

Лекция 4 Твердые лекарственные формы

Таблетки

1844 г. – в Англии заявлен патент на получение таблеток калия гидрокарбоната методом прессования.

1846 г. – налажено производство таблеток в США, Франции, Швейцарии, Германии.

1895г . – таблеточное производство в России на заводе военно-врачебных заготовлений в Петербурге (ныне НПО «Прогресс»).

1900 г. – первое научное исследование, посвященное таблеткам – диссертация профессора Л.Ф.Ильина.

1901 г. – таблетка как дозированная ЛФ включена в Шведскую фармакопею.

ЛФ «Таблетки» признана во всех странах мира.

Таблетки составляют **около 80%** общего объема ЛФ.

Таблетки – твердая дозированная ЛФ, получаемая прессованием ЛВ, смеси ЛВ и ВВ или формованием специальных масс и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения.

- **Форма:**

- плоскоцилиндрическая с фаской,



- двояковыпуклая, другие.



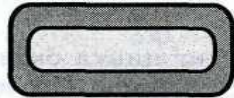
- **Масса:** 0,05÷0,6 г определяется дозировкой ЛВ.

- **Диаметр:** 3÷25 мм (чаще 7÷14 мм)

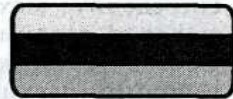
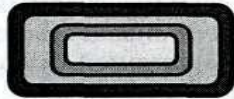
- более 25 мм – брикеты

- более 9 мм имеют одну или 2 риски для деления на 2 или 4 части, чтобы варьировать дозировку ЛВ.

Классификация таблеток



непокрытые покрытые тритурационные



каркасные таблетка многослойные

в таблетке

По способу
получения

Прессованные
(98%)

Формованные или
тритурационные
(2%)

По конструкции

Состав:
простые,
сложные

Строение:
каркасные,
однослойные,
многослойные,
покрытые,
непокрытые

По применению

Перорально

Сублингвально

Для имплантации

Для получения
инъекционных растворов

Для приготовления
растворов

Прессованные
уретральные,
вагинальные и
ректальные

Характеристика ЛФ «Таблетки»



Требования к ЛФ

- Точность дозирования
- Механическая прочность
- Распадаемость в жидкой среде
- Удовлетворительные органолептические свойства
- Стабильность при хранении
- Биологическая безопасность



Преимущества таблеток

- Полная механизация производства
- Точность дозирования
- Удобство отпуска, хранения, транспортировки, приема
- Стабильность, возможность ее повышения
- Возможность маскировки неприятных органолептических свойств
- Возможность модификации высвобождения лекарственного вещества
- Возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в других ЛФ



Недостаток таблеток

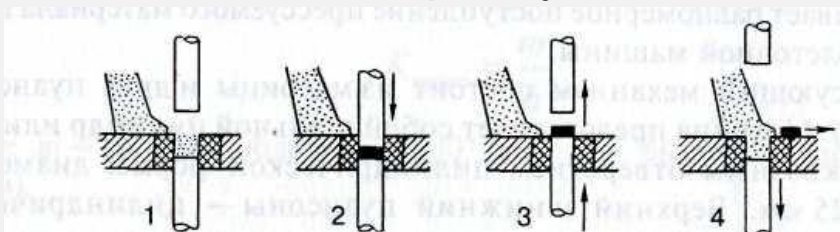
- Относительно медленное развитие действия
- Трудность проглатывания
- Проявление побочного действия лекарственного вещества в зоне растворения
- Изменение свойств при хранении (цементация, рассыпание)
- Сложность технологии
- Присутствие ВВ, не имеющих терапевтической ценности и способные оказывать побочное действие

Основные технические требования

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

Факторы влияющие на точность дозирования

- однородность таблетированной массы (обеспечивается тщательным перемешиванием ЛВ и ВВ для равномерного распределения их в общей массе)
 - форма частиц - влияет на компактность размещения в матрице
 - размер частиц (дисперсность) – влияет на расслаивание
- Скорость и точность заполнения матрицы (необходимо сочетание определенных свойств прессуемого материала)



- **Гранулирование** – процесс превращения порошкообразного материала в частицы (зерна) определенной величины. Гранулирование улучшает сыпучесть, обеспечивает равномерную скорость поступления в матричное гнездо строго определенного количества таблетированной массы.

Основные технические требования

- **механическая прочность** (твердость, ломкость, хрупкость). Таблетки должны обладать достаточной прочностью, чтобы оставаться неповрежденными при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения.

Факторы влияющие на механическую прочность

- взаимосцепляемость частиц
- механизм превращения сыпучего материала, в твердое тело – таблетку
 - уплотнение таблетлируемой массы за счет смещения частиц друг относительно друга и заполнения пустот для проявления сил межмолекулярного и электростатического взаимодействия (расстояние 10^{-6} - 10^{-7} см).
 - интенсивное уплотнение материала за счет пластичности материала и различных видов деформаций – образование компактного пористого тела с достаточной механической прочностью.
 - объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

Факторы влияющие на механическую прочность

- Давление прессования
 - Жесткое – в ударных таблеточных машинах (сильный разогрев таблетки за счет перехода механической энергии в тепловую – возможно сплавление веществ и цементация).
 - Прогрессивное (нарастает постепенно) – в ротационных таблеточных машинах, обеспечивает более длительное воздействие давления на таблетлируемую массу. Чем дольше, тем полнее удаляется воздух, который после снятия давления, расширяясь, не сможет оказать разрушающее влияние на таблетки. Так же ослабляется разогревание таблетки у поверхности.
- Высокое давление плохо влияет на качество таблеток и способствует износу таблеточных машин.
- Для снижения давления прессования при гранулировании вводят ВВ обладающие большим дипольным моментом и обеспечивающие сцепляемость частиц при сравнительно небольших давлениях.
 - вода, обладая достаточным дипольным моментом, являясь «мостиком» между ними.
 - растворы крахмала, желатина и др (для трудно растворимых и нерастворимых ЛВ)

Основные технические требования

- **распадаемость (растворение)** – способность распадаться или растворяться в сроки, регламентируемые НД

Факторы влияющие на распадаемость

- степень прочности (при достаточной механической прочности необходимо обеспечить хорошую распадаемость таблетки).
- количество и характеристики связывающих веществ. Таблетки должны содержать их столько, сколько необходимо для достижения требуемой прочности;
- давление прессования: чрезмерное давление ухудшает распадаемость таблетки;
- количество разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток:
 - 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 ее. (сухой крахмал, МЦ)

Условия изготовления точно дозированных, легко распадающихся и растворяющихся, а также достаточно прочных таблеток:

- таблетлируемая масса наряду с основными веществами должна содержать вспомогательные (связывающие, скользящие, разрыхляющие) в оптимальных количествах;
- гранулят по способности скольжения, равномерности и абсолютной величине зерен должен обеспечивать максимальную точность дозирования;
- давление прессования должно быть подобрано так, чтобы скорость распада таблеток оставалась нормальной при достаточной прочности таблеток.

Общие требования к вспомогательным веществам

- химическая совместимость с лекарственными веществами;
- индифферентность по отношению к макроорганизму;
- отсутствие влияния на количественное определение лекарственных веществ;
- не должны быть дорогостоящими и сложными в получении;
- обеспечение необходимой скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ.

Основные группы ВВ для таблетирования

Группа	Назначение	Вещества	Количество (от общей массы ЛФ), %
Наполнители (разбавители)	Получение определенной массы таблетки при небольшой дозе лекарственного вещества	Глюкоза, лактоза, сахароза, крахмал, декстрин, натрия хлорид, кальция фосфат двузамещенный и др.	Не нормируется
Разрыхляющие	Механическое разрушение таблетки в жидкой среде		5-10, твин-80 не более 1
набухающие		Амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, кислота альгиновая и ее соли, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, желатин, поливинилпирролидон, трагакант	
газообразующие		Смесь натрия гидрокарбоната с лимонной кислотой или винной	
Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость		Крахмал, твин-80	01.05.10

Основные группы ВВ для таблетирования

Группа	Назначение	Вещества	Количество (от общей массы ЛФ), %
Склеивающие (связывающие, гранулирующие)	Улучшение прессуемости таблетлируемых масс, увеличение прочности гранул и таблеток	Вода, этанол, крахмальный клейстер, сироп сахарный, водные растворы желатина, мелил-, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, кислоты альгиновой и натрия альгината, спиртовые растворы этилцеллюлозы, спиртовые и водные растворы оксипропилметилцеллюлозы и поливинилпирролидона и др.	
Скользкие (антифрикционные)			
Собственно скользкие	Улучшение текучести гранулята	Крахмал, тальк, полиэтиленоксид, аэросил	Тальк не более 3
смазывающие	Облегчение выталкивания таблетки из матрицы	Кислота стеариновая, кальция и магния стеараты	Не более 1
противосклеивающие	Предотвращение налипания масс на пуансоны и стенки матрицы	Тальк, крахмал, кальция и магния стеараты, кислота стеариновая, полиэтиленоксид	

Основные группы ВВ для таблетирования

Группа	Назначение	Вещества	Количество (от общей массы ЛФ), %
Красители	Обозначение терапевтической группы лекарств или выделение препарата, содержащего ядовитые вещества	Индиго, эозин, окрашенные сахара, хлорофилл, каротиноиды	
Пролонгаторы	Удлинение периода действия лекарственного вещества	Этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, производные акриловой кислоты, поливинилацетат, поливинилпирролидон	