

Для в'язких рідких лікарських засобів для орального застосування додатково контролюють густину і в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для орального застосування у вигляді суспензій додатково контролюють стійкість суспензії.

■

Кількісне визначення. Вміст визначуваних речовин звичайно зазначають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл або в одиниці дозованого лікарського засобу.

ТАБЛЕТКИ

Compressi

Вимоги даної статті не обов'язкові для таблетованих лікарських засобів, призначених до застосування не оральним, а іншим способом. Вимоги до таких лікарських засобів можуть бути наведеними в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби для ректального застосування», «Лікарські засоби для вагінального застосування» і «Оромукозні лікарські засоби». Вимоги даної статті не поширюються на льодяники, оральні ■ пасти та жувальні гумки. Вимоги даної статті не поширюються на таблетки для ветеринарного застосування, якщо немає інших зазначень.

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки — тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму часток ▼ або іншої підходящої технологією, як екструзія, формування та ліофільне висушування (ліофілізація) ▲. Таблетки призначені для орального застосування. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільнюється.

Частки складаються з однієї або більше діючих і таких допоміжних речовин, які розводять, зв'язують, розпушують, ковзають, змащують; речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми у травному тракті, барвників, дозволених до медичного застосування, і ароматизаторів або без допоміжних речовин.

Таблетки звичайно являють собою цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути скошені. На поверхні таблеток можуть бути нанесені штрихи, риси для поділу, написи та інші позначення. Таблетки можуть бути вкритими оболонкою.

Контейнери для таблеток мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) та «Контейнери» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Таблетки для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки «шипучі»;
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- таблетки, дисперговані у ротовій порожнині;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки для застосування у ротовій порожнині;
- ▼оральні ліофілізати.▲

ВИРОБНИЦТВО

Таблетки звичайно одержують пресуванням певного об'єму часток або агрегатів часток, одержаних методами грануляції. При виробництві таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до роздавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*» (2.9.7) і «*Стійкість таблеток до роздавлювання*» (2.9.8). Таблетки для жування виготовляють, забезпечуючи легке руйнування при жуванні.

▼*Розділення таблеток.* Таблетки можуть мати одну або більше рисок, що дозволяють ділити таблетки на частини або для полегшення прийому лікарського засобу або відповідно з нозологічним застосування. В останньому разі розділення має бути оцінено та дозволено компетентним уповноваженим органом. Для гарантії одержання пацієнтом призначеної дози при розробці препарату слід визначити можливість нанесення риси або рисок з огляду на однорідність маси розділених частин. Кожна дозволена доза має витримувати наведене нижче випробування.

За статистично обґрунтованою схемою відбирають 30 таблеток і розділяють їх вручну по рисці. Для випробування з кожної таблетки беруть одну частину, а іншу (інші) відкидають. Зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Таблетки витримують випробування, якщо не більше однієї індивідуальної маси виходить за межі 85 - 115 % від середньої маси. Таблетки не витримують випробування, якщо більше однієї індивідуальної маси виходить за визначені межі або якщо одна індивідуальна маса виходить за межі 75-125 % від середньої маси.▲

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відпо-

відно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

ВИПРОБУВАННЯ

■ **Однорідність дозованих одиниць.** Таблетки мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

Однорідність вмісту (2.9.6). Таблетки із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від маси таблетки мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Якщо лікарський засіб містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

Таблетки, вкриті оболонкою, за винятком плівкової оболонки, мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті, незалежно від вмісту в них діючої речовини або речовин.

Однорідність маси (2.9.5). Таблетки без оболонки і, якщо немає інших зазначень в окремій статті, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин або якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Розчинення. Випробування може бути проведене для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у статті «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3).

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування на розпадання не вимагається.

Таблетки без оболонки

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки без оболонки — одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням часток, або багатошарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуванням

часток різного складу. Використовувані допоміжні речовини спеціально не призначені для вивільнення діючої речовини у шлунково-кишковому тракті.

Таблетки без оболонки відповідають загальному визначенню таблеток. На розламі при розгляданні під лупою видно ту чи іншу відносно однорідну структуру (одношарові таблетки) або пошарову структуру (багатошарові таблетки), але не ознаки оболонки.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Таблетки без оболонки мають витримувати випробування на розпадання таблеток і капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують воду Р. У кожну скляну трубку помішають диск. Прилад вмикають на 15 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання таблеток до дисків, випробування повторюють на наступних шести таблетках без дисків.

Таблетки для жування випробуванню на розпадання не підлягають.

Таблетки, вкриті оболонкою

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки, вкриті оболонкою, - таблетки, вкриті одним або кількома шарами суміші різних речовин, таких як натуральні або синтетичні смоли, камеді, желатин, неактивні і нерозчинні наповнювачі, цукри, пластифікатори, поліспирти, воски, барвники, дозволені для медичного застосування, й іноді ароматизатори та діючі речовини. Речовини, використовувані для покривання таблеток, звичайно наносять у вигляді розчинів або суспензій в умовах, що дозволяють розчиннику випаритися. Коли оболонка являє собою дуже тонке полімерне покриття, таблетки визначають як таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті оболонкою, мають гладку поверхню, яка часто забарвлена і може бути відполірованою; на розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним або кількома суцільними шарами різної структури.

ВИРОБНИЦТВО

Якщо необхідно, однорідність вмісту або однорідність маси таблеток, вкритих оболонкою, за винятком таблеток, вкритих плівковою оболонкою, може бути досягнута шляхом контролю ядер таблеток.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Таблетки, вкриті оболонкою, за винятком плівкової, мають витримувати випробування на роз-

падання таблеток і капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують *воду Р*. У кожну скляну трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо не розпалася хоча б одна з шести таблеток, випробування повторюють на наступних шести таблетках, замінивши *воду Р* у посудині на 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. ■

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають витримувати випробування на розпадання в умовах, прийнятих для таблеток без оболонки, при цьому прилад вмикають на 30 хв, якщо інше не зазначено в окремій статті.

Якщо таблетки, вкриті оболонкою, або таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не витримали випробування внаслідок прилипання таблеток до дисків, випробування повторюють на наступних шести таблетках без дисків.

■

Таблетки для жування, вкриті оболонкою, випробування на розпадання не підлягають.

Таблетки «шипучі»

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки «шипучі» — таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Ці таблетки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Одну таблетку поміщають у склянку, яка містить 200 мл *води Р* при температурі від 15 °С до 25 °С; виділяються численні бульбашки газу. Таблетка вважається такою, що розпалася, якщо після припинення виділення газу навколо таблетки або її фрагментів вона або розчинилася, або диспергувалася у воді без агломератів часток. Повторюють процедуру на п'яти інших таблетках.

Випробування вважають витриманим, якщо кожна з шести таблеток розпалася вищезазначеним способом протягом 5 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Таблетки розчинні

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки розчинні — таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Ці таблетки пе-

ред застосуванням розчиняють у воді. В одержаному розчині допускається легка опалесценція через допоміжні речовини, використані при виготовленні таблеток.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Таблетки розчинні мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище *воду Р* з температурою від 15 °С до 25 °С.

Таблетки дисперговані

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки дисперговані — таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Таблетки дисперговані мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище *воду Р* з температурою від 15 °С до 25 °С.

Ступінь диспергування. Дві таблетки поміщають у колбу, яка містить 100 мл *води Р*, і перемішують до повного диспергування. Має утворитися однорідна суспензія, яка проходить крізь сито з номінальним розміром отворів 710 мкм.

Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, - таблетки без оболонки, які поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтання.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1).

Таблетки з модифікованим вивільненням

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки з модифікованим вивільненням — таблетки, вкриті оболонкою, або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення діючої речовини або речовин.

До таблеток з модифікованим вивільненням належать таблетки із пролонгованим, відстроченим та пульсуючим вивільненням.

ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

Таблетки кишково-розчинні

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки кишково-розчинні — таблетки з відстроченим вивільненням, що мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку. Такі таблетки виготовляють, покриваючи ядра таблеток оболонкою, стійкою до шлункового соку (таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою), або виготовляють із гранул або часток з нанесеною на них раніше оболонкою, стійкою до шлункового соку.

Таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою, зараховують до групи таблеток, вкритих оболонкою.

ВИРОБНИЦТВО

Для таблеток, приготованих з гранул або часток, заздалегідь вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять випробування, яке підтверджує необхідне вивільнення діючої речовини або речовин.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Для таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять випробування на розпадання (2.9.1) з такими змінами. Як рідке середовище використовують 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Прилад вмикають на 2 год, якщо немає інших зазначень в окремій статті, без дисків і досліджують стан таблеток. Час стійкості таблеток у кислому середовищі може бути різним і залежить від складу випробовуваних таблеток. Звичайно він становить від 2 до 3 год,

але, навіть якщо наведені інші зазначення в окремій статті, час стійкості в кислому середовищі має бути не меншим 1 год. Жодна з таблеток не має виявляти ознак розпадання (не враховуючи фрагментів покриття) і мати тріщин, крізь які можливий вихід вмісту. Кислоту замінюють фосфатним буферним розчином pH 6.8 Р і в кожную скляну трубку вносять диск. Прилад вмикають на 60 хв і досліджують стан таблеток. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, випробування повторюють на шести наступних таблетках без дисків.

Розчинення. Для таблеток, приготованих із гранул або часток заздалегідь вкритих кишково-розчинною оболонкою проводять випробування, яке підтверджує необхідне вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, зазначених у статті «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3).

Таблетки для застосування у ротовій порожнині

ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки для застосування у ротовій порожнині — звичайно таблетки без оболонки. Склад забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота.

Таблетки для застосування у ротовій порожнині мають відповідати вимогам статті «Оромукозні лікарські засоби».

Оральні ліофілізати

ВИЗНАЧЕННЯ

Оральні ліофілізати — тверда лікарська форма, призначена або для приміщення в ротову порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням.

ВИРОБНИЦТВО

Оральні ліофілізати одержують ліофілізацією, що складається з розділення на окремі дози, заморожування і висушування звичайно водних, рідких або м'яких лікарських засобів.

ВИПРОБУВАННЯ

Розпадання. Один оральний ліофілізат поміщають у склянку, яка містить 200 мл води Р при температурі від 15 °С до 25 °С. Оральний ліофілізат має розпадатися

протягом 3 хв. Повторюють процедуру для п'яти інших оральних ліофілізатів.

Випробування вважається витриманим, якщо розпадаються всі шість оральних ліофілізатів.

Вода (2.5.12). Оральні ліофілізати мають витримувати випробування; межі вмісту води затверджує компетентний уповноважений орган.▲

N

ВИЗНАЧЕННЯ

Залежно від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх дозування і методу виготовлення таблеток застосовують такі допоміжні речовини відповідно до їхнього призначення.

Розріджувачі застосовують для забезпечення необхідної маси таблеток, якщо до її складу входить мала кількість діючої речовини або речовин. З метою покращення біодоступності важкорозчинних і гідрофобних лікарських речовин застосовують в основному водорозчинні розріджувачі. До групи розріджувачів можна зарахувати аеросил, авіцел, гліцин, лактозу, крохмаль, кальцію гідрофосфат, магнію карбонат, магнію оксид, модифіковані крохмалі, натрію гідрокарбонат, целюлозу мікрокристалічну. До складу таблеток для жування звичайно входять маніт, сорбіт, цукор.

Зв'язувальні речовини застосовують для грануляції і забезпечення необхідної міцності таблеток при пресуванні, їх додають у вигляді розчинів або у сухому вигляді. До цієї групи можна зарахувати альгінову кислоту та її натрієву сіль, бентоніти, гуміарабік, желатин, цукор, полівінілпіролідон, природні камеді, трагакант, макрогол, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, крохмальну патоку, декстрин, полівініловий спирт. При одержанні таблеток методом прямого пресування як зв'язувальне, як правило, використовують мікрокристалічну целюлозу.

Розпушувачі застосовують для забезпечення необхідного розпадання таблеток і розчинення діючої речовини. До цієї групи допоміжних речовин можна зарахувати крохмаль, хімічно модифіковані крохмаль і целюлозу, агар-агар, альгінову кислоту і натрієву сіль альгінової кислоти, аеросил, полісорбат 80, натрію лаурилсульфат, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, поперечно-зшитий полівінілпіролідон, целюлозу мікрокристалічну. У «шипучих» таблетках як розпушуючий компонент звичайно використовують газоутворювальні суміші натрію гідрокарбонату з кислотою винною або лимонною.

Ковзні й змащувальні речовини застосовують для покращення плинності і зменшення прилипання таблетованих сумішей до пресуючих поверхонь. До них можна зарахувати такі речовини: крохмаль, аеросил, тальк, масло какао, стеаринову кислоту та її кальцієву і магнієву солі. Більшість змащувальних і ковзних речовин гідрофобні. Вони уповільнюють швидкість роз-

падання таблетки і розчинення діючої речовини, тому не рекомендується перевищувати вміст полісорбату 80, кислоти стеаринової, кальцію або магнію стеарату більше 1 %, тальку — 3 %, аеросилу — 10 % від маси таблетки.

Макрогол і натрію лаурилсульфат використовують як водорозчинні ковзні речовини.

Барвники і коригенти смаку використовують для надання таблеткам необхідного кольору і смаку.

Речовини, використовувані для нанесення оболонки, поділяються на декілька груп залежно від методу покриття.

При нанесенні цукрової оболонки використовують гуміарабік, желатин, магнію карбонат, крохмаль, олії рослинні, масло какао, метилцелюлозу, борошно пшеничне, кальцію стеарат, тальк, натрію альгінат, кальцію карбонат, магнію оксид, патоку, титану діоксид та ін.

При нанесенні плівкової оболонки звичайно застосовують водорозчинні речовини або дисперговані у воді речовини, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, сополімери метакрилової кислоти та її ефірів, макрогол, полівінілпіролідон. У деяких випадках використовують неводні розчинники.

При нанесенні оболонки пресуванням застосовують глюкозу, мікрокристалічну целюлозу та інші допоміжні речовини.

ВИПРОБУВАННЯ

Таблетки звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання, розчинення, тальк і аеросил, втрата в масі при висушуванні або вода, супровідні домішки, залишкові кількості органічних розчинників (при їх використанні в технології), мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Середня маса таблетки. Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної у розділі «Склад», не має перевищувати ($\pm 5\%$), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено у статті «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.5).

Тальк, аеросил. Визначення проводять відповідно до методики, описаної у Додатку 1. Вміст тальку і аеросилу не має перевищувати вимог, зазначених в окремій статті.

■

Кількісне визначення. Для кількісного визначення беруть наважку порошку розтертих таблеток (не менше 20 штук).

Для таблеток, вкритих оболонкою, допускається проводити випробування з певної кількості таблеток, зазначеної в окремій статті (звичайно не менше п'яти).

Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) на одну таблетку, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Вміст діючої речовини в таблетці. Відхилення у вмісті діючих речовин мають становити при дозуванні менше 1 мг ($\pm 15\%$), від 1 мг до 10 мг ($\pm 10\%$), від 10 мг до 100 мг ($\pm 7.5\%$) і більше 100 мг ($\pm 5\%$) від вмісту, зазначеного у розділі «Склад», якщо немає інших зазначень в окремій статті.

ДОДАТОК 1

ВИЗНАЧЕННЯ ТАЛЬКУ

Близько 1.000 г порошку розтертих таблеток розчиняють у 200 мл теплої води Р. Одержану рідину фільтрують крізь беззолний фільтр і посудину ретельно обполіскують водою Р. Залишок на фільтрі декілька разів промивають теплою водою Р порціями по 10 мл до відсутності видимого залишку після випарювання краплі промивної води на годинниковому склі. Фільтр із залишком висушують, спалюють, прожарюють і зважують з точністю до 0.0001 г.

Якщо таблетки містять неспалимі або нерозчинні в теплій воді Р речовини, наважку таблеток після спалювання і прожарювання обробляють при нагріванні 30 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р. Одержаний розчин фільтрують і залишок на фільтрі промивають гарячою водою Р до відсутності в промивній воді реакції на хлориди. Фільтр із залишком висушують, спалюють, прожарюють і зважують з точністю до 0.0001 г.

Визначення аеросилу проводять за цією самою методикою.

ТАМПОНИ МЕДИЧНІ

Tamponae medicatae

До тампонів медичних можуть бути поставлені додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби для ректального застосування», «Лікарські засоби для вагінального застосування» і «Назальні лікарські засоби».

ВИЗНАЧЕННЯ

Тампони медичні — тверді однодозові лікарські засоби, призначені для введення в порожнини тіла на обмежений проміжок часу. Вони складаються із підходящих матеріалів, таких як целюлоза, колаген або силікон із імпрегнованою діючою речовиною або речовинами.

ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації тампонів мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають кількість діючої речовини або речовин в тампоні.