**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблетки**  |  | **ОФС.1.4.1.0015** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0015.15** |

|  |
| --- |
|  |

Таблетки – твёрдая дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования порошков или гранул или другим подходящим способом, содержащая одно или несколько действующих веществ, с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Классификационное деление таблеток на группы, как правило, определяют: способ получения, способ/путь введения и применения, тип высвобождения действующего вещества (веществ), признак готовности к применению, технологические признаки.

По технологическим признакам различают таблетки без оболочки и таблетки, покрытые оболочкой.

Для таблеток без оболочки, предназначенных для приёма внутрь, используют термин «таблетки».

*Таблетки без оболочки (таблетки)* – однослойные таблетки, полученные однократным прессованием частиц, или многослойные таблетки, состоящие из концентрических или параллельных слоёв, полученные последовательным прессованием частиц различного состава, с использованием вспомогательных веществ, специально не предназначенных для высвобождения действующего вещества (веществ) в желудочно-кишечном тракте.

*Таблетки, покрытые оболочкой* – таблетки для приёма внутрь, покрытые одним или несколькими слоями, состоящими из смеси различных вспомогательных веществ и в ряде случаев действующих веществ.

*Таблетки, покрытые плёночной оболочкой* – таблетки для приёма внутрь, покрытые оболочкой, представляющей собой очень тонкое полимерное покрытие, как правило, не превышающее 5-10 % от массы таблетки.

По типу (скорость, характер, время, место) высвобождения различают таблетки с обычным (стандартным/немедленным) и модифицированным (нестандартным) высвобождением.

*Таблетки с обычным высвобождением* – таблетки, с высвобождением действующего вещества (веществ), которое не было преднамеренно модифицировано с помощью специального состава и (или) специальной технологии производства.

*Таблетки с модифицированным высвобождением* – таблетки для приёма внутрь, полученные по специальной технологии, или в состав оболочки и (или) содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества для изменения скорости, и (или) времени, и (или) места высвобождения действующего вещества (веществ).

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

*Таблетки кишечнорастворимые* – таблетки для приёма внутрь, с отсроченным высвобождением, покрытые специальной оболочкой, или содержащие специальные, или полученные с использованием специальной технологии, которые обеспечивают устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение действующего вещества (веществ) в кишечном соке. В случае если таблетки покрыты оболочкой, используют термин «таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой». В случае если таблетки покрыты плёночной оболочкой, используют термин «таблетки кишечнорастворимые, покрытые плёночной оболочкой».

*Таблетки с пролонгированным высвобождением* – таблетки для приёма внутрь, покрытые специальной оболочкой, или содержащие специальные вспомогательные вещества, или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующего вещества (веществ). В случае если таблетки покрыты оболочкой, используют термин «таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой». В случае если таблетки покрыты плёночной оболочкой, используют термин «таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой».

*Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением* – таблетки кишечнорастворимые, покрытые специальной оболочкой, или содержащие специальные вспомогательные вещества, или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующего вещества (веществ). В случае если таблетки покрыты оболочкой, используют термин «таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой». В случае если таблетки покрыты плёночной оболочкой, используют термин «таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой».

*Таблетки с пульсирующим (прерывистым) высвобождением* – таблетки с последовательным периодическим (прерывистым) высвобождением действующего вещества (веществ).

*Таблетки с ускоренным высвобождением* – таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества и (или) полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать увеличение скорости высвобождения действующего вещества (веществ).

В зависимости от способа/пути введения и применения различают: таблетки для применения в полости рта, таблетки вагинальные, таблетки вагинальные шипучие, таблетки внутриматочные, таблетки для имплантации, таблетки для ингаляций.

Таблетки для применения в полости рта – обычно таблетки без оболочки, полученные по специальной технологии с целью высвобождения действующего вещества (веществ) в полости рта и обеспечения местного или системного действия.

К таблеткам для применения в полости рта относят: таблетки для рассасывания, жевательные, защёчные, защёчные мукоадгезивные, подъязычные, диспергируемые в полости рта, а также таблетки-лиофилизат.

*Таблетки для рассасывания* – таблетки, помещаемые в полость рта для последующего рассасывания, обычно для получения местного действия.

*Таблетки жевательные* – таблетки без оболочки, требующие разжевывания перед проглатыванием.

*Таблетки защёчные (трансбуккальные)* – таблетки, помещаемые в щёчный карман с целью получения системного действия.

*Таблетки защёчные мукоадгезивные* – таблетки, помещаемые на слизистую оболочку щёк, обычно содержащие гидрофильные полимеры, прилипающие к слизистой оболочке, с целью оказания системного действия в течение продолжительного периода времени.

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

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

*Таблетки-лиофилизат* – твёрдая лекарственная форма, получаемая путем лиофилизации в виде пористой массы, имеющей форму таблетки и предназначенная для помещения в полость рта, где происходит быстрое высвобождение действующего вещества (веществ) при контакте со слюной перед проглатыванием.

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

*Таблетки вагинальные шипучие* – таблетки, предназначенные для введения во влагалище, в состав которых введены органические кислоты и гидрокарбонаты, реагирующие в его среде с выделением углерода диоксида.

*Таблетки внутриматочные* – таблетки, предназначенные для введения в полость матки, высвобождающие действующее вещество (вещества) в течение длительного периода времени.

*Таблетки для имплантации* – стерильные таблетки, получаемые путём прессования, предназначенные для имплантации обычно подкожной, с целью оказания местного или системного действия в течение продолжительного периода времени.

*Таблетки для ингаляций* – таблетки, образующие пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора и др.), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного действия.

По признаку готовности к применению различают таблетки, которые применяют в том виде, в котором они выпущены, и таблетки, которые требуют выполнения дополнительных действий перед их применением (растворимые, диспергируемые, шипучие).

*Таблетки растворимые* – таблетки без оболочки или покрытые плёночной оболочкой, которые растворяют в подходящем растворителе (преимущественно в воде) перед применением; полученный раствор может быть слабо опалесцирующим.

*Таблетки диспергируемые* – таблетки без оболочки или покрытые плёночной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе (преимущественно в воде) перед применением с образованием суспензии.

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

Кроме того, таблетки могут быть использованы для приготовления восстановленных лекарственных форм (капель, растворов, суспензий, паст) путём растворения или диспергирования их в соответствующем растворителе. По способу/пути введения или применения лекарственные формы, полученные из таблеток, предназначенных для их приготовления, могут быть использованы для парентерального применения, для приёма внутрь, для наружного применения, для местного применения. Для обозначения таких таблеток используют термин *«Таблетки для приготовления…»* с указанием наименования получаемой лекарственной формы и способа/пути её введения или применения. Для таблеток, предназначенных для приготовления раствора для приёма внутрь, используется термин «*Таблетки растворимые*». Для таблеток, предназначенных для приготовления суспензии для приёма внутрь, используется термин «*Таблетки диспергируемые*».

**Особенности технологии**

Наиболее распространённым 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 увлажнённой порошковой массы путем её втирания в специальные формы или формовки расплавленной массы.

Таблетки-лиофилизат производят путем лиофилизации жидкостей или гелей, содержащих действующее вещество (вещества).

В зависимости от технологии производства, способа/пути введения и применения таблеток, физико-химических свойств фармацевтической субстанции (субстанций), дозировки, типа высвобождения действующего вещества (веществ) таблеток, применяют вспомогательные вещества различных функциональных классов (ОФС «Вспомогательные вещества»).

Разбавители (наполнители) используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количество фармацевтической субстанции (субстанций). К этому классу вспомогательных веществ относятся: декстроза, лактоза моногидрат, сахароза, крахмал, производные целлюлозы, маннитол, сорбитол, кальция карбонат, магния карбонат, кальция глицерофосфат и др.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости. К ним относят набухающие разрыхлители: крахмал (в том числе химически модифицированный), производные целлюлозы, кросповидон, мальтоза, алгиновая кислота и её натриевая и калиевая соли, газообразующие разрыхлители: твёрдые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и разрыхлители, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость – поверхностно активные вещества (эмульгатор полисорбат-80, кремния диоксид коллоидный и др.).

Связующие (связывающие) вещества вводят для обеспечения прочности гранул и таблеток. С этой целью используют растворы крахмала, желатина, сахарозы, алгиновой кислоты и её натриевой соли; природные камеди, производные целлюлозы,макрогол, повидон и др.

Вспомогательные вещества, способствующие скольжению (антифрикционные вещества)препятствуют прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетируемых смесей. Скользящие вещества: крахмал, тальк, каолин, обезжиренный молочный порошок, кремния диоксид коллоидный, макрогол, полисорбат-80. Смазывающие вещества: жирные кислоты и их соли (стеариновая кислота и её кальциевая и магниевая соли), углеводороды (вазелиновое масло), полисорбат-80, натрия лаурилсульфат. Такие вещества замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества (веществ), поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1 %, талька – на 3 % , кремния диоксид коллоидного – на 10 % от массы таблетки.

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

В состав шипучихтаблеток входят органические кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты.

В зависимости от состава и способа нанесения оболочки таблеток различают дражированное, плёночное и прессованное покрытие.

Оболочка может быть защитной или обеспечивать разрушение таблетки в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, или регулировать время высвобождения действующего вещества (веществ).

Таблетки кишечнорастворимые получают путем покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой или прессованием гранул или частиц, предварительно покрытых устойчивой к желудочному соку оболочкой. 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.

Для нанесения оболочек могут быть использованы вспомогательные вещества следующих функциональных классов: адгезивные вещества, обеспечивающие прилипание материалов покрытия оболочки к ядру таблетки (сироп сахарный, магния оксид и др.); вещества, создающие каркасы (сахароза, тальк, магния карбонат, этилцеллюлоза и др.); пластификаторы, придающие покрытиям свойства пластичности (растительные масла, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полисорбат-80 и др.); вещества, придающие покрытиям свойства влагостойкости (кремния диоксид коллоидный, шеллак, полиакриловые смолы и др.); красители.

При нанесении оболочек методом наращивания используют гуммиарабик, желатин, сироп сахарный, магния карбонат, крахмал, метилцеллюлозу, пшеничную муку, кальция стеарат, кальция карбонат, натрия алгинат, тальк, магния оксид и др.

В состав плёночных оболочек входят такие вещества, как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетилфталилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, повидон, желатин и др.

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

Вещества, используемые для покрытия таблеток, обычно наносят в виде растворов или суспензий в условиях, позволяющих растворителю испариться. В качестве растворителей используют воду очищенную, этанол, ацетон, хлороформ, аммиака раствор, кислоту хлористоводородную и др.

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

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

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственных форм «Таблетки» должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, при получении стерильных таблеток, должны быть приняты меры, обеспечивающие их в стерильность. При производстве стерильных таблеток используют методы стерилизации в соответствии с ОФС «Стерилизация».

Таблетки могут быть выпущены в однодозовой и многодозовой упаковке.

***Деление таблеток.*** На таблетки может наноситься риска (риски), позволяющая делить их на части для облегчения приема лекарственного препарата или соответствия дозировке.

Для обеспечения точности получения пациентом назначенной дозы при разработке лекарственного препарата в лекарственной форме «Таблетки» должна оцениваться эффективность риски (рисок) по однородности массы разделенных частей. Каждая доза должна проверяться с использованием следующего испытания, если нет других указаний в фармакопейной статье.

Разламывают вручную 30 произвольно отобранных таблеток и далее для испытания используют только одну часть (соответствующую дозировке), полученную от каждой таблетки. Взвешивают по отдельности каждую из 30 частей и рассчитывают среднюю массу.

Таблетки выдерживают испытание, если за пределы 100±15 % от средней массы выходит не более 1 из 30 испытуемых частей таблеток.

Таблетки не выдерживают испытания, если масса более чем одной части таблеток выходит за указанные пределы или если масса одной части из 30 испытуемых частей таблеток выходит за пределы 100±25 % от средней массы.

**Испытания**

Таблетки должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Восстановленные лекарственные формы, полученные с использованием таблеток, предназначенных для их приготовления путём растворения или диспергирования, должны соответствовать требованиям ОФС, регламентирующим качество полученных лекарственных форм.

Таблетки, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

Таблетки, предназначенные для приготовления капель глазных, должны соответствовать ОФС «Лекарственные формы для офтальмологического применения».

Таблетки для ингаляций должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

Таблетки-лиофилизат должны соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты».

***Описание***. Таблетки характеризуют, отмечая внешний вид (форму, поверхность, обозначения на поверхности и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье.

Таблетки обычно представляют собой прямые круглые цилиндры с плоской или двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, цельными или скошенными краями (фаской). Таблетки могут иметь и иную форму, например, овальную, многоугольную и др.

На разломе таблеток без оболочек при рассматривании под лупой видна та или иная относительно однородная структура (однослойные таблетки) или послойная структура (многослойные таблетки), но не признаки оболочки. На разломе таблеток, покрытых оболочкой, при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним или несколькими сплошными слоями различной структур.

Оценку внешнего вида таблеток осуществляют при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, если нет других указаний в фармакопейной статье. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Для таблеток диаметром 9 мм и более рекомендуется наличие риски.

***Распадаемость.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твёрдых лекарственных форм». При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, в качестве жидкой среды используют воду. Если нет других указаний в фармакопейной статье, то:

- *таблетки без оболочки* должны распадаться в течение 15 мин;

- *таблетки, покрытые оболочкой,* должны распадаться в течение 60 мин;

- *таблетки, покрытые плёночной оболочкой*, должны распадаться в течение 30 мин.

*Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.* Если нет других указаний в фармакопейной статье, испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твердых лекарственных форм», со следующими изменениями методики. 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, то в буферном растворе таблетки должны распадаться в течение 1 ч. Может быть использован буферный раствор с рН 6,8 с добавлением порошка панкреатина (например, 0,35 г порошка панкреатина на 100 мл буферного раствора). Использование дисков, если применимо, указывают в фармакопейной статье.

*Таблетки диспергируемые* и *таблетки растворимые*. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твёрдых лекарственных форм». В качестве жидкой среды используют воду с температурой 20 ± 5 °C. Таблетки должны распадаться в течение 3 мин.

*Таблетки, диспергируемые в полости рта.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твёрдых лекарственных форм», В качестве жидкой среды используют воду». Таблетки должны распадаться в течение 3 мин.

Таблетки для применения в полости рта *(таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания).* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твёрдых лекарственных форм» и нормативными требованиями (время распадаемости), указанными в фармакопейной статье. В ряде случаев дополнительно нормируют время, в течение которого таблетка не должна распадаться. При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, в качестве жидкой среды используют воду.

*Таблетки-лиофилизат.* Испытание проводят по следующей методике, если нет других указаний в фармакопейной статье. В стакан, содержащий 200 мл воды при температуре 20±5 °С, помещают одну таблетку. Испытание повторяют на 5 других таблетках. Таблетки выдерживают испытание, если каждая из 6 таблеток распалась или растворилась в течение не более 3 мин.

*Таблетки шипучие.* Испытание проводят по следующей методике. В стакан, содержащий 200 мл воды при температуре 20±5 °С, помещают одну таблетку – наблюдается интенсивное выделение пузырьков газа. Таблетка считается распавшейся или растворившейся, если после прекращения выделения пузырьков газа вокруг нее или её фрагментов, отсутствуют агломераты частиц. Испытание повторяют на 5 других таблетках. Таблетки выдерживают испытание, если каждая из 6 таблеток распалась или растворилась в течение не более 5 мин

*Таблетки вагинальные.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость суппозиториев, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул», за исключением таблеток пролонгированного действия. При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, время распадаемости таблеток не должно превышать 30 мин.

***Растворение***. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

Если нет других указаний в фармакопейной статье, то:

- для таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, (1 группа) проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества (веществ);

- для таблеток кишечнорастворимых, таблеток кишечнорастворимых, покрытых оболочкой, (2 группа) проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества (веществ);

- для таблеток с пролонгированным высвобождением, таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой, (3 группа) проводят испытание, подтверждающее замедленное высвобождение действующего вещества (веществ).

Если в фармакопейной статье предусмотрено испытание по показателю «Растворение», то допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость.

***Дисперсность.*** Испытание проводят для таблеток диспергируемых по следующей методике.В колбу, содержащую 100 мл воды, помещают 2 таблетки, перемешивают до полного диспергирования. Должна образоваться однородная суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм (ОФС «Ситовой анализ»).

***Потеря в массе при высушивании*** или ***Вода.*** Испытание проводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества (веществ), стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме «Таблетки» 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» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Однородность массы.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю «Однородность дозирования» для всех действующих веществ.

***Однородность дозирования.*** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования», если нет других указаний в фармакопейной статье.

***Прочность на раздавливание.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Прочность таблеток на раздавливание» на стадии технологического процесса производства таблеток.

***Истираемость.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Истираемость таблеток» на стадии технологического процесса производства таблеток.

***Микробиологическая чистота***. Испытание проводят для всех таблеток за исключением стерильных, в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Стерильность.*** Испытание проводят для таблеток, к которым предъявляется требование стерильности, в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Маркировка**

В соответствии с ОФС «Маркировка лекарственных средств».

На упаковке растворимых, шипучих и диспергируемых таблеток должна быть предупредительная надпись о необходимости предварительного растворения/диспергирования таблеток перед применением.