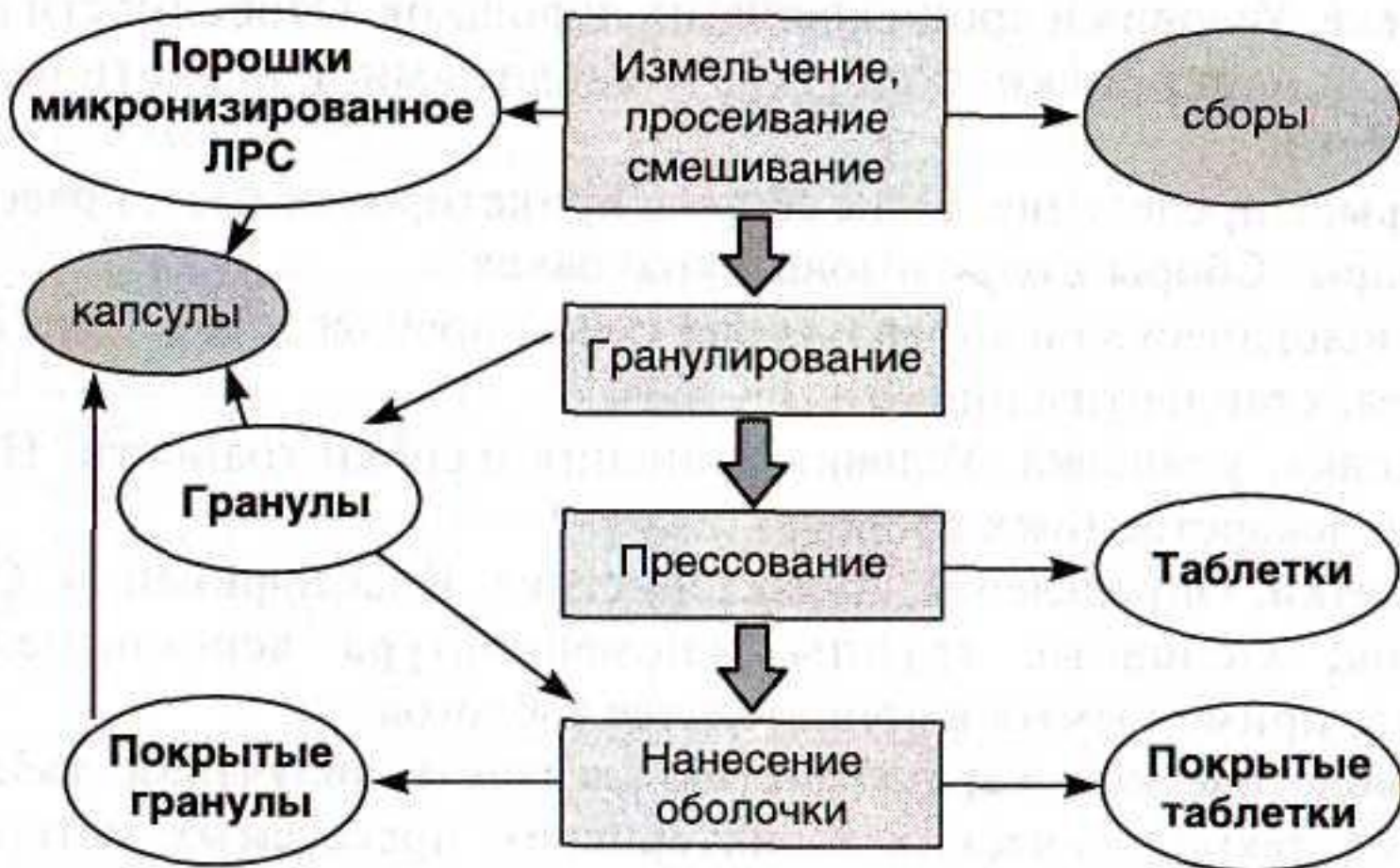


Лекция 3 Твердые лекарственные формы

Технологические этапы получения твердых лекарственных форм



Дисперсологическая классификация

В дисперсологической классификации:

Свободно-дисперсные – **порошки**, сборы

Связанно-дисперсные – таблетки, драже,
гранулы, микродраже,

ДФ – лекарственное и вспомогательные
вещества

ДС – воздух (газовый состав, механические
частицы, м/о, влажность)

ЛФ «Порошки». Определения

По ГФ X, ст.565

Твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести

по ГФ XI, вып.2, с. 150

Твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести

По дисперсологической классификации (А.С. Прозоровский):

свободные всесторонне дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и газообразной (воздушной) дисперсионной средой

Классификация порошков (Л.А. Иванова, 1991 г.)



«+»

- высокая фармакологическая активность в связи с высокой дисперсностью
- простота технологии по сравнению с другими твердыми ЛФ
- удобство приема в сравнении с таблетками для пожилых и детей
- возможность изготовления любого состава в случае отсутствия ГЛФ
- универсальность состава (возможны сочетания веществ различной природы и консистенции)
- компактность и устойчивость при хранении по сравнению с растворами
- и др.

«-»

- раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта
- трудности с маскированием вкуса и запаха
- нестабильность - изменение свойств мелкодисперсных ЛВ под воздействием света, влаги, кислорода воздуха (потеря кристаллизационной воды, отсыревание, сорбция CO₂, пары пахучих веществ)
- медленное действие по сравнению с жидкими ЛФ

Требования, предъявляемые к ЛФ «Порошки»

ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»

1. Сыпучесть
2. Однородность (равномерное распределение веществ во всей массе сложного порошка)
3. Точность дозирования
4. Оптимальная степень дисперсности (размер частиц не более 0,16 мм (если нет других указаний в частной НД))
5. Стабильность веществ при хранении
6. Порошки для ран, поврежденной кожи, новорожденных и детей до 1 года должны быть стерильны (размер частиц 0,1 мм) (пр№№ 309, 214)

Этапы производства порошков



Измельчение – процесс уменьшения размера частиц материала путем механического воздействия
(размеры исходных ЛВ от 70 до 1000 мкм)

Цели измельчения:

- **Увеличение биологической доступности и терапевтического эффекта ЛВ**, за счет увеличения площади контакта поверхности материалов (гетерогенные системы – мази, таблетки)
- **Изменение физико-химических свойств материалов**, которые важны в производстве ТЛФ :
 - сыпучесть
 - насыпной вес
 - объемная плотность
- **Ускорение массообменных процессов** при экстрагировании ЛВ из ЛРС, растворении ЛВ и сушке.
- **Достижение равномерности распределения индивидуальных компонентов в многокомпонентных смесях**

Проблемы, возникающие на операции измельчения

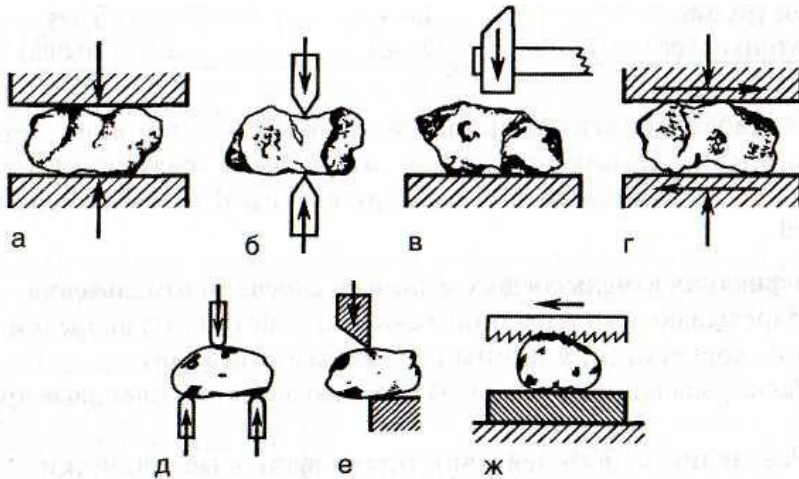
- С увеличением свободной поверхностной энергии увеличивается способность веществ **адсорбировать влагу и газы из окружающей среды** ⇒ ЛФ менее стабильна (гидролиз и окисление)
- Увеличивается интенсивность адсорбционных процессов ⇒ **притягиваются пыль и м.о. из окружающей среды**
- При интенсивном измельчении возникает трение частиц друг о друга, и о корпус измельчающего устройства ⇒ образуются заряды на поверхности частиц, если **разноименные материалы - пылит**, если **одноименные – прилипают к оборудованию**.
- При измельчении в связи с затратой большого количества энергии, часть ее выделяется в виде температуры ⇒ нагревается материал и оборудование. В связи, с чем может произойти **разложение материала или самовозгорание** ⇒ необходимо знать свойства материала и проводить выбор оборудования с охлаждающей рубашкой.

D**d**

Класс измельчения	Диаметр до измельчения, мм	Диаметр после измельчения
Крупное (дробление)	1500-150	250-40
Среднее (дробление)	250-40	40-6
Мелкое (дробление)	23 - 3,0	6,0-1,0
Тонкое (размол)	10 — 1,0	1,0-0,075
Сверхтонкое (размол)	12-0,1	0,075-0,0001

$$i = D/d$$

Степень измельчения



Способы измельчения:

а - раздавливание;

б - раскалывание;

в - удар;

г - истирание;

д - разламывание;

е - изрезывание;

ж - распиливание

Измельчение каждого вещества в составе смеси производят отдельно!

Классификация измельчающих машин

По способам измельчения

- Изрезающего и распиливающего действия (траворезки-соломорезки, корнерезки, машины с дисковыми пилами)
- Раскалывающего и разламывающего действия (щековые дробилки)
- Раздавливающего действия (гладковалковые дробилки — вальцовые мельницы, валковые дробилки с нарезной рифленой поверхностью)
- Истирающе-раздавливающего действия (дисковые мельницы — «Эксцельсиор»).
- Ударного действия (молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы)
- Ударно-истирающего действия (шаровые мельницы, вибромельницы)
- Коллоидные измельчители (струйные, вибрационные)

Классификация измельчающих машин

По измельченности материала

- Дробилки — для крупного, среднего и мелкого дробления
- Мельницы — для тонкого и коллоидного измельчения

По характеру рабочего инструмента

- Дисковые
- Шаровые
- Роторные
- Валковые
- Молотковые

Рекомендации по выбору способа измельчения

Рекомендуемый способ измельчения материалов различных видов

Вид материала	Способ измельчения
Твердый и хрупкий	Раздавливание, удар
Твердый и вязкий	Раздавливание, истирание
Хрупкий средней твердости	Удар, раскалывание и истирание
Вязкий средней твердости	Истирание или удар
Волокнистый с клеточной структурой	Изрезывание, истирание

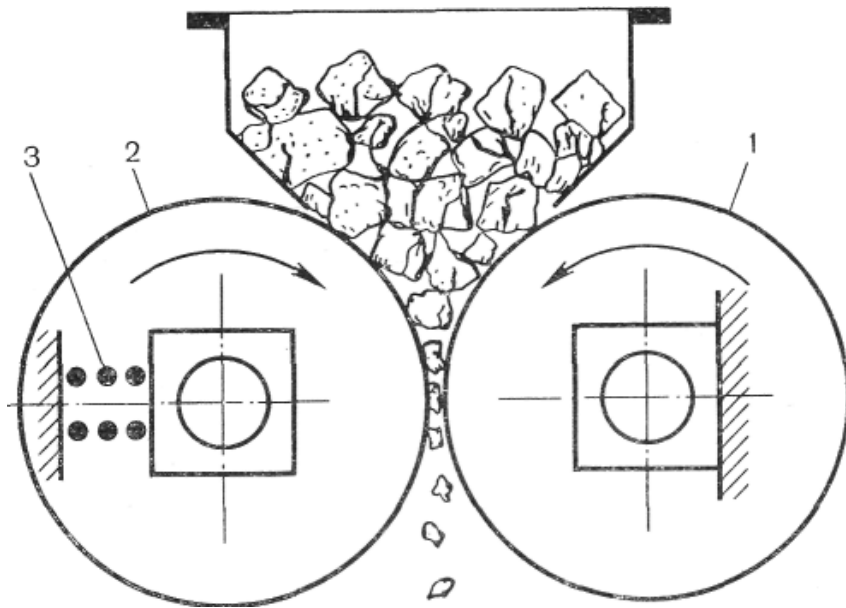
Рекомендуемые типы машин

Способ измельчения	Типы машин
Изрезывание	Траво-, корнерезки
Раздавливание	Валковые дробилки
Истирание и раздавливание	Дисковые мельницы, валки
Удар	Молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы
Удар, истирание	Шаровые, вибрационные мельницы

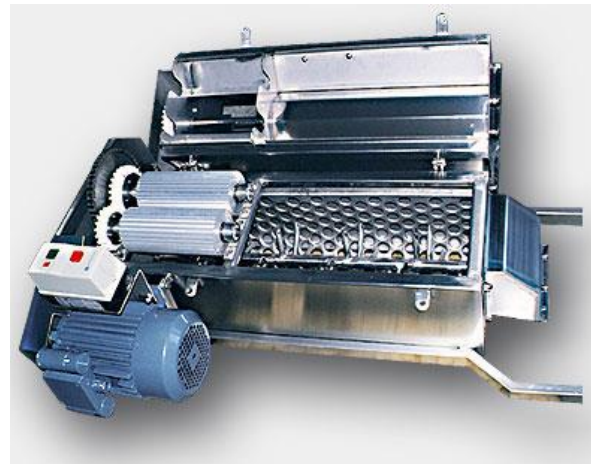
Класс измельчения	Типы машин
Крупное дробление	Щековые, конусные дробилки
Среднее дробление	Конусные, валковые дробилки траво- и корнерезки
Мелкое дробление	Валковые, молотковые, ударно-центробежные мельницы
Тонкое измельчение	Ударно-центробежные, шаровые мельницы
Сверхтонкое измельчение	Вибрационные, струйные, коллоидные мельницы, криогенные

Классы измельчения в различных типах машин

Машины раздавливающего действия

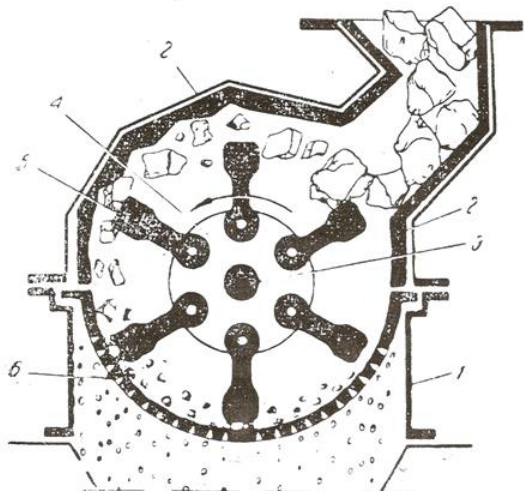


- **Валковая дробилка:**
- 1 – валок, вращающийся в неподвижно установленных подшипниках
- 2 – валок, установленный в скользящих подшипниках;
- 3 - пружина

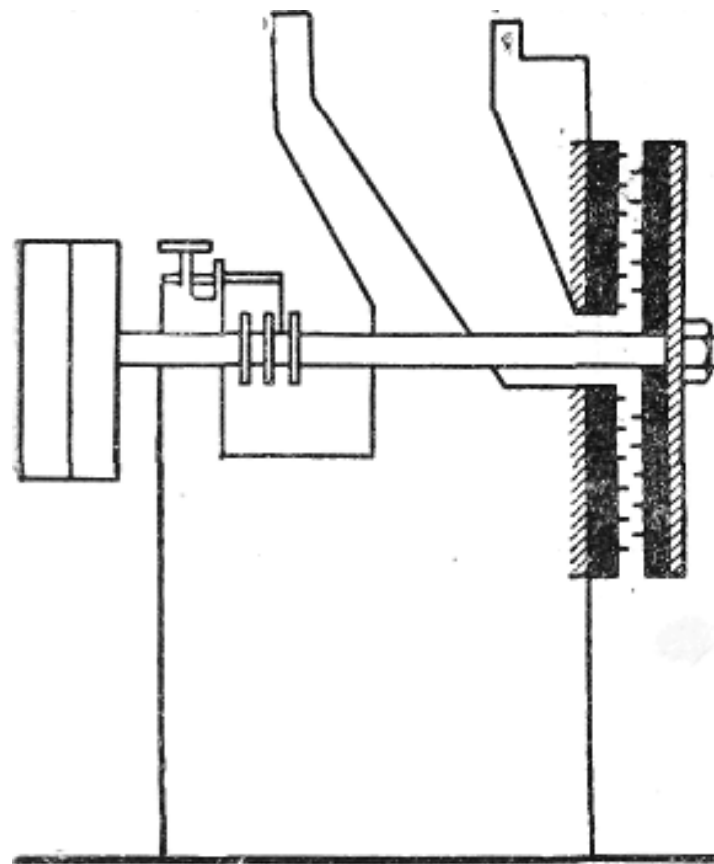


Машины ударно-центробежного действия

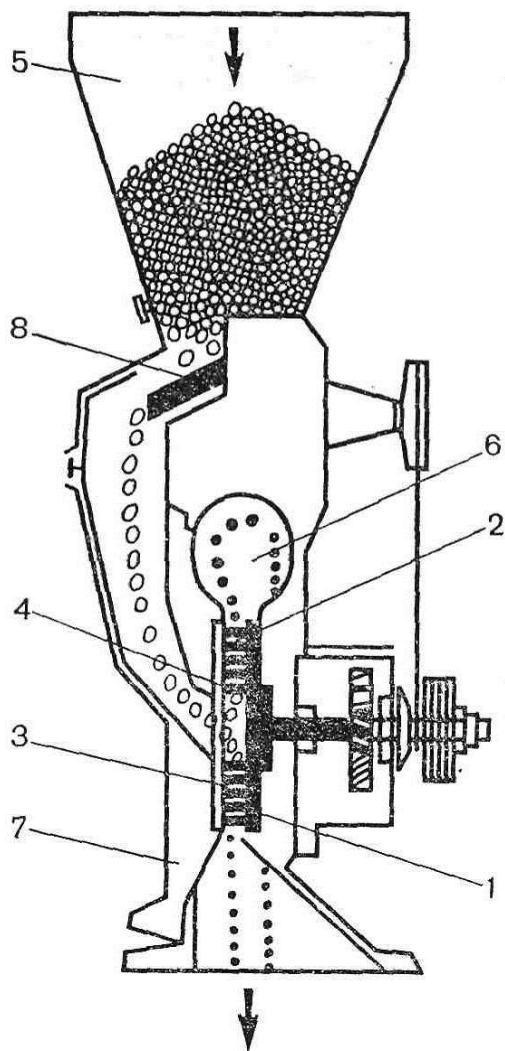
- **Молотковая мельница**
- 1-корпус, 2-броневые плиты, 3-вал, 4-диск, 5-молоток. 6-колосниковая решетка



- **Дисковая мельница «Эксцельсиор»**



Машины ударно-центробежного действия

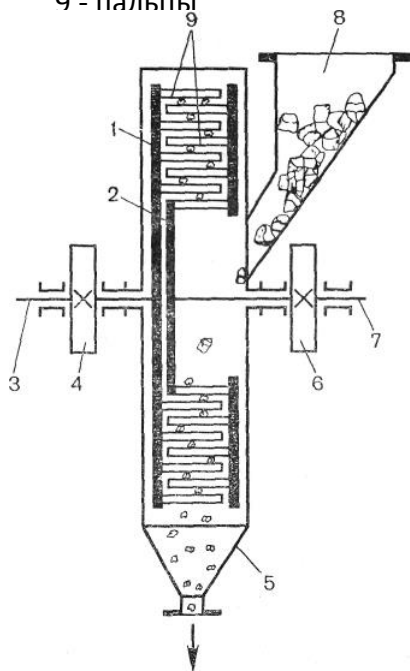
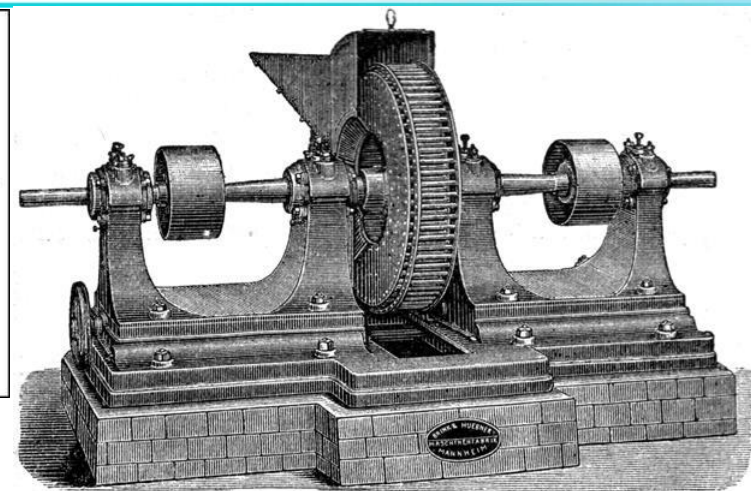
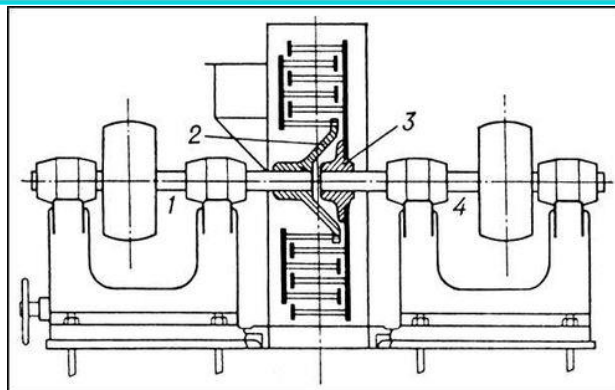


- **Дисмембратор**
- 1 - вращающийся диск
- 2 – пальцы вращающегося диска
- 3 - неподвижный диск
- 4 - пальцы неподвижного диска
- 5 – загрузочный бункер
- 6 - улитка
- 7 - корпус
- 8 – магнитный сепаратор

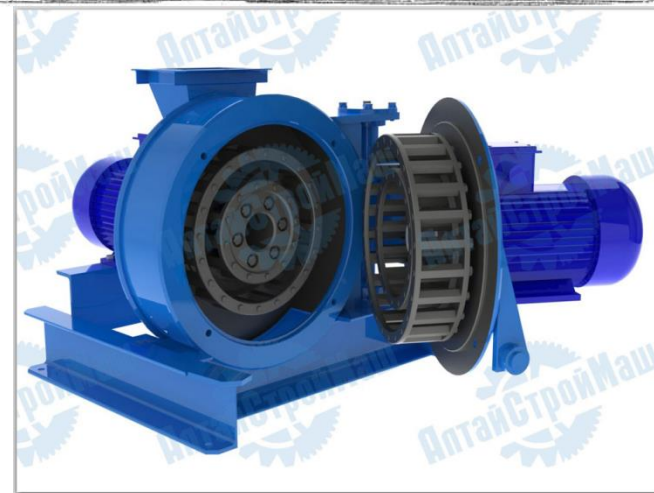
Машины ударно-центробежного действия

Дезинтегратор

- 1,2 - вращающиеся диски
- 2 – пальцы вращающегося диска
- 3,7 - валы
- 4,6 - шкивы
- 5 – разгрузочная воронка
- 8 – загрузочная воронка
- 9 - пальцы

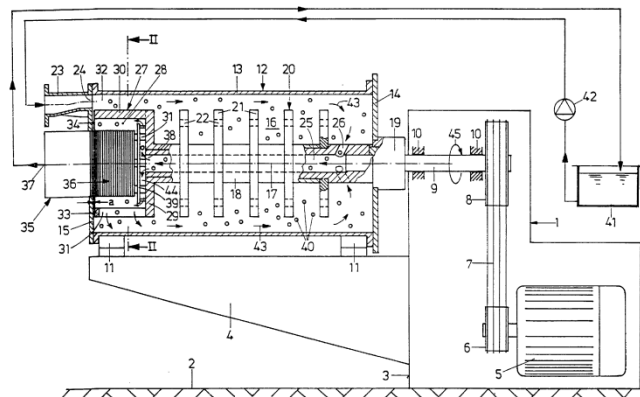
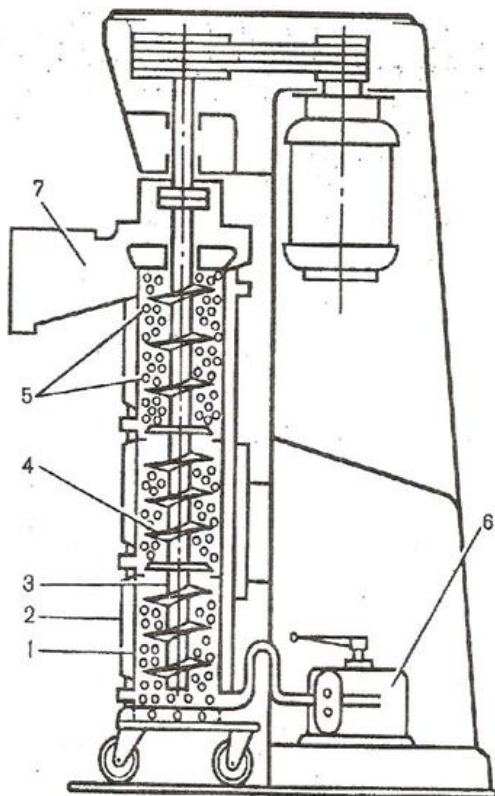


Рабочие органы измельчителя-дизинтегратора ГОРИЗОНТ 3000МК после ресурсных испытаний (помол портландцемента М500 Д0, 75 моточасов, около 340 000 кг)

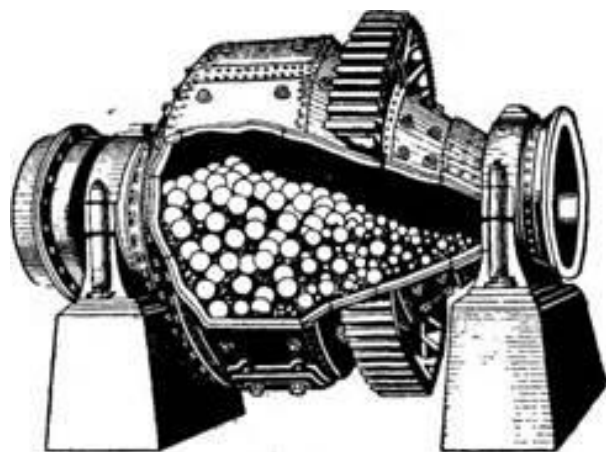


Машины для тонкого измельчения

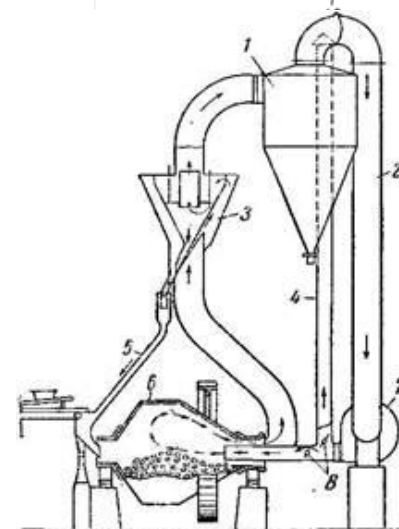
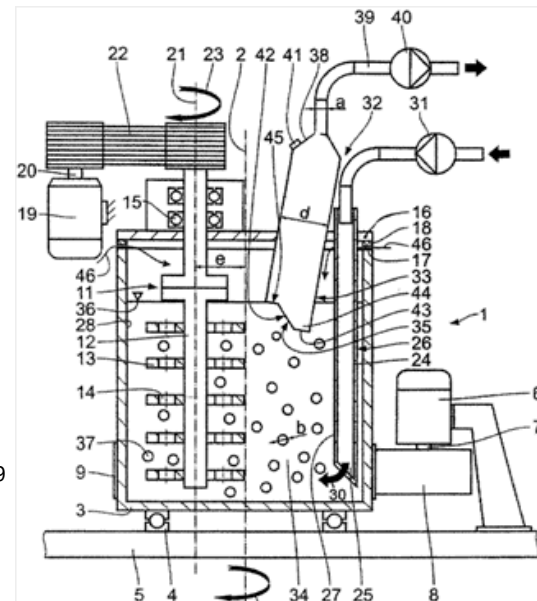
- **Вертикальная шаровая мельница**
- 1 – вертикальный цилиндрический сосуд
- 2 – рубашка
- 3 – ротор
- 4 – диски
- 5 – шарики
- 6 – насос
- 7 – патрубок выхода готового продукта



Норберг Штер, Филипп Шмитт. Мельница-мешалка // Патент РФ 2138334, 1999



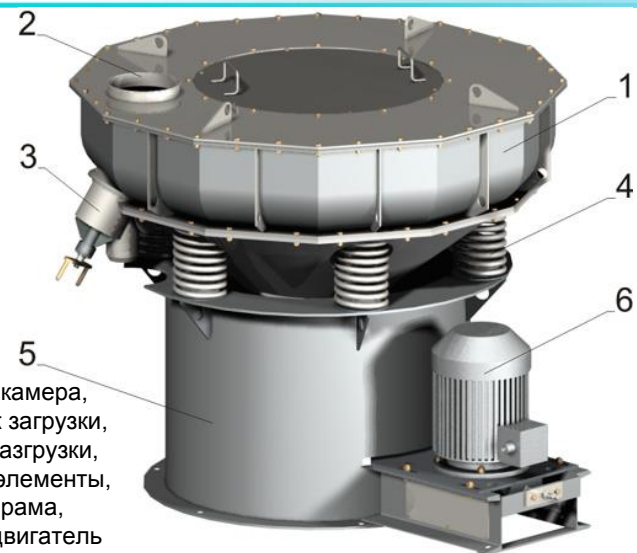
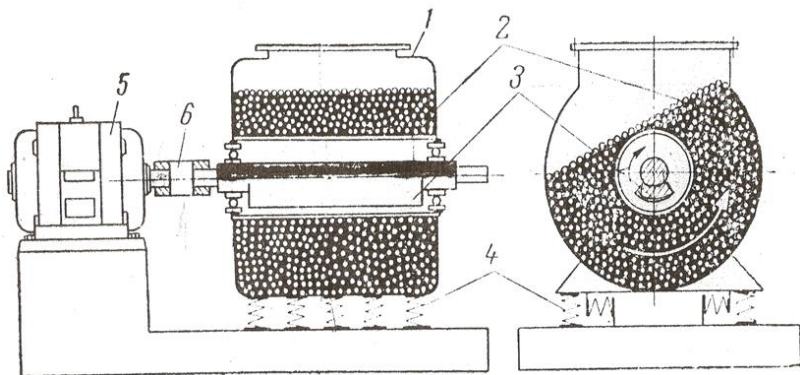
Штефан Г. Шаровая мельница-мешалка // Патент РФ 2343979, 2004



Машины для сверхтонкого измельчения

Вибрационная мельница инерционного типа:

- 1 – корпус, 2 – мелющие тела (шары),
- 3 – вал с дебалансом, 4 – пружины,
- 5 – электродвигатель, 6 – муфта



- 1 - рабочая камера,
- 2 - патрубок загрузки,
- 3 - клапан разгрузки,
- 4 - упругие элементы,
- 5 - опорная рама,
- 6 - электродвигатель

+

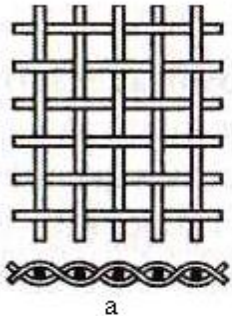
- высокая эффективность измельчения
- незначительный износ рабочих поверхностей аппарата и мелющих тел
- достижение высокой тонины помола
- простота установки и регулировки параметров
- низкие эксплуатационные расходы
- герметичное проведение процессов
- возможность применения различных мелющих тел (стальные, керамические и т.д.)
- возможность работы в автоматическом режиме



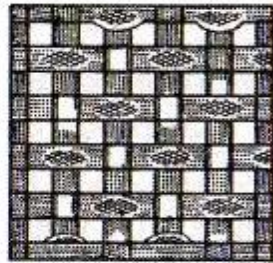
Некоторые особенности порошkovания

- ❑ **Порошkovание лекарственных веществ, образующих ядовитую или раздражающую пыль.** Применяются наименее пылящие машины – шаровые мельницы. Порошkovание ведут в отдельных помещениях. Машины закрывают кожухами. Меры личной безопасности – респираторы, спецодежда.
- ❑ **Порошkovание с охлаждением** (мыло, смолы, восковые твердые жиры) – для увеличения хрупкости веществ. Процесс ведут с подачей холодного воздуха после предварительного охлаждения в холодильнике самих продуктов.
- ❑ **Порошkovание после предварительного обезжиривания масел,** которые ухудшают качество порошков при хранении.
- ❑ **Порошkovание с помощью подсобных веществ.** Труднопорошкуемые вещества смешиваются с другими веществами, при этом улучшается измельчение. Например, при измельчении ваниль смешивают с сахаром, который адсорбирует влагу из ванили.

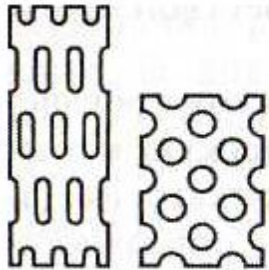
Цель просеивания: получение продукта с одинаковым размером частиц



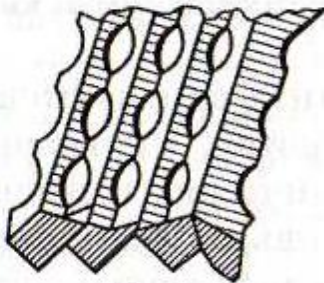
а



б



в



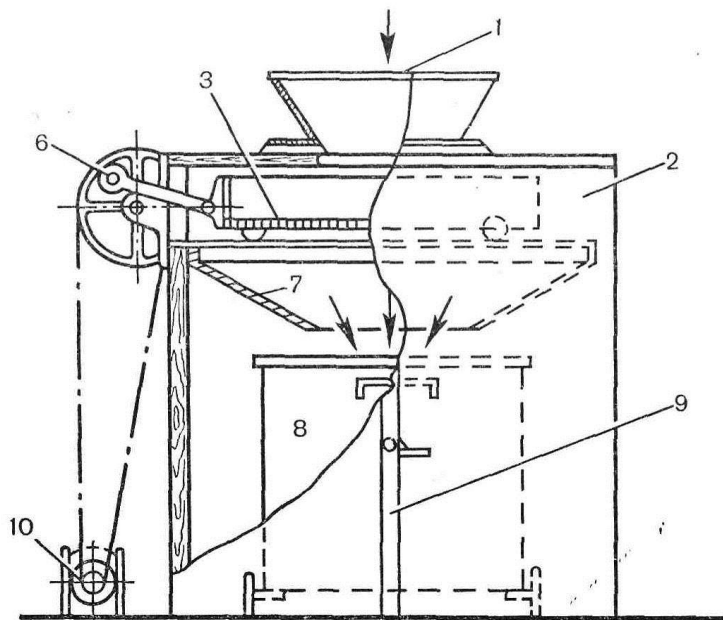
г

- Виды сит (по характеру сетки)
- а, б – плетеные
- в – штампованные
- г – колосниковые

Типы ситовых механизмов:

- Машины с плоскими ситами
- Барабанные просеивающие машины

Машины с плоскими ситами: качающиеся



Качающееся сито:

1 – загрузочная воронка

2 – корпус

3 – рабочая поверхность

4 – направляющие

5 – ролики

6 – коленчатый вал

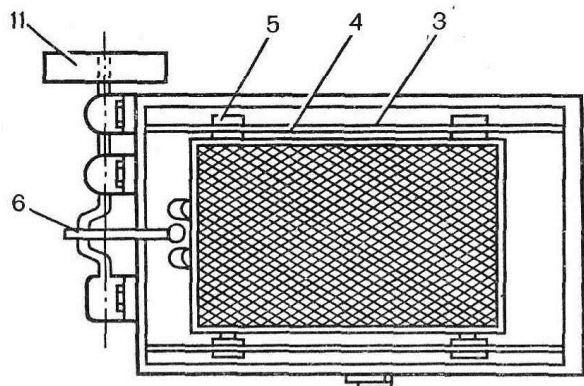
7 – разгрузочная воронка

8 – тара

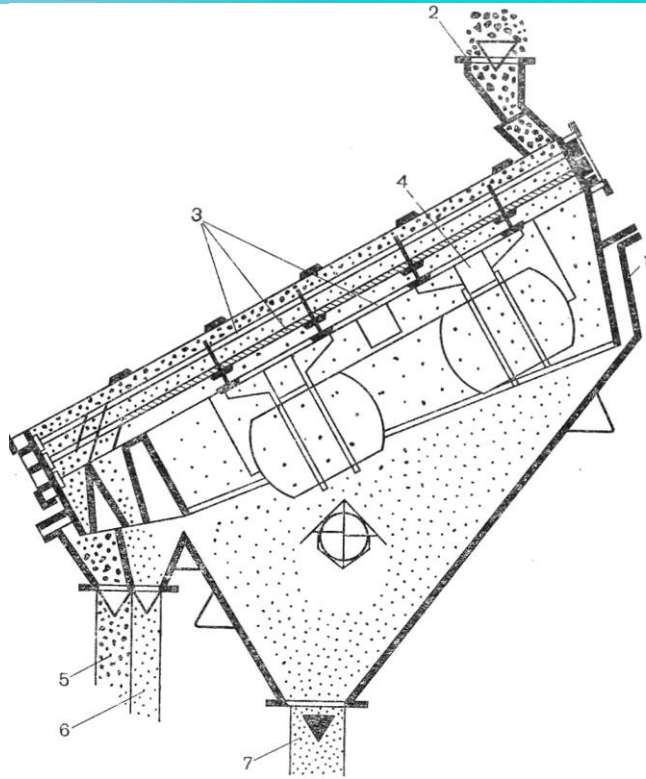
9 – дверцы

10 – электродвигатель

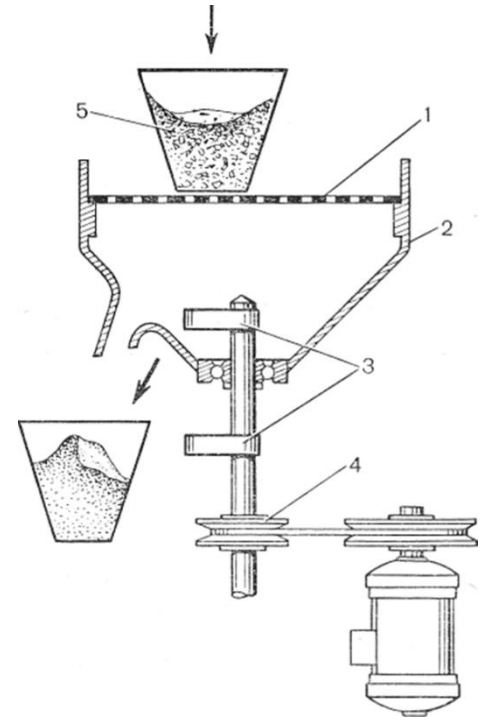
11 – шкив



Машины с плоскими ситами: вибрационные (электромагнитные, гирационные, вибрационные)

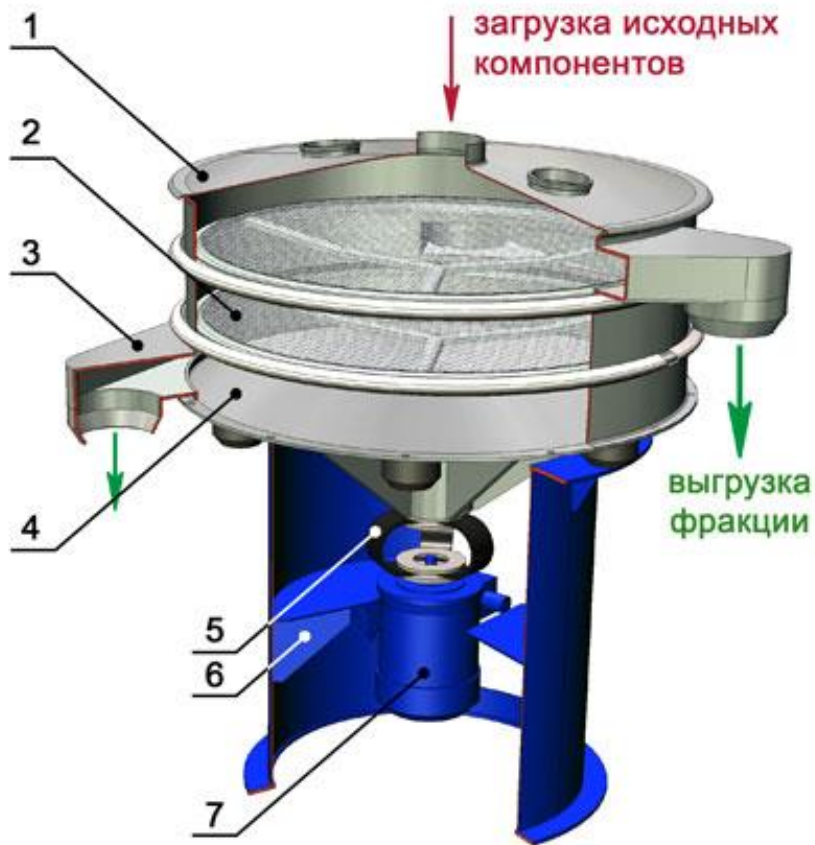


- **Вибрационное (электромагнитное) многоярусное сито:**
- 1 – корпус
- 2 – бункер
- 3 – сита (3 шт.)
- 4 – генератор электромагнитных колебаний
- 5,6,7 – фракции



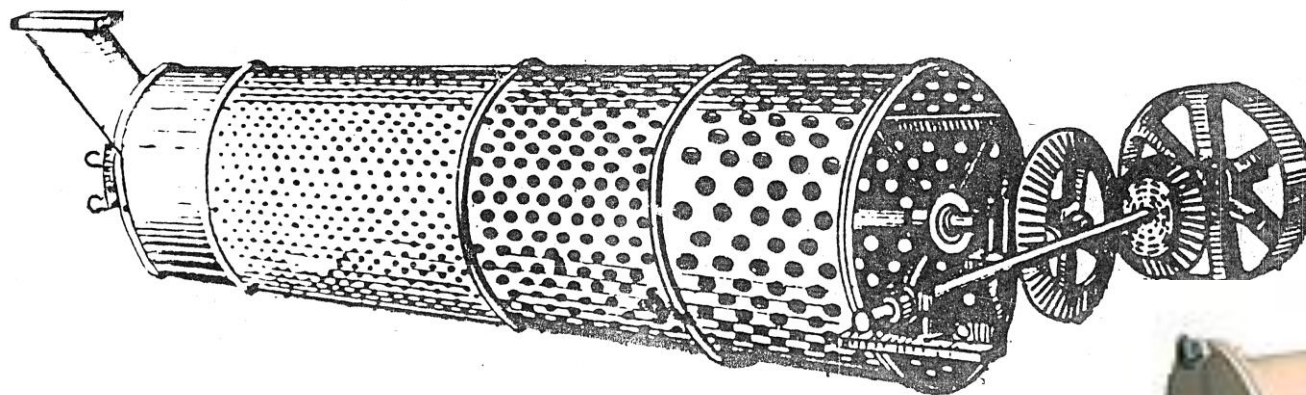
- **Вращательно-вибрационное сито (ВС):**
- 1 – сито
- 2 – конус приемника
- 3 – грузы вибратора
- 4 – привод
- 5 – загрузочный бункер

Машины с плоскими ситами: вибрационные (электромагнитные, гирационные, вибрационные)



- **Вибросито:**
- 1- крышка
- 2 - сетка на каркасе
- 3- патрубков разгрузки,
- 4 -корпус,
- 5 –вибровозбудитель (пространственная трехкомпонентная вибрация)
- 6 -рама
- 7 -электродвигатель

Барabanная просеивающая машина



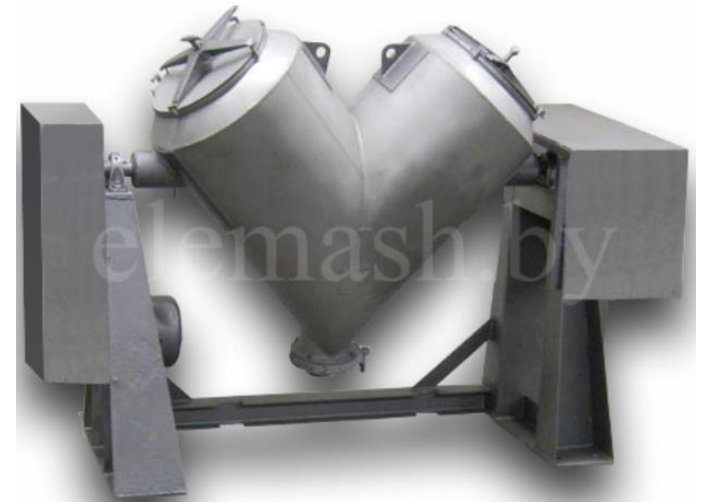
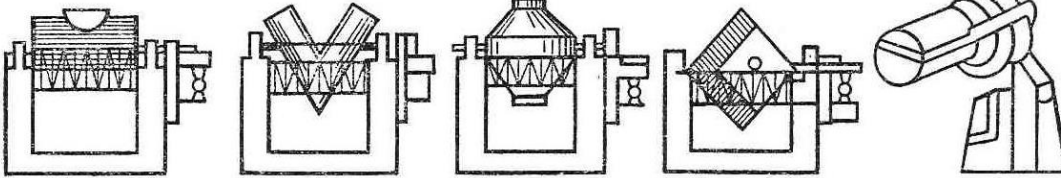
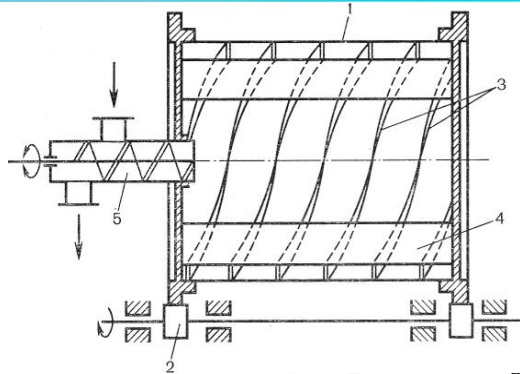
Цель смешивания: получения однородной смеси веществ

Основные правила:

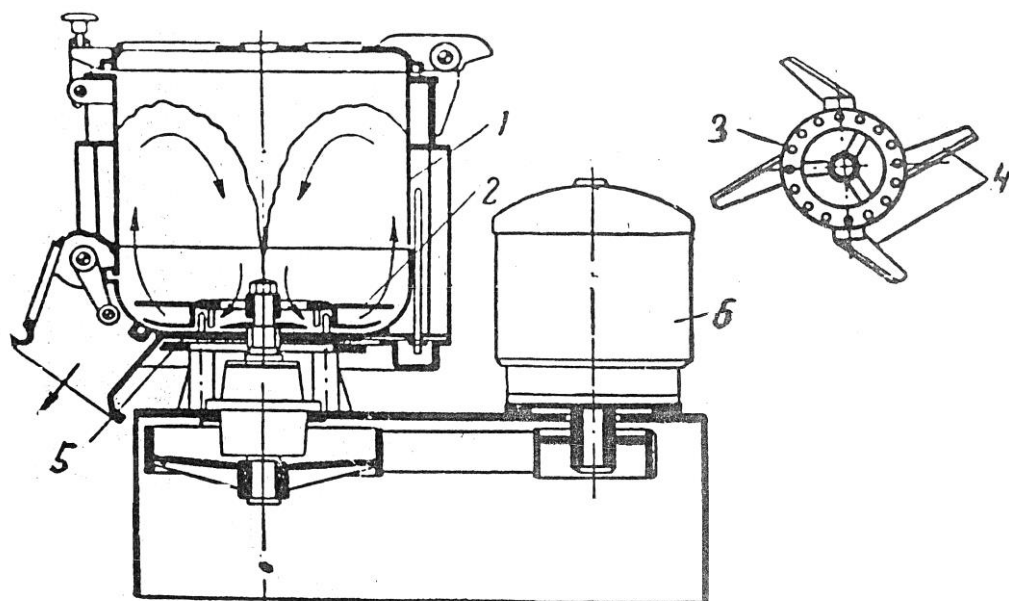
- Измельчение и смешивание начинается с крупнокристаллического вещества.
- Легко распыляющиеся вещества добавляют в последнюю очередь.
- Гидрофобные вещества (например, тальк) распыляются легче, чем гидрофильные.
- Чем меньше концентрация компонента в смеси, тем мельче должны быть частицы этого ингредиента.
- При значительной разнице в размерах частиц отдельных компонентов целесообразно уменьшить крупные частицы до размеров наименьших с целью получения более равномерной смеси.
- При добавлении к большому количеству веществ незначительного количества ядовитого или сильнодействующего ингредиента, необходимо последнее смешать с одним из ингредиентов или индифферентным порошкообразным веществом. Эфирные масла в небольших количествах добавляют аналогично сильнодействующим веществам.
- В некоторых случаях вещества, входящие в состав смеси в небольших количествах лучше растворить и полученный раствор смешать с остальным материалом.

Виды смесителей: с вращающимся корпусом, червячно-лопастные, с псевдооживлением сыпучего материала, центробежного действия с вращающимся конусом

Барабанные смесители

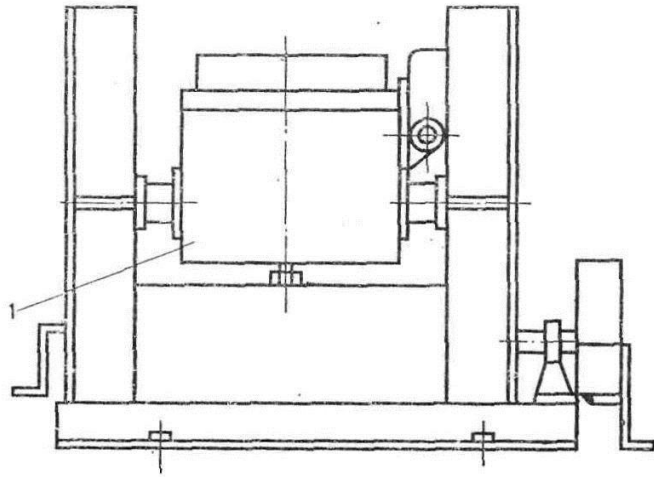


Аппараты с псевдооживлением сыпучего материала

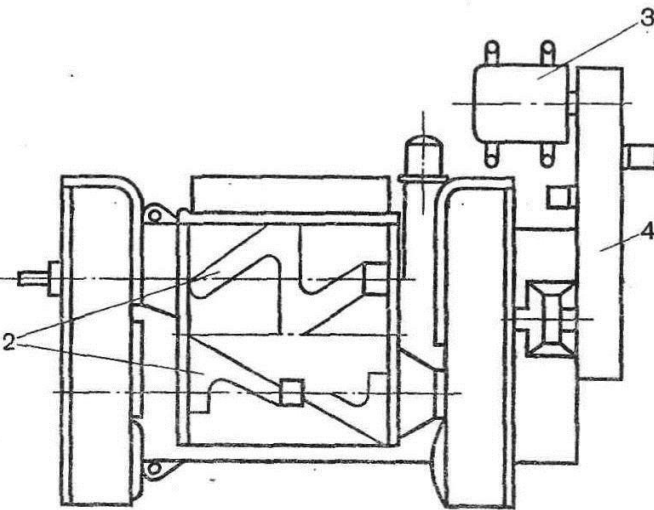


- Циркуляционный смеситель:
- 1 – корпус
- 2 – «звездочка»
- 3 – диск
- 4 – лопасти
- 5 – нижний люк
- 6 – электродвигатель

Червячно-лопастной смеситель



- 1 – корытообразный корпус
- 2 – Z-образные лопасти
- 3 – электродвигатель
- 4 – редуктор



В качестве опции доступен контейнер с нагреваемым корпусом.

Вакуумный гомогенизатор

Вакуумный гомогенизатор может быть укомплектован и выполнять сразу несколько технологических процессов: вакуумирование, перемешивание, гомогенизацию, нагрев и охлаждение.

Благодаря вышеперечисленным свойствам гомогенизатор PGZRH возможно использовать для производства широкой гаммы жидких, вязких и пастообразных продуктов:

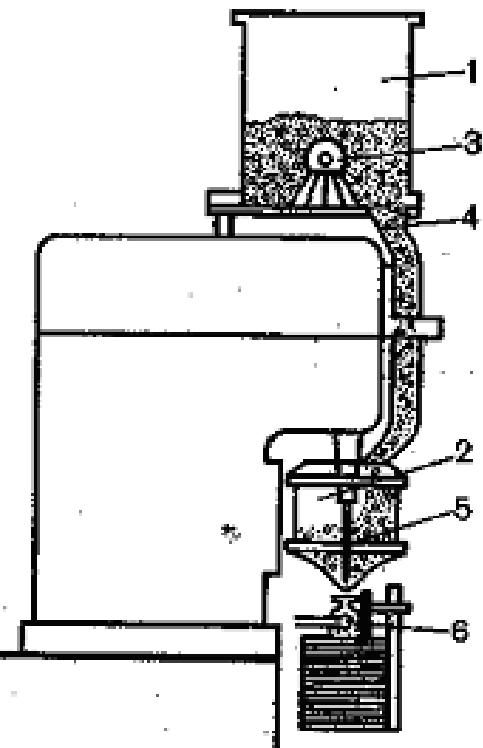
- в фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности для производства косметических, туалетных средств, средств для макияжа, средств для ухода за кожей, средств гигиены полости рта и зубов, средств для бритья, пищевых добавок, различных суспензий и эмульсий

Рабочий объём, в пределах: 1000 литров

Минимальный рабочий объём, в пределах: 400 литров

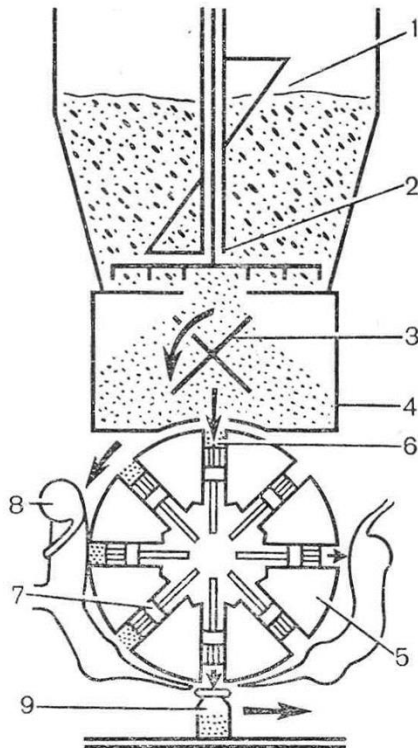


Способы дозирования: по массе и по объему



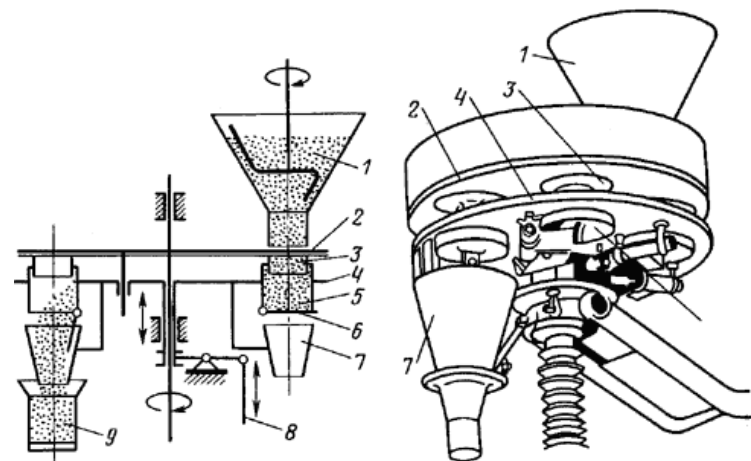
Шнековый дозатор (по объему):

- 1-бункер
- 2-загрузочная воронка
- 3-направляющая мешалка
- 4-дрессельный клапан
- 5-дозирующий шнек
- 6-флакон



Камерный вакуумный дозатор (по объему):

- 1 - загрузочная воронка
- 2,3 – мешалки
- 4 – наполнительная камера
- 5 - ротор
- 6 – дозирующие отверстия
- 7 – дозирующие поршни
- 8 – ракель
- 9 - флакон



Стаканчиковый дозатор:

- 1. подготовительный бункер;
- 2. верхний лист;
- 3. верхний стаканчик;
- 4. нижний лист;
- 5. нижний стаканчик;
- 6. запорная заслонка;
- 7. воронка;
- 8. регулирование дозы;
- 9. упаковка.

Упаковка осуществляется в:

- **флаконы с притертыми пробками** – для порошков с летучими веществами;
- **пакеты из полиэтиленовой пленки**. После заполнения пакеты запаивают. Однако полиэтилен пропускает йод, камфару и др. летучие вещества;
- **капсулы желатиновые** – для защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта, для прохождения лекарственного вещества в неизменном виде через желудок (панкреатин), для маскировки неприятного запаха или вкуса (хинин, экстракт папоротника мужского и др.).

Стандартизация порошков (ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (Москва, 2000г.)

- описание (цвет, вкус, запах);
- подлинность;
- количественное содержание ингредиентов;
- однородность порошка и степень дисперсности готового продукта;
- средняя масса и отклонение в массе отдельных порошков;
- сыпучесть;
- посторонние примеси;
- микробиологическая чистота;
- соответствие упаковки и оформления входящим в состав ингредиентам.

ФСП «Порошок»

1. Название препарата на русском языке МНН на русском языке
2. Состав
3. Описание внешнего вида
4. Однородность дозирования (для дозированных)
5. Размер частиц
6. Растворимость
7. Средняя масса, отклонение в массе
8. Подлинность
9. Количественное определение
10. Микробиологическая чистота

В нестерильных препаратах (порошки для внутреннего применения) не допускается присутствие бактерий сем. Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*; в 1,0 г. порошка для внутреннего применения не должно **быть более 1000 бактерий и 100 плесневых или дрожжевых грибов.**

В 1,0 г порошка для наружного применения (присыпки) может быть **не более 100 (суммарно) жизнеспособных бактерий и грибов** при отсутствии патогенных микроорганизмов.

В порошках для детей от 1 года не должно быть более **500 бактерий и 50 плесневых или дрожжевых грибов.**

В порошках для детей от 1 мес. до 1 года **не должно быть суммарно более 50 жизнеспособных бактерий и грибов** при отсутствии патогенных микроорганизмов.

Для новорожденных детей порошки должны быть стерильными.

11. Упаковка
12. Маркировка
13. Транспортирование
14. Хранение
15. Срок годности
16. Фармакологическая группа

Номенклатура порошков заводского изготовления

- **Соль карловарская искусственная** (Sal carolinum factitium) – слабительное и желчегонное средство
- Состав:
- натрия сульфата высушенного – 44 части,
- натрия гидрокарбоната – 36 частей,
- натрия хлорида – 18 частей,
- калия сульфата – 2 части.
- **Порошок корня солодкового сложный** (Pulvis Glycyrrhizae compositus) – легкое слабительное
- Состав:
- корня солодкового и листьев сены – по 20 частей,
- плодов фенхеля и серы очищенной – по 10 частей,
- сахара – 40 частей.
- **Гальманин** (Galmaninum) - антисептическое и подсушивающее средство при потливости ног
- Состав: кислоты салициловой – 2 части,
- цинка оксида – 10 частей,
- талька и крахмала – по 44 части.

Номенклатура порошков заводского изготовления

- **Детская присыпка** (*Aspersio puerilis*) – наружно при заболеваниях кожи
- Состав:
- крахмала и цинка оксида – по 10 частей,
- талька – 80 частей.
- **Присыпка амиказола** (*Aspersio Amycasoli*) – наружно как противогрибковое средство
- Состав:
- амиказола – 2 или 5 частей,
- талька – 98 или 95 частей.