


ОНМедУ, кафедра технології ліків  
Практичне заняття №1. «Допоміжні операції при виготовленні ЛЗ. Виготовлення твердих ЛЗ (порошків)».  
Технологія виготовлення твердих лікарських форм (на прикладі таблеток). Тверді лікарські форми  
продовженої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин»

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра технології ліків**

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри  
 (Борисюк І.Ю.)  
« 27 » серпня 2021 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**


Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»

Практичне заняття № 1. Тема: «Допоміжні операції при виготовленні ЛЗ. Виготовлення твердих ЛЗ (порошків)». Технологія виготовлення твердих лікарських форм (на прикладі таблеток). Тверді лікарські форми продовженої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин».

для аспірантів

Практичне заняття розробив:

асистент  
 (Молодан Ю.О.)

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«27» серпня 2021 р.

Протокол № 1

Одеса 2021

Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів  
філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет,  
Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»

## Практичне заняття № 1

**Тема заняття №1: «Допоміжні операції при виготовленні ЛЗ. Виготовлення твердих ЛЗ (порошків)». Технологія виготовлення твердих лікарських форм (на прикладі таблеток). Тверді лікарські форми пролонгованої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин».**

**Мета:** вивчити особливості технології одержання порошків в умовах промислового виробництва, вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виготовлення порошків; вивчити особливості технології твердих лікарських засобів на прикладі одержання таблеток з використанням сучасних способів грануляції; розширити знання про сучасні допоміжні речовини, які використовуються при отриманні таблеток; вивчити особливості технології отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії та таблеток й капсул з модифікованим вивільненням діючих речовин, охарактеризувати таблетки вкриті оболонкою або без оболонки, вміти підбирати обладнання та оцінювати якість отриманих мікрокапсул.

**Основні поняття:** антифрикційні речовини, багатошарові таблетки, гранулювання, мікрокапсулювання, наповнювачі, пакування, подрібнення, порошок, пролонгування, пролонгатори, розчинник, таблетки, фасування.

**Обладнання:** сито, здрівнювальна машина, змішувач, дозатор (наприклад, шнековий), контейнер для пакування, дисмембратори, мікрмлини, гранулятори, змішувачі-гранулятори, калібратори, змішувачі, таблеткові машини (ударні, РТМ), брикетувальні преси, валкові компактори, сушильні апарати, змішувачі, дражувальний котел, здрівнювальна машина, змішувач, таблетковий прес, препарат для гранулювання препаратів, дражувальний котел, машина для сортування та пакування таблеток

**Навчальний час: 14 год.**

### I. План практичного заняття

- Поняття порошки, як лікарська форма: визначення, класифікація, переваги та недоліки, основні властивості.
- Основні технологічні стадії приготування порошків.
- Основні види подрібнюючих машин.
- Види просіювання подрібненого матеріалу та змішувачів порошкоподібних продуктів.
- Фасування порошків за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів.
- Принципи вибору пакувальних матеріалів.
- Стандартизацію порошків як лікарської форми.
- Характеристика таблеток, як одного з видів твердої лікарської форми.
- Характеристика сучасних видів грануляції.

*Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»*

- Процес і стадії структурної грануляції.
- Основні групи допоміжних речовин (наповнювачів, зв'язуючих й коригуючих речовин тощо) у виробництві таблеток.
- Характеристика та основні види покриттів в виробництві таблеток.
- Характеристику та основні цілі створення препаратів пролонгованої дії.
- Лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями.
- Основні види покриттів. Поняття та характеристику багатошарових таблеток.
- Характеристику процесу мікрокапсулювання. Будова, форма й розмір мікрокапсул.
- Характеристику оболонки мікрокапсули, її різновиди.
- Перспективи розвитку технології препаратів пролонгованої дії.

**Основні завдання практичного заняття:**

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- формування навичок і вмінь стосовно основних технологічних стадій приготування порошків, стандартизації та пакування порошків.
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій приготування таблеток, основних видів та стадій гранулювання, а також допоміжних речовин в виробництві таблеток.
- формування навичок і вмінь основних видів покриттів, характеристики багатошарових таблеток та мікрокапсулювання, а також перспективи технологій пролонгування лікарських препаратів.

**II. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття**

1. Що таке порошки як лікарська форма? За якими принципами класифікують порошки? Назвіть переваги і недоліки порошків.
2. Назвіть основні технологічні стадії у виробництві порошків.
3. Що таке подрібнення? Назвіть основні вимоги при подрібненні речовини. Яке обладнання використовується для процесу подрібнення?
4. Охарактеризуйте процес просіювання. Назвіть основні види і принцип роботи промислових сит.
5. Охарактеризуйте процес змішування. Назвіть основні технологічні характеристики і обладнання, що використовується в процесі змішування.
6. Фасовка і упаковка порошків. Принцип вибору пакувальних матеріалів і виду упаковки.
7. Стандартизація порошків як лікарської форми.
8. Охарактеризуйте таблетки, як одного з видів твердої лікарської форми.

9. Дайте характеристику процесу і стадіям грануляції.
10. Які процеси і стадії структурної грануляції вам відомі?
11. Які сновні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток вам відомі?
12. Наповнювачі, які використовуються у виробництві таблеток. Назвіть основний асортимент, властивості та застосування наповнювачів.
13. Які сучасні зв'язуючі речовини використовуються при виробництві таблеток?
14. Охарактеризуйте види і застосування коригуючих речовин при виробництві таблеток.
15. В чому основна мета створення препаратів пролонгованої дії?
16. Які лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями вам відомі?
17. Як проходить нанесення покриттів для зміни швидкості вивільнення діючої речовини. Види покриттів.
18. Охарактеризуйте багатошарові таблетки.
19. В чому основні механізми вивільнення субстанцій з лікарської форми. Пролонгування шляхом одержання матриць. Полімери для утворення матриць.
20. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Форма, розмір та будова мікрокапсул.
21. Охарактеризуйте оболонки мікрокапсули та її різновиди.
22. В чому перспективи розвитку технології препаратів пролонгованої дії.

**Порошок (Pulveres)** – тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного або кількох подрібнених речовин і має властивість сипкості. В залежності від кількості складових порошки поділяють на прості і складні; залежно від характеру дозування – розділені на окремі дози і нерозділені; залежно від способу застосування – для внутрішнього і зовнішнього застосування; стерильності – стерильні та нестерильні. Згідно до визначення ДФУ, порошки для внутрішнього і зовнішнього застосування - це лікарська форма, яка складається з твердих окремих сипких частинок різного ступеня здрібненості. Вони містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами або без них. За необхідності до них додають барвники та ароматизатори, що дозволені до медичного застосування.

Порошки випускають в однодозових (пакети або стіки з фольги, спеціальних видів паперу або поліетиленцелюлозної плівки) і багатодозових контейнерах (банки з темного скла, пластикові флакони з нагвинчуваними кришками, пакування з механічним розпилювачем, контейнери під тиском, поліетиленові або багатошарові паперові пакети), причому дозування з багатодозового контейнера здійснюють за допомогою спеціальної ложки, а при використанні однодозових контейнерів кожна доза є заздалегідь відваженою (рис.1).

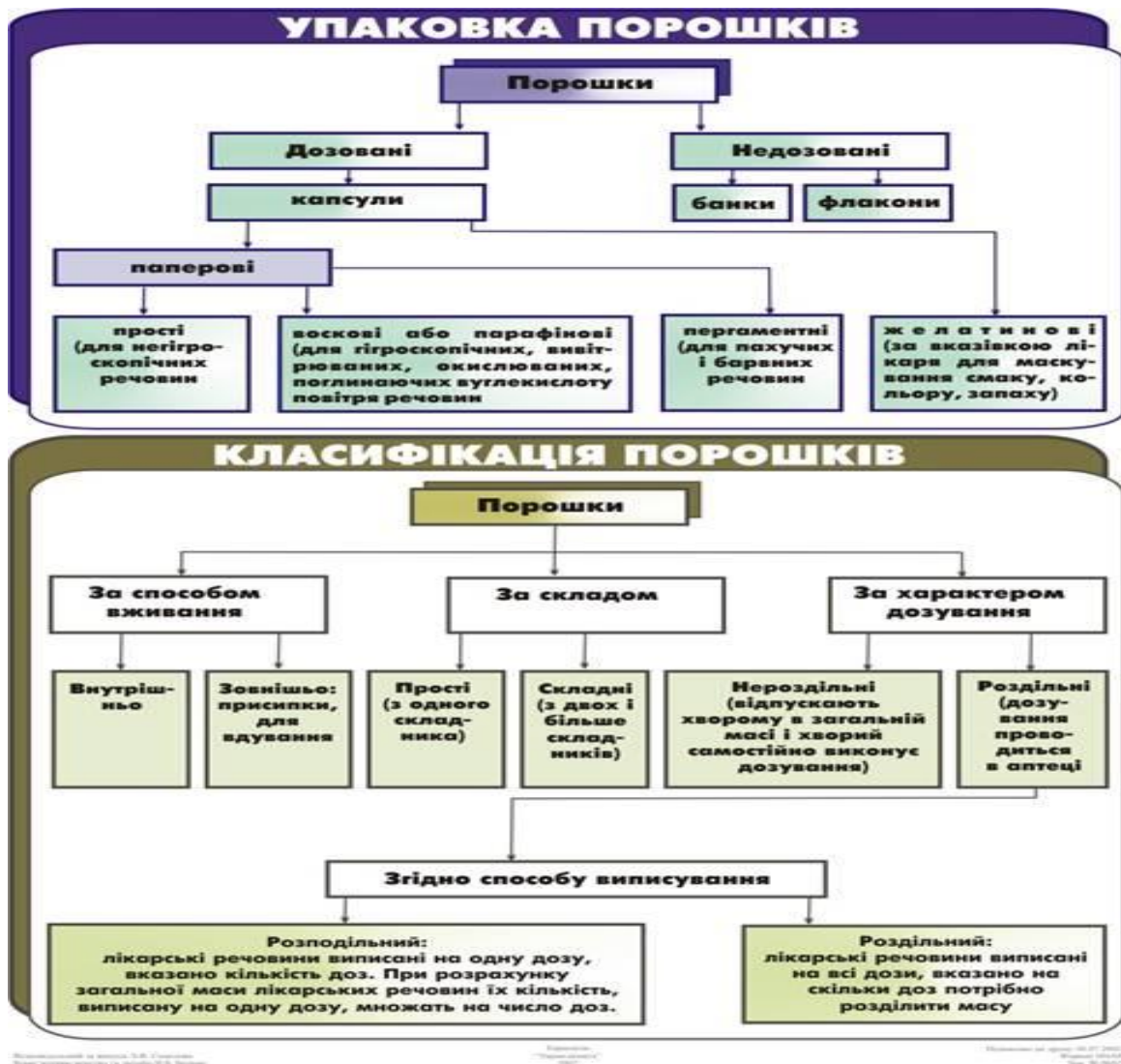


Рис. 1. Класифікація та упаковка порошків.

В якості допоміжних речовин, що входять до складу порошків, використовують індиферентні наповнювачі, солюбілізатори, коригенти смаку, фарбники, консерванти, дозволені до медичного застосування.

Порошки можуть містити допоміжні речовини, що забезпечують розчинення або диспергування, що знижують гігроскопічність, що регулюють або стабілізуючі рН, або стабілізуючі фармацевтичну субстанцію і інші.

Порошки «шипучі» для прийому всередину містять, головним чином, речовини кислотного і основного характеру, які в присутності води швидко реагують з виділенням вуглецю діоксиду.

Порошок для інгаляцій містять одну або кілька тонкодисперсних фармацевтичних субстанцій разом з інертними допоміжними речовинами - «носіями» (зазвичай лактоза) або без них.

Порошки представляють собою всебічно вільні дисперсні системи без дисперсійного середовища з дисперсійним фазою у вигляді дрібних твердих часток різної форми.

### **Переваги і недоліки порошків**

Порошок, як лікарська форма поширені в медичній практиці, оскільки володіють рядом *переваг* в порівнянні з іншими лікарськими формами.

До них відносяться:

- Універсальність складу, так як вони можуть містити речовини органічної та неорганічної природи, тваринного і рослинного походження, невеликі кількості рідких і інших речовин.
- Відносна простота технологічного процесу.
- Досить висока фармакологічна активність завдяки високій дисперсності лікарських речовин.
- Можливість забезпечення як місцевого, так і загального впливу на організм.
- Точність дозування.
- Портативність.
- Велика стійкість при зберіганні, ніж у рідких лікарських формах.
- Можливість внутрішньоаптечної заготівлі та використання напівфабрикатів у технологічному процесі.

Але, разом з перевагами, порошки володіють і *недоліками*:

- Більш повільне в порівнянні з розчинами наступ фармакологічного ефекту.
- Зміна властивостей деяких речовин під впливом навколишнього середовища (втрата кристалізаційної води, поглинання водяної пари, діоксиду вуглецю, окислення та інші хімічні процеси при зволоженні порошків).
- Подразнююча дія на слизові оболонки.
- Незручність застосування порошків з речовинами гіркої смаку, пахучими і фарбувальними інгредієнтами.

За ДФУ порошки класифікують за ступенем подрібненості, що виражається певним номером сита, скрізь яке вони просіюються:

- грубі (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 1400 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 355);
- середньодрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 355 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 180);
- дрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 180 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 125);

– дуже дрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 125 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 90).

Властивості порошків розподіляють на три основні групи: хімічні, фізичні, технологічні. Їх хімічні властивості – це передусім хімічний склад та вміст домішок. Фізичні властивості характеризуються формою частинок, їх середнім розміром і гранулометричним складом, питомою поверхнею, пікнометричною щільністю, мікротвердістю. Технологічні властивості характеризуються насипною щільністю, текучістю, кутом природного нахилу, густиною і об'ємом утруски, ущільненням, пресованістю та формованістю. При визначенні технологічних властивостей порошків визначають сипкість. Цей показник визначають за допомогою вібраційної лінійки.

### **Технологічні стадії приготування порошків**

Для більшої послідовності і зручності розгляду технологічні стадії, застосовуваних при приготуванні порошків, можна розділити на два етапи:

- Перетворення грубодисперсних речовин в порошкоподібний стан і одержання однорідної суміші, що складається з частинок більш-менш однакового розміру. Для цього застосовують такі технологічні стадії: подрібнення, просіювання (в умовах аптеки застосовують рідко) і змішування.

- Отримання з порошкової суміші окремих відповідно до оформлених доз. Стадії: дозування, упаковка і оформлення.

Необхідність виконання тих чи інших технологічних стадій при готуванні порошків залежить від складу рецептурного пропису, їх медичного призначення і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (агрегатний стан, щільність, колір, запах і ін.).

*Приготування порошків складається з таких технологічних операцій:*

1. Розрахунок кількості інгредієнтів порошків;
2. Відважування порошків;
3. Подрібнення і змішування;
4. Дозування;
5. Упаковка і оформлення до відпуску;
6. Оформлення паспорта письмового контролю;
7. Оцінка якості порошку.

В залежності від складу порошку деякі стадії можуть бути опущені (просіювання, стерилізація) або поєднані, деякі обов'язкові завжди і в будь-якому випадку (упаковка, оформлення). Відповідно до цих чинників до порошків пред'являються різні вимоги щодо ступеня подрібнення, способу приготування, упаковки і відпустки. Крім свого складу і способу призначення, порошки відрізняються один від одного також агрегатним станом (кристалічні і аморфні), щільністю, твердістю, кольором, запахом та іншими властивостями.

Процес промислового виробництва порошків як лікарської форми складається з декількох стадій та операцій: подрібнення, просіювання, зважування, змішування, контролю якості, фасування, маркування та пакування.

На стадії подрібнення важливим є правильний вибір подрібнюючих машин: враховуються фізико-хімічні властивості матеріалу, розмір вихідного матеріалу і кінцевого продукту, загальна кількість матеріалу, що підлягає подрібненню.

При проведенні процесу подрібнення керуються вимогами НТД до величини частинок подрібненого матеріалу, а вибір машин визначається заданим ступенем подрібнення і властивостями матеріалу, що подрібнюється.

Подрібнюючі машини можуть бути класифіковані за різними ознаками:

- за призначенням: попереднього і остаточного подрібнення;
- за способом подрібнення матеріалу: ріжучі (траворізки, коренерізки), розчавлюючі і стираючі (валки, бігуни, жернова, ексцельсіор), ударно-відцентрові млини (молоткові, крестобійні, дезинтегратор, дисмембратор), ударно-стираючі (кульові і стрижневі млини), машини надтонкого подрібнення (вібро-, колоїдні і струменеві млини);
- за ступенем подрібнення матеріалу (дробарки крупного, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдного подрібнення);
- за характером робочого інструмента (машини дискові, кульові, ножові, роторні та ін.).

Залежно від медичного призначення і способу застосування до порошків пред'являють різні вимоги щодо дисперсності. Кристалічні порошки, призначені для розчинення перед вживанням їх хворими (магнію сульфат, кислота борна і ін.), зазвичай випускають у вигляді порошків з розміром частинок 0,2-0,3 мм. Порошок-присипки, призначені для лікування різних ушкоджень шкіри або слизових оболонок, повинні бути подрібнені дуже дрібно (0,090-0,093 мм) з метою збільшення сумарної поверхні частинок цих речовин і зменшення їх травмуючої дії.

При отриманні складних порошків в промислових умовах кожен речовину, що входить до складу суміші, подрібнюють окремо і просівають крізь відповідне сито. При просіюванні сумішей через отвори сит, перш за все проходять частинки більш дрібні і, які володіють більшою питомою масою. Потім відсіваються більш легкі і більші частки. В результаті цього відсів розташується шарами різної якості. Тому матеріали після їх просіювання необхідно знову ретельно змішати.

У промислових умовах використовують механічні конструкції сит: обертові, коливаючі, вібраційні. За конструкцією вібропристроїв розрізняють 3 види вібраційних сит: електромагнітні, гіраційні, інерційні.

Просіювання подрібненого матеріалу проводять за допомогою ситових механізмів різної конструкції: обертові, хитні і вібраційні. На вібраційних ситах можна просіювати вологий матеріал.



Змішування порошкоподібних продуктів здійснюють у спеціальних змішувачах, які класифікують:

- за характером процесу змішування (конвекційного або дифузійного),
- конструктивною ознакою (барабанні змішувачі з обертовим корпусом і обертовими лопатями),
- способом дії на суміш (гравітаційні, відцентрові),
- характером перебігу процесу змішування (періодичний або безперервний) та іншими ознаками.

Якісною характеристикою процесу змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача.

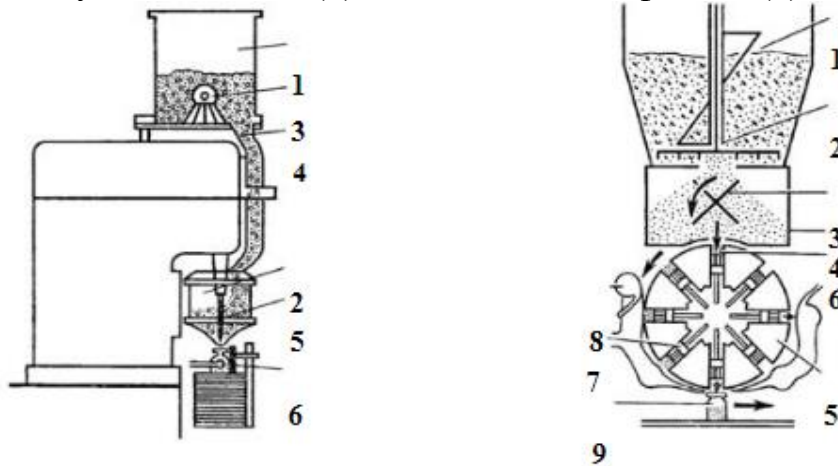
На процес змішування впливають такі фактори: поверхневі сили (електростатичні, молекулярні, ван-дер-вальсові), форма і величина частинок та їх щільність. Час змішування простих і складних прописів в сухому стані становить від 3 до 12 хв., а при зволоженні стані - від 5 до 20 хв. Для одержання однорідної суміші сипучих матеріалів використовують змішувачі псевдозрідженого шару. Основний принцип змішування: до більшої кількості додають меншу, щоб уникнути втрати малих кількостей речовин. Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять до складу порошку приблизно в рівних кількостях, з частинками однакових розмірів, близькими за густиною. Усі компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Якщо при зазначених рівних умовах питома маса порошків, що змішуються, різна, тоді тривалість перемішування збільшується. Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйної або сильнодіючої речовини або олії ефірні, то їх спочатку необхідно ретельно змішати з одним з інгредієнтів або з індиферентною порошкоподібною речовиною. У деяких випадках речовини, що входять до складу суміші в невеликих кількостях, краще розчинити в невеликій кількості розчинника.

Фармацевтична промисловість випускає прості і складні порошки в однодозових та багатодозових упаковках (нерозділені). *Однодозові* контейнери представлені пакетами або стиками з фольги, спеціальних видів паперу або поліетіленцелюлозної плівки. *Багатодозові* упаковки - це скляні банки з темного скла, пластикові флакони з просіюючими кришками, упаковки з механічним розпилювачем, контейнери під тиском, поліетиленові або багат шарові паперові пакети.

При виробництві, упаковці, зберіганні та реалізації порошків повинні бути використані заходи, що забезпечують необхідну мікробну чистоту, а стерильні порошки виготовляють із застосуванням матеріалів і методів, що гарантують стерильність.

Фасування порошків здійснюється за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів, що працюють за принципом дозування за обсягом. Об'ємні дозатори прості за будовою, що не складні в експлуатації і при відносній похибці 2-3% забезпечують продуктивність до 300 доз в хвилину. Зі зменшенням дози і збільшенням швидкості дозування похибка зростає.

Принцип роботи шнекового дозатора показаний на рис. 2. Порошок завантажують в бункер (1). За допомогою регулятора він подається направляючою мішалкою (3) через дросельний клапан (4) вниз в завантажувальну воронку (2), в якій підтримується рівень порошку. Процес дозування здійснюється поворотом вертикального дозуючого шнека (5) в підготовлений флакон (6).



**Рис. 2.** Прилад шнекового дозатору та схема вакуумного дозатору.

Принцип роботи камерного вакуумного дозатора представлений на рис. 2. Фасований порошок подається в завантажувальну воронку (1). Мішалки (2 і 3), що обертаються відповідно навколо вертикальної і горизонтальної осей, забезпечують рівномірний розподіл порошку в наполнительной камері (4).

У роторі (5), замикає низ наповнючої камери, розташовані 8 дозувальних отворів (6). З центру колеса в ці отвори встановлені на різьбленні дозуючі поршні (7), що визначають обсяг наповнення.

Ротор періодично, після кожного циклу, повертається на 1/8 його об'єму, дозувальні отвори встановлюються під наповнюючою камерою, при цьому порошок всмоктується в що знаходяться під вакуумом отвору. Після двох циклів зовнішня поверхня наповнюючого колеса очищується ракелем (8), а надлишок порошку відсмоктується. Подальші два циклу переводять ротор в положення суміщення з отвором горловини підготовленого флакона (9). Порошок висипається у флакон під впливом короткого імпульсу стисненого повітря.

Стандартизацію порошків проводять за тестами, відповідно до методик ДФУ:

1. Опис;
2. Ідентифікація (п. 2.9 12);

Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет,  
Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»

3. Подрібненість (ситовим аналізом - п. 75 2.9.12);
4. Однорідність маси або однорідність вмісту активної речовини для порошків у однодозових контейнерах (п. 2.9.5 та 2.9.6);
5. Втрата маси при висушуванні або наявність води;
6. Супутні домішки; кількісний вміст активних речовин і антимікробних консервантів (відхилення у вмісті діючої речовини має бути не більше  $\pm 10\%$  від прописаного);
7. Стерильність (п. 2.6.1) або мікробіологічна чистота (п. 5.1.4).

Порошки для внутрішнього застосування додатково випробовують на розчинність, визначають масу багатодозового контейнера і однорідність маси доз, які виймаються з багатодозових контейнерів.

Серед таблеток розрізняють шлунково-резистентні, непокриті, покриті, шипучі, для використання в порожнині рота та з модифікованим вивільненням.

*Шлунково-резистентні* - таблетки, що стійкі в шлунковому соку і вивільняють лікарську речовину або речовини в кишковому соку. Їх отримують шляхом покриття таблеток шлунково-резистентною оболонкою (кишковорозчинні таблетки), або пресуванням гранул і частинок, попередньо покритих шлунково-резистентної оболонкою, або пресуванням лікарських речовин в суміші з шлунково-резистентним наповнювачем (дурули).

*Непокриті* - одношарові або багатшарові таблетки, одержувані одноразовим або багаторазовим пресуванням. У багатшарових таблетках кожен з шарів може містити різні лікарські речовини.

*Покриті* - таблетки, вкриті одним або більше шарами різних речовин, таких як природні і синтетичні матеріали, вуглеводи, можливо, з додаванням поверхнево-активних речовин. Тонке покриття (становить менше 10 % від маси таблеток) зазвичай називають плівковим. Цукрове покриття, що містить одне або кілька лікарських речовин і наноситься на мікрочастинки інертних носіїв, дозволяє отримати таку лікарську форму, як драже.

*Шипучі* - непокриті таблетки, зазвичай містять кислотні речовини і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у воді з виділенням діоксиду вуглецю. Вони призначені для розчинення або диспергування лікарського засобу у воді безпосередньо перед прийомом.

*Для використання в порожнині рота* - зазвичай непокриті таблетки, отримані за спеціальною технологією з метою вивільнення лікарської речовини або речовин в

порожнині рота і забезпечення місцевого або загальнорезестентної дії (таблетки защічні, сублінгвальні та ін.).

*З модифікованим вивільненням* - покриті або непокриті таблетки, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані за особливою технологією, що дозволяє програмувати швидкість або місце вивільнення лікарської речовини.

Залежно від способу застосування таблетки діляться на таблетки для прийому всередину, сублінгвальні, защічні, вагінальні та інші.

До субстанцій, які використовують у виробництві таблеток, висуваються певні вимоги, які, як правило, полягають у відповідності до суворо визначених властивостей:

- фізичні – густина, форма, розмір, характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок всередині тіла), поверхнева активність, температура плавлення та ін.;
- хімічні – розчинність, реакційна здатність та ін.;
- технологічні – об'ємна щільність, сипкість, вологість, ступінь ущільнення, фракційний склад, дисперсність, поруватість, здатність до пресування та ін.;
- структурно-механічні – пластичність, міцність, в'язкість кристалевих ґраток та ін.

Перераховані властивості поділяють на дві великі групи: фізико–хімічні та технологічні.

До **фізико-хімічних властивостей** порошкоподібних лікарських субстанцій відносять:

- форму і розмір часток;
- фізичні властивості порошків – питома і контактна поверхня, дійсна щільність;
- абразивність;
- хімічні властивості: змочуваність, розчинність, гігроскопічність і наявність кристалізаційної води;
- електричні властивості.

До **технологічних властивостей** відносяться:

- фракційний (гранулометричний) склад;
- насипна (об'ємна) щільність;
- відносна щільність;
- поруватість;
- коефіцієнт ущільнення (стиснення);
- текучість (сипкість);
- здатність до пресування.

При незадовільних технологічних властивостях порошкоподібних мас, а саме - поганої пресованості і сипкості, для забезпечення необхідної якості таблеток необхідно заздалегідь провести грануляцію.

**Грануляція** являє собою направлене укрупнення частинок, тобто це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для:

- 1) поліпшення сипкості таблетованої суміші,
- 2) поліпшення пресованості,
- 3) запобігання розшаруванню,
- 4) забезпечення точності дозування,
- 5) зменшення запиленості робочих приміщень.

**Гранулювання** - цілеспрямоване укрупнення частинок, тобто - процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини.

Грануляція має певні переваги над іншими способами одержання таблеток: поліпшує сипкість таблетувальної суміші та її здатність до пресування, зменшуючи запиленість робочих приміщень, забезпечує точність дозування, попереджує розшарування. Розшарування таблетованої маси - це небезпечний і неприпустимий процес, який спричиняє в деяких випадках майже повне виділення компонента з найбільшою питомою густиною із суміші і порушення її дозування. Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки в її процесі відбувається злипання частинок різного розміру і питомої густини. Утворений при цьому гранулят, за умови одержання гранул однакових розмірів, набуває досить сталої насипної маси. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менше схильні до стирання і мають кращу сипкість. Розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої густини лікарських і допоміжних компонентів, що входять у її склад. Таке розшарування можливе при різних вібраціях таблеткової машини або її лійки.

Більшість сумішей для таблетування володіють недостатніми фармако-технологічними властивостями, що ускладнює процес таблетування та отримання готової лікарської форми, яка відповідає всім вимогам ДФУ. Тому вдаються до попереднього гранулюванню сумішей.

Існуючі на сьогодні способи грануляції поділяють на такі основні типи:

- 1) суха грануляція, або гранулювання розмеленням;

*Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет,  
Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»*

- 2) волога грануляція, або гранулювання продавленням;
- 3) структурна грануляція;
- 4) змішана грануляція.

**Метод сухого гранулювання.** Полягає в перемішуванні порошоків і їх зволоженні розчинами склеювальних речовин в емальованих змішувачах з подальшим висушуванням до грудкуватої маси. Потім масу за допомогою вальців або млина «Ексцельсіор» перетворюють на крупний порошок.

Грануляція розмелюванням застосовується в тих випадках, коли зволожений матеріал реагує з матеріалом під час протирання. У деяких випадках, якщо лікарські речовини розкладаються в присутності води, а під час сушіння вступають у хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам (плавлення, пом'якшення, зміна кольору) - їх піддають *брикетуванню*. З цією метою з порошку пресують брикети на спеціальних брикетованих пресах із матрицями великих розмірів (25-50 мм) під високим тиском. Отримані брикети здрібнюють на вальцях або млині «Ексцельсіор», фракціонують за допомогою сит і пресують на таблеткових машинах таблетки заданої маси і діаметра.

Грануляцію брикетуванням можна застосовувати також, коли лікарська речовина має добру здатність до пресовування і для неї не потрібне додаткове зв'язування частинок клейкими речовинами.

Зараз при сухому методі гранулювання до складу таблетованої маси порошоків вводять сухі клейкі речовини (наприклад мікрокристалічну целюлозу, поліетиленоксид), які забезпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин.

**Метод вологого гранулювання.** На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 (Маріупольський ЗТО). Робочий орган апарата складається із шнека і шести міцних стержнів, що дозволяє переміщувати гранульований матеріал в осьовому напрямку. Існує праве і ліве виконання. Продуктивність - 150-1000 кг/год.

Перспективними є прес-гранулятори фірми «ХУТТ» (Німеччина), робочим органом яких є пресувальні вальці у вигляді порожнистих циліндрів із зубцями на поверхні, між якими в стінках розташовані радіальні отвори для продавлення порошкової маси. Утворюються високоякісні гранули однакової сочевицеподібної форми. Грануляція або протирання вологої маси здійснюється для ущільнення порошку та одержання рівномірних зерен - гранул, які мають добру сипкість. Цьому

способу гранулювання піддаються порошки, що мають погану сипкість і недостатню здатність до зчеплення між частинками.

В обох випадках у масу додають клейкий розчин, який поліпшує зчеплення між частинками.

Стадія вологого гранулювання включає такі операції:

1. змішування порошків;
2. зволоження порошків розчином зв'язувальних речовин і перемішування;
3. гранулювання вологої маси;
4. висушування вологих гранул;
5. обробка сухих гранул.

*Пролонгуванням* вважають подовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування зі збереженням терапевтично ефективної концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну.

*Пролонгатори* (лат. pro - уперед + longus - довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) в організмі або полегшують отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим вивільненням АФІ.

Використовують різні методи:

1. **Хімічний спосіб** передбачає введення в організм модифікованої діючої речовини в порівнянні з вихідною (синтез нових важкорозчинних солей естерів, що не завжди можливо).
2. **Фізіологічний спосіб** пролонгації досягається за допомогою використання рецептур, складених з діючої речовини і препаратів, які уповільнюють всмоктування, інактивацію і виведення активної речовини з організму або сенсibiliзують біологічні структури-мішені (застосування речовин, що затримують виведення АФІ із організму, що не завжди безпечно).
3. **Технологічний спосіб** пролонгації базується на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використання спеціальних технологічних прийомів та операцій на сучасному промисловому устаткуванні.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку за ДФУ.

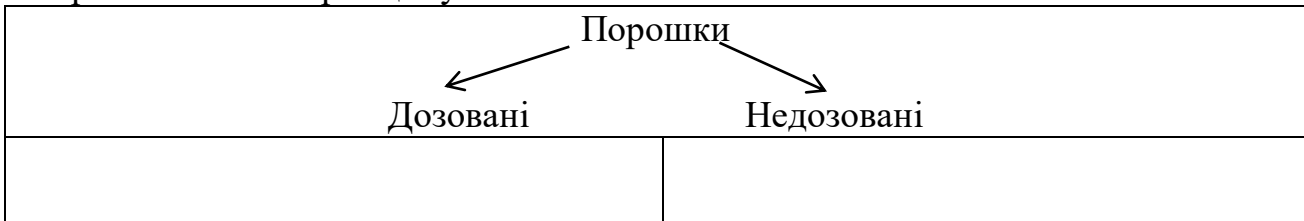
3.1. Зміст завдання практичної роботи:

*Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»*

**Завдання 1:** Наведіть класифікацію порошків відповідно до запропонованого принципу:

За способом вживання:	
За складом:	
За характером дозування:	
Згідно способу виписування:	
За ступенем подрібненості:	

**Завдання 2:** Наведіть класифікацію способів упаковки порошків відповідно до запропонованого принципу:



**Завдання 3:** Опишіть основні вимоги, які пред'являють до порошків. Наведіть переваги та недоліки порошків:

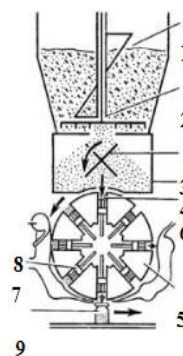
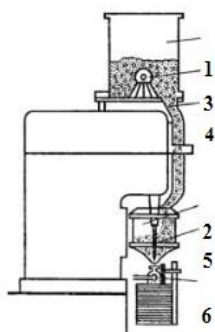
<i>Переваги</i>	<i>Недоліки</i>
Універсальність складу	
Простота технологічного процесу.	
Висока фармакологічна активність.	
Точність дозування.	

**Завдання 4:** Наведіть та дайте стислу характеристику основним технологічним стадіям приготування порошків:

<b>Стадія</b>	<b>Характеристика</b>
Розрахунок кількості інгредієнтів порошків;	
Відважування порошків;	
Подрібнення і змішування	
Дозування;	
Упаковка і оформлення до відпуску;	
Оцінка якості порошку.	

**Завдання 5:** Згідно наведеної схеми наведіть основні частини та опишіть принцип роботи шнекового та вакуумного дозаторів:





4.

Прилад шнекового дозатору

Прилад вакуумного дозатору

- 1. –
- 2. –
- 3. –
- 4. –
- 5. –
- 6. –

- 1. –
- 2. –
- 3. –
- 4. –
- 5. –
- 6. –
- 7. –
- 8. –
- 9. –

**Завдання 6:** Навести характеристику таблеток відповідно до запропонованого принципу:

Шлунково-резистентні:	
Непокриті:	
Покриті:	
Шипучі:	
Для використання в порожнині рота:	
Залежно від способу застосування:	

**Завдання 7:** Перерахуйте властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:	Технологічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:


**Завдання 8:** Навести характеристику допоміжних речовин в виробництві таблеток відповідно до запропонованого принципу:

Наповнювачі:	
Зв'язувальні:	
Розпушувальні:	
Антифрикційні:	
Плівкоутворювачі:	
Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару:	
Розчинники:	
Пластифікатори:	

**Завдання 9:** Назвати основні групи покриттів таблеток та їх функції.

Тип покриття	Функція

**Завдання 10:** Дайте визначення понять «пролонгування» та «пролонгатори»:

**Завдання 11:** Пролонговані лікарські форми класифікують:

За шляхом введення:	З урахуванням кінетики процесу:

**Завдання 12:** Дайте визначення «багатошаровим таблеткам». Наведіть основні недоліки та переваги.

Переваги	Недоліки


Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

### 3.2. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. *Подрібнюючі машини класифікуються за способом подрібнення матеріалу на:*

- A. машини дискові, кульові, роторні;
- B. машини дискові, ріжучі, дрібного подрібнення;
- C. дробарки середнього, тонкого, колоїдного, дрібного подрібнення;
- D. машини ріжучі, стираючі, роздавлюючі, ударні, ударно-центробіжні;
- E. траворізки, корнерізки.

2. *При визначенні технологічних властивостей порошків визначають сипкість. За допомогою яких приладів визначають цей показник?*

- A. вібраційна лійка;
- B. дезінтегратор;
- C. дисмембранатор;
- D. набір сит;
- E. фріабілятор.

3. *На фармацевтичних підприємствах при виробництві порошків використовують операцію подрібнення лікарських речовин. Які машини використовують для тонкого подрібнення речовини:*

- A. дісмебратори;
- B. барабанні млини, вібраційні млини;

*Методична розробка практичного заняття ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет,  
Дисципліна: «Розробка лікарських засобів»*

- С. траво- і коренерізки;  
D. валкові подрібнювачі;  
E. дезінтегратори.
4. Фармацевтичне підприємство виготовляє порошки різного призначення. Вкажіть ступені подрібнення порошків, що наведені в ДФУ:  
A. крупний, середній, тонкий;  
B. крупний, середньокрупний, середньодрібний, дрібний, дрібніший, найдрібніший;  
C. крупний, середньокрупний, середньодрібний, дрібніший, колоїдний;  
D. крупний, середній, дрібний, колоїдний;  
E. крупний, середньокрупний, дрібний, найдрібніший.
5. Устаткування для подрібнення класифікується за способом подрібнення. До яких машин відноситься вальцева дробарка:  
A. ударних;  
B. стираючих;  
C. розчавлюючі;  
D. ріжучих;  
E. ударно-відцентрових.
6. Для отримання однорідної суміші сипких матеріалів використовують змішувачі. У яких змішувачах відсутні деталі що обертаються:  
A. двоконусні змішувачі;  
B. змішувачі барабанні;  
C. лопатеві змішувачі;  
D. змішувачі з псевдозрідженим шаром;  
E. відцентрові змішувачі.
7. Який тип колідону не використовується в таблетковому виробництві:  
A. коллідон 90;  
B. коллідон 25;  
C. коллідон 30;  
D. коллідон 12 PF («PF» - «pyrogenfree» - «апірогенний») F;  
E. всі перераховані.
8. Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, для стабілізації світлочутливих лікарських речовин, а також для:  
A. покращення терапевтичної дії;  
B. поліпшення зовнішнього вигляду;  
C. надання лікувальної дії;  
D. корекції смаку і запаху;  
E. поліпшення сили зчеплення часток.
9. Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за кінетикою вивільнення:

- А. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням;
  - В. дифузійні, осмотичні, магнітні;
  - С. монолітні, резервуарні, насосні;
  - Д. за часом настанням та тривалістю ефекту;
  - Е. з пролонгованим та контрольованим вивільненням.
10. В якості набрякаючих полімерів для отримання матричних таблеток пролонгованої дії використовують:
- А. полівінілхлорид;
  - В. натуральні воски;
  - С. альгірати;
  - Д. мікрокристалічна целюлоза;
  - Е. етери пальмітинової кислоти.
- IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення теми наступного заняття: «Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати»

### Список рекомендованої літератури:

#### Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. — 88 с.
3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.
5. Рубан Е.А., Дмитриевский Е.А., Хохлова Л.Н. Практикум по промышленной технологии лекарственных средств. - Учебное пособие. — Харьков: НФаУ, 2016. — 389 с.

#### Допоміжна:

1. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2016. — 720 с.

*Практичне заняття №1. «Допоміжні операції при виготовленні ЛЗ. Виготовлення твердих ЛЗ (порошків)».  
Технологія виготовлення твердих лікарських форм (на прикладі таблеток). Тверді лікарські форми  
продовженої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин»*

2. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
3. Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів: навч. посібник для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька, С. В. Спиридонов; за ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2017. – 72 с.
4. Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова та ін.; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С.Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.