

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки

ОФС.1.4.1.0015.15

Взамен ст. ГФ XI

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Таблетки обычно представляют собой прямые круглые цилиндры с плоской или двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, цельными краями. Таблетки могут иметь и иную форму, например, овальную, многоугольную и др. Возможно наличие фаски.

Наличие оболочки, скорость и характер высвобождения действующего вещества, способ получения, способ применения таблеток и путь введения определяют классификационное деление таблеток на группы.

Различают таблетки без оболочки (таблетки) и таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой – таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ, предназначенные для приема внутрь. В зависимости от состава и способа нанесения различают дражированное, пленочное и прессованное покрытия.

Если оболочка представляет собой тонкое полимерное покрытие массой до 10 %, используют термин «таблетки, покрытые пленочной оболочкой».

По скорости и характеру высвобождения выделяют таблетки с обычным и модифицированным высвобождением.

Оболочка может быть защитной или обеспечивать разрушение таблет-

ки в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, или регулировать время высвобождения действующих веществ.

Таблетки кишечнорастворимые – таблетки, устойчивые к воздействию желудочного сока и высвобождающие действующее вещество (вещества) в кишечном соке. Получают путем покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой (в этом случае таблетки называют «покрытыми кишечнорастворимой оболочкой») или прессованием гранул или частиц, предварительно покрытых устойчивой к желудочному соку оболочкой.

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества и/или полученные по особой технологии, которые позволяют регулировать скорость и/или время и/или место высвобождения действующего вещества.

Модифицированное (нестандартное) высвобождение может быть замедленным непрерывным, прерывистым (пульсирующим), отсроченным и ускоренным.

Таблетки с пролонгированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать замедленное непрерывное высвобождение действующих веществ. Пролонгация высвобождения может быть достигнута при использовании:

- специального покрытия таблеток;
- технологии создания многослойных таблеток;
- технологии создания таблеток с нерастворимым каркасом;
- иных способов иммобилизации действующих веществ на инертном носителе.

Таблетки с пульсирующим высвобождением – таблетки с периодическим высвобождением действующего вещества. В названии лекарственной формы используют термин «таблетки с пульсирующим высвобождением».

Таблетки с ускоренным высвобождением – таблетки, содержащие

специальные вспомогательные вещества и/или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать увеличение скорости высвобождения действующего вещества.

По способу применения разделяют:

- таблетки, которые проглатывают целыми;
- таблетки жевательные;
- таблетки, применяемые после предварительного приготовления на их основе жидких лекарственных форм. В этом случае различают таблетки растворимые, диспергируемые, шипучие;
- таблетки для применения в полости рта (таблетки подъязычные (сублингвальные), защечные (транsbукаральные), для рассасывания);
- таблетки, диспергируемые в полости рта;
- таблетки вагинальные.

Таблетки жевательные – таблетки без оболочки, которые необходимо разжевать.

Таблетки растворимые – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, которые растворяют в подходящем растворителе перед применением; полученный раствор может быть слабо опалесцирующим.

Таблетки шипучие – таблетки без оболочки, содержащие вещества кислого и основного характера (карбонаты или гидрокарбонаты), которые быстро реагируют в воде с выделением углерода диоксида; они предназначены для растворения или диспергирования в воде непосредственно перед применением.

Таблетки диспергируемые – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе перед применением с образованием суспензии.

Также различают таблетки для приготовления растворов, суспензий и паст для парентерального/местного/наружного применения.

Таблетки для применения в полости рта – обычно таблетки без оболочки, полученные по специальной технологии с целью высвобождения дей-

ствующего вещества или веществ в полости рта и обеспечения местного или системного действия (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания).

Таблетки подъязычные (сублингвальные) – таблетки, помещаемые под язык с целью получения системного действия.

Таблетки защечные (трансбуккальные) – таблетки, помещаемые в щечный карман с целью получения системного действия.

Таблетки для рассасывания – таблетки, помещаемые в полость рта для последующего рассасывания обычно для получения местного действия. Состав таблеток обеспечивает медленное высвобождение действующих веществ.

Таблетки, диспергируемые в полости рта – таблетки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания.

Таблетки вагинальные – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, предназначенные для вагинального применения, обычно для оказания местного действия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Наиболее распространенным методом производства таблеток является метод прессования (прямое прессование или с применением влажного или сухого гранулирования), реже используется формование и лиофилизация. Формованные таблетки производят под низким давлением из увлажненной порошковой массы путем ее втирания в специальные формы или формовки расплавленной массы. Лيوфилизированные таблетки (относятся к лекарственной форме «лиофилизаты») производят путем лиофилизации жидкостей или гелей, содержащих действующие вещества. Таблетки, полученные способом лиофилизации, быстро растворяются, будучи помещенными в полость рта, или их растворяют в воде перед применением.

В зависимости от технологии производства, способа применения таблеток, физико-химических свойств действующих веществ, их дозировки, скорости и характера высвобождения применяют различные вспомогательные вещества в соответствии с их назначением.

Разбавители используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количество действующего вещества (или веществ). К этой группе относятся глюкоза (декстроза), крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбитол), микрокристаллическая целлюлоза, маннит (маннитол) и др.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости. К ним относятся набухающие разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, алгиновая кислота и ее натриевая и калиевая соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), кроскармеллоза, кро-сповидон, мальтоза, микрокристаллическая целлюлоза; газообразующие разрыхлители: твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и смачивающие – поверхностно активные вещества.

Связующие вещества вводят для обеспечения прочности гранул и таблеток. С этой целью используют крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, натрия алгинат, гели алгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) и др.

Вещества, способствующие скольжению, препятствуют прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетлируемых смесей. К ним относятся крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновая кислота и ее кальциевая и магниевая соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. Они замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества, поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1 %, талька – на 3 %, аэросила – на 10 % от массы таблетки.

В состав жевательных таблеток в качестве вспомогательных веществ обычно входят маннит (маннитол), сорбит (сорбитол), сахароза и др.

Для нанесения оболочек могут быть использованы различные вспомо-

гательные вещества, условно подразделяющиеся на следующие группы: адгезивные вещества, обеспечивающие прилипание материалов покрытия оболочки к ядру таблетки – сахарный сироп, магния оксид; вещества, создающие каркасы – сахароза, тальк, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), этилцеллюлоза; пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности – растительные масла, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), полисорбат и др.; вещества, придающие покрытиям свойства влагостойкости – аэросил (кремния диоксид коллоидный), шеллак, полиакриловые смолы и др.; красители и корригенты вкуса и запаха.

Корригенты вкуса, ароматизаторы и красители используют для улучшения внешнего вида таблеток и придания им необходимого вкуса и запаха, маркировки дозы, а также идентификации препарата.

При нанесении оболочки методом наращивания используют гуммиарабик (акация камедь), желатин, сахарный сироп, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), крахмал, метилцеллюлозу, муку пшеничную, кальция стеарат, кальция карбонат, натрия алгинат, тальк, магния оксид и др.

В состав пленочных оболочек входят такие вещества, как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), ацетилфталилцеллюлоза (целлацефат), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, макрогол, повидон, желатин и др.

Для получения прессованных покрытий используют сахарозу, лактозу, крахмал, муку пшеничную, стеариновую кислоту и др.

Технология производства таблеток должна обеспечивать необходимую устойчивость таблеток к истиранию и механическую прочность.

При производстве, упаковке и хранении таблеток должны быть приняты меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Оценку внешнего вида таблеток осуществляют при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток.

Приводят описание формы и цвета таблеток. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, если не обосновано иное. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Для таблеток диаметром 9 мм и более рекомендуется наличие риски.

Однородность массы. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Если предусмотрено испытание на однородность дозирования, то контроль однородности массы не требуется.

Прочность на истирание. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Прочность таблеток на истирание» в рамках контроля технологического процесса производства таблеток.

Распадаемость

Таблетки без оболочки должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации в качестве жидкой среды используют воду. Таблетки должны распадаться в течение 15 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации.

Таблетки, покрытые оболочкой, должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации в качестве жидкой среды используют воду. Таблетки должны распадаться в течение 30 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для *кишечнорастворимых таблеток (покрытых оболочкой)*, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, про-

водят испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» со следующими изменениями. Испытание проводят в два этапа. В качестве жидкой среды на первом этапе используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М. Время устойчивости таблеток в кислой среде может зависеть от их состава, но не должно быть менее 1 ч и более 3 ч. Таблетки не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения. На втором этапе кислоту заменяют фосфатным буферным раствором с рН 6,8. Если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, то в буферном растворе таблетки должны распадаться в течение 1 ч.

Таблетки диспергируемые и таблетки растворимые должны распадаться в течение 3 мин. Испытание проводят по ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». В качестве жидкой среды используют воду с температурой от 15 до 25 °С.

Таблетки, полученные способом лиофилизации. Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 до 25 °С. Время распадаемости не должно превышать 3 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации. Тест повторяют на 5 других таблетках. Таблетки удовлетворяют требованиям, если все 6 таблеток распались.

Таблетки для применения в полости рта (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания). Проводят испытание в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». Время распадаемости приводят в фармакопейной статье или нормативной документации. В ряде случаев дополнительно нормируют время, в течение которого таблетка не должна распадаться.

Таблетки вагинальные. За исключением таблеток пролонгированного действия, испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток». Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, время распадаемости

таблеток не должно превышать 30 мин.

Таблетки шипучие должны распадаться или растворяться в течение 5 мин. Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 до 25 °С, при этом начинают выделяться пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся или растворившейся, если после прекращения выделения пузырьков газа вокруг нее или ее фрагментов, таблетка или растворилась, или диспергировалась в воде, и агломераты частиц отсутствуют. Тест повторяют на 5 других таблетках.

Растворение. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ одним из способов, описанных в ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Если в фармакопейной статье или нормативной документации предусмотрено определение растворения, испытание на распадаемость таблеток не является обязательным.

Для таблеток пролонгированного действия проводят испытание, подтверждающее замедленное высвобождение действующего вещества.

Для кишечнорастворимых таблеток, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Дисперсность. Испытание проводят для диспергируемых таблеток. Две таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл воды, и перемешивают до полного диспергирования. Должна образоваться однородная суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Раздел вводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, стабильность препарата и т.д. Испытание обязательно для таблеток, полученных способом лиофилизации. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» или ОФС «Определение

ВОДЫ».

Остаточные органические растворители. При использовании в технологическом процессе производства таблеток органических растворителей должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители». Норму содержания органического растворителя приводят в мкг/таблетку, исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы препарата.

Определение вспомогательных веществ (талька, аэросила, кальция, магния стеарата и др.), содержание которых нормируется в фармакопейных статьях или нормативной документации, проводят по следующей методике.

Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 10 %, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Однородность дозирования. Таблетки должны выдерживать требования ОФС «Однородность дозирования», если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Количественное определение. Для анализа берут навеску растертых таблеток (не менее 20 шт.). Если измельчение таблетки может повлечь за собой разложение действующего вещества или затруднено получение однород-

но измельченного порошка, проводят испытание на целой таблетке или таблетках. В этом случае рекомендуется использовать не менее 10 таблеток.

За результат количественного определения может быть принято среднее значение, полученное в испытании на однородность дозирования.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы».

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». На упаковке растворимых, шипучих и диспергируемых таблеток должна быть предупредительная надпись о необходимости предварительного растворения таблеток перед применением.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°C, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.