

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мази

Капсулы

Суппозитории

Пластыри

Капсулы. Характеристика

- 1) специальные вместилища из желатиновой массы для помещения в них разных доз лекарственных веществ;
- 2) готовые дозированные ЛФ – желатиновые капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными и жидкими лекарственными веществами.

Капсулы - дозированная лекарственная форма, представляющая собой лекарственный препарат, заключенный в оболочку, основным компонентом которой является, как правило, желатин.

Биофармацевтическая характеристика

+

- ✓Высокая точность дозирования ЛВ
- ✓Высокая биодоступность (по сравнению с таблетками действие через 5-10 минут);
- ✓Возможность подачи ЛВ в различном агрегатном состоянии
- ✓Высокая производительность
- ✓Высокая стабильность. ЛВ защищены от внешних факторов
- ✓Возможность корректирования органолептических свойств
- ✓Эстетичный внешний вид, удобство проглатывания

-

- чувствительны к влаге. (особые условия хранения)
- подвержены микробной контаминации (введение консервантов)

История появления желатиновых капсул

1833 г. - Франсуа Моте (студент-фармацевт) первый патент «**Изготовление желатиновых капсул для фармацевтических целей**»

в расплав желатина погружали кожаный мешочек, наполненный ртутью, после высыхания и затвердевания желатиновой пленки, ртуть удаляли, а полученную капсулу снимали, заполняли маслом или масляным раствором с помощью пипетки, отверстие герметично закрывали каплей желатина. Затем мешочек со ртутью заменили металлическим штифтом в форме оливы.

Этот метод макания - применяется в лабораторной практике.

1846 г. Жюль Леуби - патент «**Метод изготовления лекарственных покрытий**».

Для получения двухсекционных капсул в раствор желатина опускали закрепленные на диске металлические штифты, обе части подгонялись друг к другу и образовывали «цилиндрическую коробочку в форме кокона шелковичного червя». Капсулы можно заполнять сыпучими материалами.

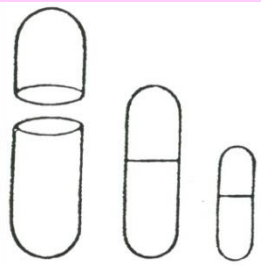
Метод применяется в производстве твердых двустворчатых желатиновых капсул.

Классификационные подходы:

В зависимости от технологии получения

- **Твердые капсулы или двустворчатые**
- состоят из двух цилиндрических частей: корпуса с полусферическим основанием и крышечкой той же формы, но более короткой. Внутренний диаметр крышечки фактически равен внешнему диаметру корпуса. При соединении две части составляют контейнер стандартных размеров
- заполняются после прохождения всего технологического цикла формования и приобретения жесткости.

- **Мягкие капсулы или цельные**
- в зависимости от технологии получения:
 - шовные (имеющие продольный шов спайки двух равных половинок)
 - бесшовные
- наполнитель в процессе изготовления помещается в еще мягкую, эластичную оболочку, после чего капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам формования, в результате которых первоначальная эластичность оболочки частично, или и полностью, теряется.



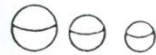
твердые капсулы



мягкие капсулы



тубатины



перлы

Консистенция зависит от соотношения трех основных компонентов: **желатина, глицерина и воды**. Глицерин может заменяться другими пластификаторами – сорбитом, сахарным сиропом.

По месту введения

- **Энтеральные**
- по месту высвобождения лекарственного средства
 - распадающиеся в желудке (гастросолюбильные) - большинство
 - кишечнорастворимые (кислоторезистентные или энтеросолюбильные).
- **Местного применения**
 - ректальные,
 - вагинальные,
 - сублингвальные,
 - Ушные
 - Глазные и пр.

По консистенции инкапсулируемой массы:

- **жидкая** (преимущественно в мягких капсулах) – масла, масляные растворы, неводные растворы и текучие суспензии);
- **твердая сыпучая** (преимущественно в твердых капсулах) – порошкообразные ЛВ, их смеси, гранулы, пеллеты, микрокапсулы);
- **пастообразная** может присутствовать и в твердых и в мягких капсулах.

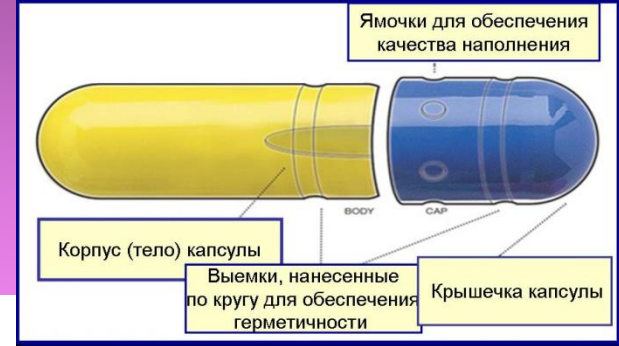
По вместимости:

для твердых Standart - 8 стандартных типоразмеров - № 5 (наименьшие) - № 000 (наибольшие) + дополнительный девятый типоразмер № 0e1 для капсул удлиненной формы
средняя вместимость их 0,13мл-1,37 мл.

для мягких - стандартизации по размеру не существует.

вместимость шовных мягких до 7,5 мл.

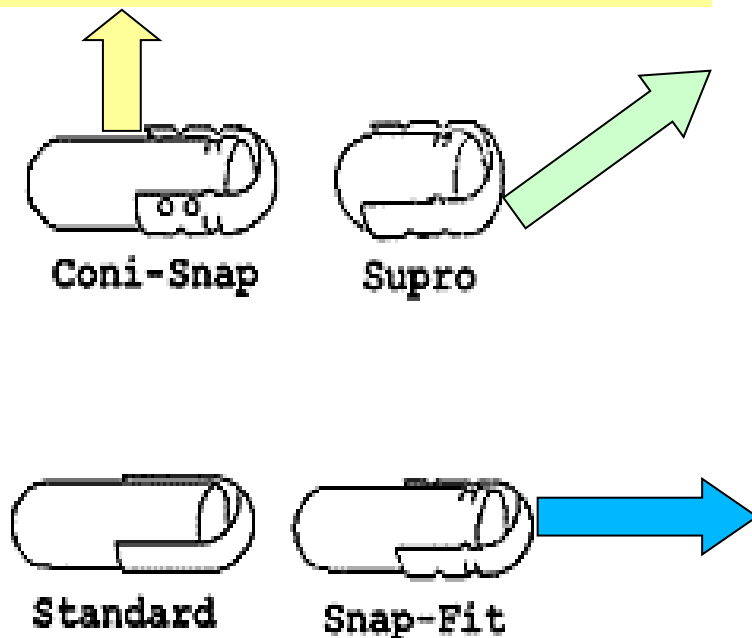
Твердые желатиновые капсулы (ТЖК)



Coni-Snap с «ямочками» - две насечки для сохранения капсулы в закрытом состоянии до наполнения, еще 4 насечки в виде ямочек круглой или овальной формы.
«+» предварительная блокировка: сокращает возможность открывания капсул, уменьшает количество отбраковываемых капсул при наполнении на автоматах.

Coni-Snap SUPRO - двухсекционная капсула, но с крышечкой, закрывающей почти весь корпус (видно только закругленный конец) - практически невозможно открыть не повредив, так как не остается места для захвата, чтобы разъединить между собой обе части.

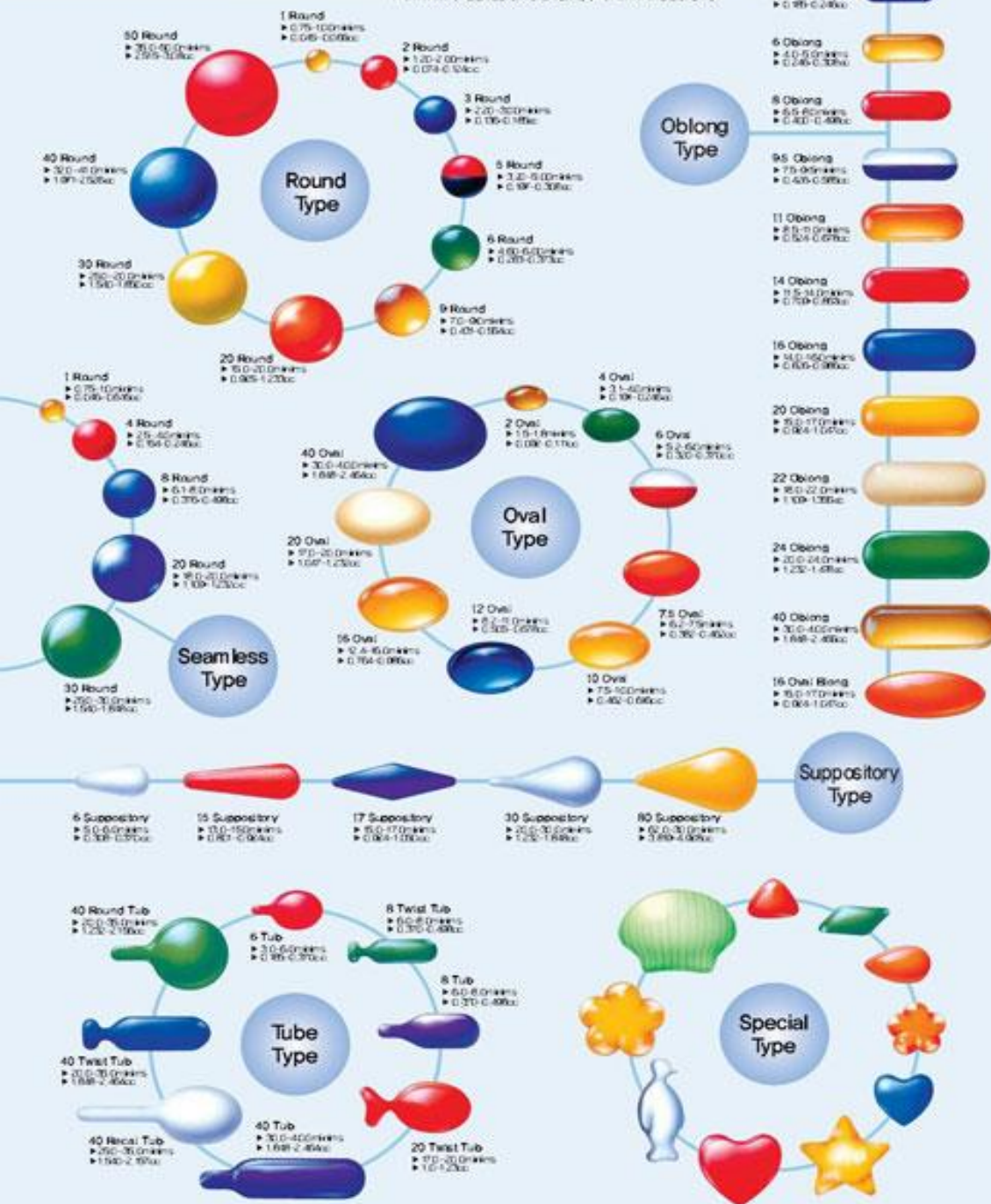
«+» предотвращения произвольного открывания капсул, простота наполнения, т.к. большой диаметр, экономия блистерного материала упаковки,



Snap-Fit - имеют «замок» - два концентрических желобка (один на корпусе, недалеко от края, и один на крышечке), - обеспечивают взаимную блокировку крышечки и корпуса при соединении и делают невозможным открытие капсул при дальнейших операциях.

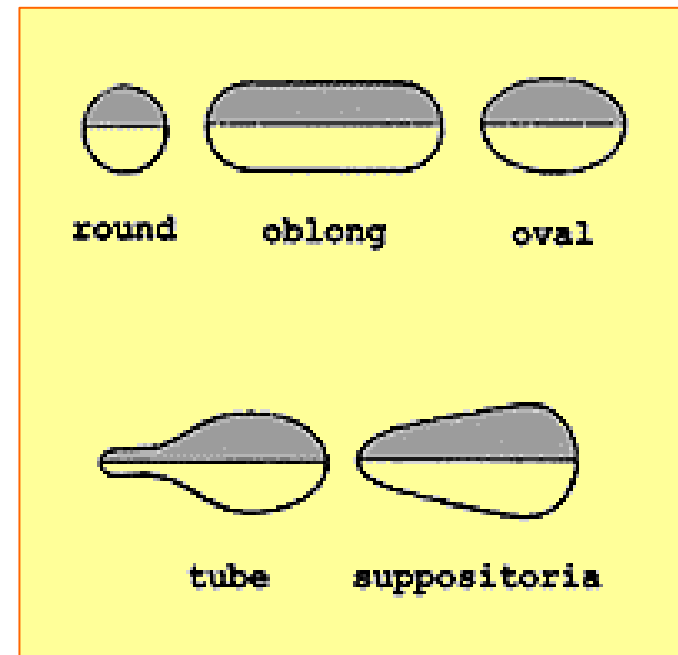
STANDARD SHAPES AND SIZES OF
SOFT ELASTIC GELATINE CAPSULES

* mm/mg / Standard volum/mg / 11 mm/mg=0.0618ml



Мягкие желатиновые капсулы (МЖК)

- бесшовные капсулы - строго сферической формы,
шовные капсулы:
- сферические (round),
 - продолговатые (oblong),
 - овальными (oval),
 - в виде ректальных суппозитория (suppositories)
 - в виде тубатин (tubes).



ВВ для получения капсул

пленкообразующие ВМС дающие эластичные пленки с определенной механической прочностью: желатин, казеин, зеин, простые и сложные эфиры целлюлозы, МЦ, ЭЦ, полиэтилен, сополимер метакриламида и метакриловой кислоты и др.

Желатин (продукт частичного гидролиза коллагена). В основе молекулы лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами: глицин (30%), аланин, пролин, гидроксипролин, глутамин. Коллаген костей и шкур подвергают мацерации и очистке кислотами или щелочами, которые расщепляют на аминокислотные цепочки различной длины, то есть желатин. Способ разложения определяет **желатин А (кислотный)** или **желатин В (щелочной)**. Эти типы отличаются между собой по некоторым физико-химическим показателям. Смесь позволяет получить оболочки капсул с наиболее оптимальными характеристиками (прочности, вязкости, рН).

пластификаторы — вещества, придающие необходимую эластичность оболочкам капсул, в основном глицерин, иногда сорбит, полиэтиленгликоли и др. вещества или их композиции. В ТЖК 0,3-1,0% пластификаторов, в МЖК — до 20-45% от общей массы капсул;

консерванты — вещества, предотвращающие возможность микробной загрязненности; нипагина (0,4%) нипазола (0,4%), сорбиновой кислоты (0,1 — 0,2%), смеси бензойной кислоты и бензоата натрия (0,05-0,1%) и др.

красители: количество в одной капсуле не превышает, как правило, 50 мкг

- природные - карминовая кислота, хлорофилл, b-каротин и др.,
- неорганические пигменты - желтая, красная и черная окись железа, двуокись титана,
- органические синтетические красители, разрешенные к медицинскому применению (эозин, эритрозин, индиго, кислотный красный 2С и др.);



белый-белый
WT/WT



желтый/белый
102/WT



желтый/желтый
102/102



желтый/желтый
1355/1355



бесцветный/бесцветный
CT/CT



красный/белый
1805/WT



красный/красный
1805/1805



оранжевый/белый
165/WT



зеленый/белый
341/WT



синий/белый
7461/WT



голубой/голубой
2915/2915



голубой/зеленый
2915/338



зеленый/бесцветный
СТ/СТ



зеленый перламутр/
зеленый перламутр
374/374



голубой перламутр/
голубой перламутр
304/304



Т-синий/Т-синий
295/295



розовый/розовый
189/189



коричневый/коричневый
4705/4705



красный/бесцветный
201/СТ



серый/серый
406/406



коричневый-белый
464/WT



красный/желтый
7420/1235



розовый/розовый
204/204

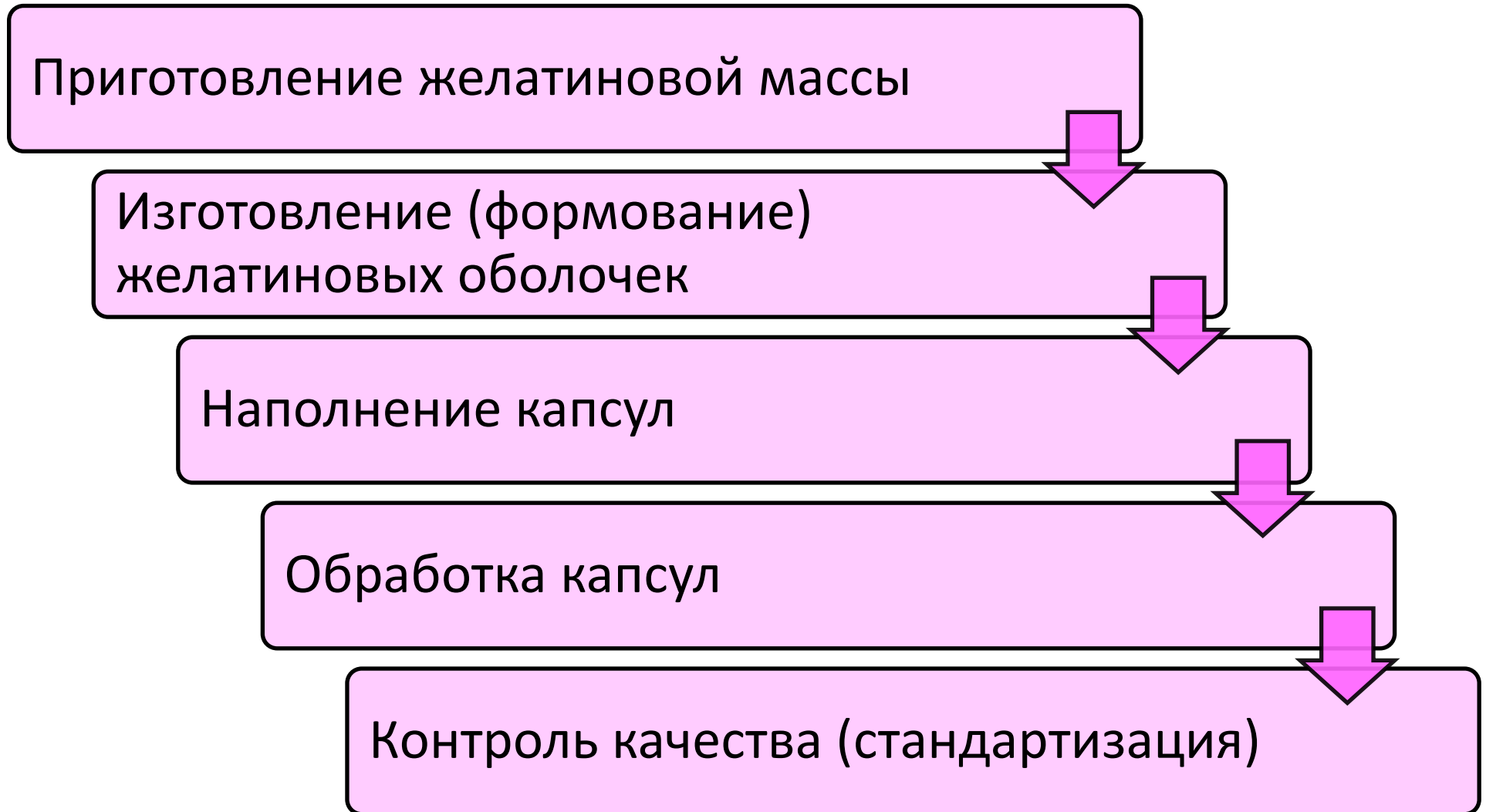


зеленый/жзеленый
349/349

ВВ для получения капсул

- **замутнители** - вещества, позволяющие получить непрозрачные капсулы, благодаря способности образовывать в желатиновой массе устойчивую мелкодисперсную суспензию; двуокись титана, реже — гидроксид алюминия, карбонат кальция;
- **водопоглощающие агенты** - вещества, позволяющие предотвратить возможность оттягивания влаги из оболочки капсулы гигроскопичными веществами, которые могут использоваться при наполнении капсул. Для этой цели рекомендуется использовать полипептиды, олигосахариды, крахмал и его производные и др.;
- **дезинтегранты** — ингредиенты, способствующие сохранению показателя распадаемости капсул при длительном хранении (желатин «стареет»), а также достижению быстрого высвобождения содержимого из лекарственной формы.
 - аминокислоты, протеины, казеин, твины, гидрокарбонат натрия;
 - диспергирование газов в желатиновой массе - кислород, азот, окись углерода, аргон и другие, также позволяет экономить материал оболочки;
 - обработка желатина янтарным ангидридом (японский способ)
- **скользящие** — агенты, предотвращающие возможное слипание капсул; Д-маннит, Д-сорбит, ксилит.

Технологические этапы производства ЖК



Получение желатиновой массы:

Оборудование: Эмалированный реактор с паровой рубашкой и якорной мешалкой (25-30 об/мин)

Компоненты	Мягкие	Полумягкие	Полутвердые
Желатин, %	41,1	43,5	47,0
Глицерин, %	30,1	24,6	17,5
Вода, %	28,8	31,9	34,9

- **а) с набуханием желатина;**

Желатин в реакторе заливают водой (температура 15 – 18 °С) на 1,5-2 часа, затем расплавляют его при $t = 45-75$ °С при перемешивании в течение 1 часа добавляют консерванты и др. вспомогательные вещества, продолжая перемешивание еще 30 мин.

Затем отключают обогрев и мешалку, оставляют массу в реакторе на 1,5-2 часа с подключением вакуума для удаления из массы пузырьков воздуха.

Приготовленную массу передают в термостат и выдерживают при $t = 60$ °С для стабилизации 2,5-3 часа. Эта технология используется для получения капсул методом прессования с высокой концентрацией желатина.

- **б) без набухания желатина.**

в воде, нагретой в реакторе до 70 -75 °С, растворяют консерванты и пластификаторы и загружают желатин при выключенной мешалке.

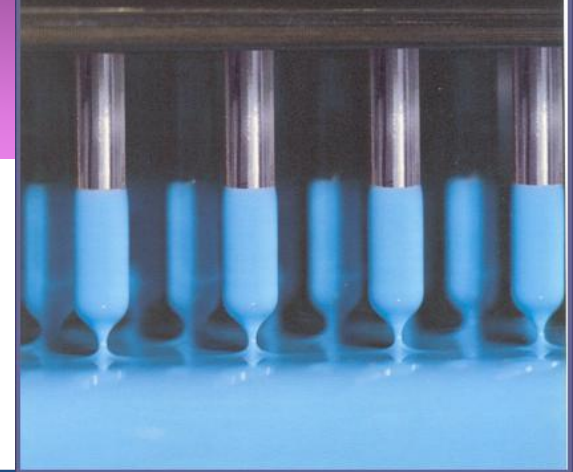
Приготовленную массу выдерживают в термостате для стабилизации 2,5-3 часа при $t = 45 - 50$ °С.

Способы получения ТЖК

Метод погружения («макания»)

Осуществляется при помощи специальных «макальных» рам со штифтами, отображающих форму капсул.

- Погружение штифтов в расплав желатиновой массы и изъятие,
- Застывание желатиновой массы и образование тонкой оболочки
- Снятие оболочки



Твердые ЛВ

- формовка (обрезка)
- Сушка при определенных режимах (закрепление формы)
- Заполнение
- Запайка или герметизация
- Контроль, стандартизация

Жидкие ЛВ

- Заполнение (шприцевой метод)
- Запайка (капельно или паяльником)
- Контроль качества запайки
- Сушка (конвективная при $t = +23+26$ С 20 часов).
- Шлифовка (промыв в органическом р-ле, сушка до влажности 8-10%)
- Контроль качества и отбраковка
- Регенерация отбракованных

Герметизация ТЖК:

1. Избежание утечки.
2. Предотвращения проникновения кислорода
3. защита торговой марки.
4. предотвращение открытия во время глотания

Методы герметизации:

Термомеханическая или ультразвуковая сварка.
Нанесение желатинового шва (бандаж из желатинсодержащих растворов)
Пленочное покрытие на всю поверхность капсулы

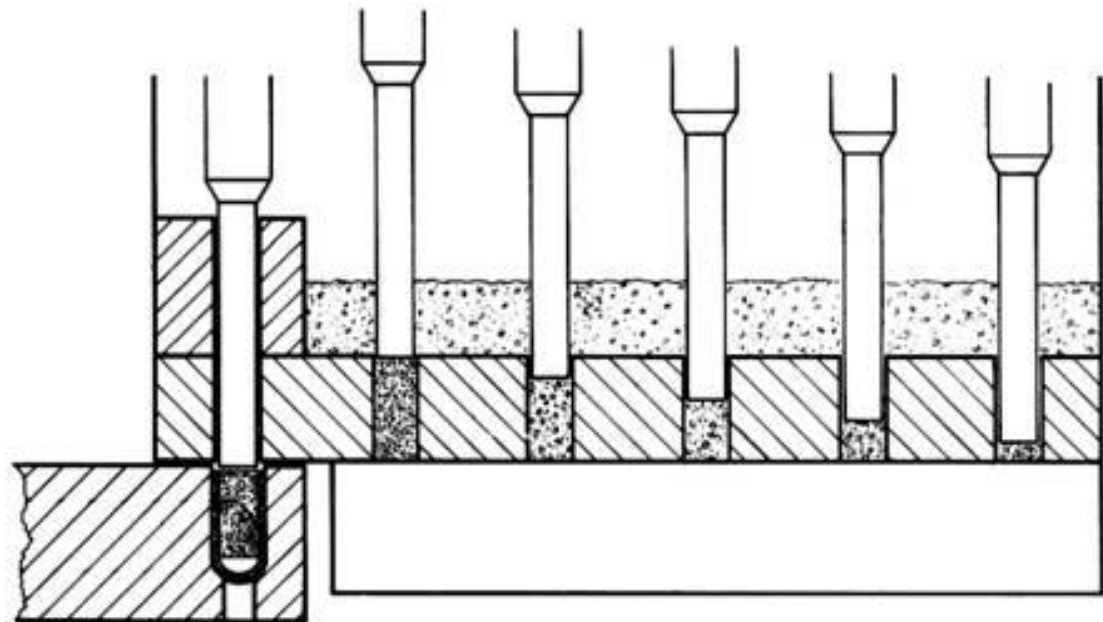
специальное устройство для наполнения ТЖК:

- ориентированная установка пустых капсул в гнезда дозаторов (крышечкой вверх);
- открывание капсул (разъединение корпуса и крышечки);
- наполнение корпуса капсул содержимым (шнековый, поршневой, вакуумный, вибрационный дозатор);
- закрывание капсул (плотное соединение корпуса и крышечки);
- выталкивание наполненных капсул в приемник.

Методы инкапсулирования

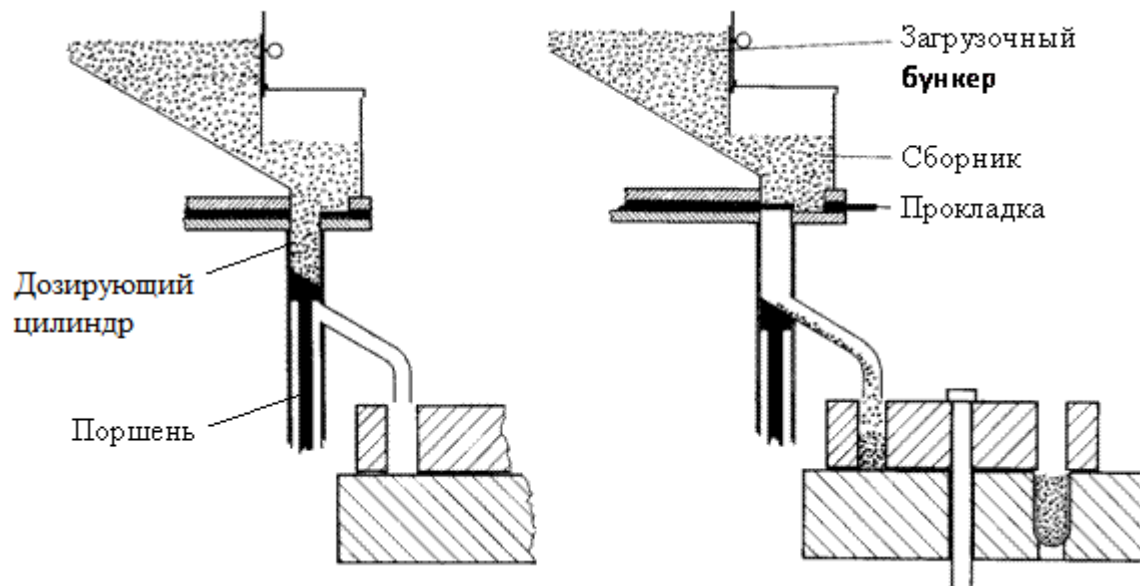
- **Дисковый метод дозирования**

- Дозировочный диск с шестью группами отверстий образует основание вместилища. Наполнитель, распределенный через эти отверстия, прессуется пятью отдельно отрегулированными уплотняющими устройствами (станциями). Шестая станция служит для перемещения утрамбованного порошка в корпус капсулы.
- Метод позволяет корректировать дозировку, если порошок имеет плохую сыпучесть и тенденцию к формированию комков.
- Масса наполнителя может регулироваться изменением давления и повышением или понижением уровня наполнителя. Это позволяет наполнять в капсулы очень малые дозы препаратов.



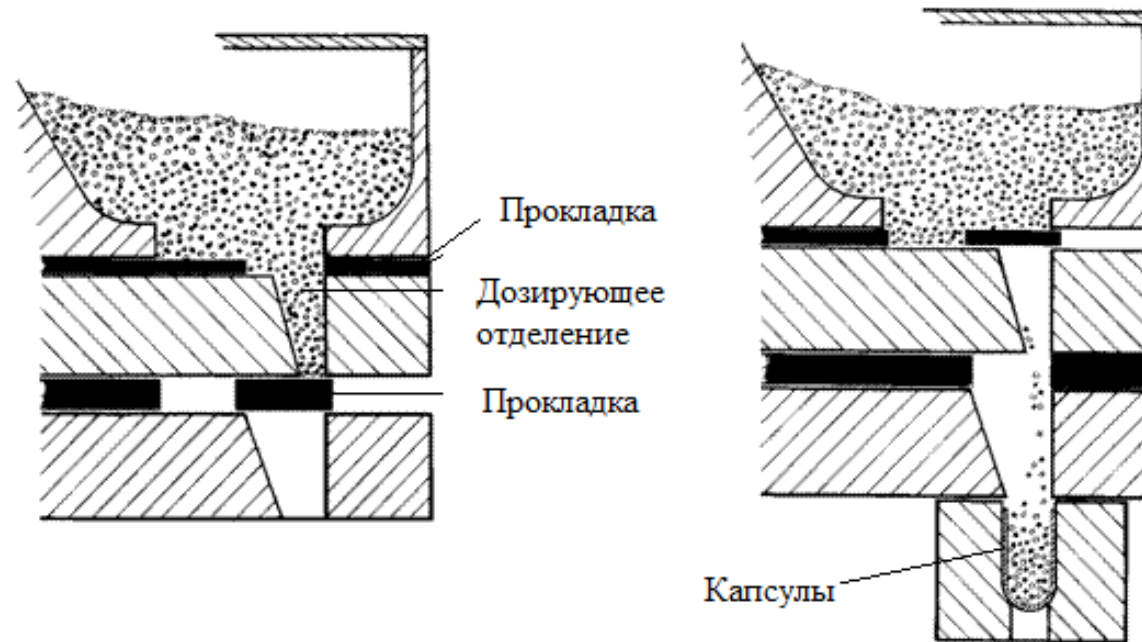
Методы инкапсулирования

- **Поршневые методы дозирования** основаны на объемном дозировании при использовании дозирующих блоков различной конструкции.
- При **поршневом скользящем методе** наполнитель передается из загрузочного бункера в дозирующий блок, состоящий из сборника и двенадцати параллельных дозирующих цилиндров, отделенных от сборника прокладкой. При движении прокладки наполнитель проходит через отверстия в ней и поступает в цилиндры, которые имеют поршни. Дальнейшее движение прокладки перекрывает подачу наполнителя из сборника, после чего поршни опускаются, открывая отверстия в цилиндрах. Через эти отверстия происходит подача наполнителя в корпус капсулы.



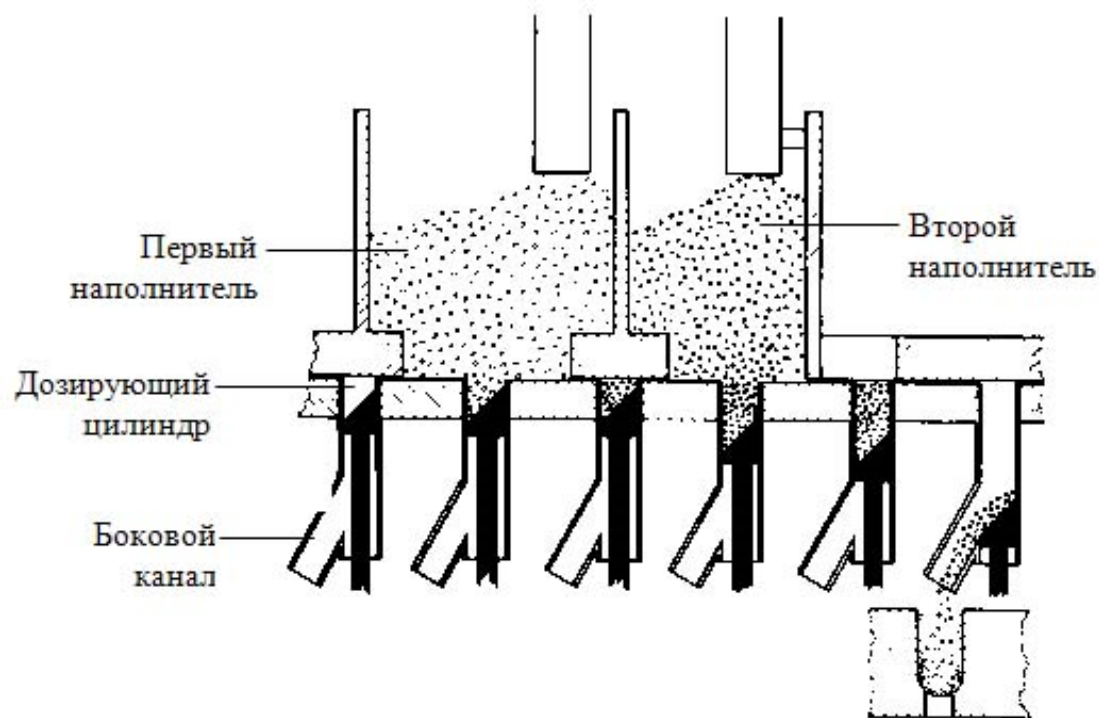
Методы инкапсулирования

- **Метод двойного скольжения** базируется на принципе объемного дозирования. Наполнитель дозируют в специальные отделения, из которых он впоследствии поступает в корпус капсулы.
- Метод позволяет частично заполнять капсулы. Это существенно, когда капсула должна быть наполнена ингредиентами нескольких типов (например, микрокапсулы).



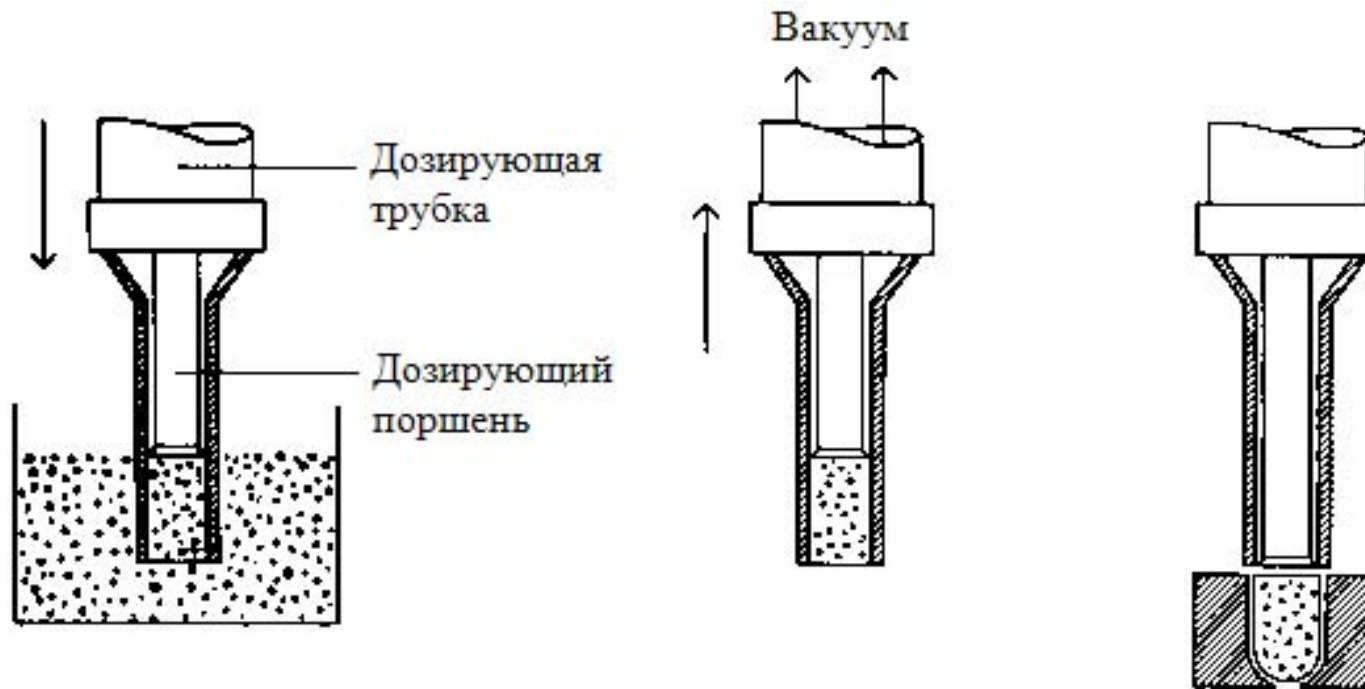
Методы инкапсулирования

- **Метод дозирочных цилиндров** предназначен для дозирования двух наполнителей в одну капсулу.
- Наполнители поступают из бункеров в дозирочные устройства, прикрепленные к плоской пластине с овальными отверстиями для дозирования наполнителей. Базовая пластина прилегает к подвижным дозирующим цилиндрам, которые имеют боковые каналы и поршни. После наполнения первым порошком цилиндр передвигается ко второму дозирующему устройству, где происходит дальнейшее заполнение цилиндра вторым наполнителем. Затем поршень скользит вниз, открывая боковой канал, через который смесь наполнителей попадает в корпус капсулы.



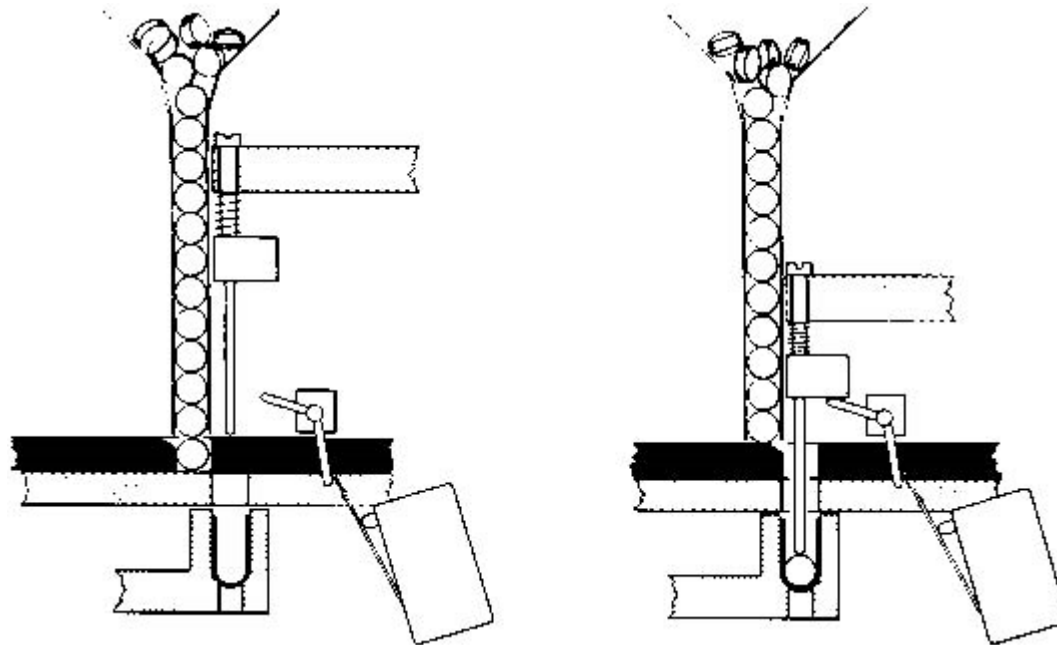
Методы инкапсулирования

- **Метод дозирочных трубок.** Еще один объемный метод, при котором наполнитель переносится в капсулу с помощью вакуума. Вакуум подведен к дозирочным трубкам, которые последовательно погружаются внутрь вращающегося дозирочного желоба. Объем дозирочной камеры внутри трубки контролируется поршнем.

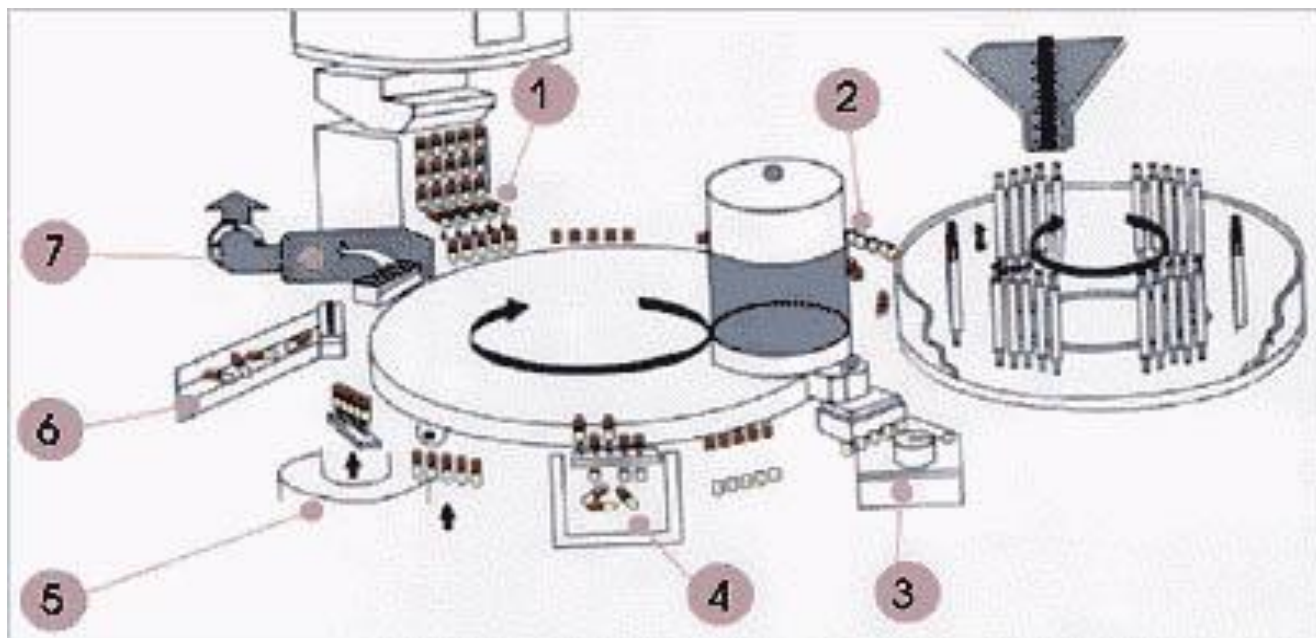


Методы инкапсулирования

- Метод наполнения капсул твердыми формами (**метод формирования катков**). Особенностью данного метода являются наполнители, которые могут быть представлены таблетками-ядрами, таблетками с оболочками, драже, капсулами строго определенных размеров.
- Наполнители сферической формы более приемлемы, благодаря своим хорошим показателям сыпучести, центровки, дозирования и выброса из дозирующих каналов.
- Оболочки мягких ЖК должны быть по возможности более твердыми и содержать меньше влаги, кроме того – прочными настолько, чтобы не разрушиться во время процесса наполнения скоростными машинами.
- Наполнители из бункера поступают в дозирующий канал, а за счет смещения специальной пластины и работы направляющего стержня попадают в корпус капсулы.



Принцип действия капсулонаполнительных машин DGM



Машина работает циклически.

1. Подача капсул и их открытие

2. и 3. заполнение капсул.

4 - отбраковка нераскрывшихся капсул,

5 - стыковка наполненных капсул,

6 - выброс готовых изделий,

7 - очистка сегментов от порошка для нового цикла.

Технические характеристики
Модель DGM-600-1200 Продукт
наполнения порошок/пеллеты
Производительность
(капсул/час) 36000 -72000

ВВ технологического назначения, входящие в состав массы для капсулирования

- **наполнители, или разбавители** - для придания оптимального объема
 - Для твердых - лактоза, МКЦ, кальция фосфат двухосновный и др. МКЦ, кроме того, позволяет замедлить процесс всасывания, что важно для пролонгирования действия препарата.
 - Для мягких - растительные масла, смеси ПЭО, силиконовые масла и сложнокомпонентные составы (глицерин, ПГ, твин-80 и другие);
- **скользящие (глиданты)** - для придания сыпучести
 - кальция или магния стеарат, стеариновая кислота, тальк - 0,5-2,0%
- **дезинтегранты** - вещества, способствующие деагрегации инкапсулированной порошковой массы. (утрамбованные порошки в капсулах распадаются в 2 раза дольше, чем свободно заполненные, но разница становится незначительной при введении дезинтегрантов)
 - Аэросил, тальк, карбонат кальция;
- **тиксотропы** – для придания текучести наполнителям:
 - Этанол - уменьшает вязкость пастообразных масс при допустимом нагревании,
 - ПЭГ, воски, соевый лецитин - увеличивают вязкость легкотекучих масс

Капсулы с заданными свойствами

кишечнорастворимые капсулы (с высвобождением ЛВ в кишечнике)

- пленочные покрытия на готовую и заполненную капсулу - шеллак, простые или сложные эфиры целлюлозы, полиметакрилаты, сополимеры стирола и малеиновой кислоты, винилацетата и капроновой кислоты, природные воски, альгинат натрия и др. – широко применяется
- придание кишечнорастворимых свойств самому наполнителю — кишечнорастворимые пленочные покрытия наносятся непосредственно на гранулы, пеллеты или микрокапсулы - широко применяется;

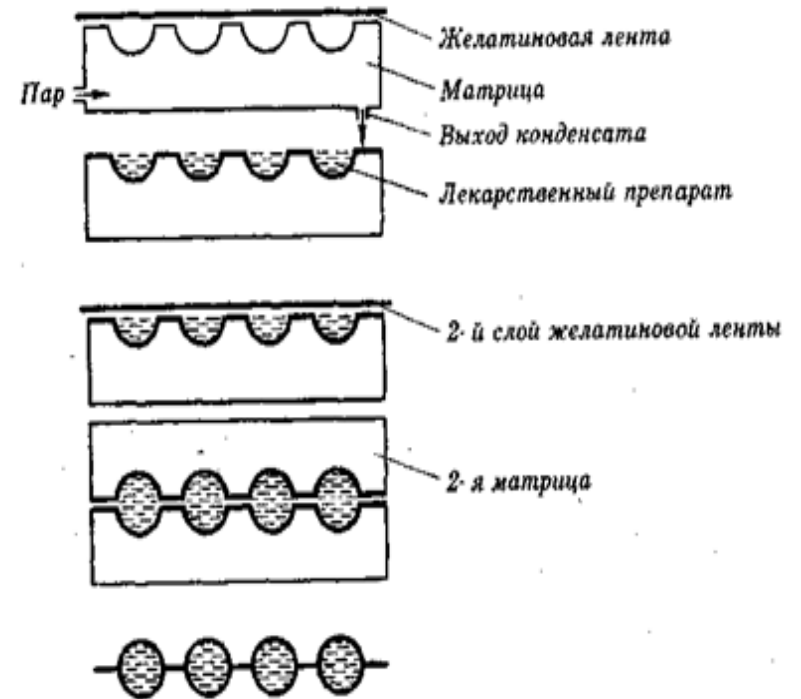
капсулы-ретард (с пролонгированным высвобождением)

- введение отвердителей в состав массы для получения оболочки капсул (альдегиды, альгинат натрия) - *Метод не получил широкого распространения;*
- обработка оболочек готовых и заполненных капсул отвердителями (формальдегид) для замедления распадаемости капсулы, и предотвращения разрушения в желудке (практически не применяется);
- введение комбинаций веществ, препятствующих быстрому высвобождению ЛВ из ЛФ, - акриловые полимеры (Eudragit нескольких марок), производные целлюлозы (микрористаллическая целлюлоза, ОПМЦ, МЦ др.).

Получение МЖК

Метод штамповки или ротационно-матричный

- Получение желатиновой ленты (матрицы слоем 0,9 мм),
- Заполнение и запайка (лента подается на два вращающихся друг на друга вала с формами. Вакуумом через специальные отверстия вытягивается желатин образуя полусферы будущей капсулы)
- Штамповка капсулы из матрицы под прессом или на валках

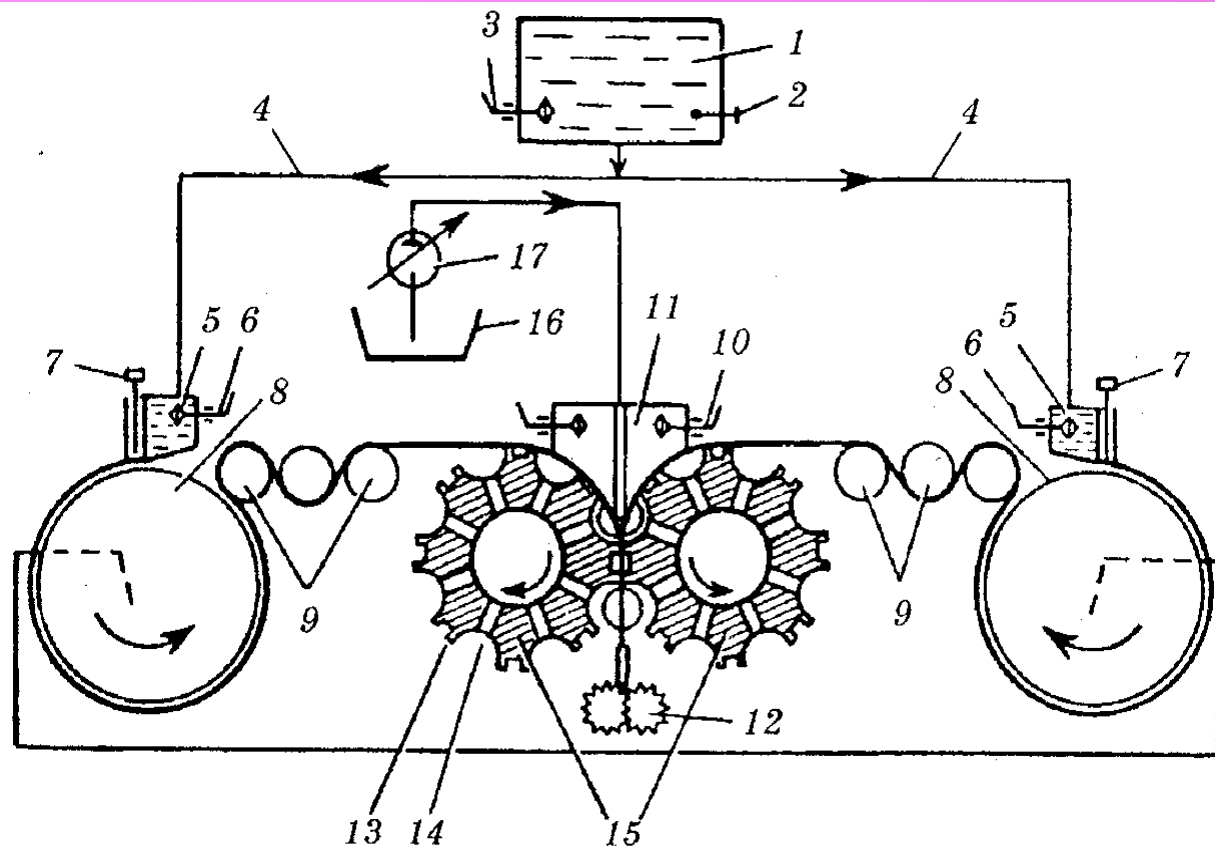


+

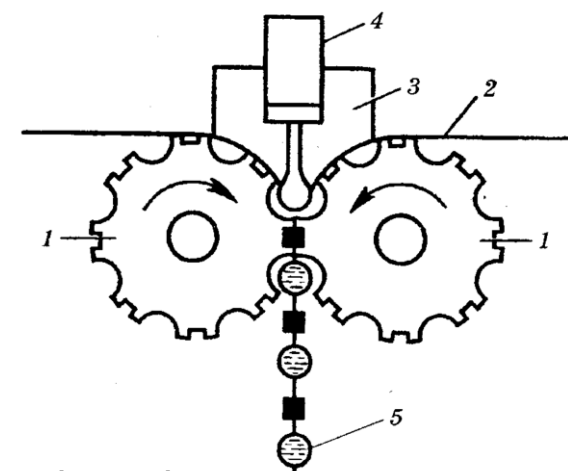
Точность дозирования ($\pm 3\%$),
Высокая производительность до 76 т.к/ч,
Вариативность формы и вместимости



Получение МЖК (аппарат Р.Шерера)



1- реактор термостат, 4- обогреваемые трубопроводы, 5- бункеры, 6- нагревательные элементы, 7-затворы (заслонки), 8,9- охлажденные ролики, 11- распределительный сегмент, 13- матрицы, 14,15- выступы матриц



1- барабаны с матрицами
2- желатиновая лента
3- клиновидное устройство
4- поршневой дозатор
5- готовая капсула

Получение МЖК (капельный способ)

для получения бесшовных МЖК строго сферической формы.

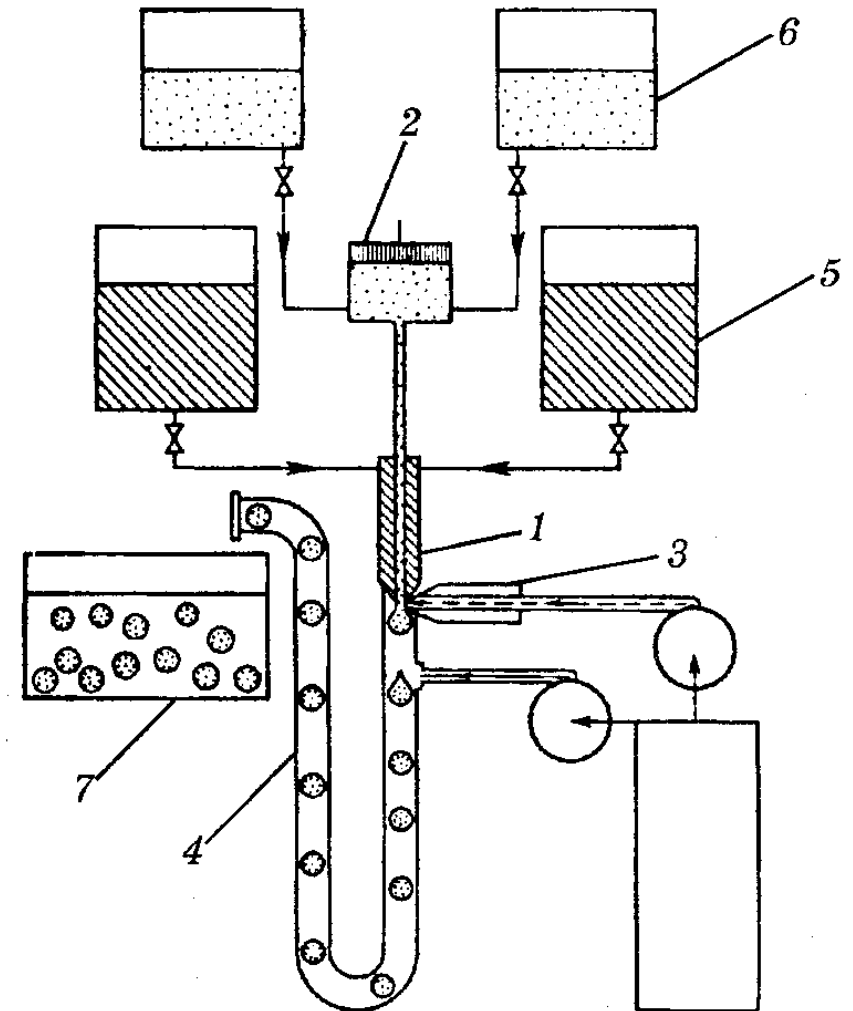
Принцип: выдавливание под давлением из концентрической трубчатой форсунки одновременно расплава оболочки и жидкого наполнителя, который заполняет капсулу в результате двухфазного концентрического потока; запечатывание происходит за счет естественного поверхностного натяжения желатина.

«+»

- высокопроизводительный (до 60 т.к/ч)
- точный ($\pm 3\%$),

«-»

можно инкапсулировать только легкотекучие жидкие неводные наполнители до 0,3 мл



- 1- жиклерный узел
- 2- дозирующее устройство
- 3- пульсатор
- 4- охладитель
- 5- расплавленная желатиновая масса
- 6- лекарственное вещество



Капсулятор для производства мягких бесшовных желатиновых капсул и искусственной красной и чёрной икры



Формирование капсул происходит на выходе из жиклёрного узла капсулятора, в который под давлением воздуха (азота) одновременно подаётся наполнитель и разогретая желатиновая масса. Наполнитель подаётся внутренней струёй, а желатиновая масса - наружной. Под воздействием пульсирующего масла в жиклёрном узле струя разделяется и за счёт сил поверхностного натяжения желатиновой массы отделившаяся часть плавно принимает шарообразную форму. Капсула застывает в охлаждённом растительном масле. Вес капсулы 0,02-0,6 грамм.

Комплексная линия производства мягких желатиновых капсул



- Машина имеет удобную операционную структуру и высокую производительность и долговечность
- Машина выполнена согласно стандарту G.M.P., чтобы гарантировать высокую производительность при соблюдении санитарной и безопасной нормы

Оценка качества ЛФ «Капсулы»

ГФ XI «Капсулы», с 143

- Определение средней массы;
- Определение однородности дозирования;
- Распадаемость;
- Растворение.