

Дәрілік формалардың технологиясы

Дәріс №11

Тақырып: өсімдік шикізатынан алынатын қатты дәрілік түрлер.

Қатты дәрілік формаларға қатты немесе тығыз консистенциясы, борпылдақ , дөңгелек немесе ұзынша дәрілік заттар жатады.

Таблетка - негізінен ішкі қолдануға арналған қатты дозаланған дәрілік форма.

Таблеткалар (*Tablettae*, латын тілінен *tabula* - тақтай, тақтайша) - ішкі, сыртқы, тіл асты, имплантация немесе парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттарды немесе дәрілік заттар мен қосалқы заттардың қоспасын престоу арқылы алынған дәрілік түр.

Дәрілік түр ретінде таблеткалар бүкіл әлемде кеңінен қолданылады. Қазіргі уақытта таблетка препараттары дайын дәрілік заттардың жалпы көлемінің шамамен 80% құрайды.

Таблеткалардың кейбір түрлері сыртқы қолдану үшін, парентералді (ерігеннен кейін) немесе интравагиналды түрде қолданылады.

Парентералді қолдануға арналған таблеткалар толығымен ерітілген болуы керек.

Сыртқы қолдануға арналған таблеткалар майларды, ерітінділерді немесе басқа формаларды дайындау үшін қолданылады. Ішкі қолдануға арналған таблеткаларды ішке қабылдауға немесе болюсті массаға айналдыруға, сондай-ақ суда ерітуге болады.

Инъекцияға арналған таблеткалар стерильді ерітінділер түрінде қолданылады. Таблеткалар бірқатар артықшылықтарға ие:

- олар қабылдауға және тасымалдауға ыңғайлы,
- олар ұзақ уақыт сақталады (бірнеше жыл),
- олар жинақы, жағымсыз дәмді жасырады.

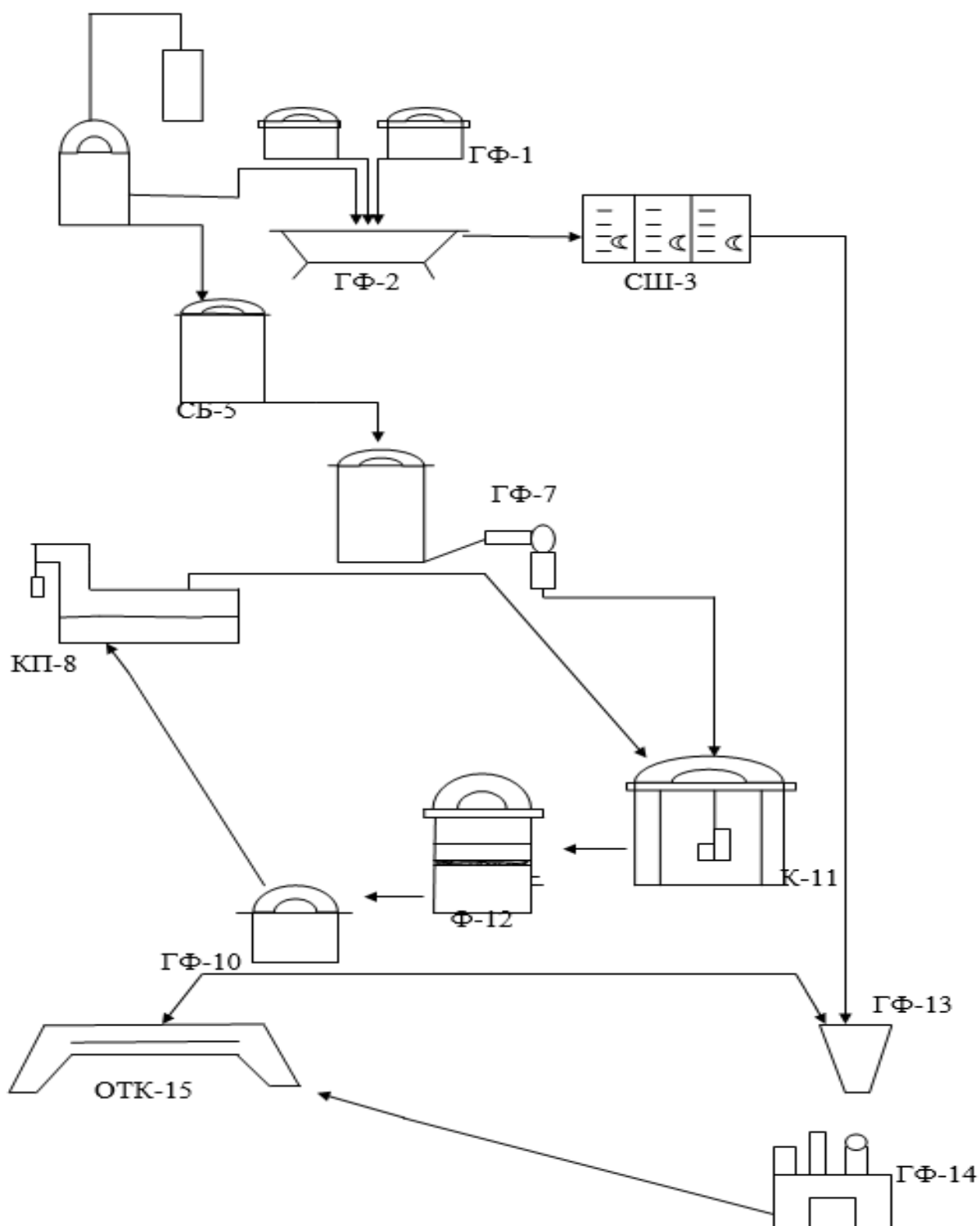
Таблеткалардың жіктелуі

1. Өндіріс әдісі бойынша:

- престелген-таблетка машиналарында жоғары қысым кезінде алынады;
- тритурация – ылғал массаларды арнайы қалыптарға ысқылап, содан кейін кептіру арқылы алады.

2. Қолдану бойынша:

- ауызша - ішке қолданылады, асқазанға немесе ішекке сіңеді, (таблеткалардың негізгі тобы)
- тіл асты-ауыз қуысында ериді, дәрілік заттар ауыз қуысының шырышты қабығына сіңеді;
- имплантация-имплантация/ тігу / тері астына немесе бұлшықет ішіне, ұзақ мерзімді емдік әсерді қамтамасыз етеді;
- инъекциялық ерітінділерді экстремалды дайындауға арналған таблеткалар;
- шаюға, жууға және басқа ерітінділерге арналған таблеткалар;
- арнайы мақсаттағы таблеткалар-уретральды, қынаптық және ректалды.



Атауы	Саны	Белгіленуі
1.Дезинфекциялық ерітіндіні дайындауға арналған контейнер	2	ГФ-1
2.Контейнерлерді жууға арналған ванна	1	ГФ-2
3.Кептіру шкафы	1	СШ-3

4.Тазартылған суды алуға арналған су дистилляторы	1	Д-4
5.Тазартылған суды жинағыш	1	СБ-5
6.Мерник тазартылған суға арналған	1	М-6
7.Сорғы	1	ГФ-7
8.Техникалық едендік таразы	1	КП-8
9. танк	1	ГФ-10
10. Бумен қапталған қазан, реактор	1	К-11
11. Нутч сүзгісі	1	Ф-12
12.Орау машинасы	1	ГФ-13
13.Бөтелке	1	ГФ-14
14.Техникалық бақылау бөлімі	1	ОТК-15 [34,35].

Таблеткаға қойылатын негізгі талаптар. Таблеткалардың кейбір кемшіліктері.

1. *Дозалау дәлдігі* - жеке таблеткалардың массасында рұқсат етілген нормалардан жоғары ауытқулар болмауы керек. Сонымен қатар, таблеткадағы дәрілік заттардың құрамындағы ауытқулар да рұқсат етілген нормалардан аспауы керек.
2. *Беріктік*-таблеткалар орау, тасымалдау және сақтау үрдісінде механикалық әсер еткенде құлап кетпеуі керек.
3. *Ыдырау* - таблеткалар нормативтік - техникалық құжаттамада белгіленген мерзімде ыдырауы (сұйықтықта ыдырауы) тиіс.
4. *Ерігіштік* – таблеткадан сұйықтыққа белсенді заттардың бөлінуі (бөлінуі) белгілі бір уақыттан аспауы керек. Белсенді заттардың ағзаға түсу жылдамдығы мен толықтығы (биологиялық қол жетімділік) ерігіштікке байланысты. Таблеткалардың осы талаптарға сай болуы үшін таблетка ұнтақтары (түйіршіктер) белгілі бір технологиялық қасиеттерге ие болуы керек.

Кемшіліктер:

1. Сақтау кезінде таблеткалар ыдырауын жоғалтуы (цементтелуі) немесе керісінше ыдырауы мүмкін.
2. Таблеткалармен денеге кейде жанама әсерлер тудыратын көмекші заттар енгізіледі / мысалы, тальк шырышты қабығын тітіркендіреді/.
3. Жеке дәрілік заттар / мысалы, натрий немесе калий бромидтері / еру аймағында шырышты қабықтың қатты тітіркенуін тудыруы мүмкін концентрацияланған ерітінділер түзеді. Көрсетілген кемшіліктерді қабылдау алдында көмекші заттарды таңдау, таблеткаларды ұнтақтау және еріту арқылы жеңуге болады. Таблеткалар әртүрлі пішінде болуы мүмкін.

Дайындау әдісіне байланысты таблетканың жіктелуі:

1. Пресстелген, дәрілік ұнтақтарды әртүрлі сыйымдылықтағы таблеткаларды шығаратын машиналарда престоу арқылы алынған. Бұл әдіс негізгі болып табылады.
2. Таблетка массасын қалыптау арқылы алынған пішінделген немесе ұнтақталған таблеткалар. Олар таблеткалардың жалпы өндірісінің шамамен 1-2% құрайды. Тритурация таблеткаларында дәрілік және сұйылтқыш заттардың шағын дозалары бар: олардың массасы 0,05 г дейін болуы мүмкін.

Құрамы бойынша: қарапайым (бір компонентті) және күрделі (көпкомпонентті).
Құрылымына байланысты: рамалық, бір қабатты және көп қабатты (кемінде 2 қабат), жабыны бар немесе жоқ.

3. Қаптаманың сипаты бойынша: қапталған, пленкалы және престелген құрғақ жабын. Химия және фармацевтика өнеркәсібінде шығарылатын таблеткалардың формалары өте алуан түрлі: цилиндр, шар, текше, үшбұрыш, төртбұрыш және т.б. Ең көп таралғаны - жұтылу үшін ыңғайлы болып келетін екі беті дөңес пішіні бар жалпақ цилиндрлік пішін.

Таблетка көлемі

Таблеткалардың диаметрі 4-тен 25 мм-ге дейін болады. Диаметрі 25 мм-ден асатын таблеткалар *брикет* деп аталады.

Ең көп таралған - диаметрі 4-тен 12 мм-ге дейінгі таблеткалар. Диаметрі 9 мм-ден асатын таблеткалардың бір-біріне перпендикуляр орналасқан бір немесе екі ойығы болады, бұл таблетканы екі немесе төрт бөлікке бөлуге және осылайша дәрілік заттың дозасын өзгертуге мүмкіндік береді.

Таблеткалардың массасы негізінен 0,05-0,8 г құрайды, ол дәрілік субстанцияның дозасымен және олардың құрамына кіретін қосалқы заттардың мөлшерімен анықталады.

Тегіс цилиндрлік таблеткалардың биіктігі диаметрінің 30-40% шегінде болуы керек.

Кейбір таблеткалардың (ТМД елдерінде - бұл құрамында есірткі бар таблеткалар) бетінде препараттың атауы бар жазулар бар. Олар ойыс басып шығару түрінде жасалады, өйткені таблеткалардың соңындағы дөңес әріптер тозуға және бұзылуға әлдеқайда сезімтал.

Таблеткалардың пішіні дұрыс, бүтін, жиектері ойықсыз, беті тегіс және біркелкі болуы керек.

Таблеткалардың геометриялық пішіні мен өлшемдері МемСТ 64-072-89 «Дәрілік заттар. Таблеткалар. Түрлері мен өлшемдері».

Фракциялық (гранулометриялық) композиция. Жаппай тығыздық (масса).

1. *Фракциялық (гранулометриялық) композиция*- бұл ұнтақ бөлшектерінің ұнтақталу бойынша таралуы.

Фракциялық құрамды анықтау ұнтақтарды електер жиынтығы арқылы електен өткізеді, содан кейін әрбір фракцияны өлшейді және олардың пайыздық мөлшерін есептейді.

Фракциялық құрамы ұнтақ бөлшектерінің пішіні мен мөлшеріне байланысты. Көптеген заттарда бөлшектер анизодиаметрлік (асимметриялық) болады. Олар ұзартылған пішінде (таяқшалар, инелер және т.б.) немесе Пластинкалы (пластиналар, таразылар, жапырақтар және т. б.) болуы мүмкін. Дәрілік ұнтақтардың аз бөлігінде изодиаметрлік (симметриялы) бөлшектер бар - текше, көпқабырғалы және т. б.

2. Жаппай тығыздық (масса).

Ұнтақ көлемінің бірлігінің массасы. Ол текше метрге килограммен (кг/м³) көрсетіледі. Бос сусымалы тығыздықты ажыратыңыз - (минималды немесе газдалған) және діріл (максималды).

Ұнтақты белгілі бір көлемге /мысалы, өлшеуіш цилиндрге/ кейіннен өлшеу арқылы толтыру арқылы бос сусымалы тығыздықты анықтаймыз. Дірілдің тығыздығы ұнтақты цилиндрге құю және діріл тығыздағышынан кейін көлемді өлшеу арқылы анықталады.

Жаппай тығыздық материалдың фракциялық құрамына, ылғалдылығына, бөлшектердің пішініне, тығыздығына (шын) және кеуектілігіне байланысты.

Материалдың шынайы тығыздығы деп - затта кеуектер /бос орындар/ болмаған кезде көлем бірлігінің массасымен түсіндіріледі.

Сусымалы және салыстырмалы тығыздық. Ағындылық (ағымдылық).

Сусымалы тығыздық ұнтақтардың ағындылығына және мөлшерлеу дәлдігіне әсер етеді. Ол бірқатар технологиялық көрсеткіштерді есептеу үшін қолданылады:

а) дірілдеп тығыздалу коэффициенті (K_x) (*Коэффициент вибрационного уплотнения (K_x)*) діріл тығыздығы (ρ_x) және бос діріл (ρ_p) тығыздығының айырмымен анықталады:

$$K_x = \rho_x - \rho_p$$

K_x неғұрлым аз болса, дозалау дәлдігі соғұрлым жоғары болады.

б) **салыстырмалы тығыздық** сусымалы тығыздықтың тығыздыққа /шын/ материалға қатысты пайызбен есептеледі.

Таблетка өндірісіндегі көмекші заттардың негізгі топтары.

Топтар	Заттар	Мөлшері, %
--------	--------	------------

Толтырғыштар	Крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза, магний карбонаты, натрия хлориді, натрий гидрокарбонаты, ақ кесек (каолин), <u>желатин</u> , макрокристалды <u>целлюлоза</u> , <u>метилцеллюлоза</u> (МЦ), карбоксиметилцеллюлозаның натрий тұзы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальций фосфаты, глицин (аминосірке қышқылы), декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит, пектин және т.б.	Мөлшерленбейді
Біріктіргіштер	Дистильденген су, этил спирті, крахмалды клейстер, қантты <u>сироп</u> , еріткіштер: карбокси метилцеллюлоза (КМЦ), оксиэтилцеллюлоза (ОЭЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ); поливинил спирті (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгин қышқылы, натрий альгинаты, <u>желатин</u> және т.б.	1-5%
Қосытқыштар:		
Ісінетіндер	Бидай, картоп, жүгері, күріш крахмалы, пектин, <u>желатин</u> , NaКМЦ, амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, альгин қышқылы, калий және натрий альгинаты және т.б.	Мөлшерленбейді

2-кесте жалғасы

Газ тәріздестер	натрий гидрокарбонатының лимон немесешарапқышқылыменқосылысы	Мөлшерленбейді
Ылғалдылық пен су өткізгіштікті жақсартқыштар	Бидай, картоп, жүгері, күріш крахмалы, қант, глюкоза, твин-80	Мөлшерленбейді Твин-80 1% көп емес
Антифракционды		
Тайғанағыш	крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, аэросил	Тальк 3%-дан көп емес, аэросил 10%-дан көп емес,
Майлау материалдары	Стеарин қышқылы, кальций және магний стеараты	Стеарин қышқылы,
Жабысуға қарсы	Крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, стеарин қышқылы, кальций и магний стеарат	кальций и магний стеараты 1%

Жабын жасаушы	Ацетил фталил целлюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, этилцеллюлоза		Мөлшерленбейді
Корригенттер			
Дәм беруші	Қант, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, маннит, сорбит, аспаркам, глицин, дульцин		Мөлшерленбейді
Иіс беуші	Эфир майы, жеміс шырынының концентраты, цитраль, ментол, ванилин, этилванилин, жемісті эссенциялар		
Түс беруші	Бояғыш	Индигокармин, қышқылдықызыл 2С, тартразин, эозин, руберозум, церулезум, флаварозум, хлорофилл, каротин	
	Пигмент	Кальция карбонаты, темір гидроксиді, темір оксиді, активтендірілген көмір, ақ кесек	
Пластификаторлар	Глицерин, твин-80, вазелин, олеин қышқылы, полиэтиленоксид-400, пропиленгликоль		Твин-80 1% көп емес

Салыстырмалы тығыздық ұнтақ материалы алатын кеңістіктің үлесін сипаттайды. Салыстырмалы тығыздық неғұрлым аз болса, таблетка алу үшін ұнтақтың көлемі соғұрлым көп болады. Бұл таблетка машинасының өнімділігі мен мөлшерлеу дәлдігін төмендетеді.

Ағындылық (ағымдылық) - үздіксіз тұрақты ағын құра отырып, материалдың өз ауырлық күшімен контейнерден төгілу қабілетін сипаттайтын күрделі параметр.

Сусымалылық келесі факторлардың әсерінен артады: бөлшектердің мөлшері мен сусымалы тығыздығының жоғарылауы, бөлшектердің изодиаметрлік пішіні, бөлшектер арасындағы және сыртқы үйкеліс пен ылғалдылықтың төмендеуі.

Ұнтақтарды өңдеу кезінде олардың электрленуі мүмкін (беттік зарядтардың пайда болуы), бұл бөлшектердің машиналардың жұмыс беттеріне және бір-біріне жабысуына әкеледі, бұл ағындылықты нашарлатады.

Ылғалдылық. Ұнтақтарды сығымдау.

Ылғалдылық - ұнтақ /түйіршік/ пайыздық ылғалдылық.

Ылғалдылық ұнтақтардың ағындылығы мен сығымдауына үлкен әсер етеді, сондықтан таблетка материалы әр зат үшін оңтайлы ылғалдылыққа ие болуы керек. Ылғал мөлшері зерттелетін үлгіні 100-105°C температурада тұрақты массаға дейін кептіру арқылы анықталады. Бұл әдіс дәл, бірақ оның ұзақтығына байланысты ыңғайсыз.

Жылдам анықтау үшін инфрақызыл сәулелермен кептіру әдісі қолданылады (экспресс-ылғал өлшегіштерде бірнеше минут ішінде).

Ұнтақтарды сығымдау - бұл өзара тарту және қысыммен ұстау қабілеті.

Таблеткалардың беріктігі осы қабілеттің көріну дәрежесіне байланысты, сондықтан таблеткалардың прессивтілігі ньютондағы (Н) немесе Мега паскальдағы (МПа) сығымдау таблеткаларының беріктігі бойынша бағаланады. Ол үшін салмағы 0,3 немесе 0,5 г ұнтақ ілмегі диаметрі 9 немесе 11 мм матрицада, тиісінше, 120 МПа

қысыммен басылады. Егер беріктігі 30-40 Н болса, сығымдау жақсы деп саналады. Сығымдау бөлшектердің пішініне (рибодиметриялық жақсырақ басылады), ылғалдылыққа, ішкі үйкеліске, ұнтақтардың электрленуіне байланысты.

Таблеткалар түрлері.

Құрылымына қарай таблеткалар бөлінеді: қапталмаған, қапталған, тритурленген, матрицалық, көп қабатты.

ФМ шығарылу сипатына қарай таблеткалар бөлінеді: тұрақты шығарылымы бар, ішекте еритін, ұзақ әсер ететін, модификацияланып босап шығатын шығарылымы бар.

Модификацияланып босап шығатын таблеткалар (стандартты емес) үзіліссіз, үзік-үзік (пульсациялық), кешіктірілген және жеделдетілген болуы мүмкін.

Қолдану тәсіліне қарай мыналар бөлінеді: тұтастай жұтуға болатын таблеткалар; шайнайтын таблеткалар; олардың негізінде сұйық дәрілік формаларды алдын ала дайындағаннан кейін қолданылатын таблеткалар.

Бұл жағдайда еритін, дисперсті, көпіршікті таблеткалар бар; ауыз қуысында қолдануға арналған таблеткалар (таблеткалар сублингвальды (сублингвальды), ауыз қуысына (трансбукальды), резорбцияға арналған); ауыз қуысында дисперсті таблеткалар; вагинальды таблеткалар; имплантацияға арналған таблеткалар.

Дәрілік форма ретінде таблеткалардың артықшылықтары:

Таблетканы тасымалдау мүмкіндігі жоғары. Сығылған түрдегі таблеткаларды ұзақ уақыт сақтауға болады. Тұрақтылығы жеткіліксіз заттар үшін қорғаныс қабықшаларын қолдану мүмкіндігі бар.

Жағымсыздықты (дәм, иіс) жасыру мүмкіндігі: таблетка сыртын жабу арқылы қол жеткізіледі

Қышқыл немесе сілтілі ортада еритін қабықшаларды қолдану арқылы қол жеткізілетін асқазан-ішек жолдарының белгілі бір бөлігінде препараттың әсерін локализациялау болады.

Таблеткалардағы дәрілік заттардың әсер ету мерзімін ұзарту, бұл қаптау арқылы, сондай-ақ арнайы технологияларды қолдану және таблеткаға пролонгатор қосу арқылы сапасын жақсартуға болады.

Таблеткадағы бірнеше дәрілік заттардың белгілі бір аралықпен ағзаға сіңуін реттеу (көпқабатты таблеткалар)

Таблеткалардың бетіне тиісті жазуларды қолдану арқылы қол жеткізілетін дәрілерді беру және қабылдау кезіндегі қателіктердің алдын алу.

Артықшылығымен қоса, кейбір таблеткалардың кемшіліктері:

- таблеткалардағы препараттардың әсері салыстырмалы түрде баяу дамиды, сондықтан таблеткалар шұғыл көмек ретінде қызмет ете алмайды
- таблеткаларды құсу және естен тану кезінде денеге енгізуге болмайды
- таблеткалардың құрамында емдік мәні жоқ, кейде кейбір жанама әсерлерді тудыратын қосалқы заттар болуы мүмкін (мысалы, тальк асқазанның шырышты қабығын тітіркендіреді)

- жеке препараттар (мысалы, натрий немесе калий бромиді) шырышты қабықтың қатты тітіркенуін тудыруы мүмкін еру аймағында жоғары концентрацияланған ерітінділер түзеді.

Бұл кемшілік таблеткаларды белгілі бір мөлшерде суда еріту арқылы жойылады.

Барлық пациенттер, әсіресе балалар таблеткаларды еркін жұта алмайды. Таблеткаларды фармацевтикалық кәсіпорындарда арнайы машиналарда пресстеу арқылы дәрілік заттарды немесе дәрілік заттар мен қосалқы заттардың қоспасын қолдана отырып дайындайды.

Қосымша заттар ретінде қант, крахмал, натрий гидрокарбонаты, натрий хлориді, какао, желатин ерітіндісі, су, спирт және т.б заттарды қолданады. Нашар сығылатын заттардан таблеткалар жасауда адгезиялық қасиеті бар (қант шәрбаты, желатин ерітіндісі) индифферентті заттар қосылады. Олардың мөлшері дәрілік заттардың массасының 20% аспауы керек.

Таблетканың қасиеттеріне әсер ететін факторлар.

Таблеткалардың негізгі қасиеттеріне әсер ететін факторлар – *механикалық беріктіктілігі, ыдырауы және орташа салмағы.*

Таблеткалардың механикалық беріктігі көптеген факторларға байланысты болады, соның ішінде тікелей пресстеу жағдайында таблеткалардың беріктігі сығылатын заттардың физика-химиялық қасиеттеріне байланысты болуы.

Ылғалды түйіршіктеу арқылы алынған таблеткалардың беріктігі *байланыстырушы (жабыстырушы) заттардың мөлшері мен сипатына, пресстеу қысымының шамасына және таблеткаланған материалдың ылғалдылығына* байланысты.

Таблеткалардың ыдырауы мен ерігіштігіне әсер ететін факторлар:

- байланыстырғыш заттардың мөлшері мен сипаты;
- таблеткалардың ыдырауына ықпал ететін ыдыратушы заттардың мөлшері мен сипаты;
- басу қысымы;
- таблеткаға кіретін заттардың физикалық және химиялық қасиеттері - ең алдымен олардың сулануы, ісінуі және ерігіштігі.

Таблеткалардың қаптамасы.

Таблеткалардың орташа салмағы үшін: материалдың ағындылығы; бөлшек құрамы; тиеу воронкасының пішіні және еңіс бұрышы; басу жылдамдығы бойынша матрицалық кестенің айналу жылдамдығы.

Таблеткаларды жабындармен жабу келесі мақсаттарды көздейді:

- Қоршаған орта әсерінен қорғау (жарық, ылғал, оттегі және көмірқышқыл газы);
- Таблеткалардағы дәрілік заттардың жағымсыз дәмі мен иісін бүркемелеу;
- Таблеткаларды қоршаған ортаның экстремалды факторларынан (соққы, абразия және т.б.) қорғау;
- таблеткалардың құрамындағы дәрілік заттардың бояу қабілетінен қорғау (мысалы, белсендірілген көмір таблеткалары);
- Таблеткалардың құрамындағы дәрілік заттарды асқазан сөлінің қышқылдық реакциясынан қорғау;

- Ауыз қуысының шырышты қабығын, өңеш пен асқазанды дәрілік заттардың тітіркендіргіш әсерінен қорғау;
- Асқазан-ішек жолдарының белгілі бір бөлігінде дәрілік заттардың емдік әсерін локализациялау;
- Асқазан сөлін негізгі сипаттағы дәрілік заттармен бейтараптандыру кезінде мүмкін болатын асқазандағы ас қорыту процестерінің бұзылуын алдын алу;
 - Таблеткалардағы дәрілік заттардың емдік әсерінің мерзімін ұзарту.

Таблетканың ыдырауына әсер ететін факторлар.

- беріктік дәрежесі (жеткілікті механикалық беріктікте таблетканың жақсы ыдырауын қамтамасыз ету қажет).
- байланыстырғыш заттардың саны мен сипаттамалары. Таблеткалар қажетті түрге-қаттылыққа жету үшін қосымша заттар дұрыс таңдалу керек;
- қысу қысымы: шамадан тыс қысым таблетканың ыдырауын нашарлатады; • таблеткалардың ыдырауына ықпал ететін дезинтегранттар мөлшері: * физикалық құрылымы бойынша таблеткалар кеуекті дене болып табылады; сұйықтыққа батырылған кезде, соңғысы таблетканың қалыңдығына енетін барлық капиллярларға енеді.

Егер таблеткада жоғары еритін қоспалар болса, олар оның тез ыдырауына ықпал етеді.

Таблетка өндірісіндегі қосалқы заттардың негізгі топтары:

- Қосымша заттар – белгілі бір таблетка салмағын алу үшін (глюкоза крахмал)
- Байланыстырғыш заттар – таблетка массасының бөлшектерінің (су, спирт, қант шәрбаты және т.б.) жабысуын қамтамасыз ету үшін.
- Ыдырау агенттері – ыдырауды қамтамасыз ету үшін (агар-агар), • Сырғыту – ішкі үйкелісті азайту және өтімділікті жақсарту үшін (талык аэрозол)
- Майлау материалдары - сыртқы үйкелісті азайту және штамп пен соққыларға жабысуды болдырмау үшін (магний және кальций стеараты, твин 80).

Қазіргі уақытта таблеткаларды алудың екі негізгі әдісі.

Заттарды тікелей қысу және түйіршіктеу арқылы.Тікелей қысу әдісі бірқатар артықшылықтарға ие.

Қатты дәрілік түрдегі препараттарды - таблеткаларды өндіру технологиялық процестердің тұтас тізбегі болып табылады: шикізатты дайындау, престеу, орау, блистер жасау, таблеткаларды блистерге орау, картон қораптарға блистерлерді орау, сонымен қатар сериялау және өнімді біріктіру.

Әрбір процесс фармацевтикалық зауыттарда арнайы жабдықтың көмегімен жүзеге асырылады.

Тікелей престеу ылғалға, ыстыққа төзімді және үйлесімсіз заттардан таблетка алуға мүмкіндік береді. Бұл дәрілік заттардың көпшілігінде олардың тікелей басылуын қамтамасыз ететін қасиеттердің болмауына байланысты.

Бұл қасиеттерге кристалдардың изодиаметриялық пішіні, жақсы ағындылығы (сұйықтығы) және сығылғыштығы, таблеткадағы машина пресс құралына төмен адгезия жатады.

Тікелей престеу - бұл таблеткаланатын материалдың негізгі технологиялық қасиеттерін: ағындылығын және сығылғыштығын жақсартатын және одан түйіршіктеу сатысын айналып өтіп, таблеткаларды алатын әртүрлі технологиялық әдістердің жиынтығы.

Түйіршіктеу.

Түйіршіктеу - бөлшектердің бағытталған ұлғаюы, яғни, ұнтақ түріндегі шикізаттарды белгілі бір өлшемдегі түйіршіктерге айналдыру процесі.

Түйіршіктеу таблетка массасының ағындылығын жақсарту үшін қажет, бұл түйіршіктерге жабысқан кезде түйіршіктердің жалпы бетінің айтарлықтай азаюы нәтижесінде пайда болады, тиісінше, бұл бөлшектер арасында пайда болатын үйкелістің төмендеуі байқалады.

Көпкомпонентті ұнтақ қоспасының стратификациясы әдетте оның дәрілік және көмекші компоненттерінің үлестік тығыздығының бөлшектерінің өлшемдері мен мәндерінің айырмашылығына байланысты болады.

Мұндай стратификация таблеткалық құрылғының немесе оның шұңқырының әртүрлі тербелістерімен мүмкін болады.

Таблетка массасының стратификациясы қауіпті және рұқсат етілмейтін процесс болып табылады, кейбір жағдайларда ең жоғары үлес салмағы бар компоненттің қоспадан толық дерлік бөлінуіне және оның дозалануының бұзылуына әкеледі. Ал түйіршіктеу бұл қауіп тудырмайды, себебі оның алыну процесінде әртүрлі өлшемдегі және меншікті ауырлықтағы бөлшектер бір-біріне жабысады.

Алынған түйіршіктердің өлшемдері тең болған жағдайда, жеткілікті тұрақты көлемді массаға ие болады. Түйіршіктердің беріктігі де маңызды рөл атқарады: берік түйіршіктер тозуға азырақ сезімтал және жақсы ағындылыққа ие.

Құрғақ түйіршіктеу.

Құрғақ түйіршіктеу әдісі ұнтақтарды араластырып, эмальданған араластырғыштарда желімдердің ерітінділерімен ылғалдандыру және кептіру арқылы жүзеге асады.

Құрғақ түйіршіктеу ысқылау кезінде суланған материалмен әрекеттесетін жағдайларда қолданылады.

Кейбір жағдайларда, егер дәрілік заттар судың қатысуымен ыдырайтын болса, кептіру кезінде олар өзара әрекеттесіп, химиялық реакцияларға түседі немесе физикалық өзгерістерге (балқу, жұмсарту, түсінің өзгеруі) ұшырайды. Осы мақсатта брикеттерді ұнтақтан жоғары қысыммен үлкен матрицалары бар (25-50 мм) арнайы брикеттеу престерінде престейді.

Алынған брикеттерді роликтерде немесе «excelsior» диірменінде ұсақтайды, електерден өткізу арқылы фракциялайды, ал салмағы мен диаметрі берілген таблеткаларды таблеткалау машиналарында престейді.

Брикеттеу түйіршіктеуді дәрілік субстанция жақсы сығымдауға ие болғанда және бөлшектерді желіммен қосымша байланыстыруды қажет етпейтін жағдайда да қолдануға болады.

Қазіргі уақытта құрғақ түйіршіктеу әдісімен құрғақ желімдеу агенттері (мысалы, микрокристалды целлюлоза, полиэтилен оксиді) ұнтақтардың

таблеткаланған массасының құрамына енгізіледі, олар қысыммен гидрофильді және гидрофобты заттардың бөлшектерінің адгезиясын қамтамасыз етеді.

Өндірісте құрғақ түйіршіктеу көбінесе 3027 типті «Мариупольдық СҚЗ» грануляторларында жүргізіледі.

Құрылғының жұмыс органы бұранда мен алты күшті шыбықтардан тұрады, бұл түйіршіктелген материалды осьтік бағытта жылжытуға мүмкіндік береді. Оң және сол орындалуы бар. Өнімділігі - 150-1000 кг/сағ.

Германиялық «НУТТЕ» компаниясының перспективті пресс грануляторлары, олардың жұмыс органы бетінде тістері бар қуыс цилиндр түріндегі престеу орамдары, олардың арасында ұнтақ массасын тесу үшін қабырғаларда радиалды тесіктері болады. Бұл құрылғыдан бірдей линза тәрізді жоғары сапалы түйіршіктер алынады.

Ылғалды түйіршіктеу.

Ылғалды түйіршіктеу - бұл фармацевтикалық өнеркәсіп қажеттіліктері үшін оңтайландырылған түйіршіктеу әдісі.

Араластырғышпен және ұнтақтағышпен жабдықталған жабық ыдыста ұнтаққа сұйық байланыстырғыш қосылу арқылы жүзеге асады. Араластыру кезінде бөлшектер арасында сұйық және қатты көпірлер пайда болады, нәтижесінде тығыз түйіршік пайда болады, оны болашақта сақтау, тасымалдау және өңдеу оңайырақ болады.

Қосымша заттарға қойылатын жалпы талаптар

- дәрілік заттармен химиялық үйлесімділік;
- макроорганизмге немқұрайлылық;
- дәрілік заттардың сандық анықтауына әсер етпеуі;
- қымбат немесе қиын болмауы керек;
- дәрілік заттарды шығарудың қажетті жылдамдығы мен толықтығын қамтамасыз ету.

Престеудің теориялық негіздері.

Дәрілік ұнтақты материалдарды басу әдісі қатты фазадағы материалдарды біріктіру процесіне жатады ("суық дәнекерлеу"). Бүкіл престеу процесін схемалық түрде 3 кезеңге бөлуге болады. Бұл кезеңдер бір-бірімен байланысты, бірақ олардың әрқайсысында бір-бірінен ерекшеленетін механикалық процестер жүреді.

Бірінші кезеңде бос орындарды толтыру арқылы деформациясыз бөлшектердің жақындауы және тығыздалуы орын алады.

Екінші кезеңде ұнтақ бөлшектерінің серпімді, пластикалық және сынғыш деформациясы, олардың өзара сырғуы және жеткілікті механикалық беріктігі бар дене пайда болады.

Үшінші кезеңде пайда болған материал дененің көлемді қысылуы жүреді.

Таблеткаларды матрицадан шығару күші.

Таблеткаларды матрицадан шығару күші. Таблетканың бүйір беті мен матрица қабырғасы арасындағы үйкеліс пен адгезияны сипаттайды. Итеру Күшін ескере отырып, қосымша заттар қосылады деп болжануда Итеру күші ұсақ фракцияның, ұнтақтаудың, оңтайлы ылғалдылықтың және басу қысымының үлкен пайызымен

артады. Итеру күші (F_y) ньютондармен анықталады және МПа-дағы итеру қысымын (P_y) формула бойынша есептейді:

- F_y
- $P_y = S_b \cdot 10^{-6}$
- Мұндағы S_b – таблетканың бүйір беті, м²

Антигриппин таблеткаларын алу тәсілі.
RU2192248C2

Антипиретикалық, анальгетикалық және қабынуға қарсы қасиеттері бар, қолдануға ыңғайлы формасы бар, ұзақ сақтау мерзімі бар тұмаудың алдын алу және емдеу үшін препарат жасау негізгі мәндет.

Бұл нәтижеге аскорбин қышқылынан, рутин, димедрол және кальций глюконатынан басқа препараттың құрамында парацетамол және компоненттердің келесі қатынасында көмекші заттар, бір таблеткаға 1 г 0,5-0,75 г болатындығы қол жеткізіледі:

Парацетамол-0,1-0,4

Аскорбин қышқылы-0,05-0,3

Кальций глюконаты-0,1

Димедрол-0,01

Рутин-0,01

Көмекші заттар-қалғаны

Көмекші заттар ретінде оның құрамында *кальций стеараты мен крахмал* бар.

Компоненттердің оңтайлы алынған саны эксперименталды түрде алынады.

Антигриппин таблеткасын дайындау.

Препарат келесідей дайындалады: Парацетамол, димедрол, рутин, аскорбин қышқылы, кальций глюконаты диаметрі 1 мм тесіктері бар електен өткізіледі..

Кальций стеараты - 0,5 мм тесіктері бар електен өткізіледі. ұнтақтауға арналған Крахмал 80оС - 3 сағатта алдын ала кептіріледі. крахмалдың ылғалдылығы 2% - дан аспайды.

Компоненттердің таңдалған құрамы араластырғышқа салынып, 10 минут араластырылады. содан кейін крахмал пастасымен ылғалдандырылады. 10 минут араластырыңыз. дымқыл түйіршіктеу түйіршіктегіште тесік диаметрі 2 мм болатын елек арқылы жүзеге асырылады. Ылғал түйіршікті кептіру бөлме температурасында жүзеге асырылады. Алынған түйіршіктердің ылғалдылығы 2-3% құрайды. Кептірілген түйіршікті кальций стеаратымен және кептірілген крахмалмен өңдейді, араластырады және таблетка жасайды. Таблеткалардың орташа салмағы 0,5 г.

Операциялар тізбегі дайындалған құрамның мөлшеріне қарамастан бірдей.

Композицияда антипиретикалық, анальгетикалық әсер көрсететін- **парацетамол**, антигистаминдік және седативті әсер көрсететін - **димедрол** бар, ағзаның инфекцияларға төзімділігін арттыратын заттар - **аскорбин қышқылы және рутин**, ауру кезеңінде қаңқа бұлшық еттері мен жүрек бұлшық еттерінің қалыпты белсенділігі үшін қажетті - **кальций глюконаты**.

Парацетамолды 0,1 г-нан аз мөлшерде енгізу қабынуға қарсы және антипиретикалық қасиеттері нашар көрінеді, дозаның жоғарылауымен препараттың әсер ету тиімділігінің жоғарылауы байқалмайды.

Препараттың емдік әсері аскорбин қышқылын енгізу арқылы күшейтіледі. 0,05 г - дан аз мөлшерде - әсер ету тиімділігі төмен, ал 0,3 г-нан көп мөлшерде препараттың ыдырауы жүреді.

Крахмал ыдырау және престоу уақытының сенімділігін қамтамасыз ететін көмекші компоненттер ретінде және түйіршіктердің өтімділігін жақсарту және престоу беріктігін арттыру үшін қолданылады - кальций стеараты.

Парацетамол таблеткаларын алу тәсілі.

RU2068689C1

Медицина саласына, атап айтқанда, подагра, мигреньді емдеуге арналған, сондай-ақ анальгетиктер мен қызу көтерілуге қарсы препараттар ретінде қолданылатын дәрі-дәрмектерді алу әдістері өзекті мәселе. Мұндай дәрі-дәрмектерге парацетоаминофенол болып табылатын парацетамол жатады. Препарат 1980 жылы Ұлыбританияның Фармакопеясында және КСРО Мемлекеттік Фармакопеясында сипатталған.

Парацетамолды (пат. АҚШ 4757090; пат. ГДР 270465). Парацетамол таблеткаларын алу әдісі белгілі (парацетамол таблеткаларын өндіруге арналған өнеркәсіптік ереже 0,2 г, ПР 64-1409-82-89), оның ішінде таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру, дымқыл түйіршіктеу, түйіршікті кептіру, құрғақ түйіршіктеу және түйіршікті шаңдандыру- опудривание әдістері жатады.

Белгілі технология таблетканың массасын арттыруға мүмкіндік бермеді. Белгілі технология бойынша үлкен массасы бар таблеткаларды алу мүмкіндігі сәулеленгенде, мысалы, 0,5 г, таблеткалардың беріктігі мен ыдырауы бойынша Мемлекеттік Фармакопея талаптарына сәйкессіздік анықталған.

Парацетамол дозасын 0,2-ден 0,5 г-ға дейін арттырудың орындылығы әртүрлі таблеткалардың фармакокинетикасын зерттеу кезінде көрсетілген.

Препараттың ағзадан толық шығарылу уақытына іс жүзінде әсер етпейтін дозаның жоғарылауы емдік әсер ету үшін қажетті қандағы парацетамол концентрациясының максимумына тез жетуді қамтамасыз етеді.

0,2 г дозасы бар белгілі технология бойынша алынған таблетка құрамында:

- Парацетамол - 90,91%
- Ылғалдылығы 10% - 5,12 % крахмал
- Стеарин қышқылы - 0,79%
- Крахмал сірне (патока) - 3,18 %.

Таблеткаға енгізілген крахмал патокасы "Панадол" (Ұлыбритания) және "Парацетамол" 0,5 (Үндістан) шетелдік препараттарымен салыстырғанда таблеткадан парацетоаминофенолдың бөліну көрсеткішін нашарлатты. Сонымен қатар, түйіршікті кептіру кезінде крахмалдың ішінара ыдырауына әкелетін 60 70оС жоғары температура қажет болды. Таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыруды, дымқыл түйіршіктеуді, түйіршікті кептіруді, түйіршікті құрғақ түйіршіктеуді және шаңдандыруды қамтитын парацетоаминофенолдың бөліну көрсеткішін нашарлатты.

Сонымен қатар, түйіршікті кептіру кезінде таблеткаларын алудың ұсынылған әдісінде таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру кезінде дәйекті түрде жүргізіледі: алдымен парацетамолды 1: (0,066) қатынасында 2 - 3% ылғалды крахмалмен араластыру - 0,068).

Содан кейін алынған қоспаны 1: (0,27-0,29) арақатынасында крахмал пастасымен ылғалдандыру, түйіршікті кептіру 40-50оС температурада жүргізіледі, шандандыру (опудривание) 1: (0,97- 0,99) арақатынасында стеарин қышқылымен 2-3% ылғалдылықтағы крахмал қоспасымен және 1: (0,015-0,017) ұнтақтау қоспасының массасына түйіршік массасының арақатынасында жүргізіледі).

Ұсынылған әдіс бойынша парацетамол дозасы 0,5 болатын таблетканың құрамына келесі компоненттер кіреді: парацетамол, ылғалдылығы 2 - 3% крахмал және стеарин қышқылы.

Таблетка массасының компоненттерін араластыру және ылғалдандыру екі кезеңде жүзеге асырылады

а) парацетамолды крахмалмен 1: (0,066 - 0,068) қатынасында араластыру,

б) алынған қоспаны крахмал пастасымен 1: (0,27-0,29) қатынасында ылғалдандыру.

Бұл айырмашылық таблетканың сапасын, оның фармакокинетикасын, сіңімділігін, өнімділігін жақсартуға мүмкіндік берді.

Түйіршікті кептіру белгілі әдіс бойынша 60-70оС орнына 40-50оС температурада жүзеге асырылады, бұл крахмалдың ішінара жойылуын болдырмайды. Түйіршікті ұнтақтау 1: (0,97- 0,99) стеарин қышқылымен 2-3% ылғалдылық крахмалының қоспасымен 1: (0,015 -0,017) ұнтақтау қоспасының массасына түйіршік массасының қатынасында жүзеге асырылады.

Бұл беріктігі бойынша Мемлекеттік Фармакопея Х басылымының талаптарына сәйкес келетін 0,5 г парацетамол дозасы бар таблетка алуға мүмкіндік береді.