

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:	«Промышленная технология лекарств»
Код дисциплины:	PTL 3301
Шифр и наименование ОП:	6B07201 – «Технология фармацевтического производства»
Объем учебных часов /кредитов:	180 часов /(6 кредита)
Курс и семестр изучения:	3 курс, 6 семестр
Объем лекции:	15 часов

Шымкент, 2024г.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»		044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»		

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Промышленная технология лекарств» и обсужден на заседании кафедры «Технология фармацевтического производства»

Протокол № 19 «06» 05 2024 г.

Зав. кафедрой, к.техн.н., и.о. проф.  Арыстанбаев К.Е.

Лекция №1

I. Тема: Твердые лекарственные формы (ЛФ): порошки, таблетки, гранулы, Физико-химические и технологические свойства порошков. Вспомогательные вещества в составе таблеток.

II. Цель: Ознакомить студентов с теоритическими основами таблетирования. Дать сведения об общей характеристике и классификации твердых лекарственных форм.

III. Тезисы лекции:

Таблетки- это твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем технологической обработки прессования порошков или смесей препаратов со вспомогательными веществами. Первые сведения о прессованных препаратах (порошках) появились в 1844 г.

Англичанин Thomas Brocenden запатентовал таблетки KHCO_3 . Через 2 года таблетки уже производились в США, Швейцарии, Германии и др. В России первое таблеточное производство открыто было в 1895 г. В Петербурге на заводе военно-врачебных заготовлений (ныне ЛПО «Октябрь»). Большая заслуга в развитии таблеточного производства принадлежит Л.Ф. Ильину. Наиболее ценными являются работы Н.А. Фигуровского и А.И. Курицкой (1950 г.г.), которые создали во ВНИИФе научное направление по исследованию теоретических основ таблетирования. Большая заслуга в области изучения физико-химической механики таблетирования принадлежит Борзунову Е.В. Таблетки представляют собой круглые, овальные, прямоугольные диски с полоской, двояковыпуклой и др. Поверхностью, иногда другой формы (в виде зверюшек, ягод и др.), с диаметром от 3 мм до 25 мм. Свыше 25 мм они называются брикетами. При диаметре 9 мм и больше они имеют одну (-) или две (+) насечки (риски), которые наносятся при прессовании. Это дает возможность разделить ее на 2 приема (или 4) с достаточной точностью. Высота таблеток для обеспечения достаточной прочности и хрупкости для деления должна быть гладкой, ровной, без зазубрин и включений, с цельными краями.

Таблетки содержащие лекарственные вещества сильнодействующие, должны иметь надпись, наносимую при прессовании. Таблетки, содержащие ядовитые вещества, окрашиваются. Вес таблеток в общем объеме ГЛС составляет от 45% (Венгрия, ЧССР) до 60% (США, Япония, СНГ). В ГФ СССР разных изданий (IX, X) включено 163 частные статьи на таблетки. Промышленностью стран Содружества выпускается более 480 наименований таблеток. Это объясняется их преимуществами как лекарственных формы:

- ✓ точность дозирования ЛВ, а также возможность варьирования дозировок;
- ✓ портативность, компактность;
- ✓ удобства при транспортировке и хранении;
- ✓ возможность полной механизации и автоматизации технологического процесса, что обеспечивает, в свою очередь, высокую производительность, чистоту и гигиеничность;
- ✓ возможность маскировки неприятного вкуса и запаха лекарств (н-р, путем покрытия их оболочками);
- ✓ относительно длительный срок хранения в спрессованном состоянии;
- ✓ возможность сочетания в таблетках лекарств, несовместимых по их физико химическим свойствам в других лек. формах;
- ✓ Возможность локализации действия лекарств (кишечно-растворимые, желудочно-растворимые и т.др).
- ✓ Возможность пролонгирования последовательности всасывания путем создания многослойных таблеток;
- ✓ Удобства применения (амбулаторно);
- ✓ Наличие надписей на самих таблетках предотвращает ошибки при приеме;
- ✓ Возможность защиты лекарств от неблагоприятных внешних факторов (свет, влага и др.) путем нанесения оболочки и др.

- ✓ Таблетки имеют и некоторые недостатки: в процессе хранения они могут цементироваться или разрушаться;
- ✓ В их составе в организм вводятся вспомогательные вещества, которые могут иногда оказывать побочное действие;
- ✓ Не все больные могут проглотить таблетки, особенно дети (до года и старше). Но эти недостатки вполне устранимы.

Классификация таблеток. В зависимости назначения они делятся:

- ✓ Oriblettae -это основная группа, применяемая peros. Лек. Вещества всасываются через слизистую ЖКТ;
- ✓ Resoriblettae -применяемые сублингвально (подъязычное);
- ✓ Ymplantablettae - для имплантации;
- ✓ Solublettae – таблетки-навески, для приготовления растворов (полосканий, спринцеваний и др);
- ✓ Injectablettae– для приготовления инъекционных растворов и глазных капель;
- ✓ Dulciblettae – таблетки сладкого вкуса для детской практики.
- ✓ Bacilli, boli, vagitoria, uretoria- прессованные палочки и таблетки, вагинальные, уретральные и ректальные.
- ✓ условиях.

По способу приготовления они делятся на:

- прессованные таблетки;
- получаемые методом формования масс.

Таблетки – это официальная лекарственная форма, регламентируется общий статьей ГФ XI изд. (стр.154). К таблеткам предъявляют следующие требования:

1. Внешний вид (см.выше);
2. Точность дозирования; а именно:
 - А) вес самой таблетки.Для этого определяют средний вес таблетки. Допустимы следующие отклонения:

При m_{cp} 1 табл. До 0,1 г. $\pm 10\%$

от 0,1 г. До 0,3 г. $\pm 7,5\%$

свыше 0,3 г. $\pm 5\%$

Б) масса лек. Веществ в 1 таблетке в соответствии с частными статьями.

3. Механическая прочность- таблетки не должны прошиться, раскалываться;

4. Распадаемость - способность таблеток распадаться или растворяться в определенные сроки:

- обычное – 10-15 мин;
- с желудочно-раств. Оболочками- в теч.30 мин;
- с кишечно-раств. Оболочками они не должны распадаться в кислой среде в теч. 2 часов и должны распадаться в щелочной среде в теч.-1 часа.
- сублингвальные- растворяться полностью 5 мин.
- инъекционные -1-3 мин;
- для растворов- 3-5 минут;
- имплантационные- заданное время.

Для обеспечения этих требований таблетлируемая масса должна обладать целым комплексом технологических свойств, которых можно добиться, зная физико- химические и технологические свойства порошко-образных веществ.

1. Физико-химические свойства. Это свойства которые характерны каждому конкретному веществу и сугубо индивидуальны, их нельзя изменить с помощью технологических операций и приемов. Они меняется при химическом или физико-химическом воздействии.

а) Форма и размеры частиц. Порошкообразные вещества являются грубодисперсными и состоят из частиц разных форм и размеров. В основном, это кристаллы разной формы, аморфное состояние (н-р, в виде паутинообразных нитей, хлопьев) встречается редко. Однако надо иметь в виду, что каждому конкретному веществу свойственна лишь одна конкретная форма кристаллов (куб, иголожки, пластинки, многогранники и т.к.). Редко они имеют правильную форму, т.е. симметричны вдоль 1-2-3 осей. Когда говорят о размерах, имеют в виду соотношение габаритных размеров (длина: ширина: высота), которое остается неизменным независимо от степени дисперсности, другое дело- если частица состоит из нескольких склеившихся кристаллов.

Форма и размеры частиц порошкообразных препаратов определяют другие физико-химические свойства: удельную поверхность частиц, внутреннее трение, а также существенно влияют на такие технологические свойства, как сыпучесть, однородность смешения, точность дозирования, прессуемость, коэффициент уплотнения и др. Форма и размеры частиц препаратов влияют также на скорость растворения и соответственно, на скорость и полному всасывания при любом пути их введения в организм, кроме внутри-сосудистого. Это связано с тем, что многие органические вещества при одинаковой химической формуле могут иметь разную форму кристаллов, т.е. разные полиморфные модификации. Н-р, углерод: уголь, графит, алмаз. При этом существенно меняются не только физико-химические свойства полиморфных модификаций одного и того же вещества, но и терапевтическая активность. Н- р, из 6 модификаций ацетилсалициловой кислоты только 1 обладает выраженной терапевтической активностью.

б) Размер частиц влияет- на скорость растворения, всасывания и, соответственно, на терапевтический эффект. Микронизированная ацетилсалициловая кислота (т.е. частицы уменьшены в 30 раз) оказывает ровный терапевтический эффект при дозе, меньшей на 40%, чем обычный порошок. Но в некоторых случаях повышение степени дисперсности замедляет всасывание препарата или усиливает побочное действие (Н-р, производные нитрофуранов: фурадонин и др.)

2. Плотность порошка- это отношение массы к объему ($\text{кг}/\text{м}^3$). Знание истинной плотности необходимо при определении относительной плотности. Истинная плотность влияет на однородность смешения, точность дозирования и может являться причиной расслаивания таблетуемой массы при подборе вспомогательных веществ без учета их истинной плотности.

3. Удельная поверхность частиц - это отношение суммарной поверхности всех частиц на единицу массы ($\text{м}^2/\text{кг}$). Зависит очень сильно от формы и размеров частиц. Чем более неправильная форма частиц, чем больше граней и зазубрин на них, чем мельче размеры частиц, тем больше удельная поверхность. Знание удельной поверхности позволяет рассчитать количество увлажнителя- связывающего вещества.

4. Внутреннее трение -тоже является важным свойством порошков, зависит от формы и размеров частиц, удельной поверхности. Чем больше удельная поверхность, тем выше внутреннее трение и тем более стойким и износу должен быть пресс-инструмент таблеточных машин. Наибольшее внутреннее трение у крупно-кристаллических органических веществ, неорганических солей, растительных порошков. Низкий коэффициент трения у веществ с низкой температурой плавления.

5. Смачиваемость - это способность порошков взаимодействовать с жидкостями, в первую очередь, с водой. Порошки бывают с полно- смачиваемостью, частичной смачиваемостью, полной несмачиваемостью. Знание смачиваемости дает возможность определить природу и количество связывающего вещества – увлажнителя. Таблетки, содержащие хорошо смачиваемые водой вещества, легко распадаются, т.к. в них легко проникает вода.

6. Гигроскопичность- Ее знание позволяет определить условия приготовления таблеток и условия их хранения, иногда-необходимость нанесения оболочек на таблетки.

7. Кристаллизационная вода – Молекулы кристаллизационной воды определяют механические и термические свойства кристаллов, влияют на форму кристаллов, имеют значение при прессовании, т.к. могут вызвать «цементацию» таблеток. При выветривании кристаллизационной воды- нарушается точность дозирования препарата. Кристаллизационная вода влияет на скорость растворения вещества и его смачиваемость.

8. Электростатические свойства- т.е. явление электризации характерно для многих веществ- способность образовывать заряды на поверхности частиц при измельчении, просеивании, смешивании и др. Это может вызвать «цементацию» таблеток при прессовании, возгарание паров органических растворителей при нанесении пленочных оболочек на таблетки. Поэтому эти свойства необходимо тоже учитывать в процессе таблетирования. Технологические свойства порошков. К ним относятся те свойства, порошков, которые могут изменяться с помощью технологических операций и приемов. Однако они зависят от физико- химических свойств порошкообразных веществ.

1. Фракционный состав- одно из важных свойств, показывает распределение частиц порошок по крупности и существенно влияет на сыпучесть, прессуемость, насыпную плотность (массу) порошка и, следовательно, на качество таблеток (точность дозирования, механическую прочность, скорость высвобождения препарата из таблеток). От размера частиц, сыпучести зависит точность объемного заполнения матричного гнезда и постоянство веса таблеток. Фракционный состав порошков определяют рядом способов: ситовой; микроскопический; седиментационно-метрический, пневматический. Наиболее простой-ситовой (ГФ X, стр. 857) с помощью набора сит, на вибро- установке (вибросито) в течение 5 мин. Обычно порошок содержит 2-3 фракции, реже 4. Для достижения однородности фракционного состава таблетированной массы проводят гранулирование.

2. Пористость- В свободно насыпанном порошке частицы соприкасаются между собой отдельными участками, на которые приходится лишь малая доля суммарной поверхности частиц. Пустоты в этом случае (свободно насыпанном) составляют 50-80% объема. Пористость порошка зависит от формы и размеров частиц. Чем больше пористость порошка, тем больше его объем. Знание пористости позволяет прогнозировать объем матричного гнезда и время его заполнения.

3. Насыпная масса (относительная плотность)- это масса порошка в единице объема (кг/м³) в свободно насыпанном состоянии. Она зависит формы и размеры частиц, истинной плотности, пористости, фракционного состава, влажности. Знание насыпной массы важно, т.к. дозирование таблетированной смеси при прессовании идет по объему и влияет на точность дозирования таблеток в обоих аспектах.

4. Влажность -порошка должна быть оптимальной. Она зависит от гигроскопичности, смачиваемости влияет на насыпную массу, сыпучесть, прессуемость, точность дозирования.

5. Сыпучесть (текучесть) порошка – это основное условие равномерного заполнения матрицы при свободном истекании. Разные вещества обладают разной сыпучестью, которая зависит от физико-химических (форма и размеры частиц, истинная плотность, удельная поверхность, внутреннее трение, электростатические свойства и др.) и технологических свойств (фракционный состав, относительная плотность, влажность и др.). Лишь немногие вещества обладают хорошей сыпучестью (если форма частиц в виде зерен, шаров). Для придания порошкам хорошей сыпучести их гранулируют, а также добавляют к порошкам и гранулам антифрикционные (скользящие) вспомогательные вещества.

6. Коэффициент уплотнения или сжатия – Насыпная масса, относительная плотность, пористость- это технологические характеристики порошков, свидетельствующие о его способности к сжатию. Насыпной плотности и пористости (чем больше упругость воздуха в порах при сжатии). Сжатие выражается коэффициентом уплотнения, т.е. отношением высоты порошка в матрице к высоте таблетки: $K_{сж} = H_{п} / h_{таб}$. Чем выше $K_{сж}$, тем больше времени затрачивается на прессование, после чего требуется больше усилий из матричного канала.



7. Прессуемость- это способность частиц порошка и образованию прочных структурированных систем под давлением извне. От этого свойства зависит прочность таблеток после снятия давления. Она напрямую зависит от формы и размеров частиц, удельной поверхности, внутреннего трения, электростатических свойств, а также от влажности, фракционного состава. Прессуемость выражается через коэффициент прессуемости, который определяется как отношение массы таблетки к ее высоте.

$$K_p = \frac{m}{h} \text{ г/см}$$

K_p – позволяет прогнозировать диаметр матрицы и рассчитать силу давления для прессования. Однако, чем выше прессуемость, тем больше износ пресс-инструмента.

8. Сила выталкивания таблеток из матрицы – Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы необходимо затратить силу на преодоление сцепления между поверхностями таблетки и пресс—инструмента, а также трения при выталкивании (продвижении таблетки вверх из матрицы). Сила выталкивания зависит очень сильно от внутреннего трения и для его уменьшения в таблетлируемую смесь добавляют рассчитанное количество антифрикционных (смазывающих) веществ. Условия достижения точности дозирования, механической прочности и распадаемости.

а) Точность дозирования. Дозирование таблетлируемой массы происходит объемным способом и представляет собой очень сложный процесс.

Точность дозирования зависит от многих условий:

- Равномерное и безотказное (с одинаковой скоростью) поступление таблетлируемой массы в матрицу;
- Постоянство объема матричного гнезда, т.е. точное и строгое положение нижнего пуансона;
- Форма загрузочной воронки (угол откоса);
- Технологические свойства порошка (сыпучесть, фракц. Состав, влажность, однородность массы);
- Добавление антифрикционных (скользящих) веществ;
- Предотвращение расслаивания таблетлируемой массы при встряхивании за счет установлено мешалок внутри воронки а также гранулирования таблетлируемой массы;
- Форма частиц-нивелируется за счет гранулирования.

б) Механическая прочность. Она зависит от физико-химических и технологических свойств таблетлируемых веществ и гранул, а также от давления прессования.

На механическую прочность влияют следующие условия:

- Степень прессуемости индивидуальных веществ;
- Давление прессования в каждом конкретном случае определяется экспериментально;
- Влажность оптимальная, для предотвращения прилипания таблеток и пуансонам или их отслаивания;
- Количество и природа связывающих в.в.;
- Количество и природа связывающих (антифрикционных) веществ; с) Распадаемость-таблеток зависит от следующих факторов:
- Количество связывающих веществ;
- Количество и природа разрыхляющих веществ;
- Давление прессования;
- Физико-химические свойства компонентов массы (смачиваемость, кристаллизационная вода, гигроскопичность, электростатические свойства и др.) Т.О., для изготовления таблеток, отвечающих требованиям ГФ, необходимо, чтобы:
- Таблеточная масса содержала антимальное количество вспомогательных веществ с учетом их природы;
- Порошок обладал равномерной сыпучестью, при необходимости его гранулируют с получением сферических зерен одинаковой величины;
- Давление прессование должно быть оптимальными. Теории механизма таблетирования

Прессование (таблетирование) представляет собой сложный процесс, теоретические основы которого еще недостаточно изучены и являются объектом исследования многих ученых. В настоящее время существуют следующие теории, которые в той или иной мере объясняют механизм таблетирования. Механическая теория. Объясняет прессование за счет механического сцепления частиц и взаимного переплетения их поверхностных выступов и неровностей. При наложении давления частицы скользят и сдвигаются друг относительно друга и вступают в тесный контакт. На поведение частиц влияют в большой степени физико-химические свойства порошков (форма и размеры частиц, внутреннее трение, удельная поверхность и др.) Однако механическое сцепление не является универсальным.

Капиллярно-коллоидная теория. Известно, что таблетлируемая масса пронизана порами и капиллярами, заполненными водой (остаточная влажность). При прессовании капилляры и поры деформируются, вода из них распределяется на поверхности частиц в виде тонкой пленки и способствует их лучшему скольжению и тесному контакту. При этом развиваются межмолекулярные (Вандер-Ваальсовы) силы, усиливающие сцепление частиц.

Электростатическая теория. Объясняет сцепление за счет электростатических зарядов (разности потенциалов на границе контакта), возникающих на поверхности частиц при их сдвигении (трении). По данным Е.В. Борзунова на некоторых таблетках поверхностный заряд достигает до 20 ватт. Т.О., процесс таблетирования необходимо рассматривать как совокупность всех теорий механизма сцепления частиц.

Почти все таблетки, выпускаемые промышленностью, получают с добавлением ВВ, за исключением небольшой группы препаратов. Цель добавления ВВ (основное их назначение)

- Образование легко дозируемой и прессуемой массы, т.е. придание заданных технологических свойств таблетлируемой массе;
- Обеспечение высвобождения ЛВ из состава таблеток с необходимой старостью, придание определенной механической прочности при фасовке, упаковке, транспортировке и хранении, т.е. обеспечение качества таблеток в соответствии с требованиями ГФ и др. НТД. Основные нормы вводимых ВВ изложены в общей статье «Таблетки» ГФ СССР X изд. стр. 654. Общее количество ВВ не должно превышать 20% от веса ЛВ. Исключение составляют наполнители или разбавители, количество которых в таблетках не нормируется. Отклонения от нормы указываются в частных статьях.

Количество отдельных вспомогательных веществ строго регламентируется определенными пределами. Так, количество стеариновой кислоты, стеарата кальция и магния, твина-80 должно быть не более 1%, талька- не более 3%, аэросила- не более 10% от веса таблетки. В настоящее время в номенклатуру ВВ входит до 200 наименований; в производстве таблеток используется до 150 наименований, из них только 70- введены в гос.реестр. Для фармацевтической промышленности в странах СНГ (ранее СССР) ВВ не производятся специально. В основном, применяются ВВ, используемые в пищевой, химической, горнорудной и др. отраслях, поэтому они по санитарно- гигиеническим нормам не всегда соответствуют предъявляемым требованиям. Видимо, в связи с этим в ГФ СССР XI изд. (т.2) было включено лишь 23 наименования ВВ для производства таблеток. В 1978 г. Решением Минмедпрома создан специальный отдел при ВНИИ ТЛС по исследованию и выпуску ВВ.

Все ВВ, используемые в производстве таблеток, по своему назначению можно разделить условно на следующие группы:

- I. Наполнители (разбавители);
- II. Собственно вспомогательные вещества;
- III. Красители;
- IV. Пролонгаторы;
- V. Антиоксиданты;

Разбавители (наполнители); предназначены для придания таблетке определенной массы в тех случаях, когда ЛВ (ядовитые, сильнодействующие, витамины и др.) входят в очень маленькой дозировке (от 0,01 до 0,001 г). В качестве наполнителей широко применяют сахарозу, лактозу (молочный сахар), глюкозу, NaCl, глицин, кальция гидрофосфат, магния карбонат основной и др. вещества. Использование наполнителей, обладающих хорошей сыпучестью и прессуемостью, позволяет получать таблетки прямым прессованием. Однако эти наполнители не являются инертными (т.е. полностью индифферентными) формаобразователями. Они в значительной степени определяют скорость высвобождения ЛВ из таблеток, скорость и полноту их всасывания в организме, а кроме того их стабильность в лек. форме (таблетке), поэтому их выбор в каждом конкретном случае должен быть определен экспериментально и обоснован научно. Так, н-р, в последнее время в научной литературе появились данные об использовании CaCO₃ (ГОСТ 4530-48) в качестве наполнителя в технологии таблеток антиструмина, аэрона, димедрола, глицерретовой кислоты, кофеина фосфата, папаверина г/хл., папазолаэфедерина г/хл., и ряда др. препаратов.

Предварительные расчеты по использованию CaCO₃ вместо сахара показали тысячи тонн экономии пищевого сахара. Однако CaCO₃ в отдельных случаях может вступать в химическое взаимодействие с ЛВ, поэтому его применение в качестве разбавителя должно быть научно обосновано. Н-р, димедрол, эфедерина г/хл., папаверина г/хл. И другие ЛВ при растворении водой взаимодействуют с CaCO₃, переходя в основание. Однако затем это основание взаимодействуя с кислотой желудочного сока вновь переходит в соответствующую соль. Собственно вспомогательные вещества;-предназначенные, как сказано ранее, для придания заданных технологических свойств талетируемой массе и обеспечения качества таблеток в соответствии с требованиями ГФ и др. НТД можно условно разделить на следующие группы:

- a. Связывающие вещества;
- b. Разрыхлители;
- c. Антифрикционные вещества;
- d. Красители;
- e. Пролонгаторы.

a. Связывающие вещества предназначены для обеспечения необходимой прессуемости, т.к. частицы большинства ЛВ имеют небольшую силу сцепления между собой и для их таблетирования требуются приложить высокое давление прессования, что может вызвать получение некачественных.

Таблеток (их цементацию) и быстрый износ пресс-инструмента таблеточных машин. В основном, связывающие вещества добавляют к ЛВ, таблетуемым через стадию гранулирования, что обеспечивает механическую прочность гранул и таблеток даже при сравнительно небольших давлениях прессован, реже при прямом прессовании.

Связывающие вещества имеют особенное значение при прессовании таблетуемых, масс, состоящих их 2 и более препаратов, которые, в силу разной истинной плотности, при работе таблеточных машин (вибрациях, встряхивании, скольжении) могут расслаиваться, что вызовет нарушение точности дозирования каждого компонента в таблетке.

Связывающие вещества делят на сухие и жидкие. Сухие связывающие вещества стали применять сравнительно недавно. К ним относятся: целлюлоза микрокристаллическая, полиэтиленгликоль сухой, ПЭО сухой, амилаза, «таблетол» (т.е. смесь крахмала, декстерина и амилопентингликолятаNa). В силу того, что их начали применять лишь недавно, а ассортимент сухих связывающих в-в невелик, то, в основном, применяют жидкие связывающие вещества: вода, этанол, сахарный сироп, крахмальный клейстер, растворы метил и ацетилцеллюлозы, Na-КМЦ, желатины и др. ВМС, природные камеди(акация,трагакант), растворы природных и синтетических полисахаридов (альгиновая кислота, альгинатNa и др). Жидкие связывающие вещества целесообразно применять для замены увлажнителя (воды, спирта) при влажномгранулировании. Однако механизм

действия связывающих в-в долгое время оставался малоизученным. Предполагалось, что связывающие в-ванекolloидного характера повышают сцепление частиц в результате образования кристаллического мостика м/у частицами прессуемых веществ см.verte.x

Исследованиями Борзунова Е.Е. (1970-72 г.г.) установлен и теоритически обоснован механизм действия ВМС. По его мнению эффективность действия связывающих в.в объясняется не их вязкостью, а величиной молекулярной массы (т.е. величиной удельной поверхности молекул). Чем больше масса макромолекулы, тем выше связывающий эффект. По эффективности связывающие вещества можно расположить в следующий ряд: МЦ ≥ Окси-пропил-МЦ ≥ Na-КМЦ ≥ ПВС ≥ ПВП ≥ желатин ≥ крахмальный клейстер ≥ ультраамилопектин ≥ Н-КМЦ. Из этого ряда можно выбрать для высокоупругих плохопрессуемых в.в более эффективные связывающие вещества, а для легкопрессуемых пластичных ЛВ- менее эффективные. На эффективность связывающих веществ оказывает влияние также их гидрофильность (прямая зависимость?). Установлено также наряду с природой связывающих веществ влияние их количества (если в р-ре, то концентрации) на механическую прочность таблеток; как правило, наблюдается прямая зависимость. При этом изменяется и время распадаемости отдельных таблеток). Однако по-разному, так, при повышении концентрации крахмального клейстера, р-ров Na-КМЦ, ПЭО, желатина распадаемость ухудшается, а увеличение количества ПВП приводит к улучшению высвобождения ЛВ из таблеток, в то время как повышение концентрации Na-альгината в р-ре не вызывает изменений давления прессования и времени распадаемости. Т.о., следует, что в каждом конкретном случае необходимо экспериментально и теоритически обоснованно подбирать природу и количество связывающих веществ, чтобы достичь требуемой механической прочности без нарушения распадаемости и высвобождения ЛВ из таблеток.

в. Разрыхлители предназначены для обеспечения требуемой распадаемости и скорости высвобождения ЛВ из таблеток. При прессовании порошков резко уменьшается их порозность, что приводит к замедлению распадаемости или растворения. Следовательно, возникает необходимость введения разрыхлителей. По механизму действия разрыхляющие в-ва делят на 4 группы:

1. Адсорбирующие и набухающие. Сюда относятся все вещества, которые при смачивании жидкостью способны адсорбировать значительное ее количество, набухать и увеличиваться в объеме. При этом они разрывают таблетку, что вызывает ее распадаемость в требуемое время. К ним относятся природные и синтетические полисахариды (альгиновая кислота и ее Na- соль, агар-агар), амилопектин, ультра амилопектин, МЦ, Na-КМЦ, трагакант, ПВП. Крахмал к ним не относится, т.к. его набухаемость при 37 0 С настолько незначительна (Б-10%), что не вызывает распадаемости таблеток. ПВП обладает одной особенностью: с увеличением его содержания повышается механическая прочность, ухудшается распадаемость, однако скорость высвобождения ЛВ увеличивается.

2. Газообразующие вещества и смеси. К ним относятся а) NaHCO_3 ; б) смеси NaHCO_3 лимонной или винной кислотой; в) CaCO_3 с лимонной кислотой. NaHCO_3 и смеси газообразующих веществ используют при получении «шипучих» таблеток. При взаимодействии NaHCO_3 с кислотой желудочного сока или смесей с водой происходит химическая реакция с выделением $\text{CO}_2 \uparrow$ газа, который увеличиваясь в объеме разрывает таблетку. Однако эта группа разрыхляющих веществ имеет следующие недостатки: а) нельзя вводить их в таблетлируемую массу до гранулирования; б) если сами ЛВ имеют кислый или щелочной характер, то это может привести к нежелательному химическому взаимодействию с ВВ.

в) чтобы достичь достаточного разрыхляющего эффекта, их количество должно быть большим, что значительно увеличивает массу таблеток. Поэтому эта группа веществ применяется у нас редко, в основном за рубежом: для приготовления «шипучих» таблеток и vagitoria (вагинальные таблетки противозачаточные, т.к. создают кислую среду).



3. Улучшающие (ускоряющие) растворимость ЛА в таблетках. К ним относятся легко растворимые в воде и желудочном соке такие вещества, как сахар, NaCl, глюкоза. Они растворяются и оставляют как бы каркас таблетки, состоящий из ЛВ, который затем или разрушается (распадается) или растворяется. Эти же вещества применяются и как наполнители.

4. Повышающие смачиваемость и растворимость ЛВ в таблетках. К ним относятся неионогенные ПАВ (твины, степени не более 1% и др. в-ва). Они улучшают смачиваемость на гранях таблеток за счет снижения поверхностного натяжения и способствуют образованию в них гидрофильных пор. Резко выраженной гидрофильностью обладает твин-80 и добавленный даже в небольшом количестве (0,2% от веса таблетки-при допустимом 1,0%) приводит к сокращению времени распадаемости, и даже ускорению всасывания некоторых ЛВ. Сюда можно отнести крахмал, который набухает лишь незначительно (5-10%), но повышает пористость таблеток и создает условия для проникновения в них жидкости. Широкое применение получил крахмал рисовый по сравнению с другими крахмалами, т.к. обладает большим разрыхляющим действием. Но применение одних ПАВ во многих случаях не обеспечивает распадаемость таблеток в требуемое ГФХ время. Поэтому необходимо вводить и наполнители, которые обеспечивают необходимую капиллярность (пористость). Обычно разрыхляющие вещества прибавляют к грануляту, но иногда их вводят в таблетлируемую массу до овлаживания. С целью обеспечения равномерности распределения разрыхляющих веществ в табл. массе, их целесообразно вводить, конечно, до гранулирования, однако после увлажнения и сушки гранулята эффективность разрыхлителей может частично снижаться или полностью теряться (н-р, газообразующие ра-ли).

Антифрикционные вещества.

Они обладают разным действием и применяются для преодоления внутреннего и внешнего трения, поэтому могут быть условно поделены на 2 подгруппы:

А) Скользящие вещества –предназначены для преодоления внутреннего трения между частицами табл. массы и придания ей определенных технологических свойств: сыпучести, насыпной плотности и др. К ним относятся крахмал, тальк $\geq 1\%$, обезжиренный молочный порошок (сухое молоко), ликоподий, каолин ($\geq 1\%$), бектониты ($\geq 1\%$), талькумин, аэросил. Среди крахмалов наилучшей скользящей способностью обладает картофельный крахмал. Перечисленные вещества обеспечивают равномерное истечение таблетлируемой массы из бункера загрузочной воронки в матрицу, что гарантирует точность и постоянство дозирования ЛВ. Кроме того, скользящие вещества снимают электростатические заряды с частиц порошка или гранулята, что также улучшает их сыпучесть (аэросил, тальк, стеараты).

Однако следует знать, что отдельные вещества- глинистые минералы (тальк, каолин, бентониты) имеют следующие недостатки:

а) при длительном применении таблеток, в которые они входят, может возникать раздражение слизистой ЖКТ и образование гранулем;

б) они адсорбируют некоторые экстракционные препараты растительного происхождения (алкалоиды, гликозиды и др.), которые затем могут не десорбироваться в организме. Т.о. теряется терапевтическая активность этих таблеток.

Б) Смазывающие вещества – предназначены для преодоления внешнего трения, т.е. предотвращения прилипания таблеток к прессинструменту машин, снижению силы выталкивания таблеток из матрицы и придания им требуемого внешнего вида: гладкой блестящей поверхности без сколов и зазубрин на гранях. К ним относятся стеариновая кислота, стеараты Са и Mg, воски природные и синтетические, растительные масла (масло какао), ПЭО-4000, парафин и др.

Предлагаются к применению ПВП, силиконовая жидкость. Эти вещества также облегчают деформацию частиц. Механизм такого действия объясняется проникновением смазок в микрощели частиц. При развитии деформации это обеспечивает равномерное

распределение давления прессования. По эффективности смазывающего действия они могут быть расположены в следующий ряд: кальция стеарат-стеариновая кислота-вазелиновое масло-тальк- твин-80-ПЭГ-400.

Эффективность действия антифрикционных веществ зависит от них дисперсности. Чем выше их дисперсность, тем больше вероятность распределения и обволакивания ими гранул, тем более что их количество ограничено нормами. Кроме того, одни и те же вещества могут выполнять одновременно обе функции: скользящих и смазывающих веществ. В отдельных случаях смазывающие вещества наоборот могут снижать сыпучесть (скольжение). Поэтому тогда приходится сочетать несколько скользящих их количества. Антифрикционные вещества вводят в гранулят на операции «опудривания», непосредственно перед таблетированием. Однако при подборе антифрикционных веществ следует особое внимание обратить на их совместимость с ЛВ.

III Красители (красящие вещества) используют для следующих целей:

а) Обозначения отдельных фармакологических (снотворных) групп препаратов; а также ядовитых ЛВ.(ртути дихлорид окрашивают эозином);

б) Защиты светочувствительных препаратов от разлагающего действия света (в основном, красные красители);

с) Маскировки неприятного цвета (серого, болотного и др.),обеспечения красивого товарного вида, особенно для таблеток, применяемых в детской практике.

В настоящее время до 100% твердых желатиновых капсул, драже, до 50% таблеток, до 70% пероральных жидких лек.форм (сиропов, р-ов) выпускаются окрашенными.

Красители по природе делят условно на:

а) Минеральные пигменты (диоксид титана, CaCO₃, FeO и Fe(OH)₂, акт.угол и др.). Они применяются, в основном, при нанесении оболочек на тв. лек. Формы (таблетки, драже, капсулы) и мягкие желат. капсулы.

б) Природные красители- антоцианиды, каротиноиды, флавоноиды, хлорофиллы и др. в-ва растительного происхождения. Однако они имеют существенный недостаток – они склонны к разрушению (окислению и др.) под действием внешних факторов. Перспективными являются окрашенныежирсахара: руберозум (красный цвет); флаворозум (желтый, оранжевый);церулезум (синий).

с) Синтетические – наиболее широко применяемые, особенно в пищевой промышленности: индиго, индигокармин (синий цв.); кислотный красный 2 С (азорубин)-красный цвет, тропеолин ОО (хризоин) – желто-оранжевый, тартразин- желтый. Иногда для получения другого цвета, н-р, зеленого, применяют смесь красителей (индиго+ тартразин).

IVПролонгаторы, т.е. вещества, предназначенные для продления действия лекарств. К ним относятся ацетилфталилцеллюлоза, смесь фталата целлюлозы и триацетина, гидрогенизированное хлопковое масло, глицерилстеараты, этилцеллюлоза.

Антиоксиданты –вводят в таблетлируемую массу в сухом виде для предотвращения окисления, но чаще в оболочечный материал. К ним относятся Na - сульфит, Na-метабисульфит, ионол, тиомочевина и др.

Влияние ВВ на БД лекарств.

До отделения биофармации как самостоятельной науки фармацевтической технологии ВВ считали индифферентными форма образователи, основными функциями которых являлось придание определенных (требуемых) технологических свойств (точность дозирования, прочность и др.) и эстетического товарного вида. лек. формам. Однако биофармацевтические исследования показали, что в природе нет и не было индифферентных ВВ.

В производстве таблеток ВВ (их природа к количеству) существенно влияют не только на технологические свойства ЛВ, но и на процессы их всасывания и элиминации. Н-р, молочный сахар ускоряет всасывание тестостерона из таблеток и в то же время замедляет действие таблеток изониазида и пентобарбитала.

Н-р, во всем мире широко применяются таблетки аспирина. Однако почти все производства, в т.ч. и зарубежом, сталкиваются со сложностями их технологии. Дело в том, что многие ВВ разлагают ацетилсалициловую кислоту до нерастворимой салициловой кислоты (до 60% от начального количества), которая оказывает сильное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Так, было установлено, что при применении стеарата Са в производстве аспирина содержание свободной салициловой кислоты в таблетках в 14 раз выше, чем при применении крахмала и талька.

Современная технология лекарств требует пересмотра ассортимента ВВ и с другой точки зрения.

Длительная работа с некоторыми ВВ, особенно высокодисперсными и пылящими, может оказывать неблагоприятное влияние на состояние здоровья рабочих. Н-р, тальк относится к канцерогенным веществам и может вызвать образование гранулемы легких. Аналогичное действие могут оказывать пыль сахаров (лактоза, глюкоза и др. попадающая в организм через легкие. Цикломаты (дульцин, саарин)- образуют токсичный метаболит дициклогексамин, который кумулируется в мочевом пузыре и печени. Это способствует росту злокачественных опухолей. Т.О., современный подход к выбору ВВ в технологии лекарств должен быть не только с технологической и товароведческой позиций, но и учетом их влияния на БД лекарств. Подбор природы и количества ВВ должен быть в каждом конкретном случае научно обоснован и экспериментально подтвержден.

В настоящее время фарм. промышленностью выпускаются таблетки, получаемые двумя методами: а) прессованием ТМ (таблеточных масс), б) формированием специальных масс (при этом полученными). Этим способом получается лишь 1-2% от общего производства таблеток. Этот способ низко производительный и применяется лишь в следующих случаях:

1. Когда ТМ нельзя прессовать, н-р, она может взорваться, н-р, таблетки нитроглицерина;

2. Когда изготавливают Injactablette и др. Основная же масса таблеток получается прессованием ТМ и их производство может быть представлено в виде следующей общей схемы:

I. стадия. Подготовка ЛВ и ВВ

II. ст. Гранулирование

III. ст. Таблетирование

IV. ст. Покрытие таблеток оболочками

V. ст. Брокераж и оценка качества

VI. ст. Фасовка, упаковка, оформление.

Это принципиальная схема производства таблеток, т.е. в некоторых случаях отдельные стадии (н-р, II или IV стадии) могут отсутствовать.

I стадия. Подготовка ЛВ и ВВ.

Несмотря на то, что фарм. Производства получают ЛВ и ВВ, полностью отвечающие требованиям ГФ и ГОСТов, т.е. в измельченном и просеянном виде, тем не менее их опять подвергают измельчению до требуемой степени дисперсности и просеиванию для получения фракции с определенным размером частиц.

Если препараты имеют повышенную влажность, то их подсушивают до оптимальной влажности.

Затем ЛВ и ВВ подвергают смешению с целью их равномерного распределения в смеси. Смешение проводят в смесителях различного типа, но чаще всего, в смесителях с вращающимися лопастями и в сушилках Сп-30 с псевдо ожижением сыпучих веществ.

II стадия. Гранулирование

Эта стадия является одной из самых ответственных и наиболее сложных стадий. Гранулирование- это процесс превращения порошкообразного материала в зерна (крупинки зернистой и сферической формы) определенной величины.



Цели гранулирования:

- а) улучшение сыпучести ТМ;
- б) предотвращение расслаивания ТМ.

После гранулирования улучшение сыпучести происходит за счет значительного уменьшения суммарной поверхности частиц в результате их слипания в гранулы и соответствующего уменьшения трения, возникающего этими частицами при их движении.

Расслаивание многокомпонентной смеси обычно происходит из-за значительной разницы в размерах частиц и большой разности удельных плотностей входящих в ее состав ЛВ и ВВ под воздействием вибраций таблеточной машины или ее воронки. Расслоение ТМ – это опасный и недопустимый процесс, вызывающий в ряде случаев почти полное выделение из смеси веществ с наибольшим (или наименьшим) удельным весом (уд. плотностью) и нарушение их дозировки гранулирование предотвращает эту опасность, т.к. в ее процессе происходит слипание частиц различной величины и удельного веса. Образующийся при этом гранулят с примерно одинаковыми размерами гранул приобретает достаточно постоянный насыпной вес (насыпную плотность).

Т.о., гранулирование позволяет предотвратить расслоение многокомпонентной смеси, улучшить сыпучесть ТМ, при этом обеспечить однородность и равномерность ее поступления в матрицы таблеточной машины и, следовательно, позволяет получать однородные таблетки с одинаково высокой точностью дозирования в обоих аспектах.

В настоящее время применяют следующие методы гранулирования: сухое и влажное. Влажное гранулирование.

Оно осуществляется следующими способами:

1. Протираание влажных масс через сито. Этот способ гранулирования включает следующие операции: а) увлажнение порошкообразной смеси; б) гранулирование; в) сушка и обработка гранул. Увлажнение. Для того чтобы смесь комковалась до образования гранул ее необходимо увлажнить до определенной степени.

Увлажнение осуществляется добавлением жидких связывающих веществ, т.к. в них почти всегда входит вода, реже этанол. Количество связывающих веществ и их природа, обычно, устанавливаются опытным путем в каждом конкретном случае. При этом следует помнить что количество жидкости недостаточно, то масса будет забивать отверстия сита. Если для увлажнения используются разбавленные растворы, то в массу будет введено много воды и мало связывающих веществ. При использовании концентрированных растворов в массу будет введено слишком много связывающих веществ, что может привести к ухудшению распадаемости гранул и таблеток. Поэтому в таблетлируемую массу необходимо вводить достаточное количество увлажнителя и связывающих веществ. Для равномерного распределения связывающих веществ в ТМ их можно ввести в сухом виде в смесь, а затем добавить увлажнитель.

Увлажнение ТМ проводят в смесителях с сигма образными лопастями, либо в универсальных грануляторах- перед гранулированием. Гранулирование (протираание) или озернение осуществляют путем протираания полученной влажной массы через сито с отверстиями 3-5 мм. Для этого используют сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы.

Механизмы, спомощью которых осуществляется протираание влажной массы, называются протирочными машинами или грануляторами, которые бывают разной конструкции. Слайд №3, таблицы №1,2,3.

Принцип работы протирочных машин (грануляторов) независимо от конструкции примерно следующий: увлажненная масса поступает в вертикальный (или горизантальный) перфорированный цилиндр, внутри которого вращаются упругие лопасти. Они продавливают ТМ через отверстия, образующиеся вермишелинкисрезаются специальными вращающимися ножами. Гранулят в виде коротких цилиндриков собираются в приемнике. Диаметр отверстий можно изменять в зависимости от требуемого гранулометрического состава таблетлируемой массы.

Сушка. Затем гранулят высушивается до оптимальной влажности следующими способами:

- а) гранулы термолабильных в-в сушат на воздухе при комнатной t 0 -ре в специальных помещениях;
- б) гранулы большинства ТМ сушат в сушильных шкафах с принудительной циркуляцией воздуха при t 0 -ре 30-40 0 С.
- с) в производство таблеток широко внедрена сушка гранулята в псевдо-ожиженном слое в аппарате СП-30 (СП-60 и др.) Основное преимущество данного способа- быстрота, т.к. гранулы, переходя во взвешенное состояние, обдуваются теплым воздухом со всех сторон.

Сушилка СП-30 представляет герметично закрывающийся металлический шкаф, состоящий из 2-х отсеков. В первом, малом отсеке размещены воздухозаборное устройство и калорифер. На входе из первого во второй отсек установлен воздушный фильтр. Во втором отсеке находится сама сушилка, состоящая из 3-х частей: тележки с резервуаром, наполненным продуктом: обечайки, т.е. цилиндрической части, в верхнюю часть которой встроены рукавный фильтр со встряхивающим устройством. В третьей части размещается вентилятор и шибер с рукояткой.

Аппарат СП-30 работает следующим образом: поток воздуха, засасываемый спомощью вентилятора нагревается в калорифере, обеспыливается в воздушном фильтре и проходит через резервуар с продуктом снизу вверх в сушильную камеру (т.к. резервуар имеет «ложное», т.е. перфорированное дно). При этом гранулят переходит во взвешенное состояние. Рукавный фильтр нужен для удержания мелких частиц высушиваемого материала. Воздух, насыщаясь влагой из гранулята, проходит через рукавный фильтр и удаляется через канал наружу. Температура сушки выше +70 0 С, продолжительность 20-60 минут.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

1. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
4. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
5. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
5. Дәрістер.
6. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

7. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
8. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Принцип работы протирочных машин
2. Цели гранулирования
3. Эффективность действия антифрикционных веществ

Лекция № 2

I. Тема: Технология таблетированных ЛФ. Технологические схемы производства и применяемое оборудование. Гранулирование. Прессование. Прямое таблетирование

II. Цель: Ознакомить студентов с технологиями таблетирования. Факторы, влияющие на качество таблеток. Технологические схемы производства и применяемое технологическое оборудование в соответствии с требованиями GMP.

III. Тезисы лекции:

Таблетки, выпускаемые в промышленности, можно разделить на 2 группы в зависимости от обработки ТМ.

- a. Таблетки, полученные прессованием масс после гранулирования;
- b. Таблетки, полученные прямым прессованием, т.е. без предварительного гранулирования.

Независимо от типа таблеточной машины пресс-инструмент состоит из следующих деталей (элементов).

- матрица. Она представляет собой стальной диск, в котором просверлено сквозное цилиндрическое отверстие диаметром от 3 до 25 мм в соответствии с диаметром приготавливаемых таблеток. Матрицы в зависимости от типа машины (КТМ или РТМ) могут иметь от 7 до 65 гнезд, что существенно влияет на их производительность.

- пуансоны. Это стержни из хромированной стали. Их диаметр (у каждой пары) должен быть несколько меньше диаметра матричного, канала, чтобы пуансоны могли достаточно свободно и достаточно плотно перемещаться в нем при прессовании таблетки и выталкивании ее из матрицы;

- загрузочная воронка. Она должна иметь расчетный угол откоса, обеспечивающий равномерное и безостановочное истечение ТМ под действием вибрации.

Сам процесс таблетирования, складывается из следующих операций; Н-р, в КТМ:

1. Загрузка ТМ в матрицу (дозирование)- Это операция совмещена с операцией сброса готовой таблетки. После того как пуансон вытолкнет готовую таблетку на поверхность матрицы, загрузочная воронка, столкнув таблетку в приемник, становится в положение над матрицей. В этот момент нижний пуансон опускается и матричное гнездо наполняется ТМ-й.
2. Прессование. Загрузочная воронка отходит в сторону, верхний пуансон, опускаясь, входит в матричный канал и под определенным давлением уплотняет массу до получения плотной таблетки.
3. Выброс таблетки (выталкивание). После прессования верхний пуансон поднимается вверх, одновременно нижний пуансон поднимается до среза матрицы, выбрасывая таблетку из гнезда. Затем таблетка сбрасывается в приемник загрузочной воронкой, которая вновь наполняет матричное гнездо. Цикл повторяется.

Таблеточные машины.

В настоящее время в фармацевтической промышленности применяются два основных типа таблеточных машин эксцентриковые и ротационные.

I. Эксцентриковые (кривошипные) машины или машины ударного действия по своей конструкции бывают с одним или двумя эксцентриками для давления, двумя матрицами (в каждой из них имеется по 7 матричных гнезд) и снабжены двумя загрузочными воронками. Каждому матричному гнезду соответствует своя пара пуансонов.

По устройству загрузочной воронки эксцентриковые таблеточные машины (КТМ) делятся на салазочные и башмачковые (башмачные).

В салазочных КТМ загрузочная воронка движется на салазках, наезжая на матричное отверстие и отъезжая от него.

В башмачных КТМ загрузочная воронка стоит на месте, а движется ее нижняя часть, выполненная в виде «башмака» или «клюва», через который таблетлируемая масса поступает в матричное гнездо.

КТМ типа ТП-ИМ при одногнездной матрице имеет производительность около 5000 табл./час в зависимости от диаметра таблетки, поэтому КТМ применяются, в основном, на малых фармацевтических предприятиях.

Недостатки КТМ.

- Одностороннее (со стороны верхнего пуансона) и резкое (ударного типа) давление;
- Работают соответственно шумно и пыльно;
- Их нельзя применять для прессования растительного измельченного сырья;
- За счет сотрясения при ударе гранулят может расслаиваться, что влияет на качество таблеток (точность дозирования);
- За счет резкого удара внутри таблетки могут образоваться микротрещины, что может привести к разрушению таблеток при транспортировке, фасовке, упаковке и хранении, либо таблетки могут цементироваться, т.е. может ухудшиться качество таблеток (механическая прочность, распадаемость, внешний вид).
- Производительность низкая, что не отвечает растущим потребностям медицины.

В настоящее время ХФЗ-ды, в основном, оснащены высокопроизводительными РТМ. Ныне насчитывается более 80 различных РТМ (револьверного типа). Они более производительны и имеют до 65 матриц с 1-3 и более отверстиями и соответствующим количеством пар пуансонов. В РТМ загрузочная воронка (обычно две, расположенные диаметрально) неподвижна. Вращается матричный столешница стол, куда в монтированы матрицы. В воронках имеются обычно две мешалки, вращающиеся в разных плоскостях. Одновременно с вращением матричного стола по кругу движутся соответственно по верхнему и нижнему копирам пары пуансонов над каждым матричным гнездом. Давление в РТМ в отличие от эксцентриковых машин (КТМ) двустороннее, постепенно нарастающее. Поэтому прессование протекает более плавно, без толчков, за счет сильного сдавливания ТМ.

- a) Так, нижний пуансон опускается в определенное нижнее положение, а верхний - поднимается в крайне верхнее положение. В это время матричное гнездо подходит под загрузочную воронку и заполняется с гранулятом.
- b) Матрица заполненным гнездом вращается в месте с подвижной столешницей. Одновременно верхний пуансон, опускаясь под прессующий валик входит в матричное гнездо.

В это время под нижним пуансоном прессующий валик начинает давить на него, поднимая его. Таким образом, верхний и нижний пуансоны, одновременно двигаясь

навстречу друг другу, оказывают давление на ТМ с помощью прессующих валиков, которое прогрессивно нарастает. При этом прессуется таблетка.

- с) Затем верхний пуансон поднимается вверх, нижний пуансон, двигаясь за ним до верхнего среза матрицы, выталкивает таблетку, которая затем сталкивается в приемник загрузочной воронкой или специальным ножом.

Потом пуансон занимает свое первоначальное положение. Цикл повторяется.

В РТМ все пресс – инструменты (каждая матрица со своей парой пуансонов) совершают последовательно все отесанные операции. При этом пуансоны на прикрепленных к ним роликах катятся по верхним и нижним копирам.

В странах Содружества, в т.ч. РК, применяются следующие типы РТМ:

- РТМ-24, производительностью до 50 тыс.таб./час;
- РТМ-12, производительностью до 20 тыс.таб./час;
- РТМ-40, производительностью до 100 тыс.таб./час;
- РТМ-41, производительностью до 209тыс.таб./час;
- РТМ-65, производительностью до 1 млн .750 тыс.таб./час;

Наряду с этими машинами на фарм. Заводах стран Содружества используется высокопроизводительные таблеточные машины

- Английской фирмы «Манести» типа Ротапресс-45;
- «Драйкота» типа WRD-39 фирмы «Клиан» (ФРГ);
- Машина типа «PerfectaXXXI» фирмы «Фетте» (ФРГ);

Современные машины не только высоко- производительны, но и снабжены электронным устройством для контроля качества и массы таблеток. К сожалению, российские машины не проводят контроль высоты таблеток, не проводят отбраковку таблеток, не регистрируется удельное давление, которое должно быть $P = 1200 \text{ кг/см}^2$, однако такое давление не создается.

Вам известно из предыдущей лекции, что гранулирование, каким бы способом оно ни осуществлялось, является длительной и трудоемкой стадией таблеточного производства. Кроме того, гранулирование оказывает неблагоприятное воздействие на ТМ за счет увлажнения, сушки, либо за счет образования трудно распадающихся поликристаллических агломератов при брикетировании. Поэтому все больше исследовательских работ проводится в области получения сыпучей ТМ, обладающей всеми технологическими свойствами гранулята без проведения процесса гранулирования, для большинства наименований препаратов, активность которых снижается при гранулировании.

Такие сыпучие ТМ таблетуют прямым прессованием, т.е. используют совокупность различных технологических операций, позволяющих улучшить основные технологические свойства ТМ (сыпучесть и прессуемость) и получить из нее таблетки, минуя стадию гранулирования:

- Исключается неблагоприятное воздействие на ТМ влаги и повышения t^0 -ры при сушки;
- Сокращается время производства таблеток;
- Уменьшается в ряде случаев количество вводимых в состав таблеток вспомогательных веществ.

Лишь небольшое количество веществ, таких как антифибрин, NaCl, NaBr, Naцитрат, KBr, KCl, KI, гексаметилентетрамин, ПАСК и др. Способно к самопроизвольному дозированию и достаточно хорошо прессуется. Эти вещества имеют правильную форму кристаллов и приблизительно одинаковый фракционный состав.

Большинство же лк. Веществ не способно к самопроизвольному дозированию из-за значительно неоднородного фракционного состава и неправильной (неравноосной) кристаллической формой частиц.

Преодоление таких негативных свойств лекарственных веществ достигается следующими способами:



- Применение вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства порошкообразных лекарственных препаратов;
- Создание новых дозирующих установок для РТМ, обеспечивающих стандартную массу таблеток;
- Направленное изменение формы и размеров частиц порошков во время кристаллизации.

а. Многочисленные экспериментальные данные показали, что добавление в ТМ таких вспомогательных веществ, как крахмал, лактоза, аэросил, кукурузный крахмал, тальк, стеарат магния позволяют получать прямым прессованием более 40 наименований таблеток, в т.ч. сульфадимезина, фенобарбитала, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты с гликозой, резерпина и др. Значительно облегчают и ускоряют процесс прямого таблетирования гранулированные порошки маннита, синтетических полисахаридов (МЦ, КМЦ) и др.

В настоящее время в отечественной и зарубежной практике прямое прессование с использованием различных вспомогательных веществ прочно завоевывает позиции.

б. Второй способ, дающий возможность прямого прессования ТМ, заключается в обеспечении современными РТМ, снабженными усовершенствованными дозаторами, в которых подача ТМ в матричные гнезда осуществляется принудительно. Для этого используются различные по конструкции и способу действия питатели-дозаторы (дисковые, шнековые, вибромеханические, вакуумные, электровибрационные). Особого внимания заслуживают вакуумные питатели, имеющие примечательную особенность наполнения: когда матрица подходит под воронку, нижний пуансон начинает двигаться вниз, при этом в матричном гнезде создается вакуум. За счет вакуума поступающая в матричное гнездо ТМ уплотняется, из нее удаляется воздух, который часто приводит к браку таблеток, вызывая их расслаивание.

с. Форму и размеры частиц во время кристаллизации можно изменить для веществ, имеющих полиморфные модификации. Этот способ пока еще мало применяется, т.к. изучен недостаточно. Кроме того, следует помнить, что у различных полиморфных модификаций одного и того же вещества физико-химические свойства различны, причем, как правило, чем лучше растворимость модификации, тем хуже его стабильность. В этом направлении заслуживают внимания исследовательские работы по получению разных полиморфных кристаллических модификаций многих препаратов, обладающих хорошей сыпучестью и прессуемостью, в т. числе по получению кристаллического порошка ацетилсалициловой кислоты, салициламидов, барбитуратов и др. лек. веществ.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
10. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
11. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
12. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

7. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
8. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

9. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
10. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
11. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
12. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
13. Дәрістер.
14. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
15. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
16. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

- 1.Пресс-инструмент таблеточных машин.
- 2.Типы таблеточных машин и их сравнительная характеристика.
- 3.Загрузочная воронка.

Лекция № 3

I. Тема: Покрытие таблеток оболочками. Способы нанесения покрытий. Вспомогательные вещества для оболочек. Аппаратура.

II. Цель: Ознакомить студентов способами покрытия таблеток оболочками. Типы покрытий, их назначение. Способы нанесения покрытий. Технология нанесения покрытий. Аппаратура для нанесения покрытий и принцип их работы.

III. Тезисы лекции:

Известно что таблетки в ходе технологического процесса (при фасовке, упаковке), а также при транспортировке, хранении, отпуске могут подвергаться механическим воздействиям, что приводит к их разрушению, сколам и др., и следовательно, к нарушению точности дозирования ЛВ. Кроме того таблетки воздействуют факторы окружающей среды: влага, свет, кислород воздуха, изменяя сухость и др. Они являются причиной не только физических изменений (цементация или наоборот, раскрашивание таблетки), но и химических: разложение действующих веществ, частичное или полное снижение активности препаратов, появление токсичного эффекта. Все эти негативные явления привели к тому, что появилась необходимость покрывать таблетки оболочками, при этом функции оболочек значительно увеличились.

Покрытие таблеток оболочками имеет следующие цели:

- a) Защита таблеток от механического разрушения;
- b) Защита от воздействия таких факторов окружающей среды, как свет, O₂ воздуха, повышенная или пониженная влажность и др;
- c) Маскировка неприятного запаха или вкуса ЛВ в таблетки и предохранение от пачкающего действия красящих ЛВ;
- d) Защита слизистой пищевода и желудка от раздражающего действия высоких концентраций ЛВ;
- e) Возможность локализации действия ЛВЫ таблетки в определенном отделе ЖКТ.
- f) Пролонгирование действия ЛВ из таблеток.

Покрытия на таблетках могут быть окрашенными (чаще всего), что позволяет:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

- a) Защитить от действия света ЛВ в таблетке;
 - b) Скрыть непривлекательный цвет ЛВ в таблетке и улучшить его товарный вид;
 - c) Обозначить фармацевтическую группу препарата в таблетке- ядре и др.
- Таблеточные оболочки в зависимости от состава и способа нанесения делятся на:

- a) Дражированные;
- b) Пленочные;
- c) Прессованные.

Дражированные покрытия

Название покрытия происходит от франц. слова dragee- нанесение сахарной оболочки. Этот способ применяется с начала XX века. В основные функции этих оболочек входит улучшение (вместе с маскировкой неприятного) вкуса таблеток, улучшение внешнего вида и др., поэтому в состав дражированного покрытия почти всегда входит сахар.

Классический способ нанесения дражированного покрытия очень длительный проходит в дражировочных котлах и состоит их 4-х основных операций:

1-я-грунтовка (обволакивание), т.е. создание на гладкой поверхности таблетки шероховатостей, за счет которых затем на ней будет удерживаться дражированное покрытие. Таблетки последовательно обрабатывают сахарным сиропом и обсыпают мукой, в последнюю очередь обсыпают Mg(OH)CO₃ для адсорбции излишней влаж. Операцию повторяют 2-3 раза Общ. τ= 180 (3 ч).

2-я- тестовка (наслаивание оболочки)-осуществляется с помощью последовательного наслаивания (до 14 раз) сахарного сиропа и пшеничной муки с периодической подачей горячего воздуха на 30-40 минут. В последний слой в сироп добавляют при необходимости краситель. τ= 500-700 мин. (т.е. 9-15 час).

3-я операция-шлифовка, т.е. сглаживание оболочки с помощью сахарного сиропа, в который добавлен 1% желатина. При этом удаляются неровности и шероховатости.

4-я операция - глянецовка, т.е. придание таблетки красивого равномерного блеска с помощью глянецовочной мастики. В зависимости от состава мастики можно получать дражированные покрытия: - растворяющиеся в желудке;

- растворяющиеся в кишечнике (при этом в глянецовочную мастику добавляют р-р ацетилфталилцеллюлозы, либо его наносят послойно, чередуя с опудриванием тальком или сахарной пудрой. В настоящее время в связи с быстрым развитием технологии нанесения на таблетки пленочных и прессованных покрытий доля таблеток с дражированным покрытием постепенно уменьшается. Т.к. они имеют ряд существенных недостатков:

- для достижения достаточной прочности (чтобы она не трескалась) и красивого вида дражированную оболочку требуется наносить многократно, при этом значительно удлиняется во времени процесс- от 8 до 60 ч (в зависимости от размеров таблеток);
- масса таблеток увеличивается почти вдвое;
- процесс периодический и для обеспечения бесперебойного производства таблеток с дражированными покрытиями необходимо использовать большое количество дражировочных котлов, что занимает большие производственные площади;
- доля ручного труда при этом способе значительна. Это сказывается не только на стоимости получаемых таблеток, но и на их чистоте, гигиеничности и стабильности;
- при нанесении таких покрытий используются ценные пищевые продукты (мука, сахар), что также приводит к повышению стоимости;
- контакт многих ЛВ (витаминов, антибиотиков и др. влаго-неустойчивых препаратов) с сахарным сиропом, содержащим воду, отрицательно влияет на их физико-химические и фармакологические свойства.

С 1975 г. в производство был внедрен суспензионный способ нанесения дражированного покрытия, который имеет следующие преимущества:

- не используется мука, сокращается количество сахара (сахарного сиропа);

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

- значительно сокращается время процесса, т.к. отсутствую операции грунтовки и шлифовки, весь процесс состоит из операций наслаивания (многократного) неокрашенной суспензии на таблетки и их глянецовки;
- уменьшается вес таблетки;
- Снижается стоимость таблеток;
- Повышается производительность труда за счет снижения доли ручного труда: суспензия и воздух подается в котлы с помощью распылительных форсунок в автоматическом режиме.
- Товарный ид таблеток лучше;
- Стабильность покрытий выше, т.е. они не трескаются, не темнеют и др.

Суспензионный метод нанесения дражированных покрытий используется в производстве таких таблеток, как раунатин, силибор (Харьков); аллахол, нитроксолин (Киев); экстракт валерианы, амидоприн с бутадионом, феррокаль (Львов); метионин и др. (Санкт-Петербург) и др.

Пленочные покрытия.

Это тонкая (порядка 0,05-0,2 мм) оболочка, образующаяся на таблетке после испарения из нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества органического растворителя.

В зависимости от растворимости пленочные покрытия делятся на следующие группы:

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| а) водорастворимые; | г) кишечно-растворимые; |
| б) желудочно-растворимые; | д) нерастворимые. |

Водорастворимые оболочки применяются сравнительно реже, т.к. не защищают от повышенной влажности воздуха, не дают возможности локализовать или пролонгировать действие лекарств из таблеток.

В качестве простых водорастворимых оболочек используют ПЭО, ПВП, МЦ, Na-КМЦ. Их готовят в виде 20-30% раствора ПЭО, ПВП в 50-90% этаноле или ИПС, либо в виде 4-7% водного раствора МЦ и Na-КМЦ.

Желудочно-растворимые покрытия покрытия защищают лекарство от влаги воздуха, но растворяются под действием кислоты и ферментов желудочного сока к таким пленкообразователям, главным образом, относятся вещества, содержащие amino-группы, а также эфиры целлюлозы: ОЭЦ, ОПМЦ (оксипропил-МЦ) и др, с добавлением пластификаторов. Растворителем служат этанол, ИПС, реже-ацетон (из-за своей взрыво-опасности).

Для получения **кишечно-растворимых покрытий** на таблетках используют фталаты: метилфталил; ацетилфталил; этилфталил-целлюлозу, синтетические и природные воски (кератин, спермацет), стерариновую кислоту и др. Они имеют следующие преимущества:

- Их защита ЛВ от влаги более выражена;
- Они защищают ЛВ от неблагоприятного действия кислого желудочного сока и его ферментов и обеспечивают пролонгированное в определенной степени действие препарата в данном отделе кишечника.
- Они предохраняют слизистую желудка от неблагоприятного раздражающего действия некоторых препаратов: стероидных и нестероидных (ацетилсалициловая кислота) анальгетиков и др. В качестве растворителей используют для них этанол, ИПС, ацетон, толуол, а также их смеси. Кишечно-растворимые оболочки выдерживают в течение 2-х часов воздействие желудочного сока, в кишечном соке они медленно (60-100 мин.) распадаются. Для ускорения распада в них вводят пластификаторы ПЭГ-600 или ПВП до 1%, за счет этого время распадаемости сокращается до 15-25 мин.

Нерастворимые покрытия имеют две основные цели; помимо уже перечисленных выше:

- Локализация действия лекарства в определенном отделе ЖКТ;
- Регулирование скорости высвобождения лекарства для:
 - а) Обеспечения пролонгированного действия лекарства и равномерного его высвобождения из таблетки;

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11
«Промышленная технология лекарств»	1 стр. из 144

б) Предотвращения раздражающего действия лекарства на слизистые ЖКТ: при быстром его высвобождении создаются высокие концентрации препарата.

За счет использования нерастворимых покрытий сокращается число приемов таблеток на курс лечения, а также уменьшается доза препарата в 1 таблетке за счет его полного всасывания.

Высвобождение лекарства обеспечивается из таблеток с нерастворимым покрытием за счет пор в пленке. Диаметр пор непостоянный. Пищеварительные соки (желудочный или кишечный) либо вода проникают через поры пленки внутрь таблетки, растворяют ЛВ и за счет создавшегося внутри осмотического давления происходит диффузия раствора ЛВ наружу. Если таблетка-ядро содержит набухающие вещества, то они после набухания разрывают оболочку и полностью выходят наружу, что не всегда желательно.

Если при нанесении нерастворимого покрытия используется непористые полимеры, то для их образования полимер в растворе предварительно смешивается с мелкими кристаллами легко растворимого в воде вещества (глюкоза, сахар, NaCl и др.). Под действием воды или пищеварительных соков они, быстро растворяясь, образуют в покрытии множество пор, через которые затем растворившиеся ЛВ диффундируют наружу.

В другом варианте, например, таблетки типа терапевтических систем «OROS», покрытие нерастворимой сплошной пленкой проходит перед лазерным лучом, который делает одно отверстие с непостоянным диаметром.

Это позволяет регулировать скорость высвобождения лекарства из таблетки.

Нерастворимые пленки получают из ЭЦ, ацетилцеллюлозы. В качестве растворителя применяют этанол, ацетон, этилацетат, хлороформ, толуол, ИПС и др.

Все пленкообразующие вещества должны отвечать следующим требованиям:

- Полная безвредность для организма;
- Хорошая растворимость в широко доступных растворителях;
- Хорошие пленкообразующие свойства;
- Химическая индифферентность;
- Устойчивость при длительном хранении, т.е. сохранение прочности, эластичности, растворимости;
- Доступность и дешевизна.

На качество образующейся на поверхности таблетки пленки влияют следующие факторы:

- Вязкость приготавливаемого раствора;
- Скорость испарения растворителя, т.к. при быстром испарении пленка может сильно стягиваться и лопаться, при слишком медленном испарении образуются морщины;
- Молекулярная масса полимера-она должна быть как можно меньше, чтобы в пленке не возникали внутренние напряжения, обусловленные сохранением вытянутого неустойчивого состояния длинных молекул.

Способы нанесения пленочных покрытий на таблетки и применяемые аппараты.

В настоящее время достаточно широко применяется 2 способа:

- a) Опрыскивание таблеток в дражировочном котле;
- b) Опрыскивание таблеток в псевдо кипящем слое.

Приемуж. 1-ой способа: недорог, применим для растворов практически любой вязкости, производительность достаточно высокая.

Дражировочный котел вращается со скоростью 40-60 об/мин. Сначала таблетки обеспыливают сильной струей воздуха, затем с помощью установленной около отверстия котла форсунки разбрызгивают при вращении котла р-р пленко - образателя. Операцию проводят несколько раз, т.к. отдельные участки оболочки на таблетках получаются слишком тонкими и непрочными.

После образования на всех таблетках оболочки одинаковой толщины их обдувают 10-5 мин. холодным воздухом до полного удаления растворителя.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

Существенный недостаток-т.к. котлы не закрываются, то испаряющийся органический растворитель загрязняет воздух производственных помещений. Для предотвращения этого требуется установка над каждым котлом мощной вытяжной вентиляции.

б) нанесение оболочек в псевдооживленном слое осуществляется в аппаратах, работающих аналогично аппарату СГ-30, форсунки для разбрызгивания пленкообразующего раствора устанавливаются в нижний или в верхней части рабочей камеры аппарата. Определенное количество таблеток (5-10 кг) помещают в рабочую камеру, подают с помощью вентилятора профильтрованный воздух и переводят таблетки в псевдооживленный слой. Сразу же включают подачу раствора пленкообразователя в форсунку. Скорость его подачи зависит от вязкости раствора, от скорости движения воздуха, объема рабочей камеры и количества загруженных таблеток. Продолжительность распыления раствора зависит от необходимой толщины оболочки и колеблется от 15 до 45 мин. после прекращения распыления раствора пленкообразователя скорость движения воздуха слегка увеличивают и пленка быстро высыхает. Длительность сушки во взвешенном слое значительно меньше, чем в дражировочном котле. Преимущество использования аппарата типа СКПБ заключается в том, что можно улавливать пары растворителя, регенерировать и снова использовать.

Преимущества пленочных покрытий:

- a) Оболочка незначительно (1-3%) увеличивает массу таблетки;
- b) Оболочечный материал легко окрашивается используемыми красителями;
- c) Благодаря применению легколетучих органических растворителей оболочка быстро высыхает, продолжительность этого способа сокращается до 2-6 часов (по сравнению с дражированием-18-60 часов).

Недостаток этого способа:-необходимость применения токсичных и огнеопасных органических растворителей, которые загрязняют воздух производственных помещений и требуют установки мощной вытяжной вентиляции и соблюдения правил ТБ и ПБ.

Прессованные покрытия.

В первые нанесение оболочки на таблетки прессованием было осуществлено в 1954 г. с помощью таблеточной машины типа «Драйкота» фирмы «Манести» (Англия). Прессованные покрытия также называют «сухими» покрытиями.

В настоящее время для нанесения прессованных оболочек на таблетки применяют машины двойного прессования, т.е. имеющие по 2 ротора:

- a) Таблеточная машина типа «Драйкота» имеет в каждом роторе по 16 пуансонных пар;
- b) Таблеточная машина РТМ-24Д, в каждом роторе которой имеется по 24 пары пуансонов.

Принцип их работы заключается в следующем: на 1-м роторе из загрузочной воронки №1 подается гранулят ТМ в матрицы и происходит прессование таблеток-ядер. В это же время гнезда матрицы на 2-м роторе заполняются 1-й порцией гранулята ВВ (оболочечного материала), затем на грануляты опускается таблетка-ядро, поступившая по специальному желобу из 1-го ротора. После фиксации таблетки точно по центру гнезда матрицы нижний пуансон немного опускается. Одновременно опускается верхний пуансон, который слегка впрессовывает таблетку в гранулят, в связи с этим над таблеткой создается пространство для подачи 2-й порций гранулята оболочечного материала, после загрузки которой происходит окончательное прессование таблетки с оболочкой с помощью обоих (нижнего и верхнего) пуансонов.

Затем таблетка выталкивается из матрицы нижним пуансоном и цикл начинается из матрицы нижним пуансоном и цикл начинается снова.

Машины этого типа имеют автоматическое приспособление для отбраковки таблеток, отпрессованных без ядра, а также таблеток, полученных при пуске и остановке машины, т.е. нестандартных. Производительность машин от 15000 до 60000 таб./час. При диаметре от 8 до 16 мм-для РТМ-24 Д и до 10500 таб/час-для «Драйкоты».

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

1. Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии. – М.: Изд. центр «Академия», - 2008. – 208 с.
2. Евтушенков А.Н., Фомичев Ю.К. Введение в биотехнологию: Курс лекций. – Минск.: БГУ, 2002. - 105 с.
3. Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И. Биотехнология: Учебное пособие. – М.: Изд. Центр «Академия». – 2006. – 256 с.
4. Орехов С.Н. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям. – Учебное пособие. – Под ред. акад. РАМН В.А. Быкова, проф. А.В Катлинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа 2009. – 384 с.
5. Елинов Н.П. Химическая микробиология. - Учебник. - М.: Высшая школа. - 1989, 448 с
6. Воробьева Л.И. Промышленная микробиология. - Учебное пособие. - М.: Изд-во МГУ. - 1989, 294 с.
7. Биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. / Под ред. И. Хиггинса, Д. Беста, Дж. Джонса. - М.: Мир. - 1988, 480 с.
8. Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова С.Г. Промышленная технология лекарств. Том 2. Харьков, 2002.
9. Биотехнология микробного синтеза (Под ред. Бекера М.Е.) – Рига – 1980.
10. Биотехнология. (Отв. редактор А.А. Баев). - М.: Наука. - 1984, 310 с.
11. Перт С. Дж. Основы культивирования микроорганизмов. М., - 1979 г.
12. Промышленная микробиология (Под ред. Егорова Н.С.) – М., 1989 г.
13. Процессы и аппараты химической технологии (Под ред. П.Г. Романкова). – Л. – 1981.

дополнительная:

1. Березов Т.Т. , Коровкина Б.Ф. – Биологическая химия (Под ред. И.М. Ивановой) – М., Медицина – 1981 г.
2. Никитин Г.А. – Биохимические основы микробиологических производств – Киев, 1981.
3. Бриттон Г. – Биохимия природных пигментов. М., Мир – 1986 г.
4. Попова Т.В. – Развитие биотехнологии в СССР – М., Наука - 1988 г.
5. Популяционные аспекты биотехнологии – Печуркин Н.С., Брильков А.В., Маркенкова Т.В. – Новосибирск: - Наука – 1990 г.
6. Специальные журналы: «Биотехнология», «Фармация Казахстана», «Фармацевтический бюллетень», и др.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Покрывание таблеток оболочками. Его цели, виды.
2. Способы нанесения оболочек на таблетки, применяемое оборудование.

Лекция № 4

I. Тема: Стандартизация таб-леток (оценка качества). Контрольные приборы. Пути совершенствования таб-леток. Фасовка и упаковка таблеток. Гранулы. Спансулы. Драже.
II. Цель: Ознакомить студентов стандартизациями (оценка качества) таблеток. Показатели качества таблеток в соответствии с требованиями ГФ РК и ГФ СССР XI издания. Контрольные приборы, их устройство и принцип работы. Пути совершенствования таблеток. Фасовка и упаковка таблеток. Гранулы. Спансулы. Драже.

III. Тезисы лекции:



О доброкачественности таблеток судят на основании качественных и количественных показателей: внешнего вида, геометрической формы (соотношение высоты и диаметра), прочности, колебаний в массе и времени распадаемости, т.е. оценка качества таблеток осуществляется в соответствии с требованиями ГФ СССР XI (или X) изд., предъявляемыми к таблеткам.

Отсутствие на многих фарм. Предприятиях (особенно в РК) по производству ГЛФ современных стандартных приборов по определению необходимых параметров выпускаемых таблеток (прочность и распадаемость) затрудняет объективную оценку их качества. В основном, определение показателей качества таблеток проводят по фармакопейным методом и методикам, причем лишь в определении распадаемости могут наблюдаться большие колебания.

Внешний вид таблетки. Однородность поверхности таблеток (цвет) обычно соответствует цвету лек.препаратов, в ходящих в ТМ, за исключением таблеток, покрытых специально окрашенными оболочками. Не должно быть пятен, но на практике это требование иногда нарушается, т.е. встречаются таблетки, имеющие включения, отличающиеся по окраске, такие таблетки имеют мозаичный вид. Это может быть связано с недостаточной сушкой гранулята, неправильным хранением таблеток, с недостаточно однородным фракционным составом компонентов смеси или гранулята. Н-р, таблетки от кашля, таблетки «Бекарбон», «Беслалгин» и др. которые содержат растительные экстракты и т.п. Высота таблетки должна составлять 30-40% от ее диаметра.

Прочность таблеток. Она характеризуется сопротивлением таблетки к механическому разрушения (расколу, раздавливанию, истиранию) в ходе технологического процесса: при движении от одного автомата и другому, фасовке, упаковке, транспортировке, хранению. Как физико-механическая характеристика она подразделяется на прочность и твердость.

Прочность таблеток всегда ниже прочности частиц, отдельных, т.к. при прессовании частицы сцепляются между собой через тонкие прослойки воздуха или водяной пленки. Поэтому разрушение таблетки (раскол, крошение) происходит обычно по микротрещинам между частицами или гранулами.

На прочность таблеток влияют (см.лекц.№2):

- Количество и природа вспомогательных веществ (связывающих, антифрикционных смазывающих);
 - Грануляция (способ);
 - Влажность ТМ при таблетировании (при повышенной μ таблетки могут цементироваться); при пониженной- получают недостаточно прочными;
 - Давление прессования: его вид (ударного типа или прогрессивно нарастающее), его величина.

Т. к. используемые в нашей фарм. Промышленности, как было сказано выше, таблеточные машины не снабжены устройством по контролю и регистрации удельного давления прессования, выпускаемые таблетки не имеют стандартной прочности даже в одной и той же серии.

Для количественной оценки прочности таблеток используется много различных методик, которые условно можно разделить на 2 группы:

- a. Для оценки прочности таблеток на истираемость краев (наружной поверхности);
- b. Оценка прочности таблеток на излом.

А) Товарный вид таблетки оценивается, в основном, по целостности. В ходе технологического процесса (фасовка, упаковка и др.) таблетка, перемещаясь по жалобам, загрузочному бункеру и др. испытывает трение, которое может привести к истиранию ее поверхности, ухудшению товарного вида, и самое главное – к нарушению точности дозирования.

Для оценки прочности таблеток на истираемость рекомендованы барабанный и трубчатый истиратели (фриобриляторы).

Барабанный истиратель представляет собой барабан с Ø30 см. 10 или 20 таблеток взвешивают с точностью до 0,01 г, помещают в барабан фриобрилятора и включают прибор. На внутр. Поверхности барабана могут быть закреплены лопасти.

При скорости вращения 25 об/мин., истирание проводят в течение 4 мин., при 20 об/мин. - в течение 5 мин. (т.е. всего 100 оборотов).

Затем после отключения прибора, все таблетки вынимают из барабана, очищают от пыли кисточкой и снова взвешивают.

$$U = \frac{P_H - P_K}{P_H} * 100\%$$

Истираемость рассчитывают по формуле: где обычно U составляет 1,5%, U - истираемость (допустимая 3%).

P_H и P_K - масса 10 или 20 таблеток начальная и конечная соответственно.

Трубчатый истиратель состоит из трех трубок разного диаметра, снабженных сетками отсева пыли. Длина трубок 170 мм, радиус вращения палки кривошипа 80 мм, число качаний отчитывается по счетчику. Определение проводится в течение 3 минут при частоте качаний \uparrow вверх-вниз 300 колеб./мин., допустимая истираемость 10% .

Определение прочности на раздавливание осуществляется в странах СНГ с помощью прибора, сконструированного по принципу пружинного динамометра. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают при помощи маховика и подвижного плунжера до разрушения. Ползун по шкале динамометра фиксирует нагрузку, вызвавшую разрушение таблетки в кг. Шкала градуирована на 15 кг.

Показатель прочности таблетки должен быть не менее 0,06-0,1 кг/мм². Он рассчитывается из средней для 5 таблеток (5 опытов) раздавливающей нагрузки в кг, деленной на произведение диаметра на высоту таблетки в мм. Максимальный диаметр оцениваемых таблеток 20 мм.

В приборе «Эрвека» прочность таблетки на раздавливание определяется при ее горизонтальном расположении. Таблетку укладывают в матрицу, с помощью которой подводят конусовидный поршень. Давление поршня до разрушения таблетки фиксируется по шкале, градуированной от 0 до 15 кг. Показатель прочности рассчитывается аналогично по формуле:

$$= \frac{P}{d * h} > 0.06 \frac{\text{Кг}}{\text{Мм}}$$

n

Точность дозирования определяется в 2-х аспектах:

А) Определение колебаний массы самих таблеток от среднего значения. По ГФ СССР X и XI изданий для таблеток (за исключением покрытых оболочками) допускаются следующие отклонения в средней массе (для 10 или 20 таблеток):

- при массе таблеток менее 0,1 г - $\pm 10\%$
- при массе таблеток менее 0,1 до 0,3 г - $\pm 7,5\%$
- при массе таблеток более 0,3 г - 5%

Во время анализа каждую из 20 таблеток взвешивают отдельно с точностью до 0,01 г.

Б) Определение колебаний содержания действующих веществ в таблетках проводится количественным анализом в соответствии с частными ФС или ВФС. Для анализа (не менее 10 таблеток по отдельности) таблетки предварительно растирают в порошок. Допустимые отклонения количества активного компонента в 1 таблетке даны также в частных статьях.

Распадаемость. Этот показатель не является обязательным для всех видов таблеток, т.к. в последние годы в медицинской практике широко применяются таблетки с пролонгированным действием лекарства: таблетки с нерастворимым скелетом, с нерастворимыми оболочками, многослойные таблетки и др.



Требование распадаемости предъявляется и простым таблеткам и таблеткам, имеющим водо-; желудочно-и кишечнорастворимые оболочки. При этом по ГФ X и XI изданий распадаемость должна составлять:

- a. для простых таблеток 15 мин. (в воде);
- b. для таблеток с желудочнорастворимым покрытием- не более 30 мин. (в воде или растворе пепсина);
- c. таблетки кишечнорастворимой оболочкой не должны распадаться в кислой среде в течение 2 часов, а должны распадаться после этого в течение 1 часа в щелочной среде.

Определение распадаемости можно проводить следующими способами:

1. Определение в колбе (самый простой способ). В коническую колбу из расчета на 1 таблетку 50 мл воды с температурой 37 °С помещают 1-6 таблеток (если кладут по 1 таблетке, то делают не менее 6 определений). Таблетки считаются распавшимися, если они полностью растворились (сублингвальные – не более 5 мин., Injactabletae -не более 1-3 мин., Solublettae - не более 5 мин.) или превратились в рыхлую массу, которая легко разрушается от прикосновения стеклянной палочкой. Во время определения Колбу медленно покачивают: 1-2 колебания/сек.
2. Определение на приборе «касающаяся корзинка». Прибор состоитсборной корзинки; сосуда объемом 1 л для жидкости, в которой определяют распадаемость; термореле для поддержания t⁰-ры в приборе в пределах 37 °С и электромотора, обеспечивающего возвратно-поступательное движение (качательное вверх-вниз). «Корзинка» состоит из в стеклянных полых трубок с открытыми концами длиной 7,5-8,0 см, внутренним диаметром 21,5 мм, толщиной стенок 2 мм. Трубки закреплены вертикально в отверстиях 2-х пластмассовых дисков толщиной 10 мм. Нижняя поверхность нижнего диска закрыта сеткой с отверстиями не более 2 мм.

В каждую трубку укладывается по 1 таблетке, т.е. одновременно в опыте проводят в определений. «Корзину» опускают в сосуд с жидкостью (вода; кислый р-р пепсина; или щелочной раствор панкреатина) и приводят в движение, наблюдая за временем распадаения (разрыхления) или растворения всех таблеток.

3. Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из таблеток-«тест на растворимость». Исследования показали, что показатель распадаемости не дает объективную оценку биологической доступности лекарств из таблеток из-за наличия в них пусть даже небольшого количества нерастворимых организме вспомогательных веществ. Они могут адсорбировать ЛВ, образовывать с ними трудно-или практически нерастворимые комплексы, снижать их активность и др. Поэтому для оценки качества таблеток проводят также «тест на растворимость» в соответствии с требованиями ГФ XI изд.Определение проводят при t⁰-ры 37 °С. Основная рабочая часть- цилиндрическая корзинка с крышкой для 1-й таблетки. Она полностью выполнена из сетки с диаметром отверстий определенного размера. Корзинка вращается с помощью электромотора со скоростью 50, 100, рабочая скорость 150 и 200 об/мин. В качестве растворителя используют дист. воду 0,1 н. р-р HCl; 0,1 н. р-р NaOH, буферные среды с различным значением pH. Корзинку стаблеткой опускают в растворитель на глубину 20 мм от дна сосуда.

Через 45мин. Или время, указанное в частных статьях, пипеткой берут пробу, фильтруют и определяют в ней содержание вещества, перешедшего из распавшейся таблетки в раствор в %% от исходного содержания в таблетке. Допустимо-не менее 75%.

б) В приборе фирмы «Эрвека» можно производить «тест на растворимость» одновременно для в таблеток, т.к. он состоит из колб по 1000 мл для растворения, помещаемых в общую водяную баню с терморегулятором.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

в) В приборе «Сарториус» осуществляется автоматический отбор проб для анализа с одновременным проведением анализа. Этот прибор применяется для определения скорости высвобождения лек. вещества из таблетки и биологической доступности лекарств из твердых ЛФ.

Некоторые пути совершенствования таблеток. Совершенствование таблеток как лек. формы осуществляется в следующих направлениях:

1. Внедрение в производство изготовления многослойных таблеток. Они изготавливаются на машинах двойного или тройного прессования с многократным (2-3 раза) насыпанием гранулята в матричное гнездо. То есть в 1-й позиции в матрицу засыпается 1-я порция гранулята и подпрессовывается 1-й слой таблетки, затем идет загрузка 2-й порции гранулята и подпрессовывается 2-й слой, в 3-й позиции подается 3-я порция гранулята и идет окончательное прессование таблетки. При подпрессовывании поверхность слоев получается шероховатой, а не гладкой, поэтому при окончательном прессовании слои достаточно прочно сцепляются друг с другом. Обычно каждый гранулят имеет свою окраску в целях лучшего визуального контроля.

Многослойные (обычно 2-х-слойные) таблетки можно получать тем же способом, который применяется для нанесения прессованных покрытий на таблетки. При этом можно получать таблетки с пролонгированным действием лек. веществ в соответствии с очередностью растворения слоев.

В 3-х слойных таблетках есть возможность не только обеспечить пролонгированное действие лекарства, регулировать последовательность всасывания лек. веществ в определенные промежутки времени, а также сочетать препараты, несовместимые по физико-химическим свойствам в других лек. формах, когда в среднем слое при прессовании находится лек. вещество, одновременно совместимое с препаратами наружных слоев таблетки.

2. Таблетки с пластичным или жестким нерастворимым скелетом в настоящее время широко внедряются в таблеточное производство. Из них лекарственное вещество постепенно освобождается вымыванием, что обеспечивает пролонгированное действие препарата.

а) Таблетки с жестким нерастворимым скелетом можно сравнить с губкой, поры которой заполнены медленно растворимым лекарством в смеси с наполнителем (сахаром, лактозой, полиэтиленгликолем и т.д.). Таблетки не распадаются в ЖКТ и сохраняют геометрическую форму. Поэтому лекарство сначала быстро растворяется с боковых дисковых поверхностей таблетки, создавая первоначальную терапевтическую концентрацию препарата в крови, затем медленно диффундирует из средних слоев через капилляры, образующиеся в наружных слоях, обеспечивая поддерживающую концентрацию препарата в организме.

В качестве нерастворимого скелета используют некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, дву- и три-замещенный фосфат кальция, диоксид титана) и органические (полиэтилен, полихлорвенил, тугоплавкие воски и др.) вещества они могут быть также многослойными.

б) таблетки с нерастворимым пластичным скелетом изготавливаются по принципу получения жевательных резинок. В качестве нерастворимого скелета используют полимерные материалы, разрешенные к применению в пищевой промышленности. В таблетки вводят лек. препараты из различных фармакологических групп: противорвотные, жаропонижающие, гипотензивные и др. средства, в т.ч. витамины, микроэлементы и т.п. Они всасываются в кровь из полости рта, не подвергаясь действию ферментов пищеварительных соков.

3. Таблетки с ионитами также позволяют пролонгировать действие лекарства и локализовать его действие в определенном отделе ЖКТ. Для приготовления таких

таблеток лек. вещества адсорбируют на ионообменной смоле. Затем его высвобождение в ЖКТ связано с ионной силой (значением рН) пищеварительных соков. Скорость десорбции препарата зависит от степени измельчения ионита (чаще всего лек. вещества адсорбируют на зернах размером 300-400 мкм или 0,3-0,4 мм), затем из них прессуют таблетки. Такие таблетки называются «ионекситен».

Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), н-р, производные барбитуровой кислоты (этамилал Na и др.) связывают с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина г/хл.,) атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты- вещества с щелочной реакцией. Таблетки на ионитах также можно отнести к таблеткам с нерастворимым скелетом (правда, распадающимся на гранулы). Они позволяют пролонгировать действие лекарства, поддерживая его концентрацию в крови на терапевтическом уровне в течение 12-24 часов в зависимости от ионной силы ионообменных смол.

Буккальные таблетки.

Тритурационные таблетки.

Они получают не прессованием, а формированием тестообразной массы втиранием ее в специальные формф. Обычно они представляют собой цилиндрики массой меньше 0,05 г и диаметром 1-3 мм, т.е. их высота может превышать диаметр таблетки.

В отличие от прессованных таблеток они менее твердые и менее прочные.

Для приготовления тритурационных таблеток ЛВ-во смешивают с молочным сахаром или глюкозой. С помощью воды или этанола различной концентрации превращают в кашицеобразную массу, которую втирают в отверстия с помощью пруженных (упругих) лопастей машинки в специальные пластмассовые пластинки с отверстиями. Затем с помощью другой пластины, на которой укреплены пуансоны, цилиндрики выталкиваются из отверстий и на подносе передаются на сушку.

Этим способом получают тритурационные таблетки в следующих случаях:

- а) Если в их состав входят вещества в количестве от 0,0010 и меньше, а вводить большое количество наполнителей нецелесообразно;
- б) Когда в состав таблеток входят вещества, которые нельзя прессовать, н-р, ТМ с нитроглицерином нельзя прессовать, т.к. нитроглицерин взрывается от сотрясения;
- с) Для приготовления легко растворимых таблеток с достаточно точной навеской ЛВ для быстрого приготовления растворов для глазных капель или р-ров для инъекций с точной концентрацией. Такие тритурационные таблетки готовят в асептических условиях.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

18. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.

19. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

20. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

13. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

14. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

15. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
16. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
17. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
18. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
21. Дәрістер.
22. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
23. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
24. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Современные методы оценки качества таблеток.
2. Внешний вид таблетки.
3. Для количественной оценки прочности таблеток используется много различных методик..

Лекция №5

I. Тема: Лекарственные средства в желатиновых капсулах. Технологическая схема производства, применяемое оборудование. Микрокапсулы. Способы микрокапсулирования.

II. Цель: Ознакомить студентов с лекарственными средствами в желатиновых капсулах. Технологической схемой производства и применяемое технологическим оборудованием. Микрокапсулы. Основными методами (физический, физико-химический, химический) и способами получения микрокапсул.

III. Тезисы лекции:

Капсулы (от лат. capsula - футляр, оболочка, коробочка) - дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Чаще они предназначены для приема внутрь, реже для ректального, вагинального и других способов введения.

Особенности капсул: точность дозирования ЛВ, ЛВ защищены от воздействия света, воздуха, влаги, исключается неприятный вкус и запах ЛВ,хороший привлекательный внешний вид,они легко проглатываются, способны быстро набухать, растворяться и всасываться в ЖКТ, характеризуются высокой биологической доступностью,производство их почти полностью механизировано или автоматизировано.

Недостатки капсул связаны с гигроскопичностью желатина, из которого, в основном, производят оболочки, которые влияют на процесс теплообмена, поэтому рационально применение котла, оснащенного планетарной/якорной или быстроходной лопастной мешалкой достаточно большого диаметра.

Различают следующие типы капсул:

- твердые с крышечками (capsulae durae operculatae, от лат. operculum - крышка),
- мягкие, с цельной оболочкой (capsulae molles),

- полумягкие в виде бесшовных жемчужин (Perlae gelatinosae)
- полутвердые, имеющие шов (capsulae gelatinosae elasticae).

ИСТОРИЯ КАПСУЛИРОВАНИЯ

1833 г – патент на изготовление капсул (Франция)

1846 г – патент на двухсекционные капсулы с крышечкой (Франция)

1888 г – патент на аппарат для получения твердых капсул с крышечками (США)

1904 г – опубликована система нумерации твердых капсул (США)

1933 г – начало промышленного производства в США, Детройт (фирма Sherer)

1950-е годы – начало эры капсулированных антибиотиков

Состав желатиновых капсул (оболочек)

- желатин
- пластификатор
- краситель
- консервант
- вещества, снижающие прозрачность
- дезинтегранты
- скользящие

Приготовление желатиновой массы

В зависимости от вида капсул, свойств капсулируемых препаратов выбирается состав и метод получения желатиновой массы:

- 1) с набуханием желатина в холодной воде в течение 1,5-2 часов;
- 2) без набухания растворение желатина в горячей воде при температуре 70-75 0С.

Методы получения желатиновых капсул:

В зависимости от вида капсул, свойств капсулируемых препаратов выбирается метод получения желатиновых капсул:

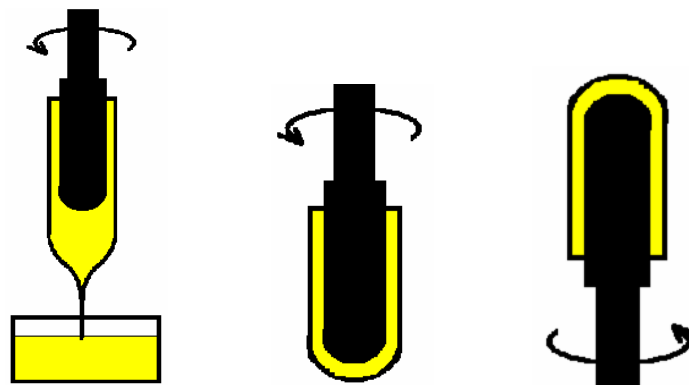
Метод погружения (макания)

Метод прессования (штампования)

Капельный метод

Процесс капсулирования во всех методах проходит в условиях термостатирования при постоянной температуре.

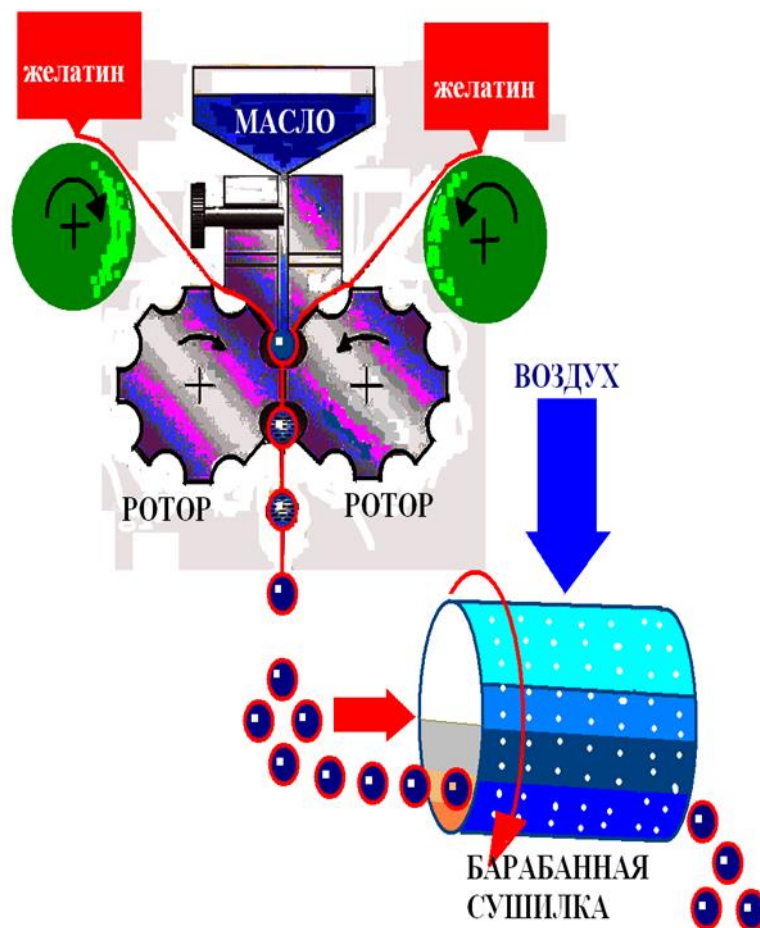
Производство медицинских капсул
 (метод погружения) (полуавтомат фирмы «Colton»)



Методы получения желатиновых капсул

Методом прессования (штампования) – получают полутвердые капсулы с жидкими и пастообразными веществами различных размеров и форм на машинах (автоматах) типа KS4 (ФРГ), автоматической линии SS-1 фирмы «Leiner» (Англия). Автоматы выполняют все операции по формированию, наполнению и запечатыванию капсул с высокой производительностью (до 20 тыс/ч) и отличаются высокой точностью дозирования ($\pm 1\%$).

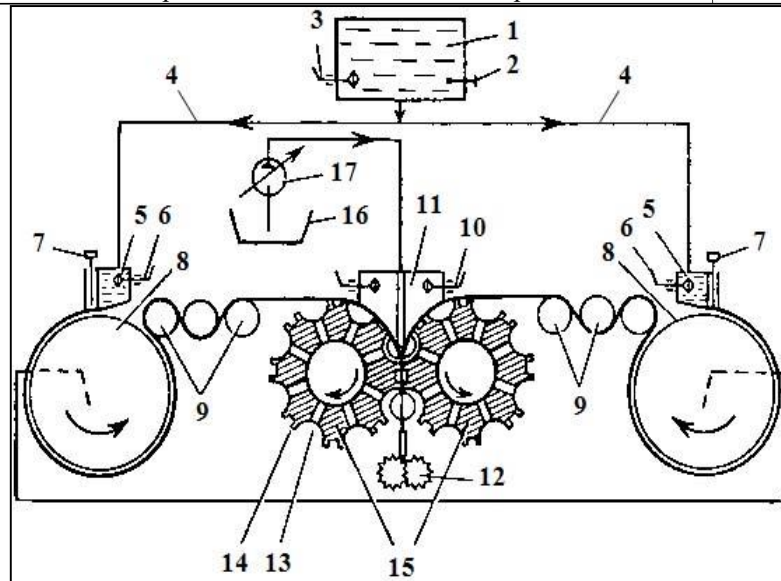
Недостатки: при нарушениях условий хранения и транспортировки капсулы могут лопнуть по шву.



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

В зависимости от средней вместимости капсулы выпускают восьми размеров.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсулы, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13



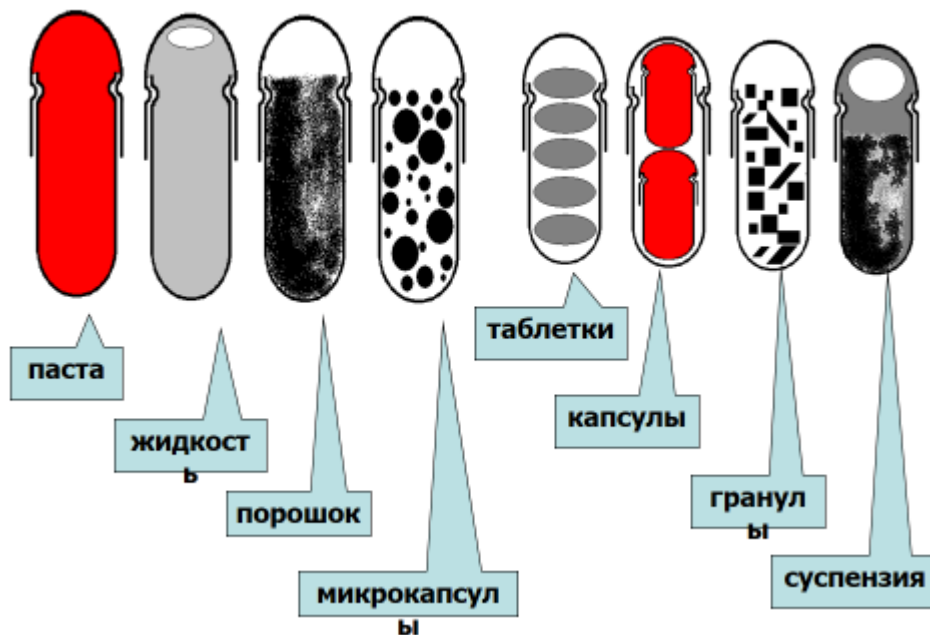
Методы получения желатиновых капсул

Капельный метод – получают полумягкие капсулы-жемчужины.

Метод основан на одновременном образовании желатиновой оболочки и заполнении ее дозой лекарственного вещества на автомате голландской фирмы «Globex».

- Метод характеризуется высокой производительностью (28-100 тыс/ч), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью, прочностью, выпуском капсул хорошего внешнего вида.
- Недостатки метода связаны с возможностью применения капсулируемых веществ с плотностью и вязкостью, близких к маслу. Поэтому капельный метод применяется главным образом для капсулирования жидких веществ: витаминов А, D, E, К, раствора нитроглицерина и др.

Варианты заполнения твердых капсул



Оценка качества капсул

- внешний вид

- определение средней массы (20 капсул)

- определение однородности дозирования
- распадаемость (< 20 мин)
- растворение (45 мин - > 75%)
- микробная обсемененность

Микрокапсулы. Микрокапсулирование

Микрокапсулы - мельчайшие частицы твердого, жидкого или газообразного лекарственного вещества, покрытые оболочкой из полимерного или другого подходящего материала.

Микрокапсулирование - технологический процесс упаковки этих частичек в индивидуальную оболочку.

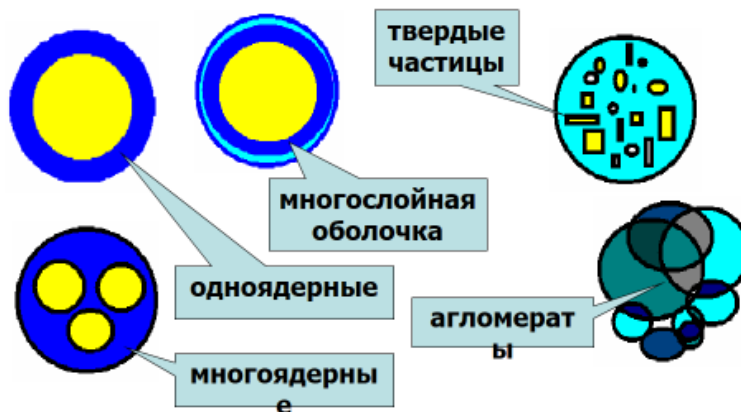
Микрокапсулы имеют размеры от 1 до 500 мкм, содержание действующих веществ в них составляет от 15 до 99%. Частицы менее 1 мкм (нанокапсулы) предназначаются для парентерального введения.

Форма микрокапсул определяется агрегатным состоянием содержимого и методом получения: жидкие и газообразные лекарственные вещества придают шаровидную форму, твердые - овальную или неправильную геометрическую форму.

Задачи микрокапсулирования

- маскировка запаха и вкуса;
- уменьшение летучести ЛВ или его горючести и воспламеняемости;
- изолирование реагирующих ЛВ;
- предохранение ЛВ от внешних факторов;
- перевод жидкости и газов в сыпучие массы;
- создание ГП с направленной локализацией высвобождения;
- регулировка скорости высвобождения.

Типы микрокапсул



Методы микрокапсулирования

1. Физические методы:

- Метод дражирования
- Метод распыления
- Метод диспергирования в несмешивающихся жидкостях
- Метод напыления в псевдооживленном слое
- Метод центрифугирования
- Электростатический метод микрокапсулирования

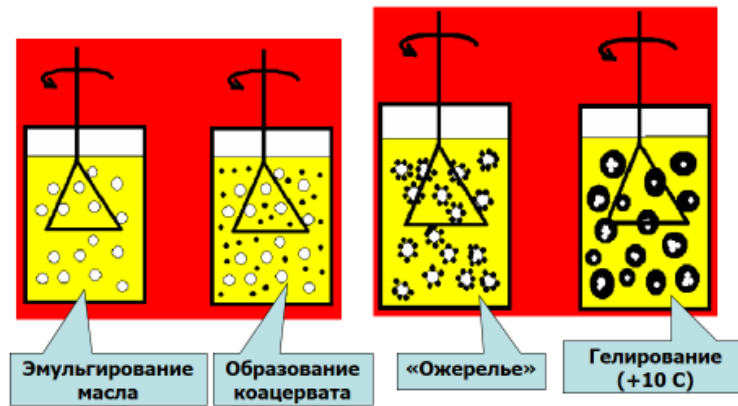
2. Физико-химические методы:

- Метод простой коацервации
- Метод сложной коацервации

3. Химический метод:

- С помощью реакции полимеризации
- С помощью реакции поликонденсации

**Методы микрокапсулирования
(физико-химический метод:
коацервация)**



Тип	Наименование
Водорастворимые	Желатин, гуммиарабик, ПВП, ПВС
Водонерастворимые	Этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза (АЦ), нитрат целлюлозы
Воска и липиды	Парафин, спермацет, пчелиный воск, стеариновая, пальмитиновая кислоты, цетиловый спирт и др.
Щелочерастворимые	Шеллак, ацетофталат-, ацетобутират-, ацетосукцинат целлюлозы

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

основная:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы.– Издательский дом: «Жибек жолы».– 2009. – 792 с.
4. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы.– 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

дополнительная:

1. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
4. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
5. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
6. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
5. Дәрістер.
6. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
7. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
8. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

4. Каковы основные требования к материалам и аппаратам биотехнологического производстве?
5. Каковы требования к стерильности аппаратов и коммуникации?
6. Какие правила личной инструкции по технике безопасности и гигиены должен соблюдать работник?
Что необходимо предпринять в случае возгорания предприятия?

Лекция № 6

I. Тема: Мягкие ЛФ: мази. Особенности получения и пути совершенствования. Жидкие ЛФ для внутреннего и наружного (линименты) применения. Особенности технологии, применяемое технологическое

II. Цель: Ознакомить студентов с мягкими лекарственными формами: мази (кремы, гели, пасты). Особенности получения и пути совершенствования мазей. Жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного (линименты) применения: растворы, эмульсии, суспензии.

III. Тезисы лекции:

Мазь — мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных в ней

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

лекарственных веществ. По типу дисперсных систем мази подразделяют на гомогенные (сплавы, растворы), суспензионные, эмульсионные и комбинированные; в зависимости от консистентных свойств — на собственно мази, гели, линименты, пасты.

Мазь следует отличать от крема — эмульсии на масло-водяной основе.

Для приготовления мазей используют разрешенные к медицинскому применению основы: липофильные — углеводородные (вазелин, сплавы углеводородов), жировые (природные, гидрогенизированные жиры и их сплавы с растительными маслами и жироподобными веществами), силиконовые и др.; гидрофильные — гели высокомолекулярных углеводов и белков (эфир целлюлозы, крахмала, желатина, агара), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (ПЭО, ПВП, полиакриламида) и др.; гидрофильно-липофильные — безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина с ланолином или другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа в/м (сплав вазелина с водным ланолином, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.) и м/в (в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, твин-80) и др.

В мази могут быть введены консерванты, ПАВ и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению. Мази изготавливают на основе, указанной в частной фармакопейной статье.

При экстемпоральном изготовлении мази в случае отсутствия указания в рецепте, основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов мази. При отсутствии указаний на концентрации лекарственных веществ следует готовить мазь 10 %.[2] Если мазь содержит лекарственные вещества списка А или Б, то указание их концентрации в рецепте обязательно. Жирорастворимые лекарственные вещества предварительно растворяют в расплаве липофильной основы или в липофильных компонентах сложных основ. Водорастворимые ЛВ растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой. При приготовлении мази на безводной основе, ЛВ растворяют в минимальном количестве воды, эмульгируют с равной массой безводного ланолина и смешивают с основой. Нерастворимые в основе ЛВ предварительно измельчают в наимельчайший порошок, растирая с половинным количеством от массы ЛВ предварительно расплавленной основы, если количество твердой фазы превышает 5 %, или с жидкостью, близкой по составу к основе (вазелиновое или жирное масло, вода или глицерин), если количество твердой фазы менее 5 %. Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40 °С.

При отсутствии указаний для глазных мазей применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ. Глазные мази должны быть стерильными.

Хранят мази в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных фармакопейных статьях.

Пример технологии мази

Пример рецепта мази

Выписана сложная мягкая лекарственная форма — мазь-комбинированная система.

В подогретую ступку отвешиваем 0,1 ментола, добавляем часть вазелина (около 1,0), растираем (температура не выше 40-45 °С), скребком переносим полученную мазь на край ступки. Отвешиваем в ступку 1,0 оксида цинка, добавляем 0,5 вазелинового масла (по

правилу Дерягина — половина от массы вещества, дающего суспензию; вазелиновое масло используется, потому что содержание дисперсной фазы менее 5 %), растираем, добавляем ещё около 1,0 вазелина, растираем, также переносим скребком полученную мазь на край ступки. Отвешиваем в ступку 0,1 новокаина, растворяем в 1,5 мл воды (воду рассчитываем из ланолина, поскольку, если нет указания в рецепте, то мы должны взять 5,0 ланолина водного; нам известно, что в ланолине водном содержится 30 % воды, то есть в 5,0 — 1,5 мл, поэтому мы берём 1,5 мл воды и 3,5 ланолина безводного), растворяем. Добавляем ланолин безводный, оставшийся вазелин, эмульгируем раствор новокаина. Две заготовки мази, которые находились на крае ступки, переносим в ступку и смешиваем с мазью-эмульсией. К готовой мази добавляем 10 капель раствора адреналина гидрохлорида, аккуратно перемешиваем. Переносим мазь в банку для отпуска оранжевого стекла, оформляем к отпуску, наклеиваем этикетку «Наружное». Оформляем паспорт письменного контроля.

В этой сложной мази вазелин с ментолом дают мазь-раствор; оксид цинка с ланолином и вазелином — мазь-суспензию, а новокаин, раствор адреналина и ланолин — мазь-эмульсию.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

основная:

25. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
26. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
27. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
28. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

19. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
20. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
21. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
22. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
23. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
24. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
29. Дәрістер.
30. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
31. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.
32. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

7. Назовите основные биообъекты, используемые в биотехнологическом производстве?
8. Какие микроорганизмы являются объектами в генетической инженерии?
9. Перечислите методы культивирования биообъектов в биотехнологическом производстве.
10. Перечислите преимущества глубинного культивирования.
11. Перечислите недостатки поверхностного культивирования.
12. На какие фазы подразделяются рост клеточной популяции при периодическом культивировании?
13. Какие условия требуются для роста и культивирования биомассы?

Лекция №7

I. Тема: Лекарственные средства для ректального и вагинального применения. Технологические схемы производства. Медицинские пластыри. Горчичники. Особенности технологии, машины и аппараты

II. Цель: Ознакомить студентов с лекарственными средствами для ректального и вагинального применения (суппозитории). Технологические схемы производства, применяемое технологическое оборудование. Медицинские пластыри, их классификация, номенклатура, состав.

III. Тезисы лекции:

Суппозитории (лат. *suppositorium* «подставка»), или свечи, — твёрдые при комнатной температуре и расплавляющиеся или распадающиеся при телесной температуре дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела.

Различают ректальные, вагинальные и уретральные (например, алпростад) суппозитории

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заострённым концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см. Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1 до 4 г. Если масса не указана, то суппозиторий изготавливается массой 3 г. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) — *globuli*, яйцевидными (овули) — *ovula* или в виде плоского тела с закруглённым концом (пессарии) — *pessaria*. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г. Если масса не указана, то вагинальные суппозитории изготавливают массой не менее 4 г.

Палочки (*bacilli*) имеют форму цилиндра с заострённым концом и диаметром от 4 мм и не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г. Палочки применяются уретрально

В виде свеч применяются средства обладающие малой способностью к всасыванию через слизистые для местного воздействия при патологиях соответствующих органов (геморрой, запоры, вагинальные инфекции и т. д.).

Кроме того, в виде ректальных свеч, *per rectum* применяются некоторые средства всасывающиеся в кровь в прямой кишке и оказывающие общее воздействие на организм, когда другой способ введения их в организм не возможен или нежелателен.

Кроме медицины, суппозитории используются также в ветеринарии

В качестве липофильных основ для изготовления суппозитория применяют масло какао, сплавы его с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твёрдый жир, ланоль (ланолин; также спермацет), сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твёрдым парафином и другие основы, разрешённые для медицинского применения.

В качестве гидрофильных основ используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешённые для медицинского применения. Желатино-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

При изготовлении суппозиториев могут применяться бутилокситолуол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шёрстного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешённые для медицинского применения.

Основным методом получения суппозиториев в промышленном производстве является выливание в формы.

Метод состоит из следующих стадий:

Приготовление основы.

Введение в основу лекарственных веществ.

Формирование и упаковка свечей.

Вариант формы для отливки ректальных свеч

Лекарственные вещества при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после растворения или растирания с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового масла или другого подходящего растворителя. Термолабильные вещества добавляют к полуостывшей основе непосредственно перед формированием суппозиториев.

Суппозитории готовят выливанием расплавленной массы в формы, выкатыванием или прессованием на специальном оборудовании. В качестве связующего вещества при изготовлении суппозиториев методом выкатывания применяют ланолин безводный.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твёрдостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория могут иметь отклонение $\pm 7,5\%$.

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавлению по методу 2а, которая как правило не должна превышать 37°C . Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации согласно приложению. Время полной деформации как правило должно быть не более 15 минут.

Для суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 100 мл, содержащего 50 мл воды с температурой $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Сосуды через каждые 5 минут взбалтывают таким образом, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. Суппозиторий как правило должен раствориться в течение 1 часа.

Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из полимерных материалов, комбинированных материалов с алюминиевой фольгой и другие упаковочные материалы, разрешённые для медицинского применения. На упаковках суппозиториев, изготовленных на полиэтиленоксидных основах, должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозиториев перед введением в полость тела.

Обычно суппозитории хранят в прохладном месте.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

33. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

34. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.



35. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

36. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

25. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

26. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

27. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

28. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

29. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

30. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

37. Дәрістер.

38. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

39. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

40. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Упаковка и хранение
2. Контроль качества
3. Виды суппозиторий

Лекция № 8

I. Тема: ЛФ для парентерального применения – инъекции и инфузии. Классы чистоты производственных помещений. Технологическая схема производства инъекционных растворов в ампулах в соответствии с требованиями GMP

II. Цель: Ознокомить студентов лекарственными формами для парентерального применения – инъекции и инфузии (растворы, эмульсии, суспензии). Требования к помещениям для производства лекарств в асептических условиях.

III. Тезисы лекции:

К стерильным и асептическим приготавливаемым лек. средствам относится ряд лек. форм:

- a) Лек. формы с антибиотиками;
- b) Лек. формы для новорожденных;
- c) Некоторые виды суппозиторий, которые вводятся в патологические полости тела, в частности, в слизи;
- d) Глазные лек. формы (капли, мази, пленки);

е) Стерильные примочки; а также лек. формы, водимые в организм с нарушением целостности кожных покровов, а именно:

f) Некоторые виды таблеток, н-р *implantadlettae, unjectablettae*;

g) Инъекционные лек. формы (растворы, суспензии, эмульсии, и сухие(лиофилизированные) препараты, которые водятся парентеральной.

Массовое производство и широкое применение препаратов для парентерального введения обусловлено рядом преимуществ:

a) Быстрота действия и полная биологическая доступность;

b) Отсутствие влияния ЖКТ и печени которая может изменять, а иногда разрушать лек. вещества;

c) Введение больным в бессознательном состоянии и в тех случаях, когда невозможно пероральное ведение (н-р, для новорожденных или при определенных травмах);

d) Точность дозирования;

e) Стабильность;

f) Возможность заготовки на длительный срок;

g) Замена крови при значительных ее потерях;

h) Отсутствие действия лек препаратов на органы вкуса и обоняния, а также раздражающего действия на слизистые ЖКТ.

Наряду с этим имеются следующие недостатки.

a) Нарушение целостности кожных покровов, которое очень болезненно, что особенно важно в детской практике;

b) Возможность занесения инфекции;

c) Возможность эмболии вследствие закупорки мелких кровеносных сосудов механическими веществами или пузырьками воздуха;

d) Возможность возникновения антипепной или пирогенной реакции организма;

e) Необходимость в квалифицированном мед персонале.

f) Необходимость необходимых стерильных инструментов и асептических условий введения.

Эти преимущества и недостатки относятся ко всем перечисленным выше лек. формам. К ним же предъявляются особые требования:

- стерильность

-стабильность

- апиrogenность

Отсутствие механических примесей для жидких лек. форм, а также для отдельных жидких лек. препаратов;

-изотоничность,

- изогедричность,

-изопонижность,

- определенная ионная сила и вязкость.

Большой удельный вес среди перечисленных стерильных и асептических приготовленных лек. форм приходится на лек. формы для инъекций в ампулах.

Инъекц. Лек. формы водные и масляные, растворы, эмульсии, суспензии, сухие (лиофилизированные) препараты) – это дозированные лекарства, водимые в организм ч/з полную иглу при помощи шприца с нарушением целостности кожных и слизистых покровов и выпускаемые в специальных герметических закрытых (или запаянных) сосудах – ампулах (или флаконах).

Идея введения лек. веществ г/з нарушенный кожный покров возникла в 1785г. И когда французский врач Фуркруа с помощью специальных лезвий (скарификаторов) делал на коже насечки и в полученные ранги втирал лек вещества.

Впервые подкожные впрыскивание лекарств было осуществлено в начале 1951г русским врачам Владикавказского военного госпиталя Лазаревым, а в 1952г.

Правацем был предложен шприц, конструкция которого до сих пор не меняется. Начиная с этого времени инъекции стали общепризнанной лек. формой.

Однако в первые ампула как вместилище стерильного р-ра лек. вещества была предложена лишь в 1958г петербургским фармацевтом профессором Пелем А.Б. Эта форма отпуска однократной дозы инъекц лекарственных препаратов, надежно обеспечивающая их стерильность в течение срока хранения (до вскрытия), оказалось очень удобной и дошла до настоящего времени, совершенствуясь год от года в технологическом отношении.

В настоящее время производство инъекц. Препаратов сосредоточенного на крупных ХФЗ и фарм. Фабриках. Ежегодный выпуск ампулированных лекарств превышает 5 млрд штук, они включают около 300 наименований.

Общие принципы производства лекарств в ампулах, а также инъекционных растворов аптечной заготовки изложены в общей статье № 286 ГФ СССР X-изд. (стр. 309-311) «лекарственные формы для инъекций, а также в ГФ СССР XI-изд (II-й том), статья «Инъекц. Лек.формы» (стр 140-143)

По способам введения лек. формы для инъекций различают: в/кожные, в/мозговые, спинномозговые и др.)

В настоящее время предложен безболезненный безигольный метод инъекции, при котором лек. в-во вводят тонкой струей под давлением. Для этого выпускаются безигольные инъекторы БИ-1 («пчелки») и БИ-2.

В связи с тем, что к лекарствам для инъекций предъявляются требования стерильности, стабильности, апиrogenности и отсутствия механических примесей, поэтому производство лек. форм для инъекций имеет в сравнений с другими производствами свои специфические особенности.

Мы уже говорили, что ведение лекарств для инъекций связано с нарушением целостности кожных покровов, что создает опасность внесения болезнетворных микроорганизмов. Поэтому лекарства для инъекций нуждается в стерильности, а также строгом соблюдении правил асептики в процессе их приготовления. Кроме того, в организм могут попасть пирогенные вещества, вызывающие повышения температуры и лихорадочные состояния. Наиболее резкие пирогенные реакции наблюдаются при в/сосудистых (т.е. в/венных и в/артериальных), спинномозговых и в/геренных инъекциях. В данном случае отличается падение артериального давления, озноб, повышение температуры рвота, понос, т.е. практически страдают все органы и системы организма. А также вместе с р-ром возможно попадание в организм мех. Примесей и пузырьков воздуха, которые являются причиной эмболии, тромбозов итд. Под мех. загрязнениями понимают наличие в р-ре взвешанных частиц , волокон, осколков ампульного стекла, т.е. видимых невооруженным глазом частиц. Наиболее вероятными источниками попадания в р-ры мех. включений являлся воздух производств помещений, вспомогательные материалы (н-р, фильтрующие), оборудование, персонал. Причем на разных стадиях технол. Процесса вероятность микробной контаминации и внесения мех. примесей различна.

В связи с этим для обеспечения всех показателей качества готового продукта создаются специальные условия выполнения стадий и операций технологического процесса, предъявляются особые требования к чистоте производственных помещений, работе технологического оборудования, вентиляции, к чистоте системы подготовки основных и вспомогательных материалов. Отдельно также предъявляются особые требования к персоналу.

Технологический процесс получения ампулированных препаратов состоит из следующих стадий:

1-ст. получения ампул (флаконов) → 2-ст. подготовка ампул (флаконов) → 5-ст. ампулирование (наполнение, упаковка) → 3-ст. получение и подготовка → 4- ст. приготовление р-ра.

6- ст. стерилизация и бракераж → 7-ст. контроль качества, маркировка, упаковка.

Из этой схемы видно, что наиболее высокие требования асептики предъявляются к стадии получения р-ра и его ампулирования.

Асептикой применительно к технологии лек. форм называется определенные условия работы, позволяющие в максимальной степени предохранить лек. форму от загрязнения в процессе ее приготовления, как для получения готового продукта без стерилизации, так и для лекарств, выдерживающих термическую стерилизацию, т.к. стерилизация лекарства, приготовленного без соблюдения асептики и загрязненного вследствие этого микрофлорой, не освобождает его ни от тел погибших микроорганизмов, ни от выделенных ими токсинов, которые являются бактериальными пирогенами и могут вызвать пирогенную реакцию. К пирогенам относятся также примеси ионов, продукты термоокислительной деструкции полимеров. Бактериальные и химические пирогены устройства и термической обработке и не задерживаются бактериальными фильтрами. Освободиться от них можно путем пропускания р-ров ч/з адсорбционные колонки с активированным углем, асбестом, ионообменными смолами, а также г/з ультрафильтрационные ацетатные мембраны «Владипор» . проверки на апиrogenность подвергается р-ры, объем которых при приготовлении превышает 10 мл, особенно р-ры глюкозы, изотонический р-р NaCl, иглазаменители и физ. Р-ры, которые водятся в организм в больших количествах.

Вопрос №3

При обеспечении асептических условий в производстве лек. форм для инъекций предъявляются особые требования к:

- Производственным помещениям;
- Чистоте воздуха;
- Технологическому оборудованию;
- Сырью и вспом. материалам;
- Чистоте тары и укупорочных материалов;
- Персоналу.

Производственные помещения.

Лек. формы для инъекций готовят в специальном технологическом оборудовании, расположенному в специально предназначенных для этого помещениях, где все подчинено главной цели- сведение и минимуму возможности загрязнения продукта. В этих помещениях не должно быть мест склонения пыли, т.е. оборудование д.б. на достаточно высоких ножах или подставках, чтобы не скапливалась пыль под аппаратами, здесь осуществляется подача воздуха контролируемой чистоты, под небольшим давлением. Подпор воздуха (разность давления воздуха данного помещения и наружного воздуха) должен быть не менее 4 мм РТ. Ст, в соответствии с ГОСТом 12.1.005-76 температура воздуха д.б. 23+-20С, а влажность 30-40% , температура его 23+-20С, относит. Влажность 30-40%. При влажности свыше 50% начинается коррозия металлических деталей, а при низкой влажности на диэлектрических металлах могут накапливаться статистические заряды, которые притягивают и удерживают на своей поверхности частицы пыли.

Чистые помещения рекомендуется располагать в середине здания без контакта с наружной стенкой. Вход в помещения целесообразно оборудовать воздушным шлюзом, в котором сдувается пыль с одежды и обуви персонала.

Стены, пол потолок должны быть гладкими, легко очищаемыми, выкрашенными масляной краской или эмалью. Газово- и электропровода должны быть скрытыми.

Для покрытия полов используют ПВХ, эпоксидную и полиуретановую смолы, однако лучшим покрытием является керамическая плитка, стулья и столы должны быть сделаны из пластмассы и металла.

В качестве теплоносителя для обогрева помещения используют подогретый стерильный воздух.

С 1 января 1982г у нас введены в действие «Требования к помещениям для производства лек. средств в асептических условиях РДП 46-3-80.» в соответствии с этими требованиями все производственные помещения делятся на 4 класса в зависимости от чистоты воздуха.

Нормы чистоты воздуха помещений для производства лек. форм в асептических условиях представ. для уборки и сан. обработки внутри производственных помещений не реже 1 раза в смену рекомендуется применение 2-6% р-ров пероксид водорода с моющими средствами: сульфанол или «Процесс», что снижает микробную загрязненность на 40-60%. Эффективно воздействие паров формальдегида в концентрации 2 мг/л, в течении 1 часа погибает 99% микроорганизмов и спор. Для предотвращения образования резистентных к данному в-ву штампов микроорганизмов, дезинфицирующие средства следует менять не реже, чем г/з каждые 2 недели.

Трубопроводы для воды и растворов, изготавливают из стойких и химическим воздействиям материалов: стекла, титана, специальных марок не ржавеющей стали) и устанавливают с наклоном 2-30 ; чтобы при промывании системы можно было полностью слить воду. Трубы в запорную арматуру, не реже 1 раза в месяц промывают 3% р-ром фенола или 1% р-ром формалина и обрабатывают в течение 1 часа насыщенным водяным паром при 1000С.

Лены в табл

Класс чистотыСодержание частиц

Вт.ч. механических

Класс чистоты	Содержание частиц					Краткость обмена воздуха за 1 час
	Вт.ч. механических		Микробных в 1м ³ воздуха, клетки.			
	в 1л воздуха (размер кол-во)					
	Подпор воздуха в помещ. мм РТ.ст.					
	0,5 мкм	4 мкм и более			5 мкм и более	
1	10	-	-	-	600-900	-
2	350	15	10	50	20-60	3-4
3	3500	50	25	100	10-15	1,5-2
4	-	-	-	Не нормализуется		-

1-й класс чистоты обеспечивается подачей ламинарного потока профильтрованного стерильного воздуха со скоростью 27,2-+2,5 м/мин. по всему сечению помещения. При такой системе обеспечивается содержание 10 мех. частиц в 1 л воздуха, для создания сверхчистых помещений или отдельных зон внутри помещения 1 класса чистоты размещается спец бокс, в который подается автономно ламинарный поток стерильного воздуха. При этом способе можно обеспечить условия стерильности и асептики, чистота воздуха достигает 1 частицы в 1 л. Высокая чистота воздуха создается фильтрованием ч/з фильтр предварительной очистки и далее, через стерилизующий фильтр с материалом марки ФПП- 15-3, представляющим слой ультратонких волокон из перхлорвинилового полимера. «Чистые» камеры для подачи в помещения 1 класса чист. Стерильного воздуха устанавливают в помещениях 2-го класса чистоты. Кратность обмена воздуха в час составляет 600-800раз. 2-й класс чистоты обеспечивается за счет санитарных мероприятий, высокой (от 20 до 60) кратностью воздухообмена. Очистка воздуха, подаваемого в чистые помещения 2 класса, должна быть 3х степенчатой. На 1-й ступени применяются ячеювые фильтры типа ФЯП и ФЯВ (фильтры ячеювые пористые и волокнистые); на 2-ступени сухие рулонные фильтры, на 3-ступени ячеювые фильтры типа ФЯП, ЛАИК или комбинированные фильтры типа УФ.

Для 3-го класса чистоты очистка воздуха проводится в 2 ступени: на 1-й ступени-используют фильтры типа ФЯВ или ФЯП, на 2-й сухие рулонные фильтры.

В помещениях 1-2-3 класса чистоты для достижения требуемых нормативов по содержанию микробных частиц в воздухе следует применять бактерицидные лампы.

В помещениях 4 класса подается воздух, очищенный только в фильтрах 1-й ступени типа ФЯВ ФЯП.

Контроль чистоты воздуха должен производиться не реже 2 раз в неделю в каждый рекомендованной ниже точек:

- Если общ площадь не более 15 м²- только точке 1;
- Если общ площадь от 15 до 100 м² то в точках 2,4 или 3,5.
- Если более 100 м² – вт. 1,2,3,4,5.

В других помещениях -вт. 1,2,3, и тд., на расстоянии не более 5м друг от друга (примеры)

Контроль микробной обсемененности проводится не реже 2 раз в неделю во время производственного процесса.

В помещениях 1-го класса чистоты выполняются наиболее ответственные технологические операции: выгрузка стерильных ампул флаконов, пробок, колпачков, разлив стерильного р-ра, фасовки стерильных порошков в билонны и флаконы, предупорка и укупорка флаконов пробками, сборки стерилизующих фильтров, отбора проб.

Помещения 2-го класса чистоты предназначены для приготовления растворов, стерильного фильтрования, мойки ампул и флаконов, пробок и колпачков, их сушки и стерилизации.

2-й класс чистоты должны иметь также чистый коридор, вторая умывальная и вторая гардеробная.

3-й класс чистоты воздуха соблюдается в помещениях для мойки ампул, флаконов, колпачков, пробок и загрузки их на стерилизацию, для предварительной фильтрации р-ров, хранения порошка «Ангро», подготовки вспомогательных материалов, а также в лаборатории.

В помещениях 4-го класса осуществляется мойка дрота, выделка ампул и др.

Вход в «чистые» помещения должен осуществляется ч/з воздушный шлюз, где обдувается пыль с одежды и обуви персонала.

Известно, что человек в неподвижном состоянии (стоя или сидя) при дыхании выделяется до 100 тыс. частиц. При интенсивной работе эта цифра достигает 10мин. При этом среднее кол-во выделяемых человеком микроорганизмов за 1 мин. составляет от 15 до 30 тыс. поэтому защита лекарства от загрязнений, источником которых является человек, одна из основных проблем технологической гигиены. Эта проблема решается в 2х направлениях:

- Соблюдением личной гигиены;
- Применением технологической одежды,

К работе в асептических условиях не допускаются люди, страдающие заболеваниями кожи и дыхательных путей, повышенной потливостью или наоборот, сухостью кожи.

Руки тщательно моют и обрабатывают диоцидом (1:3000) (1:5000), дез. Р-рами хлорчексидина, хлорамина и др. сушат бумажными, стерильными салфетками.

К технологической одежде предъявляются следующие требования:

- пыленепроницаемости;
- минимального ворсоотделения;
- воздухопроницаемость, гигроскопичности;
- отсутствия статистического электричества;
- возможности стерилизации.

Этим требованиям удовлетворяет ткань из лавсана с хлопком (артикул 82138), из которой изготавливаются комбинезон, шлем, бахилы. В комплект одежды также входят резиновые перчатки.

Важным вопросом является расположение помещений, в котором происходит подготовка персонала.

Схема продвижения персонала.

- Гардероб уличной одежды,
- Гардеробная А (воздушный шлюз)
- Умывальная А
- Гардеробная Б (воздушный шлюз)
- Чистое производственное помещение.

После тщательной мойки рук (А) персонал входит в бокс перед чистым (гард Б) , снимает спец одежду, дезинфицирует руки, делает перед 2 шага, открывает автоклавную камеру со стерильной одеждой. Надевает сначала стерильные перчатки, затем остальную одежду.

Продолжение.

Собственно стекло представляет собой твердый раствор, полученный при охлаждении расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и солей, и обладающий механическими свойствами твердых тел. В состав стекла входят различные оксиды: SiO_2 , Na_2O , MgO , CaO , B_2O_3 , Al_2O_3 , и др. изменяя состав компонентов и их концентрацию, можно получать стекло с заданными свойствами.

Основным сырьем для получения стекла являются кварцевый песок SiO_2 , минералы щелочных и щелочно земельных металлов: нефелин, магнезит, доломит, известняк, бура, потали, сода и Na_2SO_4

Для изготовления ампул используются специальные марки стекла, которые регламентируются ОСТ 64-2-78-72: НС-1, НС-2, НС-2А, НС-3, АБ-1, ХТ, где НС- нещелочное; АБ-безборное; ХТ-химически и термически стойкое.

Стекло марки НС-1 является стой (CaCl₂, Mg SO₄ NaCl) вследствие большого содержания B_2O_3 и меньшего содержания Na_2O .

Стекло марки НС-3 содержит еще больше (6%) B_2O_3 и меньше оксидов щелочных и щелочноземельных материалов и является наиболее химически стойким отечественным ампульным стеклом для водных растворов ЛВ с различным значением рН среды, подвергающихся гидролизу и окислению.

Стекло марок НС-2, НС-2А нейтральное, применяется для изготовления флаконов для крови, трансфузионных и инфузионных растворов, аэрозольных баллонов.

Стекло марки СНС-1 светозащитное нейтральное предназначено для изготовления ампул с растворами светочувствительных Л.В.

Стекло марки АБ-1 щелочное, безборное для изготовления ампул, наполняемых масляными растворами.

Стекло МТО медицинское, тарное, обесцвеченное для изготовления флаконов, банок и предметов для ухода за больными (пипетки, палочки и др)

Стекло ОС, ОС-1 оранжевое, тарное для изготовления банок и флаконов.

Стекло ХТ – используются для выделки шприца «Рекорд» , флаконов для хранения крови и кровезаменителей.

К ампульному стеклу предъявляются следующие требования:

- прозрачность – для визуального и оптического контроля растворов на механические включения;
- бесцветность – позволяет обнаружить изменения цвета раствора;
- легкоплавкость – необходима для быстрой (без длительного нагревания) запайки наполненных ампул при сравнительно низкой температуре;
- термическая устойчивость способность стекла выдерживать резкие колебания температуры, н-р, тепловую стерилизацию;

- химическая стойкость – способность сохранять лек. вещества и их растворы при хранении без изменений;

- механическая прочность - способность выдерживать нагрузку при обработке ампул в процессе производства, транспортированные и хранения. При этом ампул должны обладать достаточной хрупкостью для легкого вскрытия капилляров.

Из перечисленных требований, предъявляемых к стеклу, наибольшего внимания заслуживает химическая устойчивость. На стекло влияют различные химические агенты: Л в-ва и растворители, растворяя его составные компоненты и вызывая эрозию. Одним из самых вредных в-в для стекла является вода, которая переводит силикаты в щелочи, даже при комнатной температуре, особенно при длительном хранении. Это способность усиливается при тепловой стерилизации, вызывая существенные сдвиги рН среды. Поверхностный слой стекла всегда насыщен ионами щелочных и щелочно-земельных металлов, а ионы Na стекла даже при комнатной температуре в воде могут замещаться другими ионами т.е. происходит выщелачивание. Выщелачивание это выход из стекла под действием воды и водны растворов оксидов щелочных и щелочно-земельных металлов, в результате чего н поверхности стекла образуется защитная кремнеземная пленка, которая препятствует продолжению процесса.

Так, при воздействии кислых растворов (рН 3,0) за счет их диссоциации происходит нейтрализации щелочи, т.е. рН среды почти не изменяется.

Растворы, имеющие рН 5,0, дают наибольший сдвиг рН в ампулах из стекла НС-1, т.к. при рН 5.0 кислоты имеют высокую степень диссоциации.

В нейтральных и кислотных растворах при взаимодействии с водой и кислотами ионы Na и K переходят в раствор, вызывая некоторые изменения рН, а на поверхности стекла образуется защитная пленка кремневой кислоты, толщина которой увеличивается по мере взаимодействия, затрудняют дальнейшую диффузию ионов Na и K и процесс резко замедляется. Однако в раствор может переходить чистый кремнием в виде тончайшей взвеси, загрязняя раствор и оказывать вредное воздействие на организм.

В щелочных растворах происходит растворение щелочных и кислотных компонентов стекла. Разрывается связь Si-O-Si с образованием силикатов (Si-O-Na и Si-O-K), при этом растворяется по поверхностный слой на большую глубину. Однако концентрации образуемых плохо растворимых силикатов Mg и Ca недостаточно для формирования сплошной и прочной пленки. Она (пленка) при хранении отслаивается и образует механические включения, что недопустимо для инъекционных растворов.

Для предотвращения этих негативных явлений не обходимо знать свойства стекла и приготавливаемых растворов, возможность их взаимодействия.

Оценка качества стекла.

При оценке качества стекла в 1 очередь определяют его химическую стойкость

1 химическая стойкость стекла.

В некоторых случаях химическую стойкость стекла можно определить уже по внешнему виду. При хранении на поверхности стекла влага из окружающей среды постепенно переводит силикаты в щелочи. Затем CO₂ из воздуха вступает с ними во взаимодействие, образуя плохо растворимые карбонаты щелочноземельных материалов, которые при высыхании оставляют грязный налет. Это указывает на низкую химическую стойкость стекла.

Химическая стойкость стекла определяется по ГОСТ 10780-64 потенциометрически. Отборные ампулы тщательно промывают горячей водой, дважды ополаскивают дистиллированной водой до номинальной вместимости и запаивают. Ампулы автоклавируют в течении 30 мин. при давлении 2атм. затем после охлаждения определяют изменения рН среды. Сдвиг рН должен быть не выше 2,9 для ампул марки АБ-1; не более 1,3 для марки НС-1; не более 2,0 для марки НС2; не более 0,9 для марки НС-3.



Используется также фенолфталеиновый метод ампулы наполняют водным раствором индикатора фенолфталеина (1 капля 1%-ного спиртового (96%) раствора фенолфталеина на 2 мл воды). Заполненные и запаиваемые ампулы делят на 3 группы:

- 1 часть стерилизуют в автоклаве при 1200 -20 мин.
- 2 часть стерилизует текучим паром при 1000С -30мин.
- 3 часть остается в качестве контроля.

Появление розового окрашивания в 1-2 группах ампул указывает на то, что они изготовлены из стекла и низкой химической стойкостью (АБ-1) и пригодны лишь для масляных растворов.

Если розовое окрашивание появилось после автоклавирования, но отсутствовало после стерилизации при 1000С, то это стекло марки НС-2.

Если розовое окрашивание отсутствовало в обоих случаях стерилизации, то это стекло марки НС-1 или НС-3.

2 термическая стойкость, т.е. ампулы не должны разрушаться при стерилизации. Ее определяют следующим образом: ампулы наполняют водой, запаивают и стерилизуют в автоклаве 30мин при 1200С. Затем кассеты с ампулами быстро (за 5 сек) вынимают из автоклава (камеры Крупина) и погружают полностью в холодную (200С + -10С) окрашенную воду и выдерживают не более 1 мин. если 98% ампул остались целыми, то эта партия считается термической стойкой.

3 легкоплавкость устанавливается практическим путем, т.е. капилляры ампул должны легко и быстро запаиваться в пламени газовой (спиртовой) горелки.

4 остаточные напряжения, которые образуются при изготовлении ампул за счет направленного нагрева разных участков дроба (стеклянных трубок для выделки ампул). Капилляр и доньшко ампул нагреваются до расплавления стекла, а корпус - незначительно. В местах резкого контраста температур образуются остаточные напряжения.

Кроме того, наружная поверхность нагретого стекла остывает быстрее, чем внутренняя, и начинается стягиваться, в то время как внутренняя поверхность еще нагрета и находится в расширенном состоянии, это тоже является причиной образования внутренних напряжений в стекле. Их величину (удельную резкость хода (треугольник)) определяют с помощью поляризационно-оптического метода и полярископе поляриметра. Не допускается остаточное напряжение, содержащее удельную разность хода (треугольник) более 8 млн-1, т.к. они влияют на термическую стойкость и механическую прочность стекла. Т.к. внутреннее напряжение образуются в местах сгиба стекла и местах перехода от одного диаметра к другому, поэтому именно в этих местах оно лопается при термической обработке или механической нагрузке.

Подготовка дробов к изготовлению ампул.

Ранее уже упоминалось, что ампулы выделывают из стеклодрота длиной 1500-+ 50мм. Дробы должны быть однородными, правильной формы в разделе и одинакового диаметра по всей длине.

Подготовка стеклодрота к подготовке и выделка ампул состоит из следующих операций: калибровка, мойка, сушка и предохранительная упаковка дроба.

1 Калибровка стеклодротов. Она проводится с целью получения ампул одного объема с одинаковой толщиной стенок, в одной серии. Стеклодрот калибруют (или сортируют) по внешнему диаметру, который составляет от 8,0 до 27,0 мм, на машине Филипина Н.А. (таблица или слайд2).

Стеклянные трубки скатываются по направляющим до упора и с помощью захватов подаются на калибр. Если диаметр дроба больше отверстия калибра, то трубка при следующем захвате движения вверх и подается на следующий калибр. Трубки, диаметр которых соответствует размеру калибра, проходят через отверстия калибра и скатываются по наклонным направляющим в накопитель, откуда поступает на мойку.

2 Мойка стеклодрота – следующая операция, которая облегчает в последующем промывку ампул, т.к. во время мойки стеклодрота удаляется основная масса загрязнений. Мойка дрота производится камерным, ультразвуковым способами.

3 Камерный способ мойки проводится в установные, состоящей из двух герметично закрывающихся цилиндрических вертикальных камер. Собранные после калибровки в пучок стеклодроты загружают в камеру, закрывают герметично и заполняют водой или раствором моющего средства. Жидкость затем доводят до кипения. Дрот замачивают на 1-1,5 часа, после замачивания производится подача пара или сжатого воздуха через барботер. Барботаж в течении 20-40 мин. повышает эффективность мойки за счет создания турбулентных потоков и кавитационных эффектов, после этого воду сливают. Затем промывают душированием горячей дистиллированной водой. Промывка в целом длится 20 мин затем в камеру подается профильтрованный горячий воздух для сушки дрота. В зависимости от диаметра трубок и степени их загрязненности режим работы выбирается эмпирически. Но в общем, полный цикл мойки и сушки составляет 3-4 часа:

Преимущества: за счет использования 2х камер поочередно, можно обеспечить почти непрерывный процесс мойки; сушка дрота проводится в этой же установке, высокая производительность и простота обслуживания.

Недостатки: большой расход воды, недостаточная эффективность мойки.

Слайд 4 ультразвуковой способ осуществляется на установке, состоящую из горизонтальной ванны, установленной на спинке, питателя, цепного транспорта, душирующего устройства и приемника чистого стеклодрота. Регулировка поступления трубок в горизонтальном положении на распределительные звездочки ведомого вала производится с помощью верхней и нижней направляющих питателей. В дно ванны вмонтированы 4 магнетиционных излучателей ПМП-2,5 с частотой ультразвука 22 кГц. В ванне поддерживается постоянный уровень воды 400 мм.

Мойка осуществляется так: откалиброванный дрот укладывается на нижнюю направляющую питателя и скатывается по одному на звездочки, затем они трубки транспортеру продвигаются в ванне над излучателями и подвергаются действию ультразвука в воде в течении 2 мин. На выходе в отверстия трубок (дрота) подается душирующая струя горячей воды под давлением, чтобы смыть отслоившиеся под действием ультразвука загрязнения.

Сушка вымытого дрота проводится при 2700 5 мин. в отдельных воздушных сушилках.

3) Контактнo-ультразвуковой способ значительно повышает эффективность мойки, т.к. при контакте стеклодрота с излучателями происходит еще и механическая вибрация трубок с высокой частотой т.к. трубки подводятся плотно к излучателям. Движение трубок в ванне аналогично вышеописанному, однако озвучивание длится 7 сек.

Преимущества: Ультразвуковой и контактнo-ультразвуковой способы более эффективны при очистке от загрязнений (особенно в последнем случае) и достаточно быстры, т.е. способы высокопроизводительны. Кроме того, при контактнo-ультразвуковом способе происходит отбраковка стеклодрота с микротрещинами, пузырьками воздуха в стекле, т.к. они под действием ультразвука и вибрации лопаются (развиваются).

Недостатки: Однако эти способы требуют наличия отдельного аппарата для сушки вымытого стеклодрота.

После мойки и сушки дроты собирают в пучки, которые обертывают с обоих концов в предохранительную бумагу (в последнее время предпочтительнее использование картона).

3 Изготовление (выделка) ампул. В зависимости от назначения, способа наполнения и свойств ампулируемых препаратов (растворы, всякие жидкости, порошки) ампулы изготавливаются вместимостью от 0,3 до 50 мл. и могут иметь разную форму и диаметр капилляров.

Все типы ампул изготавливают на роторных стеклоформирующих автоматах (полуавтоматах). Широко применяются автоматы ИО-8 «Тунгсрам». (Венгрия) – слайд 5.



На роторе вращается 16 пар верхних и нижних патронов. Стекланные трубки предварительно загружаются в накопительные барабаны. Выделка ампул идет в 6 позиций:

1 поз: Трубка из накопительного барабана подается в верхний патрон до ограничительного упора. Верхний патрон сжимает трубку, оставляя ее на постоянной высоте на всех 6 позиция; В это время нижний патрон движется по копиру, опираясь на шток и ролик.

2 поз: Нижний патрон поднимается по копиру и зажимает трубку. При этом оба патрона (и верхний, и нижний) вращаются вокруг своей оси с одинаковой скоростью. Одновременно к вращающемуся дрожу подходят горелки с широким пламенем и нагревают ее до размягчения стекла.

3 поз: Горелки включаются, нижний патрон вращаясь, отпускается вниз по копиру. При этом на трубке вытягивается капилляр;

4-5 поз: К верхней части капилляра подводятся горелки с узким (острым) пламенем, которое отрезает капилляр и одновременно запаивает дно следующей ампулы:

5-6 поз: Нижний патрон разжимается, и полученная ампула отпускается на наклонный лоток и скатывается в приемник-накопитель. Оставшаяся трубка с запаянным дном опускается до ограничительного упора 1-й позиции и цикл работы автомата повторяется.

Недостатками такого способа выделки являются:

- образование внутренних напряжений в стекле;

- ампулы герметично запаиваются в момент, когда внутри ампулы находится нагретый (т.е. расширенный воздух), поэтому после охлаждения в ампуле создается вакуум. И после вскрытия капилляров стеклянная пыль засасывается внутрь, а ее удаление представляет определенные трудности. Поэтому для получения без вакуумных ампул на 4й позиции в момент отрезки капилляра устанавливается еще одна горелка, которая нагревает корпус ампулы. При воздух расширяется и в том месте, где стекло находится в расплавленном состоянии (отпайка капилляра), прорывается наружу, оставляя не большой отверстие. Затем при охлаждении ампулы внутри не создается вакуум.

Стадия «Подготовка ампул к накоплению» состоит из следующих операций: вскрытие ампул, набор их в кассеты обжиг ампул, наружная мойка, внутренняя мойка, сушка и стерилизация, оценка качества ампульного стекла.

1. Вскрытие ампул состоит из 2х операций: нанесение режущим инструментом (дисковым ножом) риски (насечет) на наружной поверхности капилляра вращающейся ампулы на одинаковой длине; затем облом капилляра по месту надреза. Для вскрытия ампул применяют полу автомат Резепина (слайдб). Кассету с ампулами вставляют бункер-питатель, откуда ампулы поступают в отверстия вращающегося наборного барабана, который подводит каждую ампулу к бруску (или диску) для нанесения риски на капилляр. Между барабаном и бруском находится резиновый диск⁴, который вращается в обратную сторону и соприкасаясь с ампулой, придает ей вращательное движение. Затем капилляр отламывается опять же 2 вращающимися дисками- обламывателями и ампула передается в приемник. Операцию вскрытия ампул проводят на полуавтоматах ленточного или роторного типа. Производительность 10000-12000 ампул/час.

2. Набор ампул в кассеты. Кассеты представляют собой 6-гранные плоские диски с отверстиями для вставления ампул капиллярами вниз, изготовленные из алюминиевого сплава. Число отверстий в кассетах в зависимости от ампул разное (при 1-2 мл-1000 отверстий, при 5,10,20 мл- от 300 до 500). Крупноемкие (20,25 и 50 мл) ампул укладывают в кассеты вручную. Набор мелкоемких ампул производится на машине Резепина. После вскрытия капилляров ампулы загружают в бункер. Машина имеет так называемую гребенку, которая представляет собой планку, имеющую пазы, куда из бункера в горизонтальном положении капиллярами вперед поступают ампулы. Число пазов на гребенке совпадает с числом отверстий на кассете. Ампулы с гребенки переходят на вторую гребенку, которая совершает возвратно-поступательное движение под углом 90 градусов, при этом опускает



ампулы вертикально в кассеты капиллярами вниз. Кассета, расположенная под гребенками на транспортере, выдвигается вперед еще на один ряд, и цикл повторяется. Производительность машины 20000 амп/час.

3. Отжиг ампул. Ранее говорилось, что при выделке ампул за счет неравномерного нагревания и охлаждения в стекле образуются внутренние напряжения, которые влияют на термическую стойкость и механическую прочность ампул. Для снятия внутренних напряжений проводят отжиг ампул, который осуществляется в туннельных печах Маркупольского завода технологического оборудования Лотки с кассетами ампулами, установленными капиллярами вверх, падают на стол загрузки 5. Далее с помощью цепного конвейера (роликового) лотки продвигаются через туннель и поочередно проходят камеры нагрева 2, выдержки 3, охлаждения 4. В камере нагрева, где установлены газовые горелки и инфракрасными излучателями типа ГИИВ-2 (как и в камере выдержки), ампулы быстро нагреваются до температуры смягчения стекла 440-620 градусов в зависимости от его марки. Камеру выдержки лотки с пересекают за 7-10 мин. При той же температуре. За это время происходит снятие остаточных внутренних напряжений в стекле, сгорают органические загрязнения, а стеклянная пыль вплавается в стенки ампулы. Затем лотки попадают в камеру охлаждения, куда подается профильтрованный воздух. Камера охлаждения самая протяженная по длине, и поэтому поделена на зоны. В 1-й зоне происходит медленное охлаждение ампул воздухом, нагретым до 200 градусов в течении 30 мин. Это обеспечивает равномерное охлаждение наружных и внутренних стенок ампул. Во 2-й зоне ампулы быстро охлаждаются воздухом до 60 градусов за 5 мин и лоток подходит к столу выгрузки. Качество отжига проверяется поляризационно-оптическим методом.

4. Наружная мойка ампул, также является ответственной операцией, как и внутренняя мойка, т.к. при наполнении ампул н-р, вакуумным способом, наружные загрязнения с ампулы могут перейти в раствор в клювете и затем внутрь ампулы. После отжига на наружных и внутренних поверхностях остаются механические загрязнения за счет простого механического удерживания, адсорбции, адгезии, от которых легко освободиться при мойке. Для наружной мойки кассеты с ампулами помещивают в ванну на подставку и душируют горячей (60градус) профильтрованной или обессоленной водой. Под давлением струи кассета совершает вращательное движение, что обеспечивает наружную промывку всех участков ампул.

5. Мойка внутренних поверхностей ампул может осуществляться следующими способами: вакуумными, ультразвуковым и виброультразвуковым, термическим, пароконденсационным и шприцевым.

Шприцевой способ. Применяется лишь для крупномемких ампул (свыше 10мл). при этом в ампулы, установлены капиллярами вниз, вводят полые иглы, через которые последовательно подают под давлением горячую обессоленную, затем дистиллированную воду и под конец пар.

Недостатки этого метода:

- наиболее интенсивно моется доньшко ампулы, а стенки – менее интенсивно за счет стекания воды, т.е. эффективность мойки недостаточно высокая; Для ее повышения его сочетают с ультрозвуком.

- для точного выделения иглы в капилляр и соблюдения одинакового гидродинамического режима, ампулы должны иметь точные размеры, строго калиброваться по диаметру капилляров и соответствовать жестким требованиям соосности.

- производительность не высока.

1. Вакуумный способ мойки: к ним относятся простой вакуумный, турбовакуумный, пароконденсационный и вихревой. Простой вакуумный способ. Кассету с ампулами (капиллярами вниз) помещают на кювету с водой в вакууммочный полуавтомат, капилляры должны быть в воде, закрывают герметично крышу и отсасывают воздух (создают вакуум одновременно и в аппарате, и в ампулах). После достижения глубины вакуума 500-600 мм

РТ.ст. (остаточное давление 0,2 атм) в аппаратах через кран подают профильтрованный воздух с давлением 1атм. При этом за счет разности давлений в аппарате (1атм) и в ампулах (0,2атм) воды быстро поступает в ампулы, сливает загрязнения с внутренних стенок ампул. Затем при создании вакуума выливается из ампул в клювету и удаляется из аппарата. Клювета вновь наполняется чистой горячей водой. Эту операцию повторяют 10-14 раз. Ввиду малой эффективности применяется только в сочетании с другими способами.

2. Трубовакuumный способ – более эффективный за счет резкого гашения и ступенчатого вакуумирования. Процесс проводится в турбовакuumном аппарате с АСУТП. Цикл начинается с установки кассеты внутрь аппарата и подачи обессоленной горячей воды (60 градусов) так, чтобы капилляры были погружены в воду. Затем ступенчато создают вакуум, потом быстро подают стерильный воздух через открытый воздушный клапан. Вода устремляется внутрь ампул в виде турбулентного фонтанирующего потока, смывая загрязнения, и опять быстро создается вакуум, чтобы вода с большой скоростью удалялась из ампул и капилляров и из рабочей емкости аппарата. Важно быстрое удаление воды с загрязнениями, чтобы частицы не успели вновь осесть на стенки. Циклы повторяют 4-8 раз, затем еще 1-2 раза моют дистиллированной водой. Брак при этом способе высок и составляет 10-20%.

3. Пароконденсационный способ мойки широко применяется с помощью полуавтоматов АП-30 и в автоматической линии АП-25. Этот способ схож с вакуумным, но разрежение в аппарате создается за счет конденсации пара в конденсаторе смешения. Предложен способ Ф.А. Коневым. Преимущества: быстрота и эффективность процесса- 10-30 сек. Воздух в ампулах (кассеты с которыми установлены капиллярами вниз в герметично закрытой камере, вытесняют паром, а капилляры погружают в жидкость. В это время корпус (пулька) ампулы охлаждаются, пар конденсируется, и в ампуле и аппарате создается вакуум и она заполняется водой. Гашения вакуума в аппарате производится не подачей воздуха внутрь, а подачей пара под давлением через холодильник. Вода удаляется из ампулы большой скоростью (почти мгновенно), т.к. от пара снаружи и вакуума внутри вода в ампуле закипает при 80-90 градусов. Закипание вызывает интенсивное парообразование и повышение давления внутри ампулы и в аппарате. Затем в холодильнике распыляется холодная вода на пар, происходит его конденсация (за счет смешения) в холодильнике, затем в рабочей камере аппарата, происходит охлаждения пульки, и опять идет конденсация пара внутри ампулы. При резком перепаде давления (подача пара под давлением) происходит гидравлический удар, вода идет внутрь ампулы в виде турбулентного фонтанирующего потока. Обычно совершается 4-9 гидроударов за цикл в одной и той же порции воды. В последнее 1-2 цикла ампулы ополаскивают дистиллированной водой, затем окончательно удаляют воду, сушат и стерилизуют. Производительность для 1-2 мл-ампул- 27.000 амп/час

4. Ультразвуковой способ. Ампулы в кассетах заполняют дистиллированной водой под вакуумом, затем устанавливают капиллярами вниз под магнитострикционными излучателями, в монтированными в дно вакуум-моечного аппарата. Температура воды 40-60 градс., ампулы заполняют на 2/3 их объема, озвучивание проводят 2 раза (10 и 20 сек). Удаление воды из ампул при пневматическом подъеме кассеты происходит при озвучивании. Используется также контактно- ультразвуковой способ мойки для крупномкких ампул.

5. Вибрационный способ. Большая часть загрязнений представляет собой частицы стекла, недостаточно вплавленные в ампулы, которые при хранении могут отделяться и загрязняешь раствор. Вибрационный способ мойки ампул предложен Коневым Ф.А. с соавт. Ампулы с водой устанавливают вниз капиллярами в жидкость на подставку, жестко закрепленную с вибратором и подвергают вибрации. При этом загрязнения осаждаются в зоне капилляров и удаляются вместе с водой.

6. Термический способ предложен Тихомировой и Коневым Ф.А. ампулы с водой помещают капиллярами вниз в зону нагрева, температура которой превышает температуру кипения воды. При этом тепло, передаваемое от стенок ампулы к воде, усиливает движение

жидкости, которое становится интенсивным при ее кипении. Механические загрязнения отслаиваются и вместе с водой удаляются из ампулы за счет избыточного давления пара внутри нее над жидкостью. При температуре исходной воды 60-80 градс. Время мойки 5 мин.

7. Сугика и стерилизация ампул. Промытые тем или иным способом ампулы после проверки их чистоты сушат и стерилизуют одновременно в сушильных (сухо-жаровых) шкафах при 120-130 градс в течение 15-20 мин. Шкафы обычно вделаны в стену между помещением подготовки ампул к наполнению и помещением наполнения ампул раствором и их запайки.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

41. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

42. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.

43. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

44. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

31. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

32. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

33. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

34. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

35. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

36. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

45. Дәрістер.

46. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

47. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

48. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. контрольные вопросы:

1. Общая характеристика стерильных и асептических приготовленных лек. форм.
2. Лекарства для инъекции характеристика. Требования, предъявляемые к ним.

Общая схема технологического процесса.

3. Требования, предъявляемые к помещениям, оборудованию, персоналу, спец одежде.
4. Химические свойства стекла. Оценка качества ампульного стекла.
5. Подготовка стеклодрота и выделка ампул

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

6. Подготовка ампул к наполнению.

Лекция № 9

I. Тема: Приготовление инъекционных растворов. Растворение лекарственных веществ. Фильтрация. Пути стабилизации инъекционных растворов.

II. Цель: Ознакомить студентов способами приготовления инъекционных растворов. Проблема исходных веществ. Растворение лекарственных веществ. Фильтрующие материалы и фильтрующие установки.

III. Тезисы лекции:

Стерильные растворы готовят в условиях, обеспечивающих минимальное микробное загрязнение, т.е. в помещениях 2-го класса чистоты, специально оборудованных для этого. Для растворения А В используют фарфоровые, эмалированные или стеклянные реакторы и баки, т.о. материал емкостей не должен влиять на свойства раствора или загрязнять его. Для каждого раствора применяют отдельные реакторы которые перед работой тщательно моют и ополаскивают дистилл. водой.

Общая технология стадий «Приготовление инъекционных растворов» состоит из следующих операций растворение, фильтрация от механических нерастворимых примесей ;стабилизация , при необходимости, очистка от растворимых примесей и пирогенных веществ, введение консервантов, изотонирование; стандартизация; стерилизующее фильтрация.

В зависимости от свойств ЛВ некоторые операции могут быть исключительны, н-р, изотонирование.

Для растворения ЛВ обязательно используют воду для инъекций, которая должна храниться не более 24 часов с момента перегонки. При растворении легкоокисляющихся веществ из воды удаляют кислород кипячением или барботированием инертного газа, иногда необходимо их сочетание. Перед барботированием газ обязательно стерильно фильтруется. Растворы готовят весообъемным методом. При этом лекарственное вещество берут по массе, растворитель- до требуемого объема, это объясняется тем, что дозирование лекарства с помощью шприца по объему. В растворах, содержащих лекарственные вещества до 5%, разница концентрации растворов при весовом и объемном методах приготовления не велика. Однако при приготовлении концентрированных растворов разница значительна, поэтому необходимо соблюдать существующие правила.

Особое требование предъявляется к лекарственным веществам: они должны отвечать требованиям ГФ, ФС, ВФС или КТД. Для некоторых веществ ГФ предъявляет повышенные требования к чистоте «сорт для инъекций». К ним относятся: $MgSO_4$, $CaCl_2$ кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат, $NaHCO_3$. натрия гидроцитрат, кальция глюконат. и др. Для глюкозы и желатина гфармакопеей введено требование апирагенности, т.к. являются питательной средой для микроорганизмов. Для перечисленных веществ проводятся дополнительные испытания на чистоту: н-р, глюкозу проверяют на отсутствие пирогенов; $CaCl_2$ - на растворимость в спирте и содержания железа; гексаметилентетрамин на отсутствие аминов; кофеин бензоат Na на отсутствие органических примесей, т.е. он не должен мутнеть или выделять осадок при нагревании в течении 30 мин.; $MgSO_4$ для инъекций не должен содержать ионов Марганца; эциллин для инъекций должен быть с повышенным содержанием этилендиамина (18-22% вместо 14-18%) итд.

Дополнительным испытанием подвергаются также $NaHCO_3$ $NaCl$ KCl Na ацетат Na бензоат, тиамин бромид, тиамин хлорид итд.

После растворения следующей операцией чаще всего является стабилизация, т.к. одним из важнейших требований, предъявляемым к растворам, является их стабильность. По этому признаку растворы можно разделить на две группы:

1. Растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании не нуждаются в специальной стабилизации (их меньшинство);

2. Растворы лекарственных веществ, нуждающиеся в стабилизации и других формах защиты от деструкции (разложение).

К первой группе относятся следующие водные растворы, ампулируемые без стабилизации:

1. Растворы бемегида и цианкобаламина готовят на 0,9% растворе NaCl с целью их изотонирования;

2. Раствор кальция глюконата. Его перед ампулированием кипятят 3 часа с обратным холодильником для освобождения от примесей кальция оксалита, иначе после стерилизации он выпадает в осадок;

3. Для приготовления раствора эуфиллина берут вещество с повышенным содержанием этилен-диамина, а воду для инъекций дополнительно кипятят для удаления CO₂ -газа, т.к. в растворах эуфиллина часто наблюдается снижение содержания этилендиамина и выпадение осадка;

4. Растворы гиксаметилентебтрамина готовят в асептических условиях без тепловой стерилизации, т.к. повышении температуры он гидрализуется до формальдегида и аммиака;

5. Растворы кальций хлорида, магния сульфата и NaCl и др. готовят без стабилизации. Растворы 2-группы требуют стабилизации, т.к. в процессе тепловой стерилизации и последующим хранении они могут разложиться. Выбор стабилизаторов, физических и технологических приемов стабилизации определяется механизмов реакций, вызывающих старение (деструкцию) раствора. Обычно водные растворы таких веществ подвергаются а) гидролизу и б) окислению и аутоокислению.

I Гидролиз водных растворов лекарственных веществ и пути его предотвращения.

Гидролиз это реакция ионного обмена между различными веществами и водой. Обычно гидролизу подвержены различные по природе группы веществ: соли, эфиры, белки, углеводы, жиры и др. один из важнейших типов реакции- гидролиз солей, на степень которого влияют химическая природа, соли, температура, концентрация соли, pH р-ра.

1. химическая природа соли определяется силой компонентов – кислоты и основания, -ее образующих. Чем слабее компоненты соли, тем слабее диссоциируют продукты гидролиза и тем сильнее степень гидролиза. Таким образом, гидролизу, подвергаются соли, у которых один или оба компонента слабые. А соли сильных оснований и сильных кислот, н-р, _____, гидролизу не подвергаются и их водные растворы имеют нейтральную среду (pH).

2. pH сред. Изменяя концентрацию ионов H⁺ и O⁻ в растворах солей, можно управлять гидролизом, направляя его в желательную сторону.

3. температура. При повышении температуры степень диссоциации воды резко возрастает и концентрация ионов H⁺ и OH⁻ в растворе увеличивается и возможность соединения этих ионов с ионами соли с образованием слабодиссоциирующих продуктов гидролиза.

4. концентрация соли. При разбавлении раствора водой гидролиз усиливается, если один из компонентов соли является сильным электролитом.

Наблюдается три типа гидролиза:

I гидролиз солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой.

Пример: BA+HOH V⁺⁺OH⁻+HA

В водном растворе соль BA практически полностью диссоциирует на ионы V⁺ и A⁻, как и молекулы воды: HOH H⁺+OH⁻. Взаимодействие V⁺ и OH⁻ не нарушает равновесия диссоциации воды, т.к. BOH – сильное основание, полностью диссоциирующее на ионы. Взаимодействие H⁺и A⁻ приводит к образованию слабодиссоциируемой кислоты H+A⁻ . в

растворе при этом типе гидролиза уменьшается концентрация ионов водорода и накапливается избыток ионов OH^- , рН раствора увеличивается.

Для подавления этого гидролиза необходимо создавать слабощелочную среду путем добавления 0,1 н. раствора едкого натра или натрия гидрокарбоната. Этому типу гидролиза подвергаются, н-р, растворы натрия нитрита, натрия тиосульфата, кофеин-бензоата натрия, никотиновой кислоты. Натриевые соли барбитуровой кислоты также легко гидролизуются под влиянием CO_2 - с выделением кислотной формы, нерастворимой в воде, поэтому выпадающей в осадок.

0,1 н. раствором NaOH стабилизируют растворы натрия (2мл на 1л), кофеин-бензоата натрия (4мл.). гидрокарбонатом натрия стабилизирует растворы тиосульфата натрия (20г на 1л), кислоты никотиновой (7л). Натриевые соли барбитуровой кислоты, н-р гексанал-0,05-0,25% р-ром NaOH ; тиопентал- Na-5-6% натрия карбонатом (Na_2CO_3).

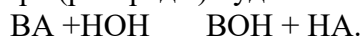
II Гидролиз солей, образованных слабым основанием и сильной кислотой: $\text{VA} + \text{HON}$
 $\text{V} + \text{OH} + \text{HA}$ -

К этой группе относятся растворы солей алколоидов и синтетических азотных оснований: атропина сульфат, скополамина гидробромид, стрихнина нитрат, омнопон, новокаин и тд. При диссоциации соли и воды образуются малодиссоциирующее основание $\text{V} + \text{OH}^-$. В результате в растворе накапливаются ионы H^+ , что приводит к понижению рН. Добавление к этим растворам избытка водопроводных ионов подавляет гидролиз, вызывая сдвиг равновесия влево.

Однако следует иметь ввиду, что повышение рН раствора наблюдается и за счет выщелачивание. При термической стерилизации этот процесс активизируется. Это также вызывает значительное усиление гидролиза соли, что приводит к наполнению в растворе труднорастворимого основания. Если к тому же соли слабых оснований и сильных кислот малорастворимы в воде, то даже незначительное повышение рН приводит к образованию осадка (н-р, в растворах стрихнина нитрата, папаверина гидрохлорида, наркотина, омнопона. Иногда свободное основание не выпадает в осадок, т.к. образует растворимые продукты. При этом внешние изменения отсутствуют, а фармакологическая активность снижается, н-р, это растворы марфина гидрохлорида, апоморфина г/хл., адреналина г/хл., и др.

Эту группу водных растворов (II) стабилизируют 0,1н. раствором соляной (хлоридоводородной) кислоты. Количество кислоты, необходимое для стабилизации зависит от свойств препарата. Наиболее часто норма стабилизатора составляет 10 мл на 1л раствора, н-р, для растворов стрихнина нитрата, дибазола, дикаина. К растворам морфина г/хлорида 1-5% добавляют 10-20мл 0,1н. раствора HCl на 1л.

III Гидролиз солей, образованных слабым основанием и слабой кислотой. В этом случае при гидролизе образуется малодиссоциирующие молекулы слабого основания и слабой кислоты, поэтому гидролиз идет более плотно, чем в предыдущих группах, а реакция раствора (рН среды) будет нейтральной:



Предотвратить гидролиз таких солей можно только добавлением ПАВ. В фармации этот тип встречается редко: для дикаина-0,5% и барбалина-5% твин-80; для этаминала Na.

- ПЭГ; иногда вводят полисорбаты.

IV Гидролиз органических соединений. При этом типе гидролиза органические соединения расщепляются водой с образованием 2-х или нескольких веществ. Гидролитическому расщеплению чаще всего подвергаются связь атома углерода с другими атомами $-\text{C}-\text{R}$ многие лек вещества имеют сложноэфирные, амидные, лактонные и гликозидные и др. связи, легко подвергающиеся гидролизу в водных растворах. Н-р, щелочному гидролизу подвергается навокоин в нейтральных и слабощелочных растворах. Как сложный эфир он разлагается с образованием диэтиламиноэтанола и п-аминобензойной кислоты. Стазмолитин в водных растворах гидролизуются до диэтиламиноэтанола и

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

дифенилуксусной кислоты. Скополамина гидробромиа при щелочном гидролизе образует троповую кислоту и аминспирт скополин.

Поэтому для их стабилизации необходимо создание кислоты реакции среды. Эти растворы рекомендуются стабилизировать 0,1н. раствором HCl

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

49. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
50. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
51. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
52. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

37. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
38. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
39. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
40. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
41. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
42. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
53. Дәрістер.
54. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
55. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.
56. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Технология ампутированных растворов
2. Стабилизация растворов для инъекции.
3. Фильтрование. Фильтры и фильтрующие материалы.
4. Наполнение и запайка ампул
5. Стерилизация ампулированных растворов.

Лекция № 10

I. Тема: Наполнение и запайка ампул. Аппаратура. Стерилизации растворов в ампулах, флаконах, шприц-тюбиках. Оценка качества готовой продукции. Понятие о стерильной серии. Эtiquетировка и маркировка ампул.

II. Цель: Ознакомить студентов способами наполнения и запайки ампул. Контроль качества запайки. Аппаратура. Методы (физический, химический, технологический) и способы стерилизации инъекционных растворов в ампулах, флаконах, шприц-тюбиках. Оценка качества готовой продукции.

III. Тезисы лекции:

Требования к чистоте инъекционных растворов, предъявляемые ГФ XI значительно выше, чем в отношении препаратов для внутреннего и наружного применения: полное отсутствие механических примесей, стерильность, апиrogenность. По этому требования к фильтрам и фильтрующим материалом тоже очень высокие. Так, фильтрующие материалы должны обладать следующими качествами:

- иметь структуру, обеспечивающую высокую степень задержания частиц и микроорганизмов ;
- обладать высокой механической прочностью, чтобы препятствовать выделению в раствор волокон и механических включений;
- выдерживать повышение и понижения давления в процессе фильтрования и противостоять гидравлическим ударам;
- выдерживать тепловую стерилизацию;
- не изменять физико-химический состав и свойства фильтрата;
- не взаимодействовать с лекарственными и вспомогательными веществами, а также растворителем в растворе;
- должен быть биологически инертным.

В настоящее время различают следующие виды фильтрования в зависимости от размера удаляемых частиц:

Проверенные на герметичность ампулы после их мойки и сушки направляют на бракераж.

Бракераж ампул осуществляется для всех 100% приготовленных ампул.

При этом: а) отбраковываются ампулы с окрашенным раствором, т.е. негерметичные ампулы.

б) проверяется отсутствие механических включений (загрязнений).

В фармакопее США и Японии определены допустимые размер и количество механических включений, видимых под микроскопом после мембранного фильтрования на 1мл. раствора :

Не более 50 частиц с диаметром > 10 мкм;

===== 5 ===== > 25 мкм;

По фармакопее Великобритании предусмотрен кондуктометрический метод анализа чистоты.

Инъекционного раствора, при котором на 1мл. раствора допускается не более 1000 частиц с размером >2 мкм ; не более 100ч. с $d > 5$ мкм.

Кондуктометрия (англ. Conductivity – электропроводность и ... метрия) – электрохимический метод анализа. Основан на измерении электрической проводимости растворов. Применяют для определения концентрации растворов солей, кислот, оснований, контроля, состава некоторых промыш. растворов.

В этих странах применяется также фотоэлектрический метод определения количества и размеров механических загрязнений. При этом методе допускается не более 500 частиц с $d > 2$ мкм;

и не более 80 частиц > 5 мкм.

В странах СНГ испытание на мех. примеси проводят по соответствующим инструкциям, утвержденным Министерством здравоохранения СССР, и ГФ XI гуд.

Известен прибор ,предложенный Бойко. В нем каждая ампула помещается в промежуточную жидкость и просвечивается плоскопараллельным пучком света. Этим способом устраняют зоны невидимости и повышается контраст видимости частиц на фоне окружающей их жидкости, что позволяет обнаруживать мелкие частицы размером 1-10 мкм. Установка Бойко состоит из лампы, регулируемой щелевой диафрагмы и проекционного объектива (см. учебник «Технология лекарств». И, А. Муравьев. – М . -1980 г. Т-2.

Определение стерильности. Теоретически после стерилизации в объекте не должно быть жизнеспособных микроорганизмов. Однако на практике нет ни одного метода стерилизации, который обеспечил бы 100%-ную стерильность партии продукции. Анализ образца на стерильность:

- объем образца для контроля (анализа);
- метод анализа образца (непосредственный высев на питательную среду или применение мембранного фильтрования);
- состав питательной (культуральной) среды;
- продолжительность инкубации ;
- температурный режим ;
- количество образцов из одной партии продукции.
- наличие или отсутствие антимикробного действия лекарственных и вспомогательных веществ.

На специальных мест – микроорганизмах устанавливается наличие или отсутствие антимикробного действия лек. и вен. веществ. При отсутствие антимикробного действия применяется метод высева на питательные среды.

В качестве питательных используют две среды: тиогликолевую и Сабуро. Продолжительность инкубации при соответствующих температурах (+25 – 37 С) – 14 суток. Просмотр проб – ежедневный. При обнаружении роста микроорганизмов хотя бы в одной пробирке или чашке Петри, испытание повторяют. На стерильность проверяется каждая партия продукции, которая была загружена за 1 раз в стерилизатор. Понятие о стерильной серии. Стерильной серией (или партией) считается продукция, простерилизованная за 1 загрузку в стерилизаторе , если ни в одной из проб этой серии не наблюдалось роста микроорганизмов.

При обнаружении антимикробного действия используют инактиваторы, н-р, для сульфаниламидов – кислоту пара-аминобензойную, для пенициллинов и цефалоспоринов – пенициллиназу и т.д.

При отсутствии инактиваторов антимикробных ЛВ.

В последние годы широко применяется для контроля стерильности метод мембранного фильтрования при наличии выраженного антимикробного действия лек. веществ, а также при испытании растворов в больших объемах. Отбираются 30 ампул. Их делят на три группы по 10 штук ; 20 штук используют для испытания, а 10 шт. – в качестве контроля. Для фильтрования используют установку с мембранами диаметром 47 мм и размером кор. 0,45 +0,02 мкм. Фильтры предварительно стерилизуют 20 мин. при 121 + 1 С . За тем раствор фильтруют через стерильную мембрану.

Потом мембрану разрезают на 2 части и помещают 1 часть – в тиогликолевую среду, 2 – часть – в среду Сабуро. Среды с отрезками фильтра инкубируют в течение 7 дней при ежедневном просмотре и делают заключение о стерильной партии.

Если проверяют на стерильность порошки, то их предварительно растворяют в воде для инъекций, фильтруют, а фильтр промывают 3- 5 порциями растворителя , а дальше поступают по схеме (см.выше).

ÖNTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

Для большей гарантии стерильности контролировать необходимо растворы на стадиях приготовления (IV) и (V) – ампулирования, а также провести испытания для воды для инъекций.

Апирогенность. На апирогенность в обязательном порядке рекомендуется фармакопеями ряда стран. в т. ГФ СССР, испытывать растворы, объем которых 5 мл. и больше. См. ГФ XI изд. т. 2, 1989г., стр. 183-185. Испытание проводится на кроликах при введений в течение 2 мин. В течение 6 часов проверяют через каждые 30 мин. изменение температуры, изменение температуры, изменение которой (повышение или понижение) допустимо + 0,2 С

Стабильность. Определяют по качественному и количественному содержанию лек. веществ в растворе до и после стерилизации, а также при различных спорах хранения в соответствии с частными статьями ГФ СССР. ВФС и др. НТД. Отклонения в концентрации не должно превышать + 3%.

Нормирование объема наполнения ампул. Объем раствора из вскрытых ампул измеряют калиброванным шприцем или цилиндром (для крупно емких- 20, 25,50 мл.ампул).Отклонения в объеме не должно превышать + 5% для ампулы до 5 мл. , и + 3% для ампул больше 5 мл.

Отклонения устанавливают также в зависимости от вязкости раствора.

Стадия « Эtiquетировка и упаковка ампул». Состоит из следующих операции;

- маркировка ампул (нанесение надписи на ампулы).
- укладка ампул в упаковку ;
- укладка упаковок в коробку.

Слайд №1 Нанесение надписи на ампулы проводят на полуавтомате – машине Симховича. В бункер 7 загружают ампулы и с помощью подающего барабана направляют к офсетному цилиндру, на котором нанесена надпись, вдавленные в виде углубления (6) 40 – 50 мкм. Формный цилиндр (5), вращаясь в ванне (3) с быстровысыхающей краской для глубокой печати, подает на офсетный цилиндр. Избыток краски с помощью ракеля (4) и регулирующего устройства снимается с поверхности офсетного цилиндра и остается в углублении надписи. При контакте с ампулой надпись наносится на ее поверхность, краска быстро высыхает, затем ампулы передаются на упаковку .

Упаковка ампул. Маркированные ампулы укладываются в картонную ленту , имеющую гофрированную прокладку, края ленты сдвигаются, а лента разрезается на части , содержащие по 10 ампул, а сверху наклеивается этикетка, так чтобы закрыть края получившейся пачки.

В последнее время широко применяется упаковка в полимерную пленку для ампул емкостью 5 мл. На автомате модели 529 при нагревании на полимерной пленке с помощью пуансонов и сжатого воздуха формируются ячейки, в которые из питателя подаются ампулы, а сверху накладывается фольга, термосклеивающаяся под действием пресса. Затем из общей ленты вырезаются готовые упаковки, поступающие в накопитель. Ампулы емкостью 1 мл. упаковываются на автомате модели 570 с одновременной их маркировкой ампул.

Затем ампулы в упаковках укладывают в коробки, на которые наклеивают этикетки с указанием наименования препарата на русском и латинском языках, объема и концентрации раствора в ампуле , числа ампул в упаковке и в целом в коробке, серии и номеров химического и бактериологического анализа.

Регенерация растворов из заброкованных ампул. Заброкованные на разных операциях ампулы с раствором собирают в отдельные лотки и передают на регенерацию раствора (по возможности). Раствор под вакуумом отсасывается из ампул , проверяется и после фильтрования вновь используется.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

57. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
58. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
59. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
60. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

43. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
44. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
45. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
46. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
47. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
48. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
61. Дәрістер.
62. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
63. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.
64. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Наполнение и запайка ампул
2. Стерилизация ампулированных растворов

Лекция № 11

I. Тема: Инфузионные растворы. Особенности их технологии. Стерильные суспензии и эмульсии заводского производства. Глазные ЛФ, особенности их технологии и упаковки.

II. Цель: Ознакомить студентов с инфузионными растворами и их классификациями и номенклатурами. Особенности их промышленного производства. Стерильные суспензии и эмульсии для парентерального введения, особенности их технологии, фасовки и упаковки.

III. Тезисы лекции:

Лиофилизированные препараты для инъекций . К этой группе относятся лек. вещества , водные растворы которых малостойки, н-р, антибиотики, некоторые ферменты (медаза), гормоны вакцины и др. Их растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением в организм. Растворяя препарат в прилагаемом отдельно растворителе. Лиофилизированные препараты выпускаются во флаконах, реже в ампулах. Их технологию см. в лекции « Сушка в фарм производстве» , раздел « Сублимационная сушка или лиофилизация».

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

Суспензии и эмульсии для инъекций. Для инъекций к применению разрешены следующие масляные суспензии:

«Бийохинол» - 8 % взвесь хинина йодвисмутота в персиковом масле;

«Бисмоверол» - суспензия основной соли моновисмутвинной кислоты в персик. масле.

Они готовятся диспергированием препарата в стерильном профильтрованном масле в асептических условиях. Особой стерилизации они не требуют, т.к. являются самостерилизующимися. Выпускаются в широкогорлых склянках, содержащих несколько доз. Перед применением подогреваются на водяной бане до 30 – 35 С, вводят в\мышечно.

Водные суспензии.

«Метазид» - противотуберкулезный препарат 10%.

Диспергируют в асептических условиях

в 0,5% - ном растворе КМЦ и консервируют

0,8% - хлорбутонолгидрата отпускают

В пеницилиновых флаконах. Дисперсность

частиц 3-15 мкм. в\мышечно.

«Суспензия цинк инсулина» - стабилизируют добавлением Na цитрата, NaCl, ZnCl₂, значение pH 7,1- 7,5, консервируют фенолом 0,25 – 0,3%. Выпускают во флаконах по 5 и 10 мл., закупоренных резиновыми пробками под обкладку. Замораживание не допускает. Хранение при +1 - +10 С. Вводят в\мышечно.

Из эмульсий для инъекций применяется эмульсия типа М\В фенестерина – противоопухолевый препарат. Фенестерин – (10%) растворяют в подсолнечном масле, затем смешивают с водой для инъекций. В качестве эмульгатора используют смесь мозговой лецитина (6,5%) и полисорбата(0,3%). При ультразвуковом диспергировании размер частиц уменьшается до 1-3 мкм, одновременно идет стерилизация, эмульсия реверзибильна, т.е. возвращенная, устойчива, и может вводиться в кровяное русло – в\венно.

В суспензиях и эмульсиях размер частиц не должен препятствовать их прохождению через иглу.

Инфузионные растворы

При различных патологических состояниях, сопровождающихся большой потерей крови, шоком, нарушением водно- солевого и кислотно щелочного баланса в организме, возникает необходимость введения в кровяное русло значительных количеств (объемов) кровезамещающих жидкостей. Простейшим из них является изотонический раствор NaCl, который оказывает благоприятное гемодинамическое действие.

К кровезамещающим раствором наряду с общими требованиями предъявляются и специальные: изотоничность, изоионичность, гуогидричность, определенная вязкость и ионная сила.

Изотоничность – это соответствие осмотического давления раствора осмотическому давлению жидкостей организма.

Изионичность – это соответствие соотношения и количества хлоридов калия, натрия и магния таковым показателям сыворотки крови.

Изогидричность – это соответствие pH раствора pH плазмы крови (pH -7,36). Постоянство pH раствора достигается добавлением буферов в виде карбонатной системы

(NaHCO_3 и CO_2), фосфатной системы (первичный и вторичный фосфаты) и белковых систем. Благодаря этим буферам реакцию крови нелегко изменить. Они принимают на себя и ослабляют все воздействия направленные на изменение реакции среды.

Физиологические растворы и кровезаменители по аналогии с кровью для обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно – восстановительного потенциала обычно содержат глюкозу.

Для управления вязкости жидкости с вязкостью крови добавляют ВМС, белковые вещества.

В настоящее время принята следующая классификация, которая делит инфузионные растворы на шесть групп:

I гр.

Регуляторы водно – солевого и кислотнощелочного равновесия. К ним относятся: Изотонический раствор NaCl , р-р Рингера, р-р Рингера – Лона, Дисоль, Трисоль, Лактасоль, Хлосоль, ацесоль и другие.

Например :

Трисоль : NaCl – 5,0
 KCl – 1,0
 NaHCO_3 - 4,0
 Воды д\инъекций до 1л
 М. Sterilisetur!

Дисоль: NaCl – 6,0
 Na ацетат – 2,0
 (NaCH_3COO)
 Воды до 1л.
 М. Sterilisetur!

Хлосоль: NaCl 4,75
 KCl 1,5
 NaCH_3COO 3,6
 Воды до 1л.
 М. Sterilisetur

Ацесоль: NaCl – 5,0
 KCl - 1,0
 NaCH_3COO – 2,0
 Воды до 1 л.
 М. Sterilisetur

Квартасоль: NaCl ,4,75
 KCl – 1,5
 NaHCO_3 – 1,0
 NaCH_3COO – 2,6
 Воды до 1л.
 М. Sterilisetur

Приготовление: Все компоненты последовательно растворяют в воде для инъекций. NaHCO_3 в растворы вводят в последнюю очередь в закрытом сосуде без взбалтывания, чтобы предотвратить потерю CO_2 –газа.

Эти растворы применяют для вливания (инфузии) при лечении ряда тяжелых инфекционных заболеваний (холера, дизентерия, пищевые токсико – инфекции и др. ЖК – заболевания.) Они восполняют водно – солевые (электролитные) потери и нормализуют кислотно – щелочное состояние крови при в\венном введении больших объемов. т.к. содержат такие важные ионы. как Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- .

Растворы Рингера, Ринера – Локка ,содержат дополнительно кальция хлорид, применяются при больших потерях жидкости за счет рвоты, поноса (интоксикации, токсические диспепсии, холера, послеоперационные состояния и др.)

Растворы I группы имеют существенный недостаток: быстро выводятся из организма из-за недостаточной вязкости. По этому в последнее время готовят растворы приближения их вязкости к вязкости крови путем добавления человеческой крови, плазмы, синтетических и природных ВМС, гетерогенного белка. К ним относятся жидкость Петрова и серотрансфузин ЦОЛИПК. Их готовят путем последовательного растворения солей , фильтруют, разливают во флаконы по 200 и 400 мл. укупоривают под обкатку. стерилизуют при 120 С 10-15 мин.

А перед введением вводят: В жидкость Петрова – 10% консервированной крови в серотрансфузин ЦОЛИПК – сыворотку крови в соотношении 4:1

II гр.

Гемодинамические и противошоковые растворы или кровезаменители.

К гемодинамическим раствором относятся: Полиглюкин – 6-%-ный раствор частично гидролизованного декстрана. Раствор готовят с добавлением NaCl до изотонической концентрации. Выпускают во флаконах по 400 мл.

Показания к применению – острая кровопотеря, операционный или ожоговый шок.

Реополиглюкин – 10% коллендный раствор частично гидролизованного декстрана на изотоническом растворе NaCl. Выпускается во флаконах по 400 мл. Применяется при травматическом и ожоговом шоке, в сосудистой и пластической терапии, при операциях на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения.

К этой же группе относятся синкол (аналог Плиглюкина), приготовленный на декстране. Декстран – это полимер глюкозы (С6 Н10 О5) получаемый из свекловичного сахара в результате микробиологического синтеза. Отличается от крахмала длиной малекулярных цепей и способом соединения молекул глюкозы (L-глюкозидные связи в положении 1:6).

К этой же группе относится желатинол – коллоидный 8% раствор частично расщепленной пищевой (медицинской) желатины. Плазмозамещающее средство. Выпускается по 450 мл.- во флаконах. Применяется при острых и хронических нефритах.

Противошоковые растворы этой группы делят на 3 группы: 1)простые противошоковые растворы, содержащие соли, глюкозу и этанол 96%

Например : Жидкость ЦОЛИПК

NaCl – 7г

MgSO4 – 0,04г

KCl - 0,2

глюкоза в 54,2

Этанол 96% - 80мл Стаб. Вейбеля 3,3

Воды д/инъекции до 1000л

M. Sterilisetur

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

2) сложные противошоковые растворы ; содержащие соли, глюкозу, этанол 96% бромиды и наркотики, Н-р, Жидкость Асратяна, состоящая из 2 – х растворов, выпускаемые раздельной смешиваемые непосредственно перед вливанием.

Раствор А

NaCl – 8г

NaBr – 0,75г

NaHCO₃ – 0,6г

Воды до 500 мл.

M. Sterilisetur

Раствор Б

Уретана 0,6г

Барбитала 0,15г

CaCl₂ 1,5г

Глюкозы 17мл

Этанол 96% 15мл.

Воды до 50 м

M. Sterilisetur

3) сложные противошоковые растворы , содержащие Глюкозу, алкоголь, бромиды, наркотики, и плазму крови, н – р, раствор Белякова – Петрова:

NaBr 1г.

Кофеина 0,2г.

Морфина 0,01г.

Плазмы 40 мл.

Синкола 400г.

M. Sterilisetur

Благодаря содержанию в этих растворах 3 подгруппы противошоковых – синиола и плазмы, они дальше циркулируют в крови. Недостатком растворов 3 подгруппы является отсутствие в них веществ, нормализующих нарушенный обмен.

Их готовят также, как и изотонические растворы. Спирт добавляют к простерилизованному раствору. Если готовят раствор сразу в ампулах, то спирт вводят до стерилизации.

III группа – Дезинтоксикационные кровезаменители

К ним относятся Гемодез и Полидес.

Гемодез – водно – солевой раствор, содержащий 6% низкомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП с молек массой 1200 - 5000) водно – солевая основа представляет собой смесь хлоридов натрия, калия, кальция и магния в количествах, близких к солевому инфузину ЦОЛИПК. ПВП растворяют в половинном количестве воды.

Затем растворы объединяют, доводят до 1000мл. и фильтруют во флаконы по 100, 250 и 400 мл. стерилизуют при 110 С 45мин.

Применение для дезинтоксикации при токсических формах острых ЖК – заболеваний. Механизм действия – ПВП связывает токсины, циркулирующие в крови.

Полидес – 3% раствор низкомолекулярного поливинилового спирта (ПВС) в изотоническом растворе NaCl Применяется при перитоните, непроходимости кишечника, панкреатите, хомцистите, ожогах, сепсисе и т.д.

IV группа – Препараты для парентерального питания.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11	1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»		

Легко включаясь в белковый обмен; они хорошо усваиваются и могут служить полноценным парентеральным питанием при различных заболеваниях, связанных с белковой недостаточностью в случае невозможности питания через рот. К ним относятся белковые гидролизаты, содержащие аминокислоты. Они обеспечивают азотистого равновесия в организме. Н-р, гидролизин; гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, пептид. Они относятся к органолекарствам аминокислот III гр. – максимально – очищенные д/инъекции.

V группа – кровезаменители с функцией переноса кислорода.

Они содержат 2-х валентное железо в качестве переносчика кислорода

VI группа – кровезаменители комплексного действия

Глазные лекарственные формы заводского производства

К – ним относятся глазные капли, мази, ГЛП.

Глазные капли – жидкие лек. формы, представляющие собой водные и масляные растворы, тончайшие эмульсии и суспензии, дозируемые по каплям. К ним, как и к инъекционным растворам, предъявляются требования; стерильность, изотоничность, стабильность, точность дозирования. По этому их производство осуществляется в таких же условиях, как и производство лек. форм для инъекций. Наиболее ответственные операции: приготовление раствора, наполнение флаконов, их укупорка – проводятся в помещениях или знаках I – класса чистоты на автоматических или полуавтоматических линиях. Требования к качеству лек. веществ и растворителей, вспомогательных веществ аналогичны.

Водне растворы (а также масляные) аналогично инъекционным могут требовать стабилизации как от окислительной, так и от гидролитической деструкции. Стабилизация их проводится также аналогично.

Особенностью промышленного производства глазных капель является совершенствование упаковки, т.е. выпуск растворов в одноразовых полимерных тубик – капельницах, которые готовят в помещениях 2-го класса чистоты. Растворы перед наполнением также подвергают стерильному фильтрованию. Растворителями служат вода для инъекций, стерильные масла (персиковое, миндальное и вазелиновое). Параллельно изготавливают корпусы и колпачки тубик – капельниц путем формования (выдувания и штамповки) гранул полиэтилена высокого давления на специальных автоматах. Колпачки одновременно наносится выпуклая надпись на корпус с 2-х строк получают выливанием расплавленного полиэтилена в формы под давлением (т.е. выливание и штамповка). После изготовления их промывают дистиллированной водой при озвучивании. Сушат и подвергают газовой стерилизации при 40-50 С в течение 2 часов смесью этиленоксид – диоксид углерода (9:1) и выдерживают в стерильном помещении 12 часов. Затем в асептических условиях навинчивают колпачок на корпус под давлением стерильного воздуха, наполняют с помощью дозирующих насосов раствором и запаивают термосвариванием, визуально проверяют на отсутствие механических примесей, а 5% тубиков от каждой серии подвергают полному контролю.

Упаковывают в одноместные футляры, картонные коробки или в полихлорвиниловую пленку с фольгой.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11
«Промышленная технология лекарств»	1стр.из144

Разрешены также для глазных капель одноразовые упаковки, состоящие из стеклянного флакона, герметично закрытые пробкой – пипеткой из полиэтилена, пробки – пипетки перед укупоркой флаконов также подвергают газовой стерилизации.

Глазные мази. Их производство, требования к ним и мазевым основам, стабилизация и т.д. аналогичны аптечным. Особенностью промышленного производства являются:

- проведение полного анализа (содержание действующих веществ, однородность, дисперсность и т.д.)

- использование для фасовки и упаковки металлических туб с внутренним лаковым покрытием, а также полимерных одноразовых упаковок.

Глазные лекарственные пленки (ГЛП) – являются перспективной лек. формой, обладающей целым рядом преимуществ по сравнению с каплями и мазями. Самые главные достоинства – точность дозирования препарата на 1 прием. И пролонгированное действие. Их получение осуществляется в несколько стадий:

I стадия – Приготовление полимера – основы. Все компоненты разрыхляют в 96% этаноле, смешивают с водой, нагревают до 50 С и перемешивают до полного растворения, охлаждают до 30 С и фильтруют через слой бязи.

II стадия – параллельно готовят раствор лек. веществ

III стадия – введение раствора лек. вещества в полимер – основу

IV стадия – Гомогенизация (1час) и центрифугирование (2 час) для удаления пузырьков воздуха.

V стадия – Приготовление полимерной пленки с лек. веществом: Раствор с помощью специальной установки выливают в 2 слоя на поверхность металлической ленты, обработанной этанолом и движущейся со скоростью 0,13-0,14 м/мин, сушат в камере с 5 зонами: а) от 40 до 48 С; б) охлаждение до 38 С. Снимают пленку в виде рулона с d=30 мм и оставляют на 6-8 час для удаления деформационных напряжений.

VI стадия Резка на полости и штамповка ГЛП требуемых размеров.

VII стадия. Упаковка по 30шт. в специальные дозаторы, обеспечивающие герметичность и стерильность при хранении и использовании.

Иногда упаковывают в контурно – ячеиковые упаковки.

VIII стадия – Стерилизация – газовая или лучами.

IX стадия – Оценка качества (показатели; гладкая поверхность, отсутствие трещин, разрывов, эластичность, прочность, блеск, точность дозирования, растворимость, толщина, размеры).

Перспективными являются ИЛД- интраокулярные лек. пленки, которые вливаются при хирургических операциях в переднюю камеру глаза.

Ламели – желатиновые овальные диски 3мм. Специальные контактные линзы на основе желатина или полиглицерилметакрилата в форме чашечек, заполненных лек. веществом, пролонгированного действия.

Минимсы – емкости из полимера, содержащие минимум лек. (4-12 капель или 0,5г мази).

Шприц – тьюбики

Они содержат 1 дозу раствора лек. вещества и удобны для применения в полевых условиях или в экстренных случаях. Они состоят из полиэтиленовой ампулы с раствором, в которую запрессована стерильная игла со вставленным мандреном и герметично закрытым

колпачком. Их производство аналогично глазным тубик – капельницам. Готовые шприц – тубики помимо основного контроля проверяют на герметичность под прессом под давлением бкг и упаковывают в коробки.

Аналогично готовят одноразовые системы для вливания и другие медицинские средства одноразового использования (ВМС и т.д.)

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

65. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

66. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.

67. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

68. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

49. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

50. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

51. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

52. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

53. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

54. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

69. Дәрістер.

70. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

71. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

72. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

14. Суспензии и эмульсии для инъекций.
15. Инфузионные растворы
16. Гемодинамические и противошоковые растворы или кровезаменители.

Лекция № 12

I. Тема: Биофармация. Биофармацевтические термины. Фармацевтические факторы, влияющие на эффективность лекарств.

II. Цель: Ознакомить студентов о биофармации как одно из теоретических направлений технологии лекарств.

III. Тезисы лекции:

Биофармация – является одним из важнейших направлений фармацевтической науки , а именно – теоретической основой технологии лекарств.

Биофармация сложилась в самостоятельное научное направление в конце 50 – х начале 60 – х годов нашего столетия. Сам термин «Биофармация» появился впервые в 1961 году в научной фарм. лит – ре США и получил международное признание.

Возникновение биофармации и выделение ее в отдельную самостоятельную отрасль фармацевтической науки обусловлено посту пательным развитием фармации , фармакологии , практической медедины биохимии , и др. наук.

В результате проведенных во многих странах исследований различных аспектов применения лекарств было установлено, что терапевтическая эффективность лек. препаратов а также характер и уровень ряда осложнений зависит не только от фармакологической принадлежности и химической структуры , но и от таких . ранее считавшиеся индифферентными по отношению к действию лекарства, факторов , как физическое состояние лек. вещества (степень дисперсности, полиморфное состояние) ; природа и количество вспомогательных в – в ; вид лекарственной формы и путь введения (н-р , растворы для перерального или парентерального введения) ; технология ее изготовления и т.д.

Ранее считалось. Что лекарства , изготовленные разными предприятиями , содержащие равные дозы препарата в одинаковых лек. формах, показывают аналогичную степень терапевтического действия.

Все случаи кажущегося несоответствия по жалобам больных старались отнести на счет индивидуальных особенностей организма , психического склада больного, а чаще – на счет рекламного воздействия.

Однако в конце 50 –х начале 60 – х годов несколько исследователей почти одновременно и независимо друг от друга сообщили о тщательно проверенных экспериментальных данных , показывающих значительную разницу в проявлении терапевтической действия лекарства в зависимости от факторов , которые обычно до этого не принимались в расчет. Было установлено, что даже только степень измельчения препарата в некоторых случаях может в несколько раз усилить или снизить его биологическую активность (и даже побочное токсическое действие). Небезразличными для терапевтической эффективности лекарства являются и условия осуществления технологического процесса. Так при назначении в одной из Нью – Йоркских больниц антикоагулянта бисгидроксикумарина, приобретенного от двух разных фирм в виде таблеток, содержащих равные дозы лек. в- ва , было неожиданно открыто , что активность таблеток одной из фирм производителей более выше чем в 2 раза.

Срочная проверка химиками таблеток бисгидроксикумарина не обнаружила никаких отклонений в содержании препарата в таблетках обеих фирм. Это был первый выявленный случай, позже подобное явление было обнаружено у многих антибиотиков (тетрациклинов , левомицетина, эритромицина), стероидных гормонов , сульфаниламидов и др. Так появляется термин терапевтической неэквивалентности (неадекватности) лекарств , характеризующий случай когда полностью соответствующие требованиям фармакопеи и других НТД, содержащие равные количества одного и того же препарата одинаковые лек. формы различающиеся только методами изготовления или видом используемых вспомогательных веществ, оказывали разный терапевтический эффект. Этот термин применим

Явление терапевтической неадекватности лекарств легло в основу биофармацевтической концепции о биологическом значении влияния фармацевических факторов.

До этого времени фармация была оторвана от клиники , фармакологии и рассматривала лекарство только в аспекте его физико– химических и товароведческих характеристик : определенной массы цвета , запаха , содержания действ и вспомогат.

веществ , внешней формы , упаковки и др. Создании лек. формы биологически активных веществ обуславливает путь его введения в организм , требует применения того или иного вспомог. вещества и определенных технологических операций и оборудования. В добиофармацевтическую эпоху все эти переменные фармацевтические факторы как природа и количество вспомог. веществ технологические приемы и операции и др. брались в расчет только с экономической точки зрения, (доступность дешевизна) . То есть вспомогат. вещества машины и аппараты и т.п. подбирались так чтобы обеспечить надлежащие товарные качества лек. формы что и обусловило возникновение терапевтической неадекватности лекарства. Объяснение этому феномену дала новая отрасль фармации – биофармация . Кроме того, были введены еще три термина :

а) Химическая эквивалентность, под которой понимают лекарства, содержащие одни и те же лек. вещества в разных дозах, выпускаемые в одинаковых лек. формах , полностью отвечающие существующим физико – химическим стандартам, требованием фармакопеи и др. НТД, но приготовленные различными или предприятиями

б) биологическая эквивалентность – это те химически эквивалентные лекарства, которые обеспечивают одинаковую степень абсорбции препарата (его биологическую доступность) , определяемую по содержанию его в биологической жидкости (крови, лимфе, моче и т.д.)

в) Отсюда следует, что под терапевтической эквивалентностью понимают адекватные изменения симптоматики одного и того же заболевания в результате лекарственного вмешательства химическими эквивалентами лек. веществ.

Биофармация – это наука, изучающая влияние фарм. факторов на терапевтическую эффективность лекарств как сложных физико – химических систем , состоящих из лек. и веном. веществ.

В настоящее время фарм. факторы делят на 5 групп:

1. Химическая природа лек. в – ва (соль , основание , кислота , эфирные связи и т.д.)
2. Физическое состояние (полиморфное состояние , степень дисперсности частиц , наличие электрического заряда на поверхности и т.д.)
3. Природа и количество веном. в – в .
4. Вид лек. формы и путь ее введения.
5. Характер технологических процессов (технологических операции и оборудование).

Основной задачей биофармации является создание новых лек. форм с максимально выраженным терапевтическим эффектом с учетом снижения до минимума возможного нежелательного действия их на организм.

Биофармация также изучает процессы абсорбции (всасывания) , распределения , биотрансформации и элиминации (выведения) лек. препаратов из макроорганизма и влияние на эти процессы физико – хим. свойств лек. форм.

Исследуя процессы абсорбции, распределения биотрансформации и элиминации лек. препаратов, биофармация выделяет также физиологические и биохимические факторы.

К физиологич. факторам относятся возраст, пол, состояние организма, количественный и качественный состав пищеварительных ферментов и др. Они определяют скорость всасывания лек. в – в г/з клеточные мембраны по месту введения и распределения абсорбированных препаратов (или их метаболитов) в крови и тканях организма .

Биохимические факторы обуславливают биотрансформацию лек. веществ и элиминацию их или их метаболитов ч/з лечение, почки, ЖКТ и потовые железы.

Участие различных групп факторов в кинетике лек. препарата в организме может быть представлено в виде следующей схемы :

I ст.

Шапкп

определяющие скорость и полноту высвобождения лек. в – ва из лек. формы по месту применения .

На II стадии кол – во препарата в биожидкостях по месту введения зависит как от фарм. так и от физиол. Факторов (н – р , строение и физиолог. Состояние слизистых оболочек и кожных покровов. Мышечной ткани. Которые определяются возрастом, полом и др.)

На III стадию влияют физиол. и биохим. факторы уровень обмена веществ, ферментная активность клеток, их гидратированность и т.д.

На IV заключительном этапе доминирующими являются биохим. факторы, определяющие биотрансформацию лек. веществ (и их метаболитов) и выделение конечных продуктов из организма ч/з почки , ЖКТ , легкие, потовые железы.

Таким образом, изучение влияния указанного комплекса факторов , способствующих транспорту лек. веществ в организме и проявлению их лечебной активности . является основным содержанием биофармации.

Однако надо иметь в виду , что биофармация ни в коей мере не подменяет фармакологию, т. К. не изучает терапевтическое действие препаратов и точки их приложения.

Биофармация совместно с фармакокинетикой определяет взаимосвязи между лек. веществом – лек .формой и терапевтическим эффектом с целью создания рациональных терапевтически одеквтных лек. форм .

Применение ни одного нового препарата не разрешается, если для него не предложена разумная лек. форма . если не решены вопросы по композиции его с основообразующими и другими вспомогат. веществами , если не найдены наиболее современные технологические приемы производства лекарства и адекватные методы его анализа в готовом продукте и живом организме.

Биофарм. исследования ведутся по следующим направлениям:

- изучение роли фарм. факторов;
- изучение транспорта лек. препарата в организме (всасыване , распределение , биотрансформация, выведение) и его биологической доступности;
- разработка методов определения лек. веществ (или их метаболитов) в биологических жидкостях;
- изучение фармакокинетики препаратов и зависимости выраженности терапевтического эффекта от содержания действующих веществ в крови, других жидкостях или органах;

Особое значение для биофармации представляет изучение фарм. факторов.

Фармацевтические факторы

Выше уже перечислены основные группы фарм. факторов.

При создании рациональной лек. формы основной предпосылкой является использование таких фарм. лек. вещества , которые растворимы в биологических жидкостях или клеточных мембранах , т.к. если препарат нерастворим или плохо растворим лепидах клеточных мембран или физиологических жидкостях (н – р , секретах желудка и кишечника и т.д.), то он не будет всасываться и соответственно, не будет оказывать необходимое терапевтическое действие.

а) Химическая природа веществ или простая химическая модификация в – в.

Биофармация уделяет большое внимание изучению этого фактора . т.к.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:**основная:****основная:**

73. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

74. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.

75. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

76. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

55. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

56. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

57. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.

58. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.

59. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.

60. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.

77. Дәрістер.

78. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.

79. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

80. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Введение в биофармацию
2. Основные понятия биофармации
3. Фармацевтические факторы

Лекция № 13

I. Тема: Влияние химической модификации и физического состояния лекарственных веществ на их терапевтическую эффективность и возможности управления ими.

III. Тезисы лекции:

Химическая модификация препарата не только влияет на стабильность его в лек. формах, но и позволяет уменьшить его дозы или число приемов. Так в качестве лек. средства могут быть использованы разные химические состояния одного и того же вещества: основание соли, Н-форма, комплексные соединения, эфир и т.д. Н-р, Na-вая и K-вая соли бензилпеницилина, введенные в равных дозах (ед. действия) дают разные по фармакокинетике результаты, т.е. различаются по скорости всасывания в кровь, по концентрации препарата в плазме крови и скорости выведения из организма. В тоже время

бензилпеницилин в Н – форме практически не всасывается в кровь вследствие плохой растворимости. Алкалоид хинин из основания может быть переведен в разные соли: сульфат , хлорид , бромид.

Растворимость их будет соответственно : 1 : 800 , 1 : 34 и 1 : 16, по этому эти соли будут иметь разную кинетику всасывания. (лучше растворяется бромид, хуже всего сульфат).

Продолжая примеры , можно напомнить, что в жидкости Бурова только однозамещенный ацетат алюминия обладает антисептическим действием. Этот факт оправдывает получение жидкости Бурова электрохимическим способом несмотря на его высокую энергоёмкость.

Иногда при введении в молекул препарата дополнительного иона или замена одного иона другим изменяется фармакологическое действие лекарства Так , если заменить в аскорбиновой кислоте ион водорода на ион натрия она сохраняет основные функции витамина С. Однако вместе с тем приобретает новые свойства : способность изменять электролитный баланс организма в большей степени , чем аскорбиновая кислота и угнетает функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом . Отсюда следует вывод, что недопустимо произвольно заменять любой ион в молекуле лек. вещества , хотя иногда это диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями .

Степень ионизации лек. веществ также влияет их на переход через липоидный барьер (стенки желудка и кинетика). Препараты могут иметь кислый или щелочной характер (н – р , анальгин , амидопирин , димедрол и т.д.). В зависимости от рН они могут быть в ионизированной или неионизированной форме . Концентрация Н + ионов влияет также на растворимость , коэффициент распределения лек. веществ, а также на мембранный потенциал и поверхностную активность.

б) Физическое состояние лек. вещества.

В результате биофармацевтических исследований было выявлено , что скорость и полнота всасывания лек. вещества , его концентрация и время пребывания в организме в значительной степени зависят от физического состояния , т.е. от формы кристалла и размера частиц.

Некоторые вещества одного и того же химического строения могут иметь разные формы кристаллов . Это явление называется полиморфизмом.

При этом полиморфные модификации одного и того же в химическом отношении вещества обладают разными физическими свойствами , т.е. различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам и т.д. Наиболее простой пример – это полиморфные модификации углерода : графит , алмаз , уголь.

Полиморфизм весьма распространенное явление . Более 1/3 всех органических , в том числе и лекарственных веществ , существует в 2 – х и более кристаллических модификациях. Их обозначают буквами и т.д. или римскими цифрами I , II , III (как правило , - модификация является наиболее стабильной). Особенно распространено явление полиморфизма среди стероидов , сульфаниламидов , барбитуратов , салицилатов и т.д. Н – р , уацетилсалициловой кислоты есть в полиморфных модификаций , которые имеют сферическую, игольчатую , кубическую и др. формы кристаллов ; у прогестерона – 5 . у масла какао – 3 , карбоната кальция – 3 и т.д.

Образование разных полиморфных модификаций лек. веществ в значительной степени зависит от условий их получения : технологического режима, среды , скорости

кристаллизации, природы растворителя, характера принесет, температуры (давления) и т.д. Особенно ощутимо влияние природы растворителя, которое может менять строение кристалла.

Н – р, мочевины из водного раствора выпадает в виде хорошо ограниченных пластинок или столбиков, из этилового спирта – в виде тонких острых иголок, а из большинства других органических растворителей в виде паутинообразных агрегатов. Пикриновая кислота выпадает из водного раствора в виде листочков, а из эфирного – в виде ромбических столбиков. Используя это явление можно избирательно получать ту или иную полиморфную модификацию лек. вещества.

Однако, следует иметь в виду, что образование различных полиморфных модификаций в – ва возможно не только при его получении (выделении), очистке, сушке, замене растворителя, но и при измельчении. введении в жидкие и мягкие лек. формы, в присутствии различных вспомогательных веществ, а также при грануляции, прессовании, стерилизации и в процессе хранения самих лек. веществ или их лек. форм. при определенной t° - ре, влажности, присутствии света и т.д. Изучение этих факторов необходимо для всесторонней биофармацевтической оценки современных лек. форм. Н – р, при длительном нагревании масла какао имеющего t° плавл. + 34 – 35 $^{\circ}\text{C}$ даже при оптимальной температуре, оно может перейти в другую полиморфную модификацию, которая будет иметь уже t° плав. + 45 $^{\circ}\text{C}$ и даже выше.

От полиморфной модификации лек. вещества зависят две его важнейшие характеристики: эффективность действия и стабильность, причем чаще эти показатели могут быть взаимоисключающими.

Менее стабильные кристаллические модификации характеризуются большей растворимостью в физиол. жидкостях и соответственно, лучшей всасываемостью. Так, метастабильная форма рибофлавина растворяется в концентрации 1200 мг/л, а стабильная только в концентрации 60 мг/л (т.е. в 20 раз хуже). Фарма II преднизалона растворяется в 14 раз быстрее формы I (стабильной) и в 1,7 раза быстрее обеспечивает поступление стероида в кровь при подкожном введении. То же относится к метастабильным формам других препаратов: ацетилсалициловой кислоты, ампицилина, левомецитина стеарата, инсулина и др.

Полиморфизм лек. веществ, обуславливающий различие их физико – химических свойств, может явиться одной из причин их терапевтической неэквивалентности.

Ярким примером, иллюстрирующим терапевтическое значение полиморфизма лек. веществ, может служить инсулин. Осажденный инсулин представляет собой комплекс после реакции с хлоридом цинка. При этом в зависимости от рН среды, в которой этот комплекс осаждают, препарат может иметь аморфную или кристаллическую модификацию.

Аморфный цинк – инсулин оказывает быстрое, однако непродолжительное действие. Кристаллическая модификация препарата всасывается медленно и обеспечивает пролонгированное действие. При сочетании в инъекции обеих форм обеспечивается сбалансированное поступление гормона в организм и достаточную продолжительность действия.

Из всего сказанного следует, что применяя ту или иную полиморфную модификацию препарата, можно влиять не только на уровень его абсорбции и терапевтической активности, но и изменять время действия лек. вещества.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

Это имеет совершенно исключительное значение для клинической практики , во – первых , с точки зрения повышения эффективности уже известных препаратов и во – вторых, возможности нивелирования (сглаживания) их побочных действий путем уменьшения данной дозы, и в – третьих , с точки зрения экономических затрат.

Размер частиц или степень дисперсности лек. вещества имеет не только технологическое значение т.е. влияет на сыпучесть порошкообразных материалов , однородность смешения , равномерность распределения в мягких основах , точность дозирования и т.д.

От размера частиц в большой степени зависят их поверхностные свойства (растворимость, наличие заряда и т.п.) , которые влияют на скорость и полноту всасывания лек. веществ при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый , а также его концентрацию в биологических жидкостях , главным образом, в крови. Это впервые было доказано для препаратов сульфаниламидов, затем стероидов , производных салициловой кислоты , антибиотиков и т.д. Так уменьшение частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз против обычного (т.е. микронизирование) увеличивает в 2 р. его аналгетическое действие . Это свойство используется для препаратов , обладающих малой растворимостью (левомецетин , фенацетин , антигельминтные , рентгеноконтрастные средства и др.)

Достоверно установлено , что всасывание и лечебное действие кальциферола наступает только в случае измельчения частиц до размеров менее 10 мкм.

Однако степень измельчения в каждом конкретном случае должна быть научно обоснована и практически определена , т.к. нередко случаи резкого уменьшения фармакологического действия и даже полной инактивации препарата , n – р , резко снижается антимикробная активность пенициллина и эритромицина. Это обусловлено усиление процессов гидролитической деструкции препаратов или снижением их стабильности в присутствии пищеварительных соков при резком возрастании поверхности контакта лек. вещества с биол. жидкостями .

Нередки случаи усиления побочного действия на слизистые ЖКТ при повышении степени дисперсности, Н – р, нитрофурантоин рекомендуется вводить в лек. формы в виде крупных частиц для уменьшения токсического действия.

V. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

81. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
82. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
83. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
84. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

61. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
62. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.

63. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
64. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
65. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
66. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
85. Дәрістер.
86. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
87. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
88. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие процессы и методы кристаллизации используются в биотехнологическом производстве?
2. Расскажите особенности гель-фильтрации?
3. Какие еще методы применяются для избирательного извлечения целевых продуктов из культуральной жидкости?

Лекция № 14

I. Тема: Влияние природы и количества вспомогательных веществ, вида ЛФ и пути ее введения, фармацевтической технологии на эффективность лекарств и возможности управления ими.

II. Цель: Влияние природы и количества вспомогательных веществ (в том числе концентрации), вида лекарственной формы и пути введения, (перорально, парентерально, энтерально) фармацевтической технологии (способа приготовления, вида технологического оборудования) на эффективность лекарств и возможности управления ими.

III. Тезисы лекции:

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

основная:

89. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.

90. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.

91. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.

92. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.

Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.

дополнительная:

67. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.

68. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
69. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
70. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
71. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
72. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
93. Дәрістер.
94. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
95. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
96. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Укажите основные органеллы животных и растительных клеток и выполняемые ими функции.
2. Назовите основные этапы и методы выделений клеточных мембран.
3. Расскажите о методах выделения биологических мембран?
4. Что вы знаете о процессе диализа и электродиализа?
5. В чем заключается метод ультрафильтрации?
6. Что такое обратный осмос?

Лекция № 15

I. Тема: Изучение биологической БД. Методы, применяемые приборы. Элементы фармакокинетики. Транспорт лекарства в организме. Практическое приложение фармакокинетических исследований.

II. Цель: Изучение биологической (физиологической) БД. Методы ее определения, применяемые приборы. Методы и приборы для оценки скорости растворения и высвобождения лекарственных веществ из ЛФ. Элементы фармакокинетики. Транспорт лекарства в организме.

III. Тезисы лекции:

Фармакокинетика (от др.-греч. φάρμακον — лекарство и κίνησις — движение) — раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме животного или человека.

Фармакокинетику не следует путать с фармакодинамикой, тоже относящейся к фармакологическим свойствам. Фармакокинетика — это наука о химических превращениях лекарства в организме, тогда как фармакодинамика — это наука о механизме действия лекарства на организм. Иначе говоря, фармакокинетика — это судьба отдельно взятой молекулы лекарственного вещества (биохимическая трансформация молекул лекарства в организме), а фармакодинамика — это судьба организма после действия этого лекарственного вещества (механизм действия и эффекты)

Основы фармакокинетики создавались учёными разных специальностей в различных странах.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11
«Промышленная технология лекарств»	1стр.из144

В 1913 году биохимики Л. Михаэлис и М. Ментен, основываясь на ранних работах Виктора Анри, предложили уравнение кинетики ферментативных процессов, широко используемое в современной фармакокинетике для описания метаболизма лекарственных средств.

Шведские физиологи Э. Видмарк, Д. Тандберг (1924) и Т. Теорелл (1937) применяли системы дифференциальных уравнений при анализе различных способов введения лекарственных средств.

Американский физиолог В. Гамильтон и другие (1931) использовали метод статистических моментов для оценки параметров фармакокинетики по экспериментальным данным.

Основы метаболизма лекарственных средств были заложены английскими биохимиками Х. Бреем, В. Торпом и К. Уайтом (1951).

Практические аспекты применения фармакокинетики для оптимизации фармакотерапии разрабатывали К. Лапп во Франции (1948—1956), А. ван Гемерт и др. в Дании (1950), Э. Крюгер-Тиммер (1960) и, собственно фармакокинетику, — Дост (1953—1968) в Германии (последний — автор термина «фармакокинетика»).

Развитие фармакокинетики до начала 50-х гг. 20 в. сдерживалось отсутствием высокочувствительных и селективных методов анализа микроконцентраций лекарственных веществ в биологических средах и недостаточной компьютеризацией исследований. С решением этих проблем фармакокинетика получила дальнейшее развитие. В России развитие фармакокинетики началось в 60-х гг. и связано с именами В. А. Филова, В. Н. Соловьёва и В. П. Яковлева.

Методы исследования

Фармакокинетика содействует решению проблемы эффективности и безопасности фармакотерапии путём исследования зависимости терапевтического, токсического и побочных эффектов лекарственных средств от их концентраций в месте действия или в анализируемой биологической среде (чаще всего в крови) и расчёту оптимальных режимов введения препаратов для создания и поддержания оптимальных концентраций лекарственных веществ.

Для определения микроконцентраций лекарственных веществ и продуктов их метаболизма используют хроматографию, спектральный, иммунохимический, радиоизотопный и другие методы.

Фармакокинетические процессы

Всасывание

Во всех случаях, когда лекарственное средство вводится не в сосудистое русло, оно попадает в кровь путём всасывания; в случае твёрдой формы сначала происходит растворение (высвобождение), а затем молекулы лекарственного вещества проникают в системный кровоток, чаще всего путём простой диффузии из места введения, а иногда с помощью активного транспорта. Так называемые пролонгированные (ретардированные) лекарственные формы обеспечивают медленное, контролируемое поступление лекарственного вещества в организм и его биодоступность.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология фармацевтического производства»	044/48-11 1стр.из144
«Промышленная технология лекарств»	

При приёме внутрь лекарственного вещества основного характера (амины) всасываются обычно в тонком кишечнике (сублингвальные лекарственные формы всасываются из ротовой полости, ректальные — из прямой кишки), лекарственные вещества нейтрального или кислого характера начинают всасываться уже в желудке.

Всасывание характеризуется скоростью и степенью всасывания (так называемой биодоступностью). Степень всасывания — это количество лекарственного вещества (в процентах или в долях), которое попадает в кровь при различных способах введения. Скорость и степень всасывания зависит от лекарственной формы, а также от других факторов. При приёме внутрь многие лекарственные вещества в процессе всасывания под действием ферментов печени (или кислоты желудочного сока) биотрансформируются в метаболиты, в результате чего лишь часть лекарственных веществ достигает кровяного русла. Степень всасывания лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта, как правило, снижается при приёме лекарства после еды.

Распределение по органам и тканям

В организме лекарственное вещество распределяется между кровью, межклеточной жидкостью и клетками тканей. Распределение зависит от относительного сродства молекул лекарственного вещества к биомакромолекулам крови и тканей. Необходимое условие реализации фармакологического действия лекарственного вещества — его проникновение в ткани-мишени; напротив, попадание лекарственного вещества в индифферентные ткани снижает действующую концентрацию и может привести к нежелательным побочным эффектам (например, к канцерогенезу).

Для количественной оценки распределения дозу лекарственного вещества делят на его начальную концентрацию в крови (плазме, сыворотке), экстраполированную к моменту введения, или используют метод статистических моментов. Получают условную величину объёма распределения (объём жидкости, в котором нужно растворить дозу, чтобы получить концентрацию, равную кажущейся начальной концентрации). Для некоторых водорастворимых лекарственных веществ величина объёма распределения может принимать реальные значения, соответствующие объёму крови, внеклеточной жидкости или всей водной фазы организма. Для жирорастворимых лекарственных средств эти оценки могут превышать на 1-2 порядка реальный объём организма благодаря избирательной кумуляции лекарственного вещества жировыми и другими тканями.

Основные фармакокинетические процессы: всасывание, экскреция (выведение), распределение и метаболизм.

IV. Иллюстративный материал: прилагается

V. Литература:

основная:

основная:

97. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, - 2008. – Изд. 15.
98. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2008. – 592 с.
99. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 2. – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы». – 2009. – 792 с.
100. Сағындықова Б.А. Дәрілердің өндірістік технологиясы. – Алматы. – 2011. – 346 б.
- Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм. – Шымкент. – 2003. – 166 с.

дополнительная:

73. Технология лекарственных форм. Учебник, 2-й том. Под ред. проф. Ивановой Л.А. М.: Медицина, 1991. – 544 с.
74. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: 1980, т 1. – 391 с.
75. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2, Статья «Таблетки». МЗ СССР. М.: Медицина, 1989.
76. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. – Харьков. – 2002. – В 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
77. Приказ МЗ РК №371 от 30.07.97 г. «Положения о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями Республики Казахстан». - //В кн. «Сборник законодательных и нормативных актов по фармацевтической деятельности». – Алматы. – 1998.
78. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. (Под ред. Тенцовой А.И.) - М.: Медицина, 1986. – 271 с.
101. Дәрістер.
102. Макхамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004, 146 с.
103. Торланова Б.О. Машины и автоматы для фасовки и упаковки лекарственных форм.– Шымкент.– 2003.– 166 с.
104. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Учебник для вузов - 10-е изд., стереотипн., доработ. Перепечатано с изд. 1973 г.- М.: ООО ТИД «Альянс», 2004. - 753 с.

VI. Контрольные вопросы (обратная связь):

17. Какие разработки стали качественным направлением в биотехнологии?
18. Какие перспективные развития наблюдаются в биотехнологии?
19. Метаболические пути биодegradации ксенобиотиков, созданных методом генной инженерии.
20. Какие основные санитарные и экологические требования к производству биопрепаратов?