Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Производство таблеток с применением гранулирования

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Научить студентов методам гранулирования и выбору связывающих веществ.

2. Научить студентов готовить таблетки из плохо прессующихся и несыпучих порошкообразных лекарственных средств.

3. Научить студентов составлять технологические схемы производства таблеток с применением гранулирования.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение гранулирование, классификация способов гранулирования, структурное гранулирование и продавливанием;

вопросы промышленного производства таблеток с применением влажного гранулирования и гранулирования прессованием или прокаткой;

технологическое оборудование, применяемое для производства таблеток с применением влажного гранулирования и прокаткой.

**научиться:**

проводить стандартизацию полученных таблеток и их оформление к реализации.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства таблеток с применением гранулирования.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление технологических схем производства таблеток с применением гранулирования.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на способы гранулирования, применяемые при получении таблеточных масс с целью улучшения их сыпучести и прессуемости для бесперебойного процесса таблетирования при производстве таблеток. Также обратить внимание на классификацию способов гранулирования. Выделяется влажное гранулирование, которое может осуществляться продавливанием и структурное гранулирование. Изучить способы структурного гранулирования: в дражировочном котле, распылительным высушиванием и в условиях псевдоожижения. Рассмотреть принципы работы технологического оборудования, которое применяется для осуществления различных способов гранулирования – грануляторы, сушилки грануляторы, смесители, дражировочный котел.

***Гранулирование.***

*Гранулирование* - направленное укрупнение частиц, т.е. процесс превращения порошкообразного материала в агрегаты определенной величины.

Гранулирование необходимо для улучшения сыпучести таблеточной массы, которое происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы.

Расслоение многокомпонентной порошкообразной смеси обычно происходит за счет разницы в размерах частиц и значениях удельной плотности, входящих в ее состав лекарственных и вспомогательных компонентов. Такое расслоение возможно при различного рода вибрациях таблеточной машины или ее воронки. Расслоение таблеточной массы - опасный и недопустимый процесс, вызывающий в ряде случаев почти полное выделение компонента с наибольшей удельной плотностью из смеси и нарушение ее дозировки.

Грануляция предотвращает эту опасность, поскольку в процессе получения гранул происходит слипание частиц различной величины и удельной плотности. Образующийся гранулят, при условии равенства размеров получаемых гранул, приобретает достаточно постоянную насыпную массу. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и обладают лучшей сыпучестью.

*Способы гранулирования подразделяются на основные типы:*

* Гранулирование прессованием (прокаткой).
* влажное гранулирование:
* продавливанием;
* структурное гранулирование – а) псевдоожижением; б) дражированием; в) распылением;

*Метод влажного гранулирования.*

Данному способу гранулирования подвергаются порошки, имеющие плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами.

В обоих случаях в массу добавляют связывающие растворы, улучшающие сцепление между частицами.

Стадия получения таблеточной массы при влажном гранулировании включает следующие операции:

*1) смешивание порошков;*

*2) увлажнение порошков раствором связывающих веществ и перемешивание;*

*3) гранулирование влажной массы;*

*4) сушка влажных гранул;*

*5) обработка сухих гранул.*

***Смешивание порошков.***

Производится с целью достижения однородной массы и равномерности распределения действующего вещества таблеток. Для смешивания и увлажнения порошкообразных веществ применяются смесители различных конструкций

* *с вращающимися лопастями;*
* *шнековые;*
* *смесовые барабаны.*

***Сушка влажных гранул.***

Сушку производят в зависимости от физико-химических свойств материалов. Термолабильные или легко плавящиеся вещества сушат при комнатной температуре или при 30-400С, гранулят, содержащий крахмал, сушат при температуре не более 600С, так как при более высокой температуре он превращается в клейстер.

*Обработка гранул.*В процессе сушки гранул возможно их слипание. С целью обеспечения равномерного фракционного состава, высушенные гранулы пропускают через грануляторы с размером отверстий сеток 1,5 мм, что в значительной степени обеспечивает постоянную массу таблеток. Затем гранулы опудривают, добавляя антифрикционные вещества, и передают на стадию таблетирования.

***Структурное гранулирование.***

Имеет характерное воздействие на увлажненный материал, приводящее к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий - достаточно однородных по размеру гранул. В настоящее время существуют три способа гранулирования данного типа, используемых в фармацевтическом производстве: гранулирование в дражировочном котле; гранулирование распылительным высушиванием и гранулирование в условиях псевдоожижения.

Для **гранулирования в дражировочном котле** загружают смесь порошков и при вращении его со скоростью 30 об/мин производят увлажнение подачей раствора связывающего вещества через форсунку. Частицы порошков слипаются между собой, высушиваются теплым воздухом и в результате трения приобретают приблизительно одинаковую форму. В конце процесса к высушиваемому грануляту добавляют скользящие вещества.

**Гранулирование распылительным высушиванием** целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контактирования гранулируемого продукта с воздухом, по возможности, непосредственно из раствора (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения).

Готовят раствор или суспензию из вспомогательного вещества и увлажнителя и подают их через форсунки в камеру распылительной сушилки, имеющую температуру 150°С. Распыленные частицы имеют большую поверхность, вследствие чего происходит интенсивный массо - и теплообмен. Они быстро теряют влагу и образуют всего за несколько секунд сферические пористые гранулы. Полученные гранулы смешивают с действующими веществами и, если необходимо, добавляют вспомогательные вещества, не введенные ранее в состав суспензии. Гранулы имеют хорошую сыпучесть и прессуемость, поэтому таблетки, полученные из такого гранулята, обладают высокой прочностью и прессуются при низких давлениях.

Если в удельных весах гранулята и действующего вещества наблюдается значительная разница, то возможно расслоение таблетируемой массы. В результате чрезмерного высушивания суспензии также возможно отслоение верхней части таблетки («кэппинг») при прессовании.

**Гранулирование в условиях псевдоожижения**. Для гранулирования таблеточных смесей с целью подготовки их к таблетированию в последние годы в отечественной и зарубежной химико-фармацевтической промышленности широкое применение нашел метод псевдоожижения. Основной его отличительной особенностью является то, что обрабатываемый материал, а затем и образующийся гранулят непрерывно находятся в движении. Основные процессы – смешивание компонентов, увлажнение смеси раствором склеивающего вещества, гранулирования, сушка гранулята и внесение опудривающих веществ – протекают в одном аппарате. Гранулирование в псевдоожиженном слое осуществляется двумя способами:

* *распылением раствора, содержащего вспомогательные и действующие вещества в псевдоожиженной системе;*
* *гранулированием порошкообразных веществ с использованием псевдоожижения.*

Применяя первый способ, гранулы образуются при нанесении гранулирующего раствора или суспензии на поверхность первоначально введенных в колону ядер (ядро может быть действующее вещество или вспомогательное вещество, (например, сахар). В целом, этот способ представляет собой распыление гранулирующего раствора в псевдоожиженную систему из первоначально введенных в колону ядер, являющихся искусственными «зародышами» будущих гранул.

Другой способ получения гранул – непосредственное гранулирование порошков в кипящем слое. Для осуществления данного способа разработан аппарат, в верхней части которого происходит процесс гранулирования, а в нижней – сушки и обработки гранул (например, аппарат СМК). В настоящее время на производстве используют аппараты СГ-30, СГ-60.

Гранулы, полученные в псевдоожиженном слое, отличаются большой прочностью и лучшей сыпучестью, являющейся следствием более правильной геометрической формы гранул, приближающейся к шарообразной. При этом образуются более мягкие и пористые агломераты, чем при получении гранул влажным гранулированием, где образуются крупные агломераты, подлежащие последующему измельчению.

Образование и рост гранул в псевдоожиженном слое происходит за счет двух физических процессов: комкования при смачивании и слипания последующей с агломерацией. Качество гранул и их фракционный состав зависят от многих факторов, определяющих ход процесса, основными из которых являются скорость ожижающего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, температура в слое.

При гранулировании таблеточных смесей в псевдоожиженном слое смешивание является первой технологической операцией, влияющей на качество гранулята. Равномерность смешивания зависит от аэродинамического режима работы аппарата, отношения компонентов в смеси, формы и плотности частиц. Для повышения гомогенности массы создаются условия для встряхивания или поддувки рукавных фильтров без прекращения псевдоожижения.

При смешивании частиц, близких друг к другу по форме и имеющих соотношение по массе не более 1:10, перемешивание практически происходит без сепарации, при больших соотношениях характер перемешивания во многом зависит от формы и плотности частиц, а также от аэродинамических параметров процесса и требует конкретного изучения с целью выбора оптимального режима.

При добавлении гранулирующей жидкости происходит комкование частичек гранулируемой массы за счет склеивающих сил как самой жидкости, так и раствора, образующегося при смачивании этой жидкостью поверхностного слоя обрабатываемого материала. В процессе сушки комки превращаются в твердые агломераты, частично разрушающиеся в результате трения между собой и со стенками аппарата.

Процесс гранулирования в псевдоожиженном слое происходит одновременно с сушкой получаемых гранул горячим воздухом. Сушка готового гранулята является фактически дополнительной до требуемого значения остаточной влажности. Если после прекращения гранулирования таблеточная смесь имеет необходимую для прессования остаточную влажность, то дополнительная сушка не требуется.

Опудривание высушенного гранулята производится в этом же аппарате добавлением антифрикционных веществ в гранулят и вторичного перемешивания в псевдоожиженном слое.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Гранулирование. Значение гранулирования. Способы гранулирования: влажное и прессованием (прокаткой). Сферонизация гранул.
2. Структурное гранулирование, характеристика. Способы осуществления структурного гранулирования.
3. Стадии технологического процесса производства таблеток с применением гранулирования. Подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Смешивание и увлажнение ингредиентов, входящих в состав таблеточной массы.
4. Аппаратура и оборудование для получения и сушки гранул. Грануляторы-сушилки типа СГ-30 и др.
5. Опудривание гранулята и прессование.

Практическая часть

1. Приготовить по 20 таблеток тонко измельченного порошка травы пустырника с различными связывающими веществами: 6 % крахмальным клейстером, 5 % раствором желатина.
2. Начертить схему технологического процесса производства таблеток тонко измельченного порошка травы пустырника.

***Производство таблеток тонко измельченного порошка травы пустырника с применением влажного гранулирования (продавливанием).***

*Описание технологического процесса производства таблеток тонко измельченного порошка травы пустырника*

Вспомогательные работы ВР 2 включают измельчение травы пустырника с помощью ножевой мельницы, просеивание сквозь сито с диаметром отверстий 0,25 мм, подготовку увлажнителя, наполнителя и подготовку опудривателя. Для увлажнения готовят 6% раствор крахмального клейстера или 5% раствор желатина.

Состав на одну таблетку тонко измельченного порошка травы пустырника (0,1 – 0,25 мм):

Порошок травы пустырника со степенью измельчения

0,1-0,25 мм (ГФ РБ II, том 2, с.1294) 0,2г

Лактоза безводная (ГФ РБ II, том 2, с.575) 0,1г

Раствор крахмала 6% или

раствор желатина 5% достаточное количество

Кальция стеарат (ГФ РБ II, том 2, с.499) 0,002 г

**Средняя масса таблетки 0,302 г (302 мг)**

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с.1294 | Пустырника трава | Содержит не менее 0,20% флавоноидов в пересчете на гиперозид (С21 Н20 О12, М.м. 464,4) в сухом сырье или 0,30% суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат (С17 Н28 О11, М.м. 406,4) в сухом сырье. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.575 | Лактоза безводная | Содержит не менее 99% лактозы безводной | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.499 | Кальция стеарат | Содержит от 6,4% до 7,4% Са в пересчете на сухое вещество. Фракция жирных кислот содержит не менее 40,0% стеариновой кислоты, а суммы стеариновой и пальмитиновой кислот не менее 90,0%. Мелкий белый или почти белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде и 96,0% спирте. | по ГФ РБ |

***Технологическая стадия ТП 1*** – Получение массы для таблетирования – состоит из нескольких технологических операций:

*ТП 1.1* Смешивание и увлажнение. На данной операции тонко измельченный порошок травы пустырника смешивают с лактозой моногидратом и добавляют 6% крахмальный клейстер или 5% раствор желатина достаточное количество для увлажнения.

*ТП 1.2* Влажное гранулирование. На данной операции полученная масса протирается через сито с диаметром отверстий 3 – 5 мм.

*ТП 1.3* Сушка гранулята. На данной операции полученные гранулы высушивают в сушильном шкафу при температуре 40 – 600С в течение 2 -3 часов.

*ТП 1.4* Сухое гранулирование. На данной операции высушенные гранулы повторно протирают через сито с диаметром отверстий 1 – 2 мм.

*ТП 1.5* Опудривание гранулята. К полученным после сухого гранулирования гранулам добавляют точно отвешенное количество кальция стеарата и перемешивают, не допуская раздавливания гранул.

***У полученной таблеточной массы контролируем сыпучесть. Полученное значение заносится в протокол.***

***Технологическая стадия ТП 2*** – Таблетирование и обеспыливание. Таблетки получают на гидравлическом прессе при давлении прессования 80 МПа. Полученные таблетки обеспыливают.

Следующая ***технологическая стадия ТП 3*** – Стандартизация. Полученные таблетки проверяют на соответствие следующим требованиям: распадаемость, истираемость, средняя масса таблеток, однородность массы, содержание иридоидов.

*УМО 1* Фасовка и упаковка. Упаковывают по 20 таблеток в контейнеры оранжевого стекла по ТУ 64-2-63-85 с натягиваемой крышкой по ГОСТ 64-2-87-81. Свободное пространство в контейнерах заполняют ватой медицинской гигроскопической по ГОСТ 5556-81.

На контейнер наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей ГОСТ 18510-87.

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение гранулированию.
2. Перечислить основные технологические стадии производства таблеток с применением различных способов гранулирования.
3. Подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для гранулирования.
4. Перечислить основные технологические стадии производства таблеток с применением влажного гранулирования продавливанием.
5. Перечислить основные технологические стадии производства таблеток с применением гранулирования прессованием или прокаткой.
6. Перечислить основные технологические стадии производства таблеток с применением структурного гранулирования: в дражировочном котле, распылительным высушиванием, в условиях псевдоожижения.
7. Перечислить качественные характеристики полученных гранулятов.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
			2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
			3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
			4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
			5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
			6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
			7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
			8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
			2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
			3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Гранулирование. Значение гранулирования. Способы гранулирования: влажное и прессованием (прокаткой). Сферонизация гранул.
2. Структурное гранулирование, характеристика. Способы осуществления структурного гранулирования.
3. Стадии технологического процесса производства таблеток с применением гранулирования. Подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Смешивание и увлажнение ингредиентов, входящих в состав таблеточной массы.
4. Аппаратура и оборудование для получения и сушки гранул. Грануляторы-сушилки типа СГ-30 и др.
5. Опудривание гранулята и прессование.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
			2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
			3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
			4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
			5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
			6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
			7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
			8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
			2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
			3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова