Содержание

Введение

1. Таблетки, их характеристика и классификация

2. Положительные и отрицательные стороны таблеток. Требования к изготовлению таблеток

2.1 Положительные и отрицательные стороны таблеток

2.2 Требования, предъявляемые к изготовлению таблеток

3. Таблетки пролонгированного действия

4. Технология изготовления таблеток пролонгированного действия

4.1 Основная схема изготовления таблеток

4.2 Особенности технологии изготовления таблеток пролонгированного действия

Заключение

Список литературы

## Введение

Технология лекарственных форм - наука о естественнонаучных и технических закономерностях производственного процесса. Технология обеспечивает внедрение новейшей и современных достижений науки.

Лекарства создаются из одного или нескольких исходных лекарственных средств. Арсенал лекарственных препаратов, которым располагает современная фармация, весьма значителен и разнообразен. Все они по своей природе являются или индивидуальными химическими веществами или препаратами, состоящими из нескольких или многих веществ.

Лекарственные средства или их сочетания можно рассматривать как лекарства лишь после того, как им будет придано определенное состояние в соответствии с их назначением, путями введения в организм, дозами и с полным учетом их физических, химических и фармакологических свойств. Такое рациональное состояние, в котором лекарственные препараты проявляют необходимое лечебное или профилактическое действие и становятся удобными для применения и хранения, называют лекарственной формой. [3]

Придаваемая препаратам лекарственная форма существенным образом отражается на их лечебном эффекте, влияет и на быстроту проявления действия лекарственного вещества, и в равной степени на скорость выведения его из организма. Применяя ту или иную лекарственную форму, можно регулировать эти стороны проявления лекарств, добиваясь в одних случаях быстрого терапевтического эффекта, а в других, наоборот, более медленного и длительного - пролонгированного действия.

Ввиду того что лекарственная форма является важным фактором в применении лекарственных препаратов, при изыскании их разработка рациональной лекарственной формы является неотъемлемым и завершающим этапом внедрения каждого нового препарата в медицинскую практику.

Технология лекарственных форм широко использует данные химии, физики, математики и медико-биологических дисциплин (физиология, биохимия и др.). Наиболее тесно технология лекарств связана с дисциплинами фармацевтического профиля: фармакогнозией, фармацевтической химией, а также организацией и экономикой фармации.

Из медико-биологических дисциплин технология лекарств наиболее связана с фармакологией, предметом которой является изучение действия лекарственных средств на человеческий организм.

Источником большинства лекарственных препаратов, поступающих в аптеку, является медицинская промышленность Первоочередной задачей медицинской промышленности является создание и производство новых антибиотиков, особое внимание уделяется увеличению выпуска эффективных средств профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Расширяется производство и ассортимент лекарственных препаратов в новых лекарственных формах (слойные таблетки и драже, разные капсулы, специальные формы для детей) и упаковках (мази в тубах, аэрозоли в баллонах, упаковки из полимерных и др. материалов и т.д.).

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.

## 1. 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 25мм. Таблетки с большим поперечником считаются брикетами. Высота таблеток должна быть в пределах 30-40% их диаметра.

Иногда таблетки могут иметь цилиндрическую форму. Таблетки диаметром (длиной) более 9мм 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.

По способу получения:

прессованные (собственно таблетки);

тритурационные.

По пути введения:

пероральные;

оральные;

вагинальные;

ректальные.

По наличию оболочки:

покрытые оболочкой;

непокрытые оболочкой.

В зависимости от биофармацевтических и фармакокинетических свойств:

обычные;

с модифицированным высвобождением.

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 мегиленового синего, а содержащие ртути дихлорид - раствором эозина.

## 2. Положительные и отрицательные стороны таблеток. Требования к изготовлению таблеток

## 2.1 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. [11]

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.

## 2.2 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 - таблетки не должны крошиться и должны обладать достаточной прочностью;

3) распадаемость - способность распадаться или растворяться в сроки, установленные для определенных типов таблеток.



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).

**Точность дозирования** зависит от многих условий, которые должны обеспечить безотказное истечение сыпучего материала и заполнения им матричного гнезда. [4]

1. Дозирование будет точным, если в матричное гнездо в течение всего процесса таблетирования будет поступать всегда строго определенное количество таблетируемой массы. Это зависит от постоянства объема матричного гнезда, от положения нижнего пуансона.

2. Точность дозирования зависит от быстроты и безотказности заполнение 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 таблетируемой массы. Этого можно добиться добавления к материалу фракционных веществ или гранулированием.

3. Точность дозирования обусловлена также однородностью таблетируемой 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 гранулированим.

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

Для образования таблеток необходимым условием является взаимосцепляемость частиц. В начале процесса прессование таблетируемая 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. [16]

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 природный свойства лекарственного вещества не могут обеспечить необходимой прочности таблеток при непосредственном таблетировании, прочность достигается гранулированием. При гранулировании в таблетируемую 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 ее.

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 распадения оставалась нормальной при достаточной прочности таблеток.

## 3. Таблетки пролонгированного действия

Особый интерес среди пролонгированных лекарственных форм представляют таблетки.

Таблетки пролонгированные (синонимы - таблетки с пролонгированным действием, таблетки с пролонгированным высвобождением) - это таблетки, лекарственное вещество из которых высвобождается медленно и равномерно или несколькими порциями. Данные таблетки позволяют обеспечивать терапевтически действующую концентрацию лекарственных веществ в организме в течение длительного периода времени. [19]

Основными достоинствами данных лекарственных форм являются:

возможность уменьшения частоты приёма;

возможность уменьшения курсовой дозы;

возможность устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт;

возможность уменьшить проявления основных побочных эффектов.

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются следующие требования:

концентрация лекарственных веществ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определённого периода времени;

вспомогательные вещества, введённые в лекарственную форму, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;

способы пролонгирования должны быть простыми и доступными в исполнении и не должны оказывать отрицательного воздействия на организм.

Наиболее индифферентным в физиологическом отношении является метод пролонгирования посредством замедления всасывания лекарственных веществ. В зависимости от пути введения пролонгированные формы подразделяются на лекарственные формы ретард и лекарственные формы депо. С учётом кинетики процесса различают лекарственные формы с периодическим высвобождением, непрерывным и отсроченным высвобождением. Лекарственные формы депо (от франц. depot - склад, откладывать. Синонимы - лекарственные формы депонируемые) - это пролонгированные лекарственные формы для инъекций и имплантаций, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение.

Лекарственные формы **депо** всегда попадают в одинаковую окружающую среду, в которой они накапливаются, в отличие от изменяющейся среды желудочно-кишечного тракта. Преимуществом является то, что их можно вводить с более продолжительными интервалам (иногда до недели).

В данных лекарственных формах замедление всасывания, как правило, достигается применением трудно растворимых соединений лекарственных веществ (соли, эфиры, комплексные соединения), химической модификацией - например, микрокристаллизация, помещением лекарственных веществ в вязкую среду (масло, воск, желатин или синтетическая среда), использованием систем доставки - микросферы, микрокапсулы, липосомы.

Современная номенклатура лекарственных форм депо включает:

***Инъекционные формы*** - раствор масляный, суспензию депо, суспензию масляную, суспензию микрокристаллическую, суспензию микронизированную масляную, суспензии инсулинов, микрокапсулы для инъекций.

***Имплантационные формы*** - таблетки депо, таблетки подкожные, капсулы подкожные (капсулы депо), плёнки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные. Для обозначения парентеральных аппликационных и ингаляционных лекарственных форм используется термин "пролонгированный" или более общий - "с модифицированным высвобождением". [8]

Лекарственные формы **ретард** (от лат. retardo - замедлять, tardus - тихий, медленный; синонимы - ретардеты, лекарственные формы ретардированные) - это пролонгированные лекарственные формы, обеспечивающие в организме запас лекарственного вещества и его последующее медленное высвобождение. Данные лекарственные формы применяются преимущественно перорально, однако иногда используются и для ректального введения.

Для получения лекарственных форм ретард используют физические и химические методы.

К физическим относят методы покрытия оболочкой кристаллических частиц, гранул, таблеток, капсул; смешивание лекарственных веществ с веществами, замедляющими всасывание, биотрансформацию и выделение; использование нерастворимых основ (матриц) и др.

Основными химическими методами являются адсорбция на ионитах и образование комплексов. Вещества, связанные с ионнообменной смолой, становятся нерастворимыми и их высвобождение из лекарственных форм в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита и от количества его разветвлённых цепей.

В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов - резервуарного и матричного.

***Формы резервуарного типа*** представляют собой ядро, содержащее лекарственное вещество и полимерную (мембранную) оболочку, которая определяет скорость высвобождения. Резервуаром может быть единичная лекарственная форма (таблетка, капсула) или лекарственная микроформа, множество которых образуют конечную форму (пеллеты, микрокапсулы).

***Формы ретард матричного типа*** содержат полимерную матрицу, в которой распределено лекарственное вещество и очень часто имеет вид простой таблетки. К лекарственным формам ретард относятся гранулы кишечнорастворимые, драже ретард, драже с покрытием кишечнорастворимым, капсулы ретард и ретард форте, капсулы с покрытием кишечнорастворимым, раствор ретард, раствор рапид ретард, суспензия ретард, таблетки двухслойные, таблетки кишечнорастворимые, таблетки каркасные, таблетки многослойные, таблетки ретард, рапид ретард, ретард форте, ретард мите и ультраретард, таблетки с покрытием многофазным, таблетки с покрытием плёночным и т.д.

С учётом кинетики процесса различают лекарственные формы с периодическим высвобождением, с непрерывным высвобождением и отсроченным высвобождением.

***Лекарственные формы с периодическим высвобождением*** (синоним - лекарственные формы с прерывистым высвобождением) - это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм лекарственное вещество высвобождается порциями, что по - существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приёмом в течение каждых четырёх часов. Они обеспечивают повторное действие лекарственного средства. [2]

В этих лекарственных формах одна доза отделяется от другой барьерным слоем, который может быть плёночным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может высвобождаться либо через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте, либо в определённое время в необходимом отделе пищеварительного тракта.

Так при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть лекарственного вещества может высвобождаться в желудке, а другая в кишечнике. При этом период общего действия препарата может продлеваться в зависимости от числа доз лекарственного вещества, находящегося в нём, то есть от числа слоёв таблетки. К лекарственным формам с периодическим высвобождением относятся таблетки двуслойные и таблетки многослойные.

***Лекарственные формы с непрерывным высвобождением*** - это пролонгированные лекарственные формы, при введении в организм которых высвобождается начальная доза лекарственного вещества, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Лекарственные формы с непрерывным, равномерно продлённым высвобождением обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства. Они являются более эффективными по сравнению с формами с периодическим высвобождением, так как обеспечивают постоянную концентрацию лекарственного вещества в организме на терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями.

К лекарственным формам с непрерывным высвобождением относятся таблетки каркасные, таблетки и капсулы с микроформами и другие.

***Лекарственные формы с отсроченным высвобождением*** - это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы. Они обеспечивают замедленное начало действия лекарственного вещества. Примером данных форм могут служить суспензии ультралонг, ультраленте с инсулином.

**Номенклатура таблеток** пролонгированных включает следующие таблетки:

имплантируемые или депо;

таблетки ретард;

каркасные;

многослойные (репетабс);

многофазные;

таблетки с ионитами;

"просверленные" таблетки;

таблетки, построенные на принципе гидродинамического баланса,

таблетки пролонгированного действия с покрытием;

таблетки, гранулы и драже, действие которых обусловливается матрицей или наполнителем; имплантируемые таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и др.

***Таблетки имплантируемые*** (син. - имплантаблеты, таблетки депо, таблетки для имплантации) - это стерильные тритурационные таблетки с пролонгированным высвобождением высокоочищенных лекарственных веществ для введения под кожу. Имеет форму очень маленького диска или цилиндра. Данные таблетки изготавливаются без наполнителей. Данная лекарственная форма является очень распространённой для введения стероидных гормонов. В зарубежной литературе также используется термин "пеллеты". Примеры - Дисульфирам, Долтард, Эспераль. [15]

***Таблетки ретард*** - это пероральные таблетки с пролонгированным (в основном с периодическим) высвобождением лекарственных веществ. Обычно представляют собой микрогранулы лекарственного вещества, окружённые биополимерной матрицей (основой). Они послойно растворяются, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества Их получают прессованием микрокапсул с твёрдым ядром на таблеточных машинах. В качестве вспомогательных веществ применяют мягкие жиры, которые способны предотвратить разрушение оболочки микрокапсулы в процессе прессования.

Существуют также таблетки ретард с другими механизмами высвобождения - отсроченным, непрерывным и равномерно продлённым высвобождением. Разновидностями таблеток ретард являются таблетки "дуплекс", таблетки структурные. К ним относят Калий-нормин, Кетонал, Кордафлекс, Трамал Претард.

***Репетабс*** - это таблетки с ***многослойным покрытием***, обеспечивающие повторное действие лекарственного вещества. Они состоят из наружного слоя с лекарственным веществом, который предназначен для быстрого высвобождения, внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью и ядра, которое содержит ещё одну дозу лекарственного вещества.

Многослойные (слоистые) таблетки дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени. Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их приготовлении и применении.

***Таблетки каркасные*** (син. Дурулы, таблетки дурулес, таблетки матричные, таблетки пористые, таблетки скелетные, таблетки с нерастворимым каркасом) - это таблетки с непрерывным, равномерно продлённым высвобождением и поддерживающим действием лекарственных веществ. [2]

Для их получения используют вспомогательные вещества, образующие сетчатую структуру (матрицу), в которую включено лекарственное вещество. Такая таблетка напоминает губку, поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного вещества с растворимым наполнителем - сахаром, лактозой, полиэтиленоксидом и т.д.).

Эти таблетки не распадаются в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от природы матрицы могут набухать и медленно растворяться или сохранять свою геометрическую форму в течение всего периода пребывания в организме и выводиться в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. Таким образом лекарственное вещество высвобождается путём вымывания.

Лекарственные формы могут быть многослойными. Важно, что лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время как с верхней и нижней поверхностей вначале диффундируют только вспомогательные вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях. Перспективной в настоящее время является технология получения каркасных таблеток с использованием твёрдых дисперсных систем (Кинидин дурулес).

Скорость высвобождения лекарственного вещества, определяют такие факторы, как природа вспомогательных и растворимость лекарственных веществ, соотношение лекарств и образующего матрицу веществ, пористость таблетки и способ ее получения. Вспомогательные вещества для образования матриц подразделяют на гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические.

Гидрофильные матрицы - из набухающих полимеров (гидроколлоидов): гидроксипропилЦ, гидроксипропилметилЦ, гидроксиэтилметилЦ, метилметакрилата и др.

Гидрофобные матрицы - (липидные) - из натуральных восков или из синтетических моно, ди - и триглицеридов, гидрированных растительных масел, жирных высших спиртов и др.

Инертные матрицы - из нерастворимых полимеров: этилЦ, полиэтилен, полиметилметакрилат и др. Для создания каналов в слое полимера, нерастворимого в воде, добавляют водорастворимые вещества (ПЭГ, ПВП, лактоза, пектин и др.). Вымываясь из каркаса таблетки, они создают условия для постепенного выделения молекул лекарственного вещества.

Для получения неорганических матриц используют нетоксичные нерастворимые вещества: Са2НРО4, СаSO4, BaSO4, аэросил и др.

**Спейстабс** - это таблетки с лекарственным веществом, включённым в твёрдую жировую матрицу, которая не распадается, а медленно диспергируется с поверхности.

**Лонтабс** - это таблетки с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ. Ядро этих таблеток представляет собой смесь лекарственного вещества с высокомолекулярными восками. В желудочно-кишечном тракте не распадаются, а медленно растворяются с поверхности.

Одним из современных методов пролонгирования действия таблеток является **покрытие их оболочками**, в частности покрытиями Aqua Polish. Эти покрытия обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции. Они обладают алкалифильными свойствами, благодаря которым таблетка способна проходить через кислую среду желудка в неизменном состоянии. Солюбилизация покрытия и высвобождение активных субстанций происходит в кишечнике. Время высвобождения субстанции можно контролировать путём подбора вязкости покрытия. Также возможно задать время высвобождения различных субстанций в комбинированных препаратах. [18]

Примеры составов данных покрытий:

Aqua Polish,

Метакриловая кислота/ Этилацетат

Карбоксиметилцеллюлоза натрия

Тальк

Диоксид титана.

В другом варианте покрытия карбоксиметилцеллюлоза натрия заменяется на полиэтиленгликоль.

Большой интерес представляют **таблетки, пролонгированное действие которых обусловливается матрицей или наполнителем**. Пролонгированное высвобождение лекарственного вещества из таких таблеток достигается путем использования техники литья под давлением, при которой лекарственное вещество заключается в матрицу, например, при использовании в качестве матрицы катионо- или анионозависимых пластмасс.

Начальная доза заключается в растворимый в желудочном соке термопласт из эпоксидной смолы, а запаздывающая доза - в нерастворимый в желудочном соке сополимер. В случае же использования инертной, нерастворимой матрицы (например, полиэтиленовой) высвобождение лекарства из нее происходит путем диффузии. Используются биодеградирующие сополимеры: воск, ионообменные смолы; оригинальным матричным препаратом является система, состоящая из компактного материала, не всасываемого организмом, в котором находятся полости, связанные с поверхностью каналами. Диаметр каналов, по крайней мере, в два раза меньше диаметра молекулы полимера, в котором расположено активное вещество.

**Таблетки с ионитами** - продление действия лекарственного вещества возможно путем увеличения молекулы его за счет осаждения, на ионообменной смоле. Вещества, связанные с ионообменной смолой, становятся нерастворимыми, и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано только на обмене ионов.

Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300-400 мкм), а также от количества его разветвленных цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например, производные барбитуратовой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина гидрохлорид, атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают уровень действия лекарственного вещества в течение 12 часов.

Некоторыми зарубежными фирмами в настоящее время разрабатываются так называемые "**просверленные" таблетки** пролонгированного действия. Такие таблетки формируются с одной или двумя плоскостями на ее поверхности и содержат растворимый в воде ингредиент. "Просверливание" плоскостей в таблетках создает дополнительную поверхность раздела между таблетками и средой. Это в свою очередь обусловливает постоянную скорость высвобождения лекарственного вещества, так как по мере растворения действующего вещества скорость высвобождения уменьшается пропорционально уменьшению площади поверхности таблетки. Создание таких отверстий и увеличение их по мере растворения таблетки компенсирует уменьшение площади таблетки по мере ее растворения и поддерживает скорость растворения постоянной. На такую таблетку наносится покрытие из вещества, которое не растворяется в воде, но пропускает ее.

По мере продвижения таблеток по ЖКТ всасываемость лекарственного вещества уменьшается, поэтому для достижения постоянной скорости поступления вещества в организм для препаратов, которые подвергаются резорбции на протяжении всего ЖКТ, скорость высвобождения лекарственного вещества необходимо сделать возрастающей. Этого можно достигнуть варьированием глубины и поперечника в "просверленных" таблетках, а также изменением их формы.

Созданы **таблетки** пролонгированного действия, основанного **на принципе гидродинамического баланса,** действие которых проявляется в желудке. Эти таблетки гидродинамически сбалансированы так, что они обладают плавучестью в желудочном соке и сохраняют это свойство вплоть до полного высвобождения из них лекарственного вещества. Например, за рубежом выпускают таблетки, понижающие кислотность желудочного сока. Данные таблетки двухслойные, причем гидродинамически сбалансированы таким образом, что при контакте с желудочным соком второй слой приобретает и сохраняет такую плотность, при которой он плавает в желудочном соке и сохраняется в нем до полного высвобождения из таблетки всех антикислотных соединений.

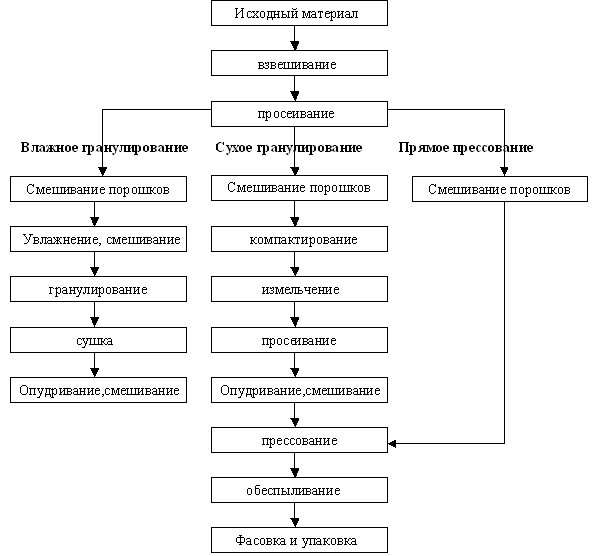
Одним из основных методов получения матричных носителей для таблеток является прессование. При этом в качестве материалов матриц используются самые различные полимерные материалы, со временем распадающиеся в организме на мономеры, то есть практически полностью разлагающиеся.

Таким образом, в настоящее время у нас в стране и за рубежом разрабатываются и выпускаются различные виды твердых лекарственных форм пролонгированного действия от более простых таблеток, гранул, драже, спансул до более сложных имплантируемых таблеток, таблеток системы "Oros", терапевтических систем с саморегуляцией. При этом необходимо отметить, что развитие лекарственных форм пролонгированного действия связано с широким использованием новых вспомогательных веществ, в том числе полимерных соединений. [7]

## 4. Технология изготовления таблеток пролонгированного действия

## 4.1 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.

упаковка.

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 таблетируемой 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;

овлажнение 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 - 5мин. Затем к предварительно смешиваемому порошку в смеситель подается гранулирующая жидкость, и смесь перемешивается еще 3 - 10мин. 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 таблетируемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5 - 1г) сжимают между большим и указательным пальцем: образовавшаяся "лепешка" не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 - 20см (недостаточное увлажнение). Овлажнение проводят в смесителе с S (сигма) - образными лопастями, которые вращаются с различной скоростью: передняя - со скоростью 17 - 24об/мин, а задняя - 8 - 11об/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 - 5мм (№ 20, 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканных 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 ранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре30 - 40? C в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2%. [9]

По сравнению с сушкой в сушильных шкафах, которые являются малопроизводительными и в которых длительность сушки достигает 20 - 24 часа, более перспективной считается сушка гранул в кипящем (псевдоожиженом) 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, разработанные Ленинградским НПО "Прогресс".

Если операции влажного гранулирования выполняются в раздельных аппаратах, то после сушки гранул следует операция сухого гранулирования. После высушивания гранулят не представляет собой равномерной массы и часто содержит комки из слипшихся гранул. Поэтому гранулят 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 прилипать 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 таблетируют. В настоящее время под сухим гранулированием понимают метод, при котором порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению (прессованию) и получают гранулят, который затем таблетируют - 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]

Это объясняется тем, что для производительной работы таблеточных машин прессуемый материал должен обладать оптимальными технологическими характеристиками (сыпучестью, прессуемостью, влажностью и др.) Такими характеристиками обладает лишь небольшое число не гранулированных порошков - натрия хлорид, калия йодид, натрия и аммония бромид, гексометилентетрамин, бромкамфара и др. вещества, имеющие изометрическую форм частиц приблизительно одинакового гранулометрического состава, не содержащих большого количества мелких фракций. Они хорошо прессуются.

Одним из методов подготовки лекарственных веществ к прямому прессованию является направленная кристаллизация - добиваются получения таблетируемого вещества в кристаллах заданной сыпучести, прессуемости и влажности путем особых условий кристаллизации. Этим методом получают ацетилсалициловую кислоту и аскорбиновую кислоту.

Широкое использование прямого прессования может быть обеспечено повышением сыпучести не гранулированных порошков, качественным смешиванием сухих лекарственных и вспомогательных веществ, уменьшением склонности веществ к расслоению.

***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.

## 4.2 Особенности технологии изготовления таблеток пролонгированного действия

С помощью многослойных таблеток можно добиться пролонгирования действия лекарственного вещества. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то их действие проявится дифференцированно, последовательно, в порядке растворения слоев. [20]

Для производства **многослойных таблеток** применяют циклические таблеточные машины с многократным насыпанием. В машинах можно проводить троекратное насыпание, выполняемое с различными гранулятами. Лекарственные вещества, предназначенные для различных слоев, подаются в питатель машины из отдельного бункера. В матрицу по очереди насыпается новое лекарственное вещество, и нижний пуансон опускается все ниже. Каждое лекарственное вещество имеет свою окраску, и их действие проявляется последовательно, в порядке растворения слоев. Для получения слоистых таблеток различные зарубежные фирмы выпускаю специальные модели РТМ, в частности фирма "В. Фетте" (ФРГ).

Сухое напрессование позволило также разделить несовместимые вещества, поместив одно лекарственное вещество в ядро, а другое в оболочку. Устойчивость к действию желудочного сока можно придать, добавляя к грануляту, образующему оболочку, 20% раствор ацетилфталлилцеллюлозы.

В этих таблетках слои лекарственного вещества чередуются со слоями вспомогательного вещества, которые препятствуют высвобождению действующего вещества до своего разрушения под действием различных факторов ЖКТ (рН, ферментов, температуры и др.).

Разновидностью многослойных таблеток пролонгированного действия являются таблетки, которые прессуют из гранул, имеющих покрытие различной толщины, что и обусловливает их пролонгирующий эффект. Такие таблетки могут прессоваться из частиц лекарственного вещества, покрытых оболочкой из полимерных материалов, или же из гранул, покрытие которых отличается не своей толщиной, а временем и степенью разрушения под влиянием различных факторов ЖКТ. В таких случаях используют покрытия из жирных кислот с различной температурой плавления.

Весьма оригинальными являются многослойные таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с лекарственным веществом, а во внешнем слое, защищающем микрокапсулы от повреждения при прессовании - альгинаты, метилкарбоксицеллюлозу, крахмал.

**Скелетные таблетки** могут быть получены путем простого прессования лекарственных веществ и вспомогательных веществ, образующих скелет. Они могут быть также многослойными, например, трехслойными, причем лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время, как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества (например, лактоза, натрия хлорид). По истечении определенного времени начинается диффузия лекарственного вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях.

Для **производства таблеток и гранул с ионитами** используют различные наполнители, которые по мере своего разрушения освобождают лекарственное вещество. Так, в качестве наполнителя для гранул пролонгированного действия предложена смесь субстрата с ферментом. Ядро содержит активный компонент, который покрывается оболочкой. Оболочка препарата содержит фармакологически приемлемый, водонерастворимый, пленкообразующий микромолекулярный компонент и водорастворимый порообразователь (эфиры целлюлозы, акриловые смолы и другие материалы). Создание таблеток такого типа дает возможность высвобождать из них макромолекулы действующих веществ в течение недели.

Данную лекарственную форму получают путём включения (инкорпорирования) лекарственного вещества в сетчатую структуру (матрицу) из нерастворимых вспомогательных веществ, либо в матрицу из гидрофильных веществ, которые не образуют гель высокой вязкости. Материалом для "скелета" служат неорганические соединения - сульфат бария, гипс, фосфат кальция, диоксид титана и органические - полиэтилен, поливинилхлорид, мыла алюминиевые. Скелетные таблетки могут быть получены путём простого прессования лекарственных веществ, образующих скелет.

**Покрытие таблеток оболочками.** Нанесение оболочек преследует следующие цели: придать таблеткам красивый внешний вид, увеличить их механическую прочность, скрыть неприятный вкус, запах, защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха), локализовать или пролонгировать действие лекарственного вещества, защитить слизистые оболочки пищевода и желудка от разрушающего действия лекарственного вещества. [14]

Покрытия, наносимые на таблетки, можно разделить на 3 группы: дражированные, пленочные и прессованные. **Покрытия, растворимые в кишечнике,** локализуют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя его действие. Для получения покрытий используют ацетилфталилЦ, метафталилЦ, поливинилацетатфталат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, шеллака (природные ВМС) Для получения пленки используют указанные вещества в виде растворов в этаноле, изопропаноле, этилацетате, толуоле и др. растворителях, ХФИ (г. Санкт-Петербург) разработал технологию покрытия таблеток водно-аммиачным раствором шеллака и ацетилфталилЦ. Для улучшения механических свойств пленок к ним добавляют пластификатор.

Часто высвобождение лекарственного вещества из таблеток пролонгируют покрытием их полимерной оболочкой. Для этой цели применяют различные акриловые смолы вместе с нитроцеллюлозой, полисилоксан, винилпирролидон, винилацетат, карбоксиметилцеллюлозу с карбоксиметилкрахмалом, поливинил ацетат и этилцеллюлозу. Используя для покрытия пролонгированных таблеток полимер и пластификатор, можно так подобрать их количество, что из данной лекарственной формы будет осуществляться высвобождение лекарственного вещества с запрограмированной скоростью.

Однако при их использовании необходимо помнить, что при этом возможны проявления биологической несовместимости имплантантов, явления токсичности; при их введении или удалении необходимо хирургическое вмешательство, связанное с болевыми ощущениями. Немаловажны также их значительная стоимость и сложность процесса изготовления. Кроме этого, необходимо применять специальные меры безопасности для исключения утечки лекарственных веществ при введении этих систем.

Часто для пролонгирования лекарственных форм используется процесс микрокапсулирования.

**Микрокапсулирование** - процесс заключения в оболочку микроскопических частиц твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ. Чаще всего применяют микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Частицы размером < 1 мкм называют нанокапсулами. Частицы с жидким и газообразным веществом имеют шарообразную форму, с твердыми частичками - неправильной формы.

**Возможности микрокапсулирования:**

а) предохранение неустойчивых лекарственных препаратов от воздействия внешней среды (витамины, антибиотики, ферменты, вакцины, сыворотки и др.);

б) маскировка вкуса горьких и тошнотворных лекарств;

в) высвобождение лекарственных веществ в нужном участке желудочно-кишечного тракта (кишечно-растворимые микрокапсулы);

г) пролонгированное действие. Смесь микрокапсул, отличающихся размером, толщиной и природой оболочки, помещенная в одну капсулу, обеспечивает поддержание определенного уровня лекарства в организме и эффективное терапевтическое действие в течение длительного времени;

д) совмещение в одном месте несовместимых между собой в чистом виде лекарств (использование разделительных покрытий);

е) "превращение" жидкостей и газов в псевдотвердое состояние, то есть в сыпучую массу, состоящую из микрокапсул с твердой оболочкой, заполненных жидкими или газообразными лекарственными веществами.

В виде микрокапсул выпускают ряд лекарственных веществ: витамины, антибиотики, противовоспалительные, мочегонные, сердечно-сосудистые, антиастматические, противокашлевые, снотворные, противотуберкулезные и т.д.

Микрокапсулирование открывает интересные возможности при использовании ряда лекарственных веществ, которые нельзя реализовать в обычных лекарственных формах. Пример - применение нитроглицерина в микрокапсулах. Обычный нитроглицерин в подъязычных таблетках или в каплях (на кусочке сахара) обладает кратковременным периодом действия. Микрокапсулированный нитроглицерин обладает способностью длительно высвобождаться в организме.

Существуют методы микрокапсулирования: физические, физико-химические, химические.

**Физические методы.** Физические методы микрокапсулирования многочисленны. К ним относятся методы дражирования, распыления, напыления в псевдоожиженном слое, диспергирования в несмешивающихся жидкостях, экструзионные методы, электростатический метод и др. Суть всех этих методов заключается в механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственных веществ. Использование того или иного метода осуществляется в зависимости от того, является ли "ядро" (содержимое микрокапсулы) твердым или жидким веществом. [12]

***Метод распыления*.** Для микрокапсулирования твердых веществ, которые перед этим должны быть переведены в состояние тонких суспензий. Размер получаемых микрокапсул 30 - 50 мкм.

***Метод диспергирования в несмешивающихся жидкостях*** применяется **д**ля микрокапсулирования жидких веществ. Размер получаемых микрокапсул 100 - 150 мкм. Тут может быть использован капельный метод. Нагретую эмульсию масляного раствора лекарственного вещества, стабилизированную желатином (эмульсия типа М/В), диспергируют в охлажденном жидком парафине с помощью мешалки. В результате охлаждения мельчайшие капельки покрываются быстро застудневающей желатиновой оболочкой. Застывшие шарики отделяют от жидкого парафина, промывают органическим растворителем и сушат.

***Метод "напыления" в псевдоожиженном слое*.** В аппаратах типа СП-30 и СГ-30. Метод применим для твердых лекарственных веществ. Твердые ядра сжижают потоком воздуха и "напыляют" на них раствор пленкообразующего вещества с помощью форсунки. Затвердение жидких оболочек происходит в результате испарения растворителя.

***Метод кструзии*.** Под воздействием центробежной силы частицы лекарственных веществ (твердых или жидких), проходя через пленку раствора пленкообразователя, покрываются ею, образуя микрокапсулу. [17]

В качестве пленкообразователей применяются растворы веществ со значительным поверхностным натяжением (желатин, натрия альгинат, поливиниловый спирт и др.)

**Физико-химические методы.** Основаны на разделении фаз, позволяют заключить в оболочку вещество в любом агрегатном состоянии и получить микрокапсулы разных размеров и свойств пленок. В физико-химических методах используется явление коацервации.

***Коацервация*** - образование в растворе высокомолекулярных соединений капель, обогащенных растворенным веществом.

В результате коацервации образуется двухфазная система за счет расслаивания. Одна фаза представляет собой раствор высокомолекулярного соединения в растворителе, другая - раствор растворителя в высокомолекулярном веществе.

Раствор, более богатый высокомолекулярным веществом, часто выделяется в виде капелек коацервата - коацерватных капель, что связано с переходом от полного смешения к ограниченной растворимости. Снижению растворимости способствует изменение таких параметров системы, как температура, рН, концентрация и др.

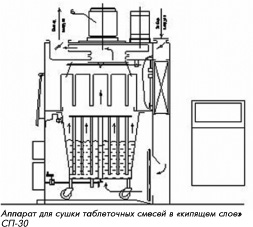
Коацервация при взаимодействии раствора полимера и низкомолекулярного вещества называется простой. В ее основе лежит физико-химический механизм слипания, "сгребания в кучу" растворенных молекул и отделения от них воды при помощи водоотнимающих средств. Коацервация при взаимодействии двух полимеров называется сложной, причем образование сложных коацерватов сопровождается взаимодействием между (+) и (-) зарядами молекул.

**Способ коацервации** заключается в следующем. Сначала в дисперсионной среде (раствор полимера) путем диспергирования получают ядра будущих микрокапсул. Непрерывной фазой при этом является, как правило, водный раствор полимера (желатина, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта и т.д.), но иногда может быть и неводный раствор. При создании условий, при которых уменьшается растворимость полимера, происходит выделение из раствора коацерватных капель этого полимера, которые осаждаются вокруг ядер, образуя начальный жидкий слой, так называемую эмбриональную оболочку. Далее происходит постепенное затвердевание оболочки, достигаемое с помощью различных физико-химических приемов.

Твердые оболочки позволяют отделить микрокапсулы от дисперсионной среды и предотвращают проникновение вещества ядра наружу.

**Химические методы.** Эти методы основаны на реакциях полимеризации и поликонденсации на границе раздела двух несмешивающихся жидкостей (вода - масло). Для получения микрокапсул этим методом в масле растворяют сначала лекарственное вещество, а затем мономер (например, метилметакрилат) и соответствующий катализатор реакции полимеризации (например, перекись бензоила). Полученный раствор нагревают 15 - 20 мин при t=55 оC и вливают в водный раствор эмульгатора. Образуется эмульсия типа М/В, которую выдерживают для завершения полимеризации в течение 4 часов. Полученный полиметилметакрилат, нерастворимый в масле, образует вокруг капелек последнего оболочку. Образовавшиеся микрокапсулы отделяют фильтрованием или центрифугированием, промывают и сушат.

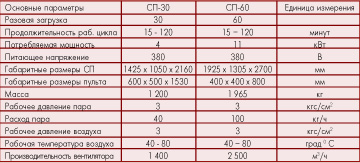
**Аппарат для сушки таблеточных смесей в кипящем слое СП-30**



Предназначен для сушки порошкообразных материалов и таблеточных гранулятов, не содержащих органических растворителей и пирофорных примесей в фармацевтической, пищевой, химической промышленности. [13]

При сушке многокомпонентных смесей смешивание производится непосредственно в аппарате. В сушилках типа СП возможно проведение опудривания таблеточных смесей перед таблетированием.

Технические характеристики



**Принцип действия:** Поток воздуха, всасываемый в сушилку вентилятором, подогревается в калориферной установке, проходит через воздушный фильтр и направляется под сетчатое дно резервуара с продуктом. Проходя через отверстия в днище, воздух приводит гранулят во взвешенное состояние. Увлажненный воздух выводится из рабочей зоны сушилки через рукавный фильтр, сухой продукт остается в резервуаре. По окончании сушки продукт в тележке транспортируется на дальнейшую обработку.

## Заключение

Согласно прогнозу в начале XXI века следует ожидать значительного прогресса в разработке новых лекарственных препаратов, содержащих новые субстанции, а также с использованием новых систем введения и доставки в организм человека с их программированным распределением.

Таким образом, не только широкий ассортимент лекарственных веществ, но и многообразие их лекарственных форм позволит проводить эффективную фармакотерапию с учетом характера заболевания.

Следует также отметить необходимость изучения и использования в фармацевтической технологии последних достижений коллоидной химии и химической технологии, физико-химической механики, коллоидной химии полимеров, новых способов диспергирования, сушки, экстракции, применения нестехиометрических соединений.

Совершенно очевидно, что решение этих и других вопросов, стоящих перед фармацией, потребует разработки новых технологий производства и методов анализа лекарственных препаратов, использования новых критериев оценки их эффективности, а также изучения возможностей внедрения в практическую фармацию и медицину.

## Список литературы

1. http:// protabletki.ru
2. www.gmpua.com
3. www.golkom.ru
4. www.pharm. witec.com.
5. **www.rosapteki.ru**
6. А.Н. Плановский, П.И. Николаев. Процессы и аппараты
7. Государственная фармакопея СССР. Вып.1,2. МЗ СССР - 11-е изд.,
8. Е.Д. Новиков, О.А. Тютенков и др. Автоматы для изготовления
9. И. Чуешов, Промышленная технология лекарств: учебник. - Харьков, НФАУ, 2002.715 с.
10. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр "Академия", 2004.
11. Л.А. Ивановой-М.: Медицина, 1991, - 544с.: ил.
12. Л.Е. Холодов, Б.П. Яковлев. Клиническая фармакокинетика. - М.:
13. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. В 2-х томах. Изд.13.
14. Медицина, 1991. - 304с.: ил.
15. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002.
16. Муравьев И.А. Технология лекарств.2-е издание перераб. и дополн. - М.: Медицина, 1988.
17. О.И. Белова, В.В. Карчевская, Н.А. Кудаков и др. Технология лекарственных форм в 2-х томах. Учебник для вузов. Т.1.