



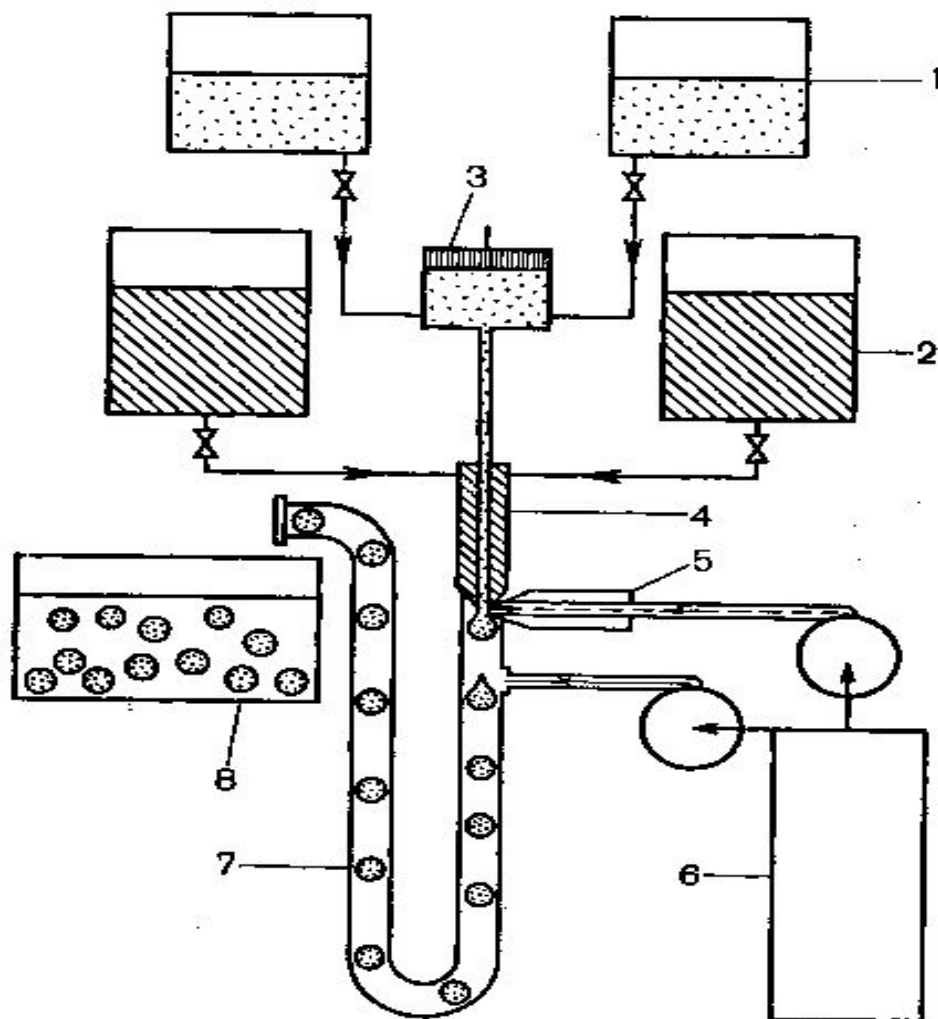
продолжение

КАПСУЛЫ ЖЕЛАТИНОВЫЕ

Капельный метод. Производство бесшовных мягких ЖК.

Ограничение: для гидрофобных жидких ЛВ или их масляных растворов

Дозирующее устройство ЛВ (3); жихлерный узел (4); пульсатор (5); охладитель с холодным (+4°C) маслом (7); сборник капсул с охлажденным маслом (8); система насосов (6).



Автомат для производства мягких желатиновых капсул



Покрытие капсул оболочками

Пленочные покрытия

- для обеспечения герметичности
- влагоустойчивости,
- хорошего внешнего вида.

Пленкообразователи:

- ацетилированные моноглицериды,
- поливинилацетат (ПВА),
- кислота стеариновая и др.
- ПВХ,
- акрилаты,
- зеин,
- МЦ, ЭЦ, и т.д.

Энтеросолюбильные (кишечнорастворимые) способы покрытия

локализация действия в кишечнике;

Защита ЛС от кислой среды желудочного сока;

предохранение слизистой желудка от раздражения

- химическая модификация желатина (обработка формальдегидом);
- покрытие ацетилфталат-, ацетобутират-, ацетосукцинат целлюлозы, зеин;
- введение в желатиновую оболочку веществ, устойчивых к желудочному соку (**Na-АФЦ**);

Контроль качества капсул по ГФ РБ

- внешний вид (цвет, размер, форма)
- средняя масса капсул
- однородность дозирования,
- Распадаемость желат. Оболочки - не более **20** мин
- растворение в воде не менее **75%** АДВ (от содержания в ЛФ) за **45** мин, при перемешивании со скоростью **100** об/мин.



МИКРОКАПСУЛЫ

Частицы размером от **1** до **500** мкм,
содержащие действующие вещества в
количестве от **15** до **99%**.

Частицы менее **1** мкм - нанокапсулы
предназначаются для парентерального
введения.

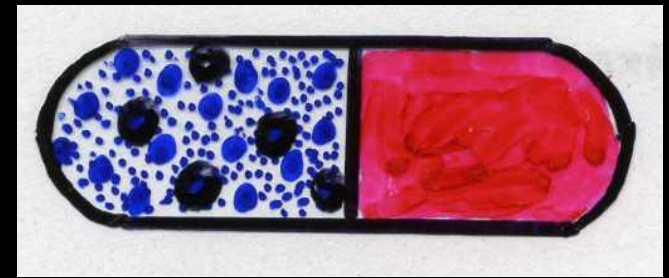


Микрокапсулированию подвергают витамины, ферменты, антибиотики, сердечно-сосудистые, спотворные, диагностические средства.

Им затем придают разл. ЛФ: россыпь – в виде порошков, таблетки, желат. капсулы, суспензии, эмульсии, и др.

Спансулы – твердые желат. капсулы, наполненные смесью микрокапсул, имеющих жировую оболочку разл. толщины и разл. время высвобождения ЛВ.

Медулы – твердая желат. капсула, наполненная микрокапсулами с пленочной оболочкой.



Микрокапсулирование позволяет получить препараты с направленным действием и регулируемой скоростью выделения ЛВ. Это достигается нанесением на микрочастицы оболочек с различными свойствами и толщиной.

СПАНСУЛЫ

Схема получения спансул

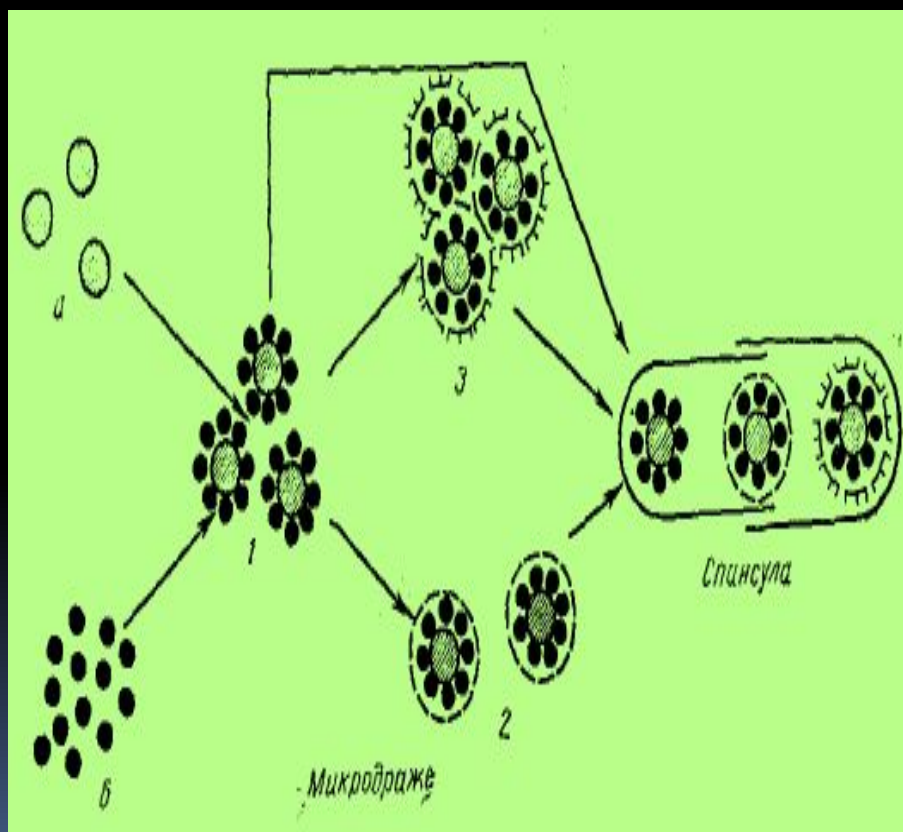
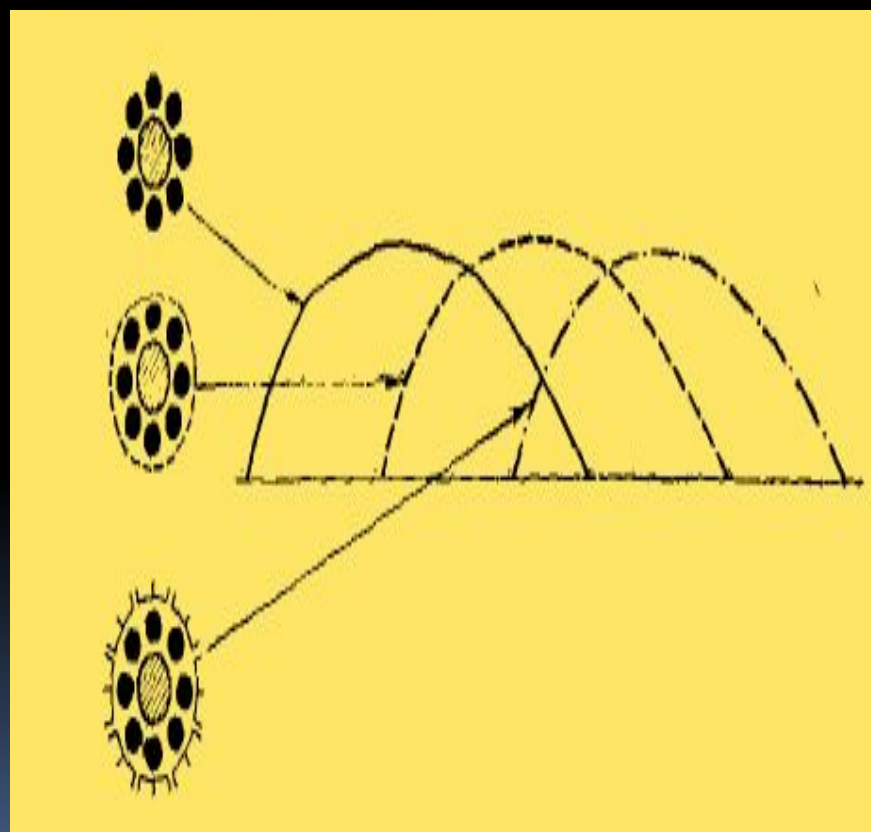


Схема эффекта действия спансул



Вещества для оболочек микрокапсул

Используют

вещества, хорошо прилипающие к капсулируемому ЛВ

Должны обеспечивать:

- герметичность,
- эластичность,
- определенную проницаемость,
- прочность,
- стабильность

Водорастворимые:

- желатин, гуммиарабик, крахмал, ПВП, КМЦ, спирт поливиниловый.

Водонерастворимые:

- каучук, силиконы, этилцеллюлоза, ацетатцеллюлоза, полиэтилен, полипропилен, полиметакрилат, полиамид.
- Воски и липиды: парафин, спермацет, воск пчелиный, кислота стеариновая, кислота пальмитиновая.
- Спирты: стеариловый, лауриловый.
- Энтеросолубильные:
- шеллак, зеин, ацетофталат-, ацетобутират-, ацетосукцинат целлюлозы.

Методы микрокапсулирования

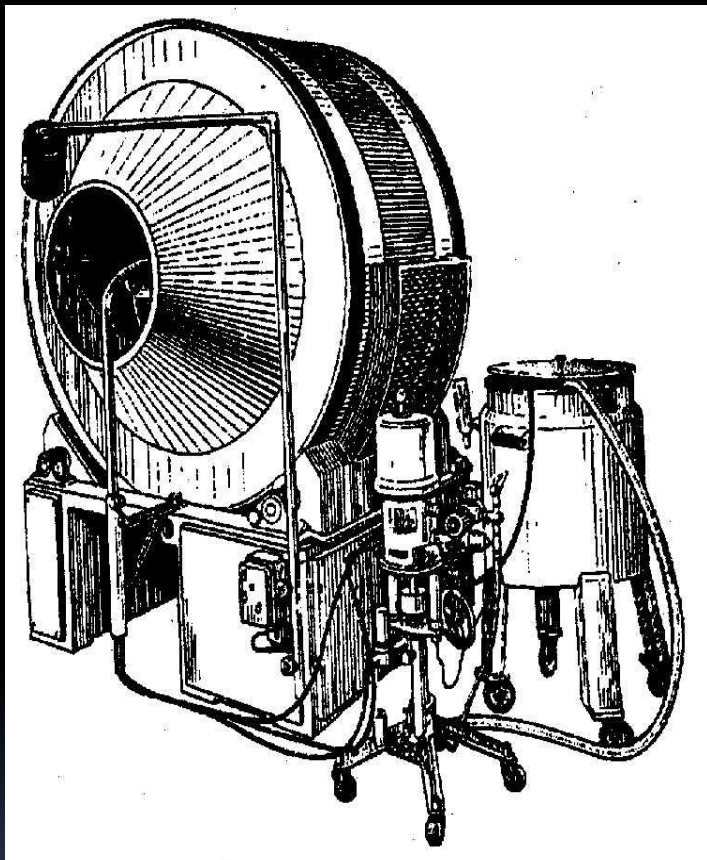
- **Физические.** Основаны на механическом нанесении оболочек на частицы ЛВ.
- **Физико-химические.** Основаны на разделении фаз среды
- **Химические.** Основаны на образовании оболочек вокруг ядер микрокапсулируемого вещества в результате полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов.

Физически е методы микросуши вания

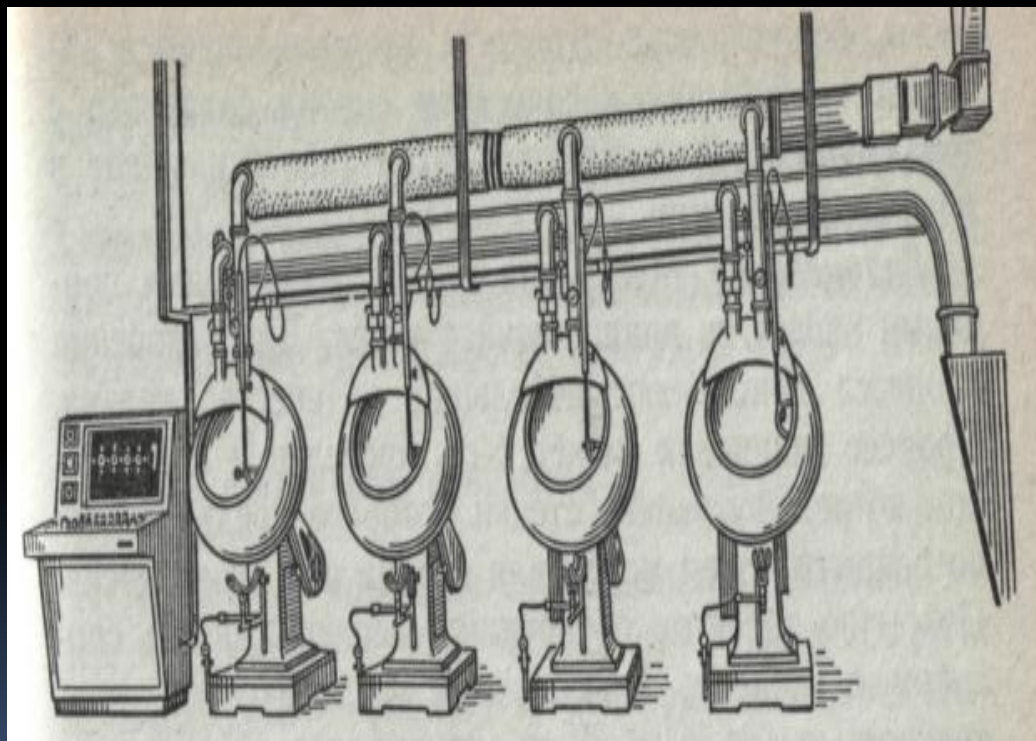
- **Метод воздушного диспергирования.** Ядра тв. ЛВ суспендируют в р-ре или расплаве жирового компонента и распыляют в распылительной сушилке (через форсунку). При этом частицы ЛВ покрываются жидкими оболочками. Под действием сухого воздуха растворитель испаряется, а жидкие оболочки твердеют, создавая плотное покрытие частиц. Пригоден для тв. и жид. ЛВ. Готовится эмульсия или суспензия ЛВ в растворе пленкообразователя. Она тонкой струей или каплями подается в сосуд с несмешивающейся жидкостью (чаще - расплавленное масло). Система с помощью мешалки диспергируется на мелкие капли, которые подвергают охлаждению. Оболочки твердеют. Их отделяют от масла, промывают и сушат.
- **Метод дражжированная**
- **Метод напыления в исевоожженном слое**

Микрокапсулирование методом дражирования

Однородные фракции кристаллов ЛВ во вращающемся дражировальном котле покрывают раствором пленкообразователя

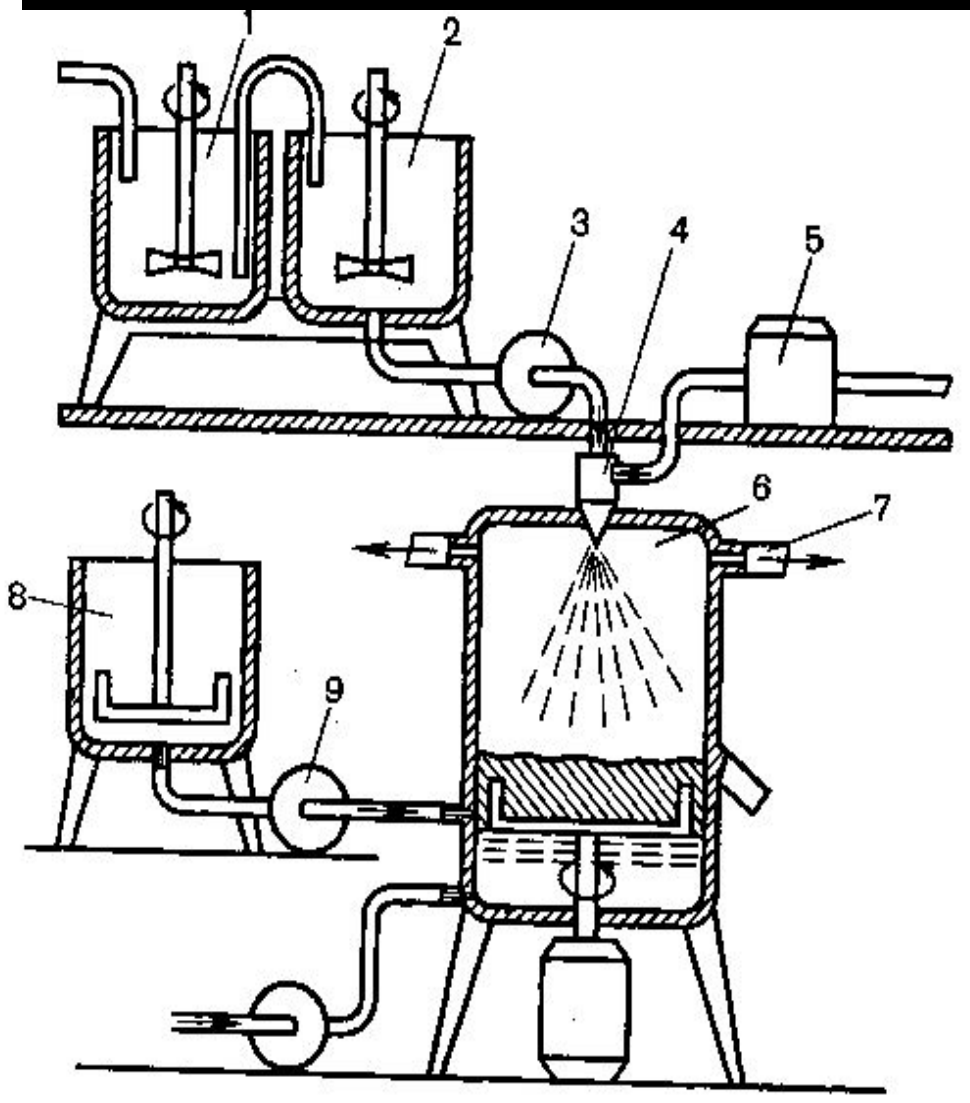


Дражировальный котел итал. фирмы «Пеллегрини»



Линия дражировальных котлов

Микрокапсулирование методом напыления в псевдоожигенном слое



В камеру → кристаллы ЛВ.

Нагнетают снизу инертный газ под давлением (с помощью компрессора).

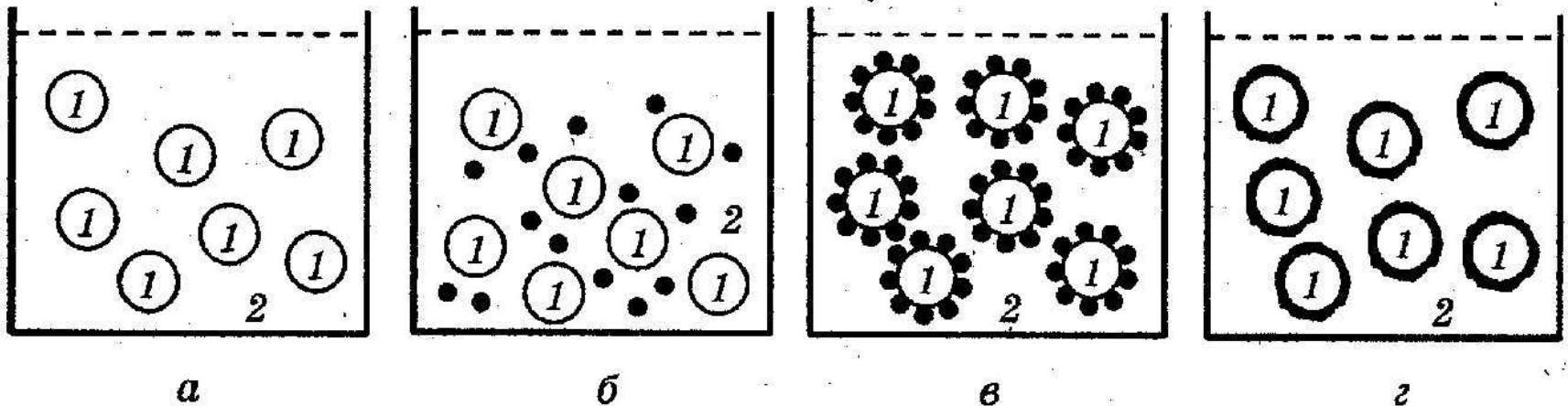
Кристаллы ЛВ интенсивно перемешиваются во всем объеме аппарата, создавая **псевдоожигенный** слой.

Через форсунку (или в струю газа) вводят раствор покрывающего материала.

Происходит моментальное отложение пленкообразователя на кристаллах и одновременное испарение растворителя.

- В основе – явление **КОАЦЕРВАЦИИ** (лат. *coacervare* – сгребать в кучу) – расщепления системы на **2** фазы: обогащенную и обедненную молекулами растворенного вещества.
- ЛВ диспергируют в растворе или расплаве пленкообразователя. При изменении какого-либо параметра дисперсной системы (**температура, pH, введение химических добавок**) добиваются образования мельчайших капель - **коацерватов** вокруг частиц ЛВ в виде «ожерелья».
- Коацерваты отделяются от дисперсионной среды ввиду различной плотности.
- Микрокапсулы отфильтровывают, промывают.
- Позволяют заключить в оболочку и микрокапсулировать вещество в любом агрегатном состоянии

Схема микрокапсулирования методом коацервации



а – дисперсия ЛВ (**1**) в растворе полимера (**2**);

б – воздействие извне (разл. факторы) → в растворе образуются фазы с низким и высоким содержанием полимера - **коацервация**;

в – микрокапли коацервата концентрируются на поверхности частиц ЛВ – образуется «ожерелье» из капель коацервата;

г – слияние микрокапель коацервата и образование сплошной пленки на поверхности частицы ЛВ (готовая микрокапсула)

Хи ми чес кие ме тод ы

- оболочки вокруг ядер ЛВ образуются в результате полимеризации или полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов. Реакция идет на поверхности раздела двух фаз капсулируемого вещества и материала оболочки.
- Материал оболочки должен легко адсорбироваться на поверхности диспергированных частиц.
- Применяются для микрокапсулирования как твердых, так и жидких веществ.



ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Ж Л Ф

Свободные дисперсные системы, в которых ЛВ распределены в жидкой дисперсионной среде.

ЛВ в составе ЖЛФ могут быть в трех агрегатных состояниях:

- твердом,
- жидком,
- газообразном.

Степень дисперсности ЛВ может быть разной.

Дисперсологическая классификация ЖИДКИХ ЛФ

Характеристика системы	Структурная единица ДФ	Размер частиц ДФ	Примеры ЛС
Истинные р-ры НМ соединений	Ионы Молекулы	~ 1 нм	Растворы NaCl; MgSO₄ ; глюкозы
Истинные растворы ВМС	Молекулы	~ 100 нм	Растворы ферментов, желатина и др. белков
Коллоидные растворы	Мицеллы	Не более 100 мкм	Растворы колларгола, протаргола, танина
Суспензии	Частицы тв. Нераств. в ДС веществ	0,2-100 мкм (фарм. до 50 мкм) Mixturae turbidae Mixturae agitandae	Суспензии серы, магния оксида, цинка оксида,
Эмульсии	Частицы жидких нерастворимых в ДС веществ	1-50 мкм Семенные, масляные	Эмульсии касторо-вого, анисового ма-сел, семян тыквы
Комбинированные	Различные	1 нм – 150 мкм	Настои, отвары, Микстуры

ДИСПЕРСИОННЫЕ СРЕДЫ: растворители и экстрагенты

ТРЕ БОВ АНИ Я:

- химическая индифферентность по отношению к веществу дисперсной фазы (ЛВ) и аппаратуре;
- фармакологическая индифферентность;
- отсутствие неприятных органолептических свойств (вкус, запах);
- микробиологическая устойчивость;
- доступность и экономичность.

Дополнительные требования к экстрагентам

- избирательная (селективная) растворяющая активность в отношении извлекаемых веществ;
- высокая диффузионная активность, (хорошее проникновение его через поры частиц обрабатываемого материала и стенки клеток);
- способность препятствовать развитию в вытяжке микроорганизмов;
- летучесть, низкая температура кипения и легкая регенерируемость.

Вода для изготовления ЛС

по ГФ РБ

По ГФ
США

- вода очищенная (для производства НЛС), стерильная вода (для ЛС очищенная) (для ЛС наружного применения);
- вода для инъекций,
- стерильная вода для инъекций,
- стерильная вода (с добавлением бактериостатической воды) (биопров),
- стерильная вода для инъекций,
- вода для инъекций
- Aqua valde purificata (для инъекций)
- Aqua – нанавискоочищен
- Aqua ad – инъекций
- Вода для инъекций
- Вода для инъекций

Вода очищенная - **aqua purificata**

Сырье:

вода водопроводная,
ГОСТ 2874 «Вода питьевая»

содержит до
0,1%
примесей
(сухой
остаток);

допускаются колебания состава в зависимости от:

географического расположения источника
ВОДЫ

времени года

Вода очищенная - aqua purificata

Требования к качеству ГФ РБ:

- общее содержание примесей (сухой остаток) не должно превышать **0,001%**
- Нитратов - не более **0,00002%**
- алюминия - не более **0,000001%**
- солей тяжелых металлов - не более **0,00001% (0,1 ppm)**
- суммарное количество микроорганизмов (аэробов) - не более **100/мл**

Получение воды очищенной

- Дистилляция
 - Электродиализ
 - Метод обратного осмоса
 - Ионный обмен
 - Комбинация этих методов и др.
- методы

Основные процессы водоподготовки

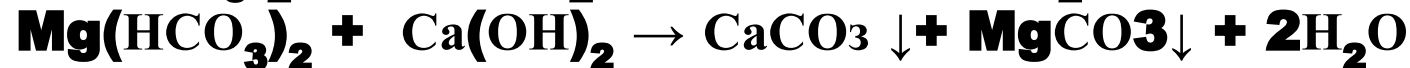
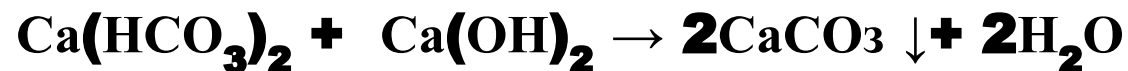
Устранение механических примесей! частиц железа, песка речного, кремнекислых и кальциевых коллоидов

Устранение растворимых неорганических веществ

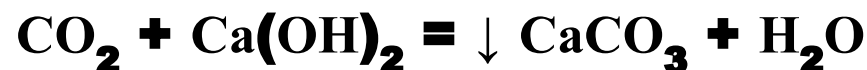
Устранение аммиака:



Устранение временной жесткости:



Декарбонизация:



Устранение постоянной жесткости:

