суппозиторияев методом прессования

Этим способом готовят суппозиторияи из пластичных немарких масс на жировых основах. Массы с водорастворимыми основами из-за высокой упругости прессованию не поддаются.

Для изготовления суппозиторияев методом прессования используют суппозиторный пресс или переоборудованные таблеточные машины, матрица которых разъемная или имеет форму свечи.

Приготовленной суппозиторной массой заполняют полость прессы, при помощи поршня массу подают в матрицу, имеющую форму суппозитория. Приготовление таких суппозиторияев основано на превращении жировых суппозиторных масс в форму порошка, что позволяет ему свободно высыпаться из загрузочной воронки и готовить суппозиторияи, подобно таблеткам, методом прессования, используя матрицы и пуансоны соответствующей формы. Для достижения точности дозирования, сыпучести из загрузочного бункера, суппозиторную массу охлаждают в холодильной камере до температуры 3-5°C, измельчают и просеивают через сито. Для улучшения технологических свойств в массу вводят разбавители (лактозу, сахарозу, аэросил) в количестве до 10-20%, скользящие вещества - крахмал и аэросил (до 3-5%). Метод быстр, гигиеничен, удобен, готовые суппозиторияи имеют хороший товарный вид. Данным методом получают суппозиторияи с ЛВ противовоспалительного действия нестероидной природы: кислота мефенаминовая, парацетамол [5].

Лиофилизированные суппозиторияи. Основной массой лиофилизированных суппозиторияев является активное вещество, количество основы - минимально. Принцип изготовления суппозиторияев состоит в замораживании при температуре -50-70°C эмульсии или суспензии ЛВ в суппозиторной форме. Замороженные суппозиторияи извлекают из формы и подвергают лиофилизации с последующим добавлением суппозиторной основы. Суппозиторияи, полученные таким способом, быстро растворяются в прямой кишке, не вызывая ее раздражения. Однако, как и все лиофилизированные препараты, эта ЛФ гидролабильна и требует особых условий хранения.

Двухслойные или двухсоставные суппозитории. Оболочку таких суппозиториях изготавливают из основы с менее высокой температурой плавления, например гидрогенизат говяжьего жира с 10% пропиленгликольмоностеарата. Она содержит ЛВ местного действия (анестезин, экстракт красавки). В стержень вводят вещества, оказывающие резорбтивное действие на организм (витамин В15). Для стержня используют основу, имеющую более высокую температуру плавления - вышеупомянутый гидрогенизат с добавлением 3% эмульгатора Т-2.

Ректальные капсулы. Оболочка капсулы - сплав 70% желатина и 30% глицерина. Полость капсулы заполнена масляной суспензией действующего вещества или его раствора с эмульгатором типа эмульсии вода в масле. При введении в прямую кишку оболочка капсулы разбухает и лопается, а ее содержимое распределяется на поверхности всасывания. Преимущества ректальных капсул: они сохраняют форму при температуре до 40°C; ЛВ капсул всасывается быстрее, чем из суппозиториях, благодаря тому, что оболочка капсулы лопается под давлением мышечных стенок прямой кишки.

Ректальные пипетки - ректиолы. Они представляют собой эластичный п/э контейнер объемом 3-5 мл, содержащий раствор ЛВ, и снабженный наконечником. Пользуются ректиолой как клизмой, применяя ее с целью получения быстрого терапевтического эффекта, т.к. из водных растворов, введенных в прямую кишку в форме клизмы, ЛВ всасываются значительно быстрее, чем из суппозиториях на жировой основе.

Ректальные тампоны. Это пластмассовый стержень, обернутый ватой с адсорбированным на ней ЛВ. Ватный тампон покрыт тонким слоем альгината. Перед употреблением тампон погружают в воду, оболочка из альгината набухает и не препятствует процессу диффузии ЛВ. Тампон вводят в прямую кишку на 2 часа (лечение геморроя).

Интерес представляет окрашивание суппозиториях, предназначенное не только для визуальной идентификации различных фармакологических групп веществ в этой лекарственной форме, но и для целей защиты суппозиториях от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов. Для окрашивания суппозиторной массы используют светоустойчивые пигментные красители: окиси титана, железа или органические лаки алюминия, кальция, магния, амарант, тетразин, хризоллин, соединение индиго-индиголин.

Контрольные вопросы и задания:

1. Как осуществляется процесс производства суппозиториях по стадиям?
2. Каковы основные правила введения лекарственных веществ в суппозиторную основу?
3. Как осуществляется процесс формирования суппозиториях?

4. Какие автоматы используют для этой цели? Каков принцип их работы?
5. Как производится упаковка суппозитория? Какие автоматы используют для этой цели? Каков принцип их работы?
6. Каковы перспективы развития ректальных лекарственных форм?

Лекция 13. Оценка качества твердых и мягких лекарственных форм и требования предъявляемые к ним

Цель:

- научиться проводить стандартизацию твердых и мягких лекарственных форм
- получить навыки по определению качества таблеток, драже, гранул, порошков, капсул, мазей и суппозитория
- уметь анализировать, сравнивать, делать выводы.

Основные термины и фразы: таблетка, капсула, мазь, суппозитории, оценка качества, нормативные документы.

План:

1. Нормативные документы для определения качественных показателей готовых лекарственных форм.
2. Определение качественных показателей твердых лекарственных форм (таблетки, порошки, гранулы, капсулы) и требования предъявляемые к ним.
3. Определение качественных показателей мягких лекарственных форм и требования предъявляемые к ним.

Одним из основных условий промышленного производства таблеток является соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативной документации. Качество выпускаемых таблеток определяется различными показателями, которые подразделяются на следующие группы:

1. Органолептические
2. Физические
3. Химические
4. Бактериологические
5. Биологические

Определение качества таблеток начинается с оценки их внешнего вида (органолептических свойств), на которые влияют следующие факторы:

1. условия прессования;
2. адгезионные и когезионные свойства таблетлируемой массы, ее влажность;
3. гранулометрический состав;
4. поверхность и точность пресс-инструмента;

5. способ покрытия и др.

К физическим показателям качества относятся геометрические (форма таблетки, геометрический вид поверхности, отношение толщины таблетки к ее диаметру и т.д.) и собственные физические показатели (масса таблетки, отклонения от заданной величины массы, показатели прочности, пористости, объемной плотности, а также показатели внешнего вида – окрашенность, пятнистость, целостность, наличие знаков или надписей, отсутствие металлических включений и т.д.).

К химическим показателям относятся: распадаемость, растворимость и постоянство химического состава, активность лекарственного вещества, срок годности таблеток, их стабильность при хранении и т.д.

К бактериологическим показателям качества относятся обсемененность таблеток микроорганизмами, спорами и бактериями непатогенного характера с содержанием не более установленного количества.

Контроль качества готовых таблеток проводят согласно требованиям фармакопейной статьи «Таблетки», а также частным фармакопейным статьям по следующим показателям:

1. органолептические свойства – ГФ XI изд., вып. 2, с. 154-155;
2. механическая прочность – ГФ XI изд., вып. 2, с. 157-158;
3. распадаемость – ГФ XI изд., вып. 2, с. 158-159;
4. растворение – ГФ XI изд., вып. 2, с. 159-160;
5. средняя масса таблеток и отклонение в массе отдельных таблеток – ГФ XI изд., вып. 2, с. 156;
6. содержание лекарственных веществ в таблетках – ГФ XI изд., вып. 2, с. 156;
7. однородность дозирования – ГФ XI изд., вып. 2, с. 156-157;
8. определение талька, аэросила – ГФ XI изд., вып. 2, с. 157.

1. Оценка внешнего вида таблеток. Просматривают 20 таблеток и делают заключение о дефектах поверхности или их отсутствии. Определяют с помощью штангенциркуля размеры таблетки (диаметр, высота), тип таблетки согласно ОСТ64-072-89, а также цвет и разделительную риску. При этом на таблетках не должно быть следующих дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной риски:

1. выступы (поверхность в выступах, прилипших частиц порошка);
2. углубление (лунки, выкрошенные части таблеток);
3. грязь или пыль на таблетках;
4. мраморность (неравномерный цвет, локальное, местное изменение цвета);
5. сколы (отслоение или сколы таблетки, уменьшение толщины);
6. слипание (слипание двух таблеток вместе или их соединение разрушенными поверхностями);
7. крошение;
8. деформация (нарушение округлости формы);

9. царапины (нанесение риски – царапины по поверхности таблеток);
10. дефект покрытия (поверхность покрытия неравномерна, различной толщины, смещена по отношению к ядру).

Таблетки должны иметь круглую или иную форму с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет – равномерным, если в частных статьях нет других указаний.

2. Определение распадаемости таблеток. Наиболее правильным способом определения распадаемости таблеток явилось бы наблюдение их поведения в человеческом желудке путем получения рентген снимков. Однако, при массовом производстве таблеток это затруднительно, вследствие чего во всем мире приняты условные методы определения распадаемости таблеток, проводимые вне организма человека.

Согласно ГФ XI для определения распадаемости таблеток используется метод и прибор, предложенные американскими учеными Штолем и Гершбергом. Прибор 545-АК-1 типа «качающаяся корзинка» для определения времени распадаемости таблеток, драже, гранул и желатиновых капсул выпускается Мариупольским заводом технологического оборудования медицинской промышленности (рис. 51).

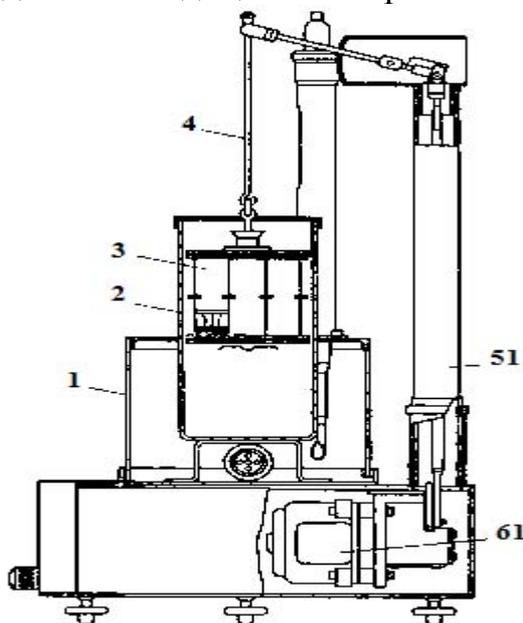


Рис. 51. Прибор типа 545-АК-1

Прибор состоит из качающейся корзинки (3), сосуда (2) с жидкой средой (вода, искусственный желудочный или кишечный сок), в который погружается корзинка термостатического устройства (1), позволяющего поддерживать постоянную температуру среды в пределах $37 \pm 2^\circ\text{C}$ и электромотора (6), сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение. Качающаяся корзинка состоит из 2-х бакелитовых дисков с диаметром 90 мм с концентрически расположенными 6 отверстиями. В отверстия дисков вставлены стеклянные трубки длиной 77,5 мм и

наружным диаметром 25,5 мм. Нижний диск снабжен сеткой из нержавеющей стальной проволоки с диаметром отверстий 2 мм. Корзинка посредством стального стержня (4) присоединена к рычагу (5) электромотора.

Преимуществом этого метода является стандартизация условий проверки, постоянная амплитуда качаний, частота циклов 28-32 в мин., удаление частиц распавшейся таблетки, постоянство температуры, регламентация размеров частиц, возможность проверки одновременно 5-6 таблеток, механизация определения.

Недостаток метода заключается в необходимости визуального наблюдения с целью установления момента окончательного распада таблеток.

Более совершенным методом является определение распадаемости таблеток в приборе фирмы «Эрвека» (ФРГ). Отличается этот прибор устройством, производящим автоматическое прекращение колебания корзинки в момент полного распада таблетки. Одновременно автоматически останавливаются часы и фиксируется время распада.

Нормы распадаемости таблеток:

1. обычные таблетки – 15 мин.;
2. таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке – не более 30 мин. (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях). Таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 1 часа в растворе кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л, а после промывания водой должны распадаться не более, чем за 1 час в щелочном растворе натрия гидрокарбоната;
3. сублингвальные таблетки – вода, 30 мин.;
4. таблетки для приготовления растворов – вода, 5 мин.;
5. таблетки пролонгированного действия – по методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях;
6. таблетки вагинальные – молочнокислая среда, не более 10 мин.

3. Определение механической прочности таблеток. Определение механической прочности таблеток проводят на приборах, одни из которых позволяют определить прочность на сжатие (раскол), другие – на истирание. Объективную оценку механических свойств таблеток можно получить, проводя определение их прочности обоими способами. Это объясняется тем, что ряд таблетированных препаратов, удовлетворяя требованиям на сжатие, имеют легко истираемые края и по этой причине оказываются недоброкачественными. Следует отметить, что определение прочности на сжатие не является фармакопейным методом.

Прочность на сжатие. Механическую прочность таблеток на сжатие можно определять на различных приборах: ХНИХФИ (рис. 52), ТВТ фирмы «Эрвека» (ФРГ), ПИТ-20 (Мариупольского завода технологического

оборудования) и др. Все они работают по принципу пружинного динамометра.

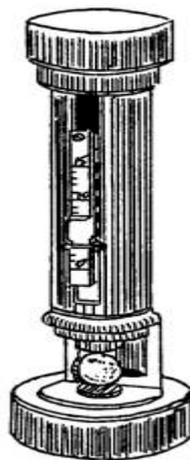


Рис. 52. Прибор ХНИХФИ для определения прочности таблеток

Прибор ХНИХФИ состоит из цилиндрического корпуса, в котором расположен плунжер, винтовая пружина, нажимной винт и гайка. К гайке прикреплена линейка со шкалой, градуированной в килограммах. На линейке помещается ползунок, служащий для фиксации показаний, на который воздействует стрелка, связанная с плунжером. В стенке корпуса сделан прорез, в который входят гайки и плунжера, препятствующие их проворачиванию. Испытуемая таблетка сжимается между плунжером и неподвижным упором на корпусе. Винт вращается при помощи маховичка. Шкала градуирована на 15 кг. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения. Ползунок на линейке динамометра фиксирует нагрузку, вызвавшую разрушение таблетки. Необходимо определить прочность не менее 3-х таблеток и вычислить среднее арифметическое этих измерений.

Показатель прочности таблеток рассчитывается по формуле:

$$K = \frac{P}{d \times h},$$

где K – показатель прочности, МПа;

P – разрушающая нагрузка, Н;

d – диаметр таблетки по центру, мм;

h – высота таблетки по центру, мм.

Показатель прочности должен быть 0,45-1,2 МПа.

Из приборов зарубежного производства известен прибор модели ТВТ фирмы «Эрвека», ФРГ (рис. 53).

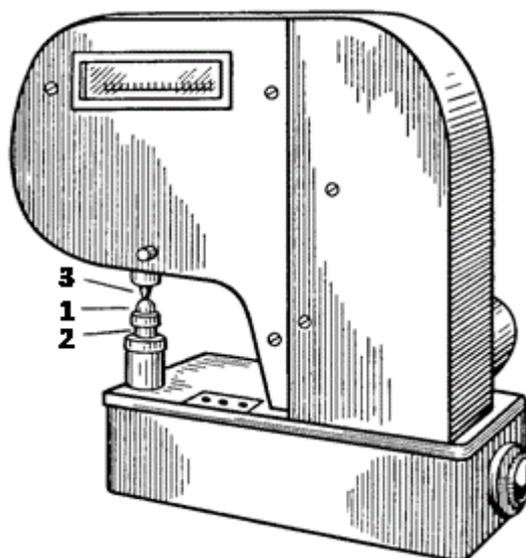


Рис. 53. Прибор модели ТВТ фирмы «Эрвека» для определения прочности таблеток

В приборе модели ТВТ фирмы «Эрвека» нагрузка передается на таблетку рычажно-весовым способом, обеспечивающим минимальную погрешность измерений. Прибор работает полуавтоматически. Испытуемую таблетку (1) помещают в специальную вставку (2) на наковальне, регулируемой по высоте, и подводят к конусовидному поршню (3), который оказывает давление на таблетку до ее разрушения. Величина давления, вызвавшая разрушение таблетки, фиксируется на шкале прибора с делениями от 0 до 15 кг. Механическая прочность таблетки рассчитывается по формуле:

$$q_m = \frac{P_r}{K_\phi \cdot h \cdot d},$$

где q_m – механическая прочность таблетки на радиальное сжатие, МПа;

P_r – разрушающие усилие, Н;

K_ϕ – коэффициент формы;

h – высота таблетки, мм;

d – диаметр таблетки, мм.

Прочность на истирание. Механическая прочность характеризуется также степенью истираемости таблеток. Истираемость наблюдается при упаковке, фасовке и транспортировке, будучи особенно сильной на фасовочных машинах. Признаком истираемости является образование порошкообразной пыли на таблетках и упаковке. Истираемость определяют на приборе барабанного типа – фриабиляторе 545-Р-АК-8 (рис. 54) Мариупольского завода технологического оборудования или же фирмы «Эрвека».

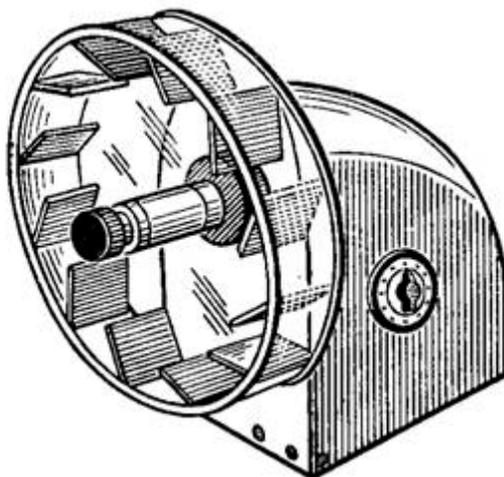


Рис. 54. Фриабилятор типа 545-Р-АК-8

Прибор состоит из барабана диаметром 200 мм со съемной крышкой, по внутреннему периметру которого расположены 12 лопастей под углом 20° к касательной барабана, механизма и электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин. 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г помещают в барабан, привинчивают крышку и включают прибор на 5 минут, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу с точностью до 0,001 г.

Прочность таблеток на истирание в процентах вычисляют по формуле:

$$\Pi = 100 - \frac{P_{\text{нач.}} - P_{\text{кон.}}}{P_{\text{нач.}}} \times 100$$

где $P_{\text{нач.}}$, $P_{\text{кон.}}$ – масса таблеток до и после истирания, соответственно; г.

Форма таблеток не должна изменяться в процессе истирания. Прочность на истирание должна быть не менее 97%. Для таблеток, покрытых оболочкой, и тритурационных таблеток прочность на истирание не определяется.

Растворение. Определение распадаемости таблеток не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности.

Более надежным контролирующим методом является «тест-растворение». При этом анализируется количество лекарственного вещества (в интервалах времени), диффундирующего из целых или распавшихся таблеток в растворяющую жидкость (вода, 0,1 н раствор кислоты хлористоводородной, 0,1 н раствор натрия гидроксида, буферные растворы, искусственные пищеварительные соки и др.).

На рис. 55 показан общий вид отечественного прибора типа 545-АК-7 «вращающаяся корзинка» для определения скорости растворения.

Прибор устроен и работает следующим образом: на основании (1) установлен термостатированный сосуд (2), в который помещается стакан (3) для среды – растворителя. Требуемая температура ($37\pm 1^\circ\text{C}$) обеспечивается с помощью контактного термометра (4). Внутри стакана вводится сетчатая корзинка (5) с испытуемым препаратом. Вращение корзинки осуществляется от электромотора (6) через ступенчатые шкивы (7) ременной передачей. Привод укреплен на колонне (8), стоящей на основании (1). Привод прибора обеспечивает частоту вращения корзинок в пределах 50, 100, 150 и 200 мин⁻¹.

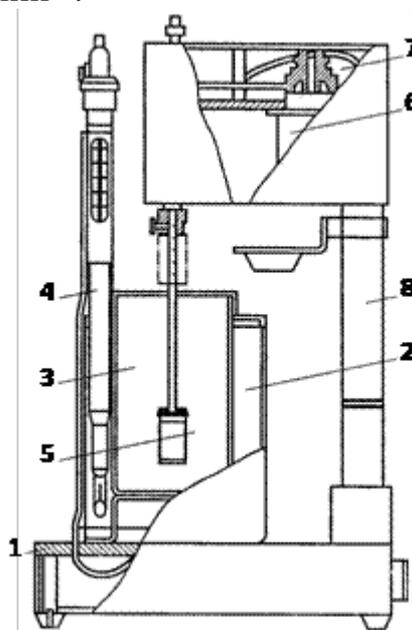


Рис. 55. Устройство прибора «вращающаяся корзинка» типа 545-АК-7

Для работы на приборе в термостат заливается 2 дм³ воды, а также в стакан 1 дм³ жидкой среды (воды очищенной, искусственный желудочный или кишечный сок). Корзинка опускается в среду стакана так, чтобы расстояние до дна стакана было 20 ± 2 мм. Скорость растворения активного вещества из таблетки или капсулы рассчитывается как среднее из шести, а в отдельных случаях из 12 определений. Изготавливает прибор Мариупольский завод технологического оборудования.

Средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток. Взвешивают 20 таблеток с точностью до 0,001 г и полученный результат делят на 20. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г, отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;
- массой 0,3 и более $\pm 5\%$;

• масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Определение содержания лекарственных веществ в таблетках. Берут навеску растертых таблеток (не менее 20 штук), для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях. Отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 $\pm 7,5\%$; от 0,1 и более $\pm 5\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Испытание однородности дозирования. Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0,05 г и менее лекарственного вещества и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием лекарственного вещества 0,01 г и менее. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу таблеток в количестве 30 штук. В каждой из 10 таблеток определяют содержание лекарственного вещества. Содержание лекарственного вещества в одной таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одной таблетке не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных таблеток 2 таблетки имеют отклонения содержания лекарственного вещества более чем на $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственного вещества в каждой из оставшихся 20 таблеток. Отклонение в содержании лекарственного вещества ни в одной из 20 таблеток не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

Оценка качества порошков:

- сыпучесть;
- однородность;
- допустимые нормы отклонения в массе отдельных доз;
- цвет;
- вкус;
- запах;
- упаковка и оформление.

При рассмотрении невооруженным глазом порошок должен быть однородным, иметь размер частиц не более 0,16 мм (если нет иных указаний в частных статьях). Порошки, применяемые для лечения ран, поврежденной кожи и слизистых оболочек, а также порошки для новорожденных и детей до 1 года, должны быть стерильными и готовиться в асептических условиях.

Порошки должны хорошо дозироваться, быть устойчивыми в процессе изготовления и хранения, иметь хорошую сыпучесть. В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает лекарственные вещества с размером кристаллов 70—1000 мкм, поэтому многие вещества нуждаются в дополнительном измельчении в процессе изготовления порошков.

Порошки — устанавливают отклонения в массе дозированных порошков. Они могут быть +15 % при массе порошка до 0,1 г; ±10 % - от 0,1 до 0,3 г; ±5 % - от 0,3 до 1,0 г; ±3 % - свыше 1,0 г.

Оценка качества гранул:

Гранулы должны быть однородны по окраске и по размерам. Размер гранул (определяется ситовым анализом) должен быть 0,2 - 3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%.

Гранулы должны распадаться не более чем за 15 мин; покрытые оболочкой — не более чем за 30 мин. Определение распадаемости гранул проводят в навеске 0,5 г (приложение 3 к фармакопейной статье «Таблетки»). При необходимости проводят испытание на растворимость. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать ±10%.

Оценка качества капсул:

При оценке качества капсул определяют среднюю массу, однородность дозирования, распадаемость и растворение (согласно статье «Капсулы» по ГФ XI).

Определение средней массы. Взвешивают 20 невскрытых капсул и определяют их среднюю массу, затем — каждую отдельно и сравнивают массу каждой капсулы со средней. Отклонение не должно превышать ±10%.

Определение однородности дозирования. При содержании в капсуле 0,05 г и менее лекарственного вещества испытания проводят согласно статье «Таблетки», если нет других указаний в частных статьях.

Определение распадаемости и растворения проводят также согласно статье «Таблетки». Если нет других указаний в частных статьях, капсулы должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте не дольше 20 минут. Серия считается удовлетворительной при растворении в воде не менее 75% действующего вещества (от содержания в лекарственной форме) за 45 минут, при перемешивании со скоростью 100 об/мин.

Оценка качества мазей:

Мази стандартизируют по качественному и количественному содержанию лекарственных веществ (определение подлинности).

Это определение проводится визуально по внешнему виду и органолептическим признакам, а также проведением качественных реакций на лекарственные вещества, входящие в ее состав. Для качественной идентификации и определения количества лекарственных веществ, содержащихся в готовой мази, используют методики, приведенные в соответствующих статьях ГФ, ВФС, ГОСТах, ТУ и др.

Отклонения в массе мазей, расфасованных в баночки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз.

Для суспензионных мазей определяется дисперсность частиц с помощью окулярного микромера микроскопа по методике ГФ XI. Нормы

степени дисперсности твердых частиц являются индивидуальными для каждой мази и должны быть указаны в частных статьях ГФ и другой НД.

Степень дисперсности в эмульсионных мазях также может быть установлена с помощью электронного микроскопа с окуляр-микрометром при условии окраски дисперсной фазы. При этом определяют диаметр 1000 капель, а затем вычисляют в процентах содержание капель разного размера. Метод легко выполним, однако нормы качества для эмульсионных мазей пока ни в одной фармакопее не указаны.

Другие испытания проводятся в соответствии с требованиями действующей НД на отдельные наименования мазей.

Так, согласно НД, иногда в мазях требуется определить рН. Для этих целей навеску мази заливают 50 мл дистиллированной воды (50-60°C) и встряхивают на вибраторе в течение 30 мин. Полученную вытяжку отфильтровывают и потенциометрически определяют рН.

Фармакопея XI издания требует испытания мазей на микробную чистоту. В это понятие входит количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах.

В мазях иногда необходимо производить определение их структурно-механических свойств (консистенции), степени высвобождения лекарственных веществ из мазей и стабильности их при различных условиях хранения. Обычно эти определения осуществляют при разработке новых или усовершенствовании существующих мазей.

Оценка качества суппозиториев:

1. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений.
2. Средняя масса определяется взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе суппозиториев не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория могут иметь отклонения 7,5%.
3. Температура плавления суппозиториев, изготовленных на липофильных основах не должна превышать 37° или время полной деформации должно быть не более 15 минут, если нет других указаний в частных статьях. Определение температуры плавления проводят по методу 2а (ГФ XI, вып.1, с.18), время полной деформации определяют на специальном приборе по методике описанной в ГФ XI, вып.2, с.153.
4. Время растворения суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах должно быть в пределах 1 часа, если нет других указаний в частных статьях (ГФ XI, вып.2, с.152).
5. Количественное содержание и однородность дозирования действующих веществ определяют в соответствии с указаниями частных статей.
6. Микробиологическую чистоту определяют по ГФ XI, вып.2, с.193.

Контрольные вопросы и задания:

1. Чему равен показатель прочности таблеток диаметром 8 мм, высотой 3 мм и раздавливающей нагрузке 6 кг?
2. Укажите основные показатели, определяющие качество порошков.
3. Как определяется средняя масса суппозиторий и какие отклонения от средней массы допускаются в отдельных суппозиториях?
4. Укажите пределы допустимых отклонений в содержании действующих веществ в таблетках.
5. Какой должна быть прочность таблеток? Как ее оценить?
6. Как определяется распадаемость таблеток? Какие требования в отношении распадаемости предъявляет ГФ к таблеткам, непокрытым и покрытым оболочкой?
7. Какие требования в отношении распадаемости предъявляет ГФ к таблеткам с покрытием, растворимым в кишечнике?
8. Назовите факторы, влияющие на биологическую доступность действующих веществ в капсулах.
9. Укажите требования, предъявляемые ГФ, в отношении растворения действующих веществ из гранул. Опишите способ определения.

Лекция 14. Жидкие лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве.

Цель:

- научиться рассчитывать необходимые количества лекарственных веществ и растворителя, готовить его путем разбавления
- научиться правильно выбирать растворители и вспомогательные вещества, проводить фильтрацию растворов
- научиться оценивать качество готового продукта.

Основные термины и фразы: жидкие лекарственные формы, раствор, растворитель, дисперсионная среда.

План:

1. Классификация и свойства жидких лекарственных форм
2. Растворы истинные
3. Растворимость и растворители
4. Общие технологические приемы
5. Растворы жидких лекарственных веществ
6. Растворы твердых лекарственных веществ
7. Характеристика растворителей

Жидкие лекарственные формы представляют собой свободные всесторонне-дисперсные системы, в которых лекарственные вещества

распределены в жидкой дисперсионной среде. Лекарственными веществами здесь могут быть вещества всех трех агрегатных состояний: твердые, жидкие и газообразные.

В зависимости от степени измельчения дисперсной фазы (лекарственных веществ) и характера связи ее с дисперсионной средой жидкие лекарственные формы могут представлять собой:

- 1) истинные растворы;
- 2) растворы высокомолекулярных соединений;
- 3) коллоидные растворы;
- 4) суспензии;
- 5) эмульсии;
- 6) сочетания этих основных типов дисперсных систем

(комбинированные системы).

На разнообразие жидких лекарственных форм оказывают существенное влияние также вид и характер применяемой жидкой среды.

Истинные растворы охватывают две категории дисперсных систем: молекулярно-дисперсные и ионно-дисперсные системы. В первых размер частиц меньше 1 нм. Сюда относятся растворы неэлектролитов (например, сахар, спирт). Растворенное вещество распадается на отдельные кинетически самостоятельные молекулы. Если агрегаты частиц и образуются, то состав подобных комплексов ограничен небольшим числом молекул. В ионно-дисперсных системах размер частиц выражается числами порядка 10^{-8} см (0,1 нм). Сюда относятся растворы электролитов (например, натрия хлорида, магния сульфата). Растворенное вещество находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в некоторых равновесных количествах. Истинные растворы гомогенны даже при рассматривании их в ультрамикроскопе и их компоненты не могут быть разделены ни фильтрованием, ни каким-либо другим способом. Истинные растворы хорошо диффундируют.

Растворы высокомолекулярных соединений представляют собой молекулярно-дисперсные системы, образованные дифильными макромолекулами с преобладанием в них полярных групп. Подобно истинным растворам, они являются однофазными гомогенными системами. Однако у них есть признаки, которые сближают их с коллоидными растворами (движение молекул, аналогичное броуновскому, малые скорости диффузии, неспособность к диализу, повышенная способность к образованию молекулярных комплексов и др.).

Коллоидные растворы (золи) являются дисперсными системами, размер частиц которых лежит в пределах 1 -100 нм (0,1 мкм). В отличие от истинных растворов золи являются гетерогенными системами, состоящими по крайней мере из двух фаз. Частицы коллоидных растворов заметно не оседают, проходят через самые тонкие фильтры, но задерживаются в ультрафильтрах, в отличие от истинных растворов не диализируют, очень слабо диффундируют. Коллоидные растворы, как и истинные, совершенно

прозрачны в проходящем свете, но в отличие от них в отраженном свете проявляют свойства более или менее мутных сред. Коллоидные частицы неразличимы в обычном микроскопе, но наличие их может быть констатировано с помощью ультрамикроскопа.

Суспензиями называются системы, состоящие из раздробленного твердого вещества и жидкости. Суспензии - грубодисперсные системы, в которых размер частиц колеблется в пределах от 0,1 до 10 мкм и более. Как и коллоидные растворы, суспензии являются системами гетерогенными, но в отличие от них это мутные жидкости, частицы которых видны под микроскопом. Суспензии седиментируют, и частицы их задерживаются не только порами бумажного фильтра, но и более крупнопористыми фильтрующими материалами. Они не диализируют и не диффундируют.

Эмульсиями называются дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда - жидкие, причем обе жидкости взаимонерастворимы или мало взаиморастворимы. Как и суспензии, это грубодисперсные системы, в которых размер дисперсных частиц (капелек) обычно колеблется от 1 до 50 мкм, хотя в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными.

Необходимо отметить, что между суспензиями, эмульсиями и золями нет резкой грани, как и между коллоидными и истинными растворами. Это обстоятельство бывает причиной затруднений, возникающих при регламентации отдельных прописей жидких лекарств.

В аптечной практике не разделяют между собой рецептуру истинных, коллоидных и растворов высокомолекулярных соединений. За всеми этими категориями дисперсных систем издавна закрепилось одно общее наименование - растворы (например, раствор натрия хлорида, раствор протаргола, раствор желатина).

Суспензии встречаются разной степени дисперсности. Более грубые дисперсии (частицы порядка 5-10 мкм) как быстро оседающие и поэтому перед употреблением взбалтываемые в аптечной практике обычно называются взбалтываемыми микстурами - *mixturae agitandae* (лат. *agito* - трясти). Более тонкие дисперсии, примыкающие к зольям, называются микстурами мутными - *mixturae turbidae* (лат. *turbidus* - мутный).

Примером комбинированных дисперсных систем являются экстракционные лекарственные формы (настои, отвары, слизи), в которых извлеченные водой из растительного сырья вещества могут находиться как в растворенном виде (истинно или коллоидно), так и в виде тонких суспензий и эмульсий. Комбинированные дисперсные системы могут получаться также в результате сочетаний веществ, по-разному распределяющихся в жидкой среде.

Жидкие лекарственные формы назначаются как для внутреннего, так и для наружного применения. Необходимо указать, что за всеми жидкими лекарствами для внутреннего употребления, представляющими собой усложненные прописи растворов, суспензий, эмульсий и настоев

(отваров), в аптечной практике издавна закрепилось название микстур-*mixturae* (лат. *miscio*-смешивать). Жидкой средой, в микстурах всегда является вода.

Жидкие лекарственные формы для наружного применения, рецептура которых также разнообразна, различаются по назначению (примочки, компрессы, полоскания, промывания, смазывания, обтирания, спринцевания, клизмы и т. д.). Здесь жидкой средой, кроме воды, могут быть спирт, глицерин, масло и некоторые другие жидкости.

Особое место среди жидких лекарственных форм (по способу дозирования и концентрации в них веществ) занимают капли, которые могут назначаться как внутрь, так и наружно.

Жидкие лекарственные формы занимают основное место (45-50%) в рецептуре современных аптек. Много разнообразных прописей жидких лекарств изготавливается в заводских условиях.

Растворы истинные (*Solutiones verae*).

Растворы являются самой крупной группой среди жидких лекарственных форм. Как лекарственная форма они имеют ряд преимуществ. Основные из них: 1) лекарственные вещества в состоянии раствора по сравнению с другими лекарственными формами (порошки, таблетки, пилюли) обладают высокой биологической доступностью, т. е. быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное действие; 2) в форме раствора исключается раздражающее действие на слизистые оболочки гипертонических концентраций, которые имеют место при приеме в форме порошков ряда лекарственных веществ (например, бромидов и йодидов калия, аммония и др.); 3) растворы удобны для приема; г) технология растворов проста.

Растворы не лишены некоторых недостатков: они не портативны, не отличаются устойчивостью при хранении, в форме раствора более отчетливо ощущается неприятный вкус некоторых лекарственных веществ.

Растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются переменностью состава, а от вторых - однородностью. Вот почему растворами называют однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами. Важнейшей особенностью процесса растворения является его самопроизвольность (спонтанность). Достаточно простого соприкосновения растворяемого вещества с растворителем, чтобы через некоторое время образовалась однородная система - раствор.

При выборе растворителя приходится пользоваться преимущественно эмпирическими правилами, поскольку предложенные теории растворимости не всегда могут объяснить сложные (как правило) соотношения между составом и свойствами растворов.

Чаще всего руководствуются старинным правилом: «Подобное растворяется в подобном» («*Similia similibus solventur*»). Практически это

означает, что для растворения какого-либо вещества наиболее пригодны те растворители, которые структурно сходны и, следовательно, обладают близкими или аналогичными химическими свойствами.

Растворимость жидкостей в жидкостях колеблется в широких пределах. Известны жидкости, неограниченно растворяющиеся друг в друге (спирт, вода), т. е. жидкости, сходные по типу межмолекулярного воздействия. Имеются жидкости, ограниченно растворимые друг в друге (эфир и вода), и, наконец, жидкости, практически нерастворимые друг в друге (бензол и вода).

Ограниченная растворимость наблюдается в смесях ряда полярных и неполярных жидкостей, поляризуемость молекул которых, а следовательно, и энергия межмолекулярных дисперсионных взаимодействий резко различаются. При отсутствии химических взаимодействий растворимость максимальна в тех растворителях, межмолекулярное поле которых по интенсивности близко к молекулярному полю растворенного вещества. Для полярных жидких веществ интенсивность поля частиц пропорциональна диэлектрической постоянной.

Классификация растворителей по способности к образованию водородных связей.

При взаимодействии ионов с молекулами растворителей важную роль играют водородные связи. По этой классификации растворители разделены на пять групп.

К первой группе относятся жидкие растворители, способные к образованию объемной трехмерной сетки водородных связей (муравьиная кислота, гликоли и т.п.).

Ко второй группе относятся растворители, в которых образуется двумерная сетка водородных связей. Они, как правило, содержат одну группу ОН (фенолы, одноатомные спирты, одноосновные низшие карбоновые кислоты, за исключением муравьиной).

К третьей группе относятся растворители, которые имеют в своем составе электроотрицательные атомы азота, кислорода, серы, фтора, способные участвовать в образовании водородных связей (эфиры, тиоэфиры, амины, кетоны, альдегиды и др.).

К четвертой группе относятся растворители, молекулы которых имеют атом водорода, способный к образованию водородных связей, но не имеют атомов, которые могли бы быть акцепторами протонов (хлороформ, дихлорэтан и т.п.).

К пятой группе относятся растворители, молекулы которых при обычных условиях не способны к образованию водородных связей ни в качестве доноров, ни в качестве акцепторов протонов (углеводороды, четыреххлористый углерод и т.п.).

Классификация растворителей по химическому строению.

По химическому строению растворители делят на неорганические и органические. К числу неорганических растворителей относится вода —

самый распространенный растворитель в природе. Большое значение имеют многочисленные органические растворители. Это прежде всего углеводороды и их галогенопроизводные, спирты, простые и сложные эфиры, кетоны, нитросоединения.

Классификация растворителей, основанная на их природе.

Известно, что в зависимости от природы растворителя растворы бывают водные и неводные. Растворителем для водных растворов служит вода, а для неводных растворов — неводные растворители. Кроме этого, существуют комбинированные растворители, представляющие собой смеси различных растворителей. Растворители могут быть полярными и неполярными веществами:

- к полярным относятся жидкости, сочетающие большую диэлектрическую постоянную, большой дипольный момент с наличием функциональных групп, обеспечивающих образование координационных (большой частью водородных) связей: вода, кислоты, низшие спирты и гликоли, амины и т. д.

- неполярными растворителями являются жидкости с малым дипольным моментом, не имеющие активных функциональных групп, например углеводороды, галоидоалкилы и др

При выборе растворителя приходится пользоваться преимущественно эмпирическими правилами, поскольку предложенные теории растворимости не всегда могут объяснить сложные, как правило, соотношения между составом и свойствами растворов

Растворимость жидкостей в жидкостях колеблется в широких пределах:

- известны жидкости, неограниченно растворяющиеся друг в друге (спирт и вода), т. е. жидкости, сходные по типу межмолекулярного воздействия.

- имеются жидкости, ограниченно растворимые друг в друге (эфир и вода),

- жидкости, практически нерастворимые друг в друге (бензол и вода).

Ограниченная растворимость наблюдается в смесях ряда полярных и неполярных жидкостей, поляризуемость молекул которых, а следовательно, и энергия межмолекулярных дисперсионных взаимодействий, резко различаются. При отсутствии химических взаимодействий растворимость максимальна в тех растворителях, межмолекулярное поле которых по интенсивности близко к молекулярному полю растворенного вещества. Для полярных жидких веществ интенсивность поля частиц пропорциональна диэлектрической постоянной.

Растворы твердых лекарственных веществ

Большинство твердых лекарственных веществ являются кристаллическими веществами. Процесс растворения кристаллического вещества состоит из двух одновременно протекающих процессов:

сольватации (в данном случае гидратации) частиц и разрушения кристаллической решетки.

Характеристика растворителей. В процессе приготовления жидких лекарственных форм всегда используется растворитель, который является соответственно дисперсионной средой. Под растворителями понимают химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, т. е. образовывать с ними однородные системы — растворы, которые состоят из двух или более компонентов.

Как растворители для приготовления растворов в медицинской практике используют: воду очищенную, спирт этиловый, глицерин, жирные и минеральные масла, хлороформ, эфир диэтиловый.

В настоящее время ассортимент растворителей значительно расширился за счет кремний органических соединений, этилен- и пропиленгликолей, полиэтиленоксидов, диметилсульфоксида и других веществ.

К растворителям, используемым при приготовлении жидких лекарственных форм, предъявляют определенные требования:

- они должны быть стойкими при хранении,
- химически и фармакологически индифферентными;
- иметь высокую растворяющую способность;
- не обладать неприятным вкусом и запахом;
- должны быть доступными по стоимости;
- не являться средой для развития микроорганизмов.

Исходя из химической классификации, все жидкие дисперсные системы разделяют на неорганические и органические соединения.

Вода очищенная (*Aqua purificata*) - из неорганических соединений является самым распространенным растворителем. Вода фармакологически индифферентна, доступна и хорошо растворяет многие лекарственные вещества, но в то же время в ней очень легко и быстро гидролизуются некоторые вещества и развиваются микроорганизмы. Вода очищенная может быть получена дистилляцией, ионным обменом, электролизом, обратным осмосом. Она должна быть бесцветной, прозрачной, без вкуса и запаха, рН 5,0-7,0. Не должна содержать восстанавливающих веществ, нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, следов аммиака и других примесей.

Спирт этиловый (*Spiritus aethylicus*). Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, кипит при температуре 78°C. В фармацевтическом производстве применяют этиловый спирт (C₂H₅OH), получаемый путем сбраживания крахмалосодержащего сырья - в основном картофеля и зерна. Этанол другого происхождения для производства лекарственных препаратов не используется в связи с присутствием недопустимых примесей (спирт метиловый и другие соединения). Спирт этиловый можно отнести к неводным растворителям с

определенной условностью, так как используется не абсолютный этанол, а водноспиртовые растворы различной концентрации.

Хлороформ (*Chloroformium*). Бесцветная, прозрачная, подвижная жидкость с характерным запахом и сладким вкусом. Смешивается во всех соотношениях со спиртом этиловым, эфиром. В хлороформе хорошо растворяются лекарственные вещества, нерастворимые или малорастворимые в воде. Он имеет, как и все галогенпроизводные, наркотическое и дезинфицирующее действие, относится к сильнодействующим веществам. Список Б. Хлороформ используется, главным образом, в лекарственных формах для наружного применения, как правило, в комбинации с другими растворителями — спиртом этиловым, эфиром, жирными маслами.

Эфир медицинский (*Aether medicinalis*). Бесцветная, прозрачная, легковоспламеняющаяся жидкость своеобразного запаха, жгучего вкуса. Эфир медицинский чаще называют эфиром. Он растворяет многие лекарственные вещества. Растворяется в 12 частях воды, смешивается во всех отношениях со спиртом этиловым, хлороформом, жирными и эфирными маслами. По своей растворяющей способности аналогичен хлороформу — в нем растворяются те же лекарственные вещества и приблизительно в той же концентрации, что и в хлороформе. Пары эфира ядовиты, они имеют способность опускаться вниз, очень подвижные и могут накапливаться на далеком расстоянии от источника испарения. Температура воспламенения эфира - 40°C. Он, как и хлороформ, имеет наркотическое действие, относится к списку Б, в неводных растворах используется редко — только в комбинации с другими растворителями.

Глицерин (*Glycerinum*). Бесцветная, сиропообразная, прозрачная, гигроскопическая жидкость, сладкая на вкус, нейтральной реакции. Растворяется в воде, спирте и в смеси спирта и эфира, но не растворяется в эфире, хлороформе и жирных маслах. Глицериновые растворы легко смываются водой и имеют меньшую адсорбцию растворенных веществ. В фармацевтической практике используют не абсолютный глицерин, как и спирт этиловый, а разбавленный водой, с содержанием глицерина 86-90% и плотностью 1,225-1,235, т.е. с содержанием воды 12-15%. Это связано с тем, что безводный глицерин очень гигроскопичен и обладает раздражающими свойствами.

Жирные масла (*Olea pinguis*). Представляют собой смеси сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот. По внешнему виду — прозрачные или слегка окрашенные маслянистые жидкости без запаха или со слабым характерным запахом. В медицинской практике используют масла, полученные только методом холодного прессования. Как и все жиры, растительные масла не смешиваются с водой, малорастворимы в спирте этиловом, но легко в эфире и хлороформе.

Для приготовления лекарственных препаратов чаще всего используют миндальное, персиковое, оливковое, подсолнечное и другие масла. Качество

их регламентировано соответствующими фармакопейными статьями по определенным показателям: вязкость, число омыления, йодное, кислотное, эфирное числа и др. Растворение лекарственных веществ в них, как и в глицерине, следует проводить при нагревании. Будучи биологически безвредными, фармакологически индифферентными, растительные масла имеют невысокую химическую стабильность. Наличие в их составе ненасыщенных жирных кислот является причиной их прогоркания. При этом в результате окисления и гидролиза жиров образуются перекисные соединения, альдегиды и другие продукты. Масла приобретают неприятный вкус и запах. Свет, кислород воздуха, влага и различные микроорганизмы усиливают эти процессы.

Масло вазелиновое. Представляет собой фракцию нефти. Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость без вкуса и запаха, представляет смесь граничных углеводородов $C_{10}H_{22}$ — $C_{15}H_{32}$. Смешивается во всех соотношениях с эфиром, хлороформом, бензином, маслами, кроме касторового, не растворяется в воде и спирте. По растворяющей активности можно сравнить с растительными маслами. Масло вазелиновое не впитывается кожей и слизистыми оболочками, уменьшает резорбцию лекарственных веществ. Существенным недостатком является то, что при нанесении на кожу оно в значительной мере препятствует ее газо- и теплообмену. По этой причине, а также из-за ограниченной растворяющей способности используется реже, чем растительные масла. Более широко используется в технологии мягких лекарственных форм.

Контрольные вопросы и задания:

1. Неводные растворы, определение, характеристика.
2. Особенности технологии растворов на неводных летучих растворителях.
3. Особенности технологии растворов на неводных нелетучих растворителях.
4. Оценка качества неводных растворов.
5. Перспективы совершенствования качества и технологии неводных растворов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР. Вып.1, 2. МЗ СССР - 11-е изд.1989.
2. Чуешов В.И. и др., Технология лекарств промышленного производства: учебник в 2-х томах. - Харьков, НФАУ, 2014. 662 с.
3. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр "Академия", 2004.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Изд.13. Медицина, 1991. - 304с.: ил.
5. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. М., Медицина 2008. – Т. 1,2.
7. Технология лекарственных форм / Под ред. Л.А.Ивановой, М.: Медицина, 2010. – Т.2.
8. Быков В.А. и др. Фармацевтическая технология. Руководство к лабораторным занятиям. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 301 с.
9. Меньшутина Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Москва: Издательство БИНОМ, 2012. 322 с.
10. Безчаснюк Е.М., Дяченко В.В., Кучер О.В., «Процесс экстрагирования из лекарственного растительного сырья» - Фармаком 1 - 2003.
11. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002.
12. Солодовниченко Н.М. и др. Лекарственное растительное сырьё. Учебное пособие. - Х.: «МТК - Книга», 2002.
13. Sandeep Nema, John D. Ludwig (2010) Pharmaceutical Dosage Forms - Parenteral Medications, Third Edition: Volume 2: Facility Design, Sterilization and Processing., CRC Press; 3 edition (August 26, 2010).
14. Kenneth E. Avis, Herbert Lieberman, Leon Lachman Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Second Edition, Volume 2. 2nd Edition., Informa Healthcare; 2 edition (November 12, 1992).
15. Moji Christianah A.D., Harry G. B. Preformulation in Solid Dosage Form Development. – NY.: Informa Healthcare, 2008. – 585 r.
16. Yihong Q., Yisheng Ch. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice 1st Edition. - North Chicago, USA, Academic Press, 2009. – 978 r.
17. Loyd V. A. Howard C. A., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 10th Edition. – Philadelphia.: LWW, 2013. – 794 r.
18. Sandeep N., John D. L. Pharmaceutical Dosage Forms - Parenteral Medications, Third Edition: Volume 2: Facility Design, Sterilization and Processing. - NY.: Informa Healthcare, 2010. - 421 p.
19. <http://protabletki.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

1	Промышленное производство лекарственных препаратов (ЛП). Нормативная документация (НД) в промышленном производстве ЛП.....	5
2	Твердые лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве. Сборы.....	17
3	Порошки и технология их производства в промышленных условиях. Процессы измельчения, просеивания и смешивания и оборудование, используемое в этих процессах.....	25
4	Гранулы и технология их производства	45
5	Таблетки и технология их производства. Таблеточные машины и пути повышения их эффективности.....	57
6	Изучение технологических свойств прессуемых масс.....	70
7	Получение таблеток методом прямого прессования и влажного гранулирования. Тритурационные таблетки и технология их производства.....	78
8	Покрытие таблеток оболочками. Драже и технология их производства.....	88
9	Капсулы. Технология твердых и мягких капсул.....	101
10	Мягкие лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве.....	121
11	Технология производства мазей, линиментов, кремов, паст и гелей в промышленных условиях.....	128
12	Суппозитории. Технология их производства в промышленных условиях.....	136
13	Оценка качества твердых и мягких лекарственных форм и требования предъявляемые к ним.....	146
14	Жидкие лекарственные формы. Вспомогательные вещества, используемые при их производстве.....	157
15	Список литературы.....	166