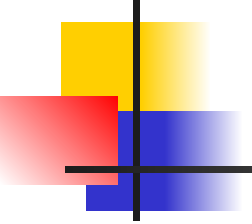




Характеристики основных видов твердых лекарственных форм

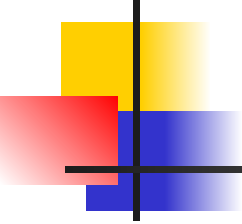
- 
- В настоящее время твердые лекарственные формы являются наиболее популярными и востребованными, имеющими широкий спектр возможностей и преимуществ перед другими лекарственными формами.

Большое число фармацевтических компаний в России и за рубежом заняты производством твердых лекарственных форм, рыночная доля которых составляет около 80 % от общего объема производства всех лекарственных форм.

Основными видами твердых лекарственных форм являются:

- порошки,
- пеллеты (микросферы),
- таблетки
- капсулы

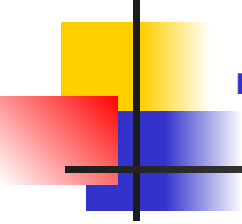
Общие сведения о порошках

- 
- **Порошок — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ, обладающая свойством сыпучести.** Порошки представляют собой свободные дисперсные системы без дисперсионной среды с мелкодисперсными частицами разного размера и формы.

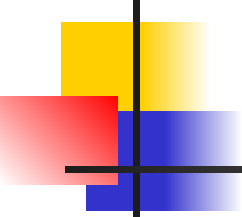
Общие сведения о порошках

- В зависимости от состава порошки делят на **простые**, которые состоят из одного ингредиента, и **сложные**, состоящие из двух и более ингредиентов.
- В зависимости от характера дозирования порошки подразделяют на **дозированные и недозированные**.
- В зависимости от способа применения порошки бывают **для внутреннего и наружного применения**. Порошки для внутреннего применения прописываются в дозированном виде, для наружного применения — в недозированном виде.
- Кроме того, порошки классифицируют по степени измельченности на **крупные, средnekрупные, среднемелкие, мелкие, мельчайшие, наимельчайшие**

Общие сведения о порошках

- 
- В Государственной фармакопее содержатся требования, предъявляемые к порошкам, а именно:
 - сыпучесть,
 - однородность,
 - допустимые нормы отклонения в массе отдельных доз,
 - цвет,
 - вкус,
 - запах,
 - упаковка
 - оформление, соответствующие входящим в состав ингредиентам.

Общие сведения о порошках

- 
-
- Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом, иметь размер частиц не более 0,16 мм (при отсутствии других указаний в частных статьях).
 - Порошки, применяемые для лечения ран, поврежденной кожи и слизистых оболочек, а также для новорожденных и детей до 1 года, должны быть стерильными и готовиться в асептических условиях.

Общие сведения о порошках

- 
- **В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает лекарственные вещества с размером частиц 70—1000 мкм.** В связи с этим многие лекарственные вещества требуют дополнительного измельчения в процессе изготовления порошков.
 - Порошки являются исходным продуктом для изготовления гранул, пеллет, таблеток, драже, приготовления растворов и суспензий и т.д.
 - В состоянии порошка лекарственные препараты обладают высокой лечебной активностью, поскольку по мере диспергирования частиц облегчается и ускоряется всасывание растворяемых и особенно труднорастворяемых лекарственных веществ.
 - Например, нерастворимые вещества (**активированный уголь, висмута нитрат, белая глина, тальк и др.**) в состоянии высокой дисперсности в максимальной степени проявляют свое **адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие**

Общие сведения о порошках

Преимущества порошков:

- Простая и быстрая технология изготовления;
 - Возможность регулирования степени дисперсности, в некоторых случаях положительное влияние кристаллической структуры веществ на биодоступность;
 - Отсутствие наполнителей;
 - Точность дозирования;
 - Удобство применения;
 - Универсальность состава;
 - Удобство хранения и транспортировки.
- Все это позволяет максимально использовать терапевтическую активность лекарственных веществ

Общие сведения о порошках

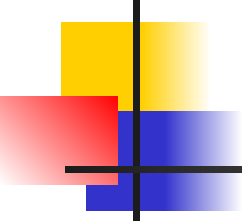
недостатки

При объективной оценке порошков как лекарственной формы необходимо учитывать некоторые свойственные им **недостатки**:

- более **медленное терапевтическое воздействие** по сравнению с жидкими лекарственными формами,
- **раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ** (например, **калия и натрия бромиды**), которое исключается при их применении в виде растворов.
- в результате увеличения удельной поверхности лекарственного вещества за счет измельчения порошки легко **теряют кристаллизационную воду**, если есть склонность к выветриванию, **или быстро отсыревают, если являются гигроскопичными.**

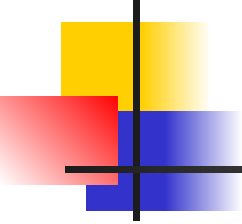
Общие сведения о порошках

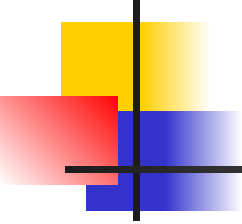
недостатки

- 
-
- Порошки **могут поглощать диоксид углерода** из воздуха и **изменять свои свойства под действием кислорода воздуха.**
 - Порошки могут **приобретать посторонний запах**, адсорбируя пары летучих веществ или **терять запах вследствие улетучивания пахучих компонентов.**

Многих из перечисленных недостатков можно избежать за счет выбора соответствующей упаковки и при правильном хранении как исходных ингредиентов, так и самих порошков.

В зависимости от медицинского назначения и способа применения порошки должны иметь определенный размер частиц

- 
-
- **Микросферы (пеллеты) —
новый вид твердой
лекарственной формы**

- 
- В последнее время в фармацевтической промышленности производители лекарственных препаратов занимаются получением **микросфер, или пеллет** (от англ. *pellet* — шарик, гранула, окатыш), как конечным или промежуточным видом лекарственной формы для производства готовых лекарственных форм.
 - Микросферы находят все более частое применение в производстве готовых лекарственных препаратов, так как обладают рядом значимых и неоспоримых преимуществ.
 - Пеллеты **можно таблетировать** с добавлением подходящих вспомогательных веществ, они **могут являться содержимым капсул**, а также **входить в состав суспензий**.

Микросферы (пеллеты) — новый вид твердой лекарственной формы

- *Микросферы (пеллеты)* являются агломератами мелкодисперсных порошков или гранул, которые, в свою очередь, могут состоять из лекарственных и вспомогательных веществ.
- **Микросферы** — это мелкие, сферической или полусферической формы твердые частицы диаметром от 0,5 до 1,5 мм, имеющие хорошую сыпучесть, предназначенные для орального приема.
- **Микросферы** могут быть изготовлены различными методами, но наиболее широко используются методы:
 1. **компактирования;**
 2. **нанесения лекарственного вещества на инертные микросферы.**

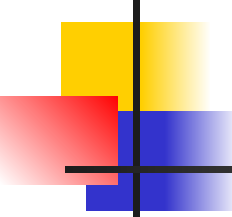


Требования, которым должны удовлетворять микросферы (пеллеты)

- иметь близкую к сферической форму и гладкую поверхность. Эти условия являются необходимыми для дальнейшего нанесения покрытия оптимальным образом;
- размеры частиц не должны сильно варьироваться.
- Оптимальный размер частиц микросферы для использования в фармацевтических нуждах составляет от **600 до 1000 мкм**;
- микросферы должны **содержать максимально возможное количество активного вещества**

Причины, благодаря которым пеллеты укрепили свои позиции на фарм рынке

- Пеллеты позволяют сделать более гибким процесс создания и производства твердых лек. форм (высокая плотность и стойкость к истиранию, хорошо поддаются автоматическому дозированию, их гранулометрический состав лежит в широком диапазоне размеров, они способны свободно течь и компактироваться без каких –либо затруднений, что определяет однородность и воспроизводимость средней массы таблеток и капсул);
- Пеллеты идеально подходят для нанесения покрытий –это позволяет объединять в одном лекарственном препарате два и более активных веществ, химически совместимых и несовместимых, всасывающихся в одном и том же или различных отделах ЖКТ.

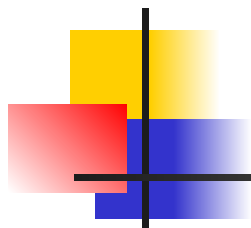


Причины, благодаря которым пеллеты укрепили свои позиции на фарм рынке

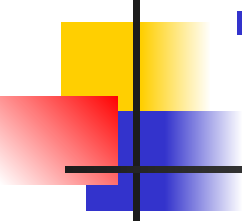
- В одной и той же лек. форме могут содержаться микросферы, имеющие различную скорость высвобождения лек. вещества, что позволяет программировать и контролировать высвобождение активного вещества и оказывать терапевтическое действие с большей эффективностью
- Создание твердых лек. форм с контролируемым высвобождением (доставка лек. вещества в определенную область ЖКТ), так и для поддержания действия активного вещества в течение продолжительного времени. Для этого используют различные полимерные покрытия и создание микросфер, имеющих матричную структуру.

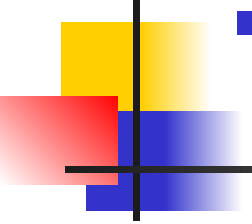
Причины, благодаря которым пеллеты укрепили свои позиции на фарм рынке

- Пелетированные препараты могут улучшать безопасность и эффективность активного вещества (многоэлементные препараты в форме суспензий, капсул и дезинтегрирующих таблеток имеют ряд преимуществ перед одноэлементными дозированными формами- они свободно распределяются в ЖКТ в виде отдельных частиц, что максимизирует абсорбцию и снижает пик изменения концентрации лек. вещества в плазме крови, можно избежать высоких локальных концентраций, а ,следовательно, раздражений в локальных областях ЖКТ).

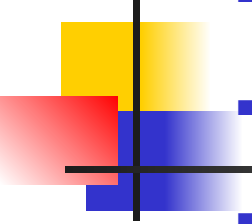


Таблетки как лекарственная форма

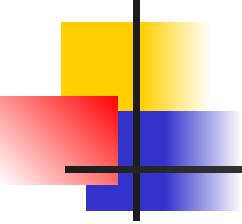
- 
- **Таблетка** (от лат. *tabella* — дощечка, плитка) — дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, сублингвального, имплантационного или парентерального применения

- 
- Таблетки являются одной из самых распространенных и перспективных лекарственных форм и, как уже упоминалось ранее, в настоящее время составляют около 80 % от общего объема готовых лекарственных форм.
 - Это объясняется тем, что таблетки обладают рядом преимуществ перед другими лекарственными формами, а именно:

формами

- 
- точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;
 - портативность таблеток, обеспечивающая удобство отпуска, хранения и транспортировки лекарственной формы;
 - сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии. Для недостаточно устойчивых веществ возможно нанесение защитных оболочек;
 - маскировка неприятных органолептических свойств лекарственных веществ (вкус, запах, красящая способность), которая достигается наложением оболочек из сахара, какао, шоколада и др.;
 - локализация действия лекарственного вещества в определенном месте ЖКТ путем нанесения оболочек, растворимых в кислой или щелочной среде;
 - пролонгирование действия лекарственных веществ (путем нанесения покрытий);
 - регулирование последовательного всасывания отдельных лекарственных веществ из таблетки сложного состава в определенные промежутки времени (многослойные таблетки);
 - сочетание лекарственных веществ, несовместимых по физико-химическим свойствам.

Недостатки таблеток как лекарственной формы



- при хранении таблетки могут терять свою **распадаемость и цементируются или, наоборот, разрушаться;**

- с таблетками в организм вводятся **вспомогательные вещества**, вызывающие иногда побочные явления (например, тальк раздражает слизистые оболочки);
- отдельные лекарственные препараты образуют **в зоне растворения высококонцентрированные растворы**, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Этот недостаток легко устраним, если такие таблетки перед приемом размельчить и растворить в определенном количестве воды;
- таблетки **невозможно ввести в организм при рвоте или обморочном состоянии;**
- не все больные, особенно дети, могут свободно **проглатывать таблетки.**



Формы таблеток

- ❖ Таблетки имеют вид плоских и двояковыпуклых круглых, овальных дисков или иной формы пластинок
Самой распространенной является плоскоцилиндрическая форма с фаской и двояковыпуклая форма.
- ❖ Размер таблеток колеблется от 4 до 25 мм в диаметре. Таблетки диаметром свыше 25 мм называются брикетами.
- ❖ Масса таблеток в основном составляет 0,05-0,8 г.
- ❖ Таблетки должны иметь правильную форму, без выщербленных краев, гладкую и однородную поверхность, обладать достаточной прочностью и не крошиться.
- ❖ Высота плоскоцилиндрических таблеток должна быть в пределах 30-40% от диаметра.

Формы таблеток



Рис. 3.1. Некоторые формы таблеток:
a — вид сверху; *b* — на срезе

Таблетки как лекарственная форма



Различают следующие классы таблеток:

- **Прессованные** таблетки, получаемые путем прессования лекарственных порошков на таблеточных машинах. Этот способ является основным при производстве таблеток.
- **Тритурационные** таблетки (формованные, микроtableтетки), получаемые формованием таблетлируемой массы

Получение таблеток методом прессования

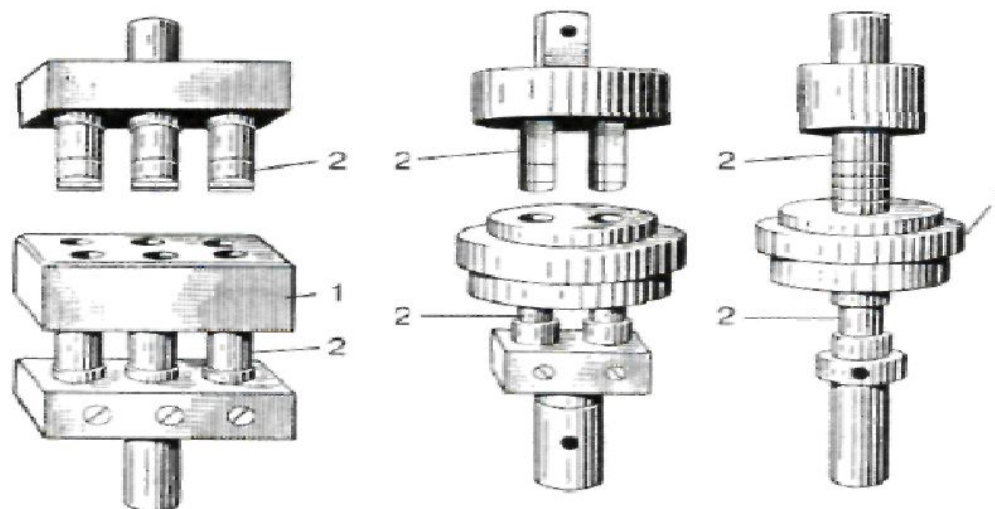


Рис. 3.5. Прессующий механизм.
1 — матрица, 2 — пуансон

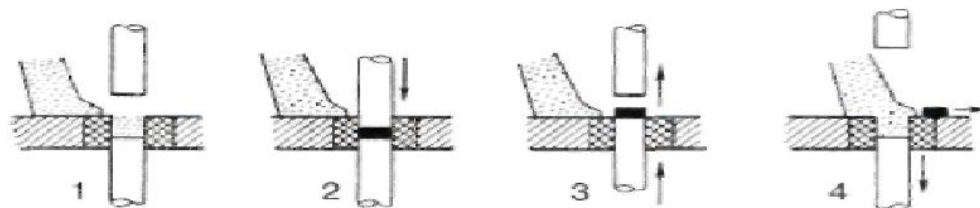


Рис. 3.6. Процесс таблетирования.
Объяснение в тексте

Получение таблеток методом формования

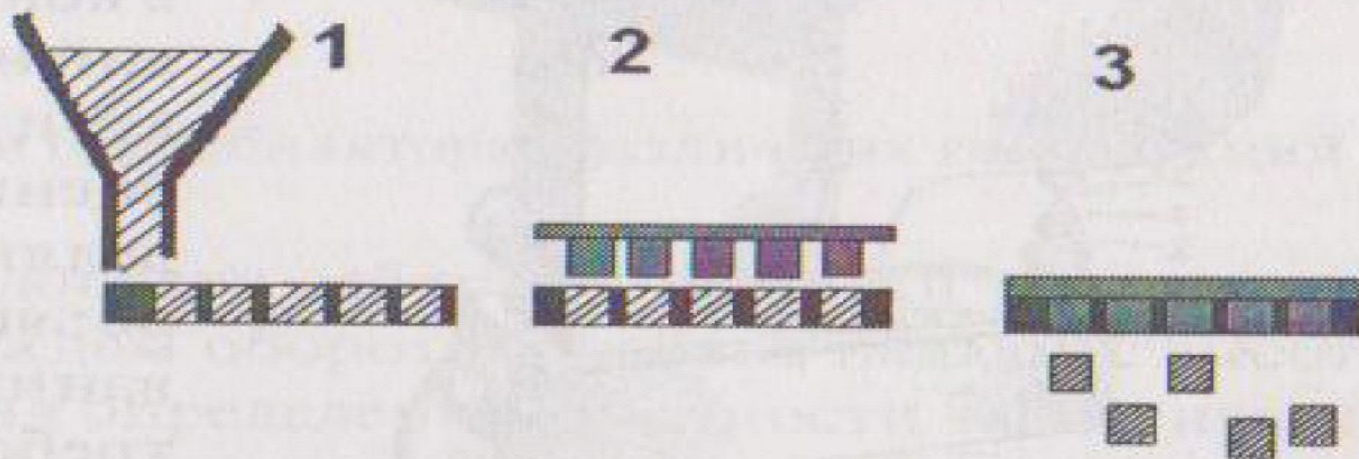
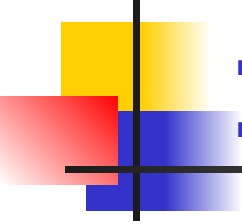


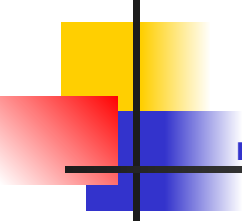
Рис. 3.7. Получение таблеток методом формования: 1 — затирание увлажненного материала в матрицы; 2, 3 — выталкивание сформированных таблеток из матриц с помощью пуансонов

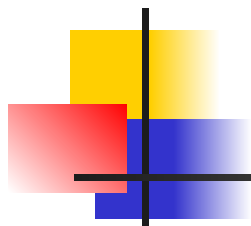
- 
- **Непокрытые, покрытые** — таблетки без оболочки или покрытые оболочкой из одного или нескольких слоев вспомогательных веществ.
 - **Шипучие** — таблетки, принимаемые после растворения.
 - **Кишечнорастворимые** таблетки (желудочно-резистентные) — ~~таблетки, сохраняющие лекарственное вещество в желудочном соке и высвобождающие его в кишечном соке.~~
 - **С модифицированным высвобождением** — покрытые или непокрытые таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственных веществ.
 - **Таблетки-ретард** — таблетки с пролонгированным (периодическим) высвобождением лекарственного вещества из запаса. Обычно представляют собой микрогранулы с лекарственным веществом, окруженные биополимерной матрицей (основой), у которых послойно растворяются основа или микрогранулы, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества.
 - **Таблетки для приготовления раствора, суспензии и др**

Классификация таблеток по конструктивному признаку



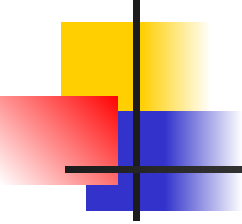
Основные требования, предъявляемые к таблеткам

- 
- **точность дозирования** — однородность (равномерность) распределения действующего вещества в таблетке, правильность веса как самой таблетки, так и входящих в ее состав лекарственных веществ;
 - **механическая прочность** — твердость, ломкость, хрупкость — характеризуют качество таблеток; таблетки должны обладать достаточной прочностью, чтобы оставаться неповрежденными при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения;
 - **распадаемость или растворимость** — способность распадаться или растворяться в сроки, установленные соответствующей научно-технической документацией (НТД) для определенных видов таблеток



Капсулы и капсулированные лекарства



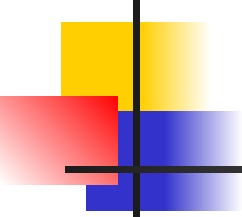
- 
- **Капсула** (от лат. *capsula* — футляр или оболочка) — это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.
 - Под термином «капсулы» понимают два вида продукции фармацевтического производства:
 - **специальные вместилища**, емкости, приготовленные из крахмальной или желатиновой массы, для помещения в них разных доз лекарственных веществ;
 - **готовые дозированные лекарственные формы** — крахмальные капсулы или облатки, желатиновые или полимерные капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными или жидкими лекарственными веществами

Капсулы и капсулированные лекарства

- В зависимости от содержания пластификаторов и по технологическому принципу различают два типа капсул:
- ● **твердые, с крышечками** (Capsulae durae operculatae), предназначенные для дозирования сыпучих порошкообразных или гранулированных веществ
- ● **мягкие, с цельной оболочкой** (Capsulae molles), предназначенные для жидких или пастообразных лекарственных веществ



Капсулы и капсулированные лекарства



Капсулы предназначены для орального, реже для ректального; вагинального и других способов введения.

В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные;
- желудочно-растворимые;
- кишечнорастворимые.

Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой (продолжительностью) высвобождения лекарственных веществ — ретард-капсулы.

Преимущества желатиновых капсул

- *Высокая точность дозирования*
- *Высокая биологическая доступность*
- *Высокая стабильность*
- *Корректирующая способность*
- *Высокая эстетичность*
- *Возможность задавать лекарственным веществам определенные свойства*
- *Меньшее количество вспомогательных веществ при изготовлении капсул*
- Требуется меньше количество машинного оборудования в связи с уменьшением этапов производства
- В мягких и твердых капсулах можно **капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению как при производстве таблеток**

Недостатки желатиновых капсул

- высокая чувствительность к влаге, что требует соблюдения определенных условий их хранения.
- желатин — прекрасная среда для размножения микроорганизмов. Этот недостаток предотвращается добавлением в массу консервантов: нипагина (0,4 %), нипазола (0,4 %), сорбиновой кислоты (0,1—0,2 %) и др.

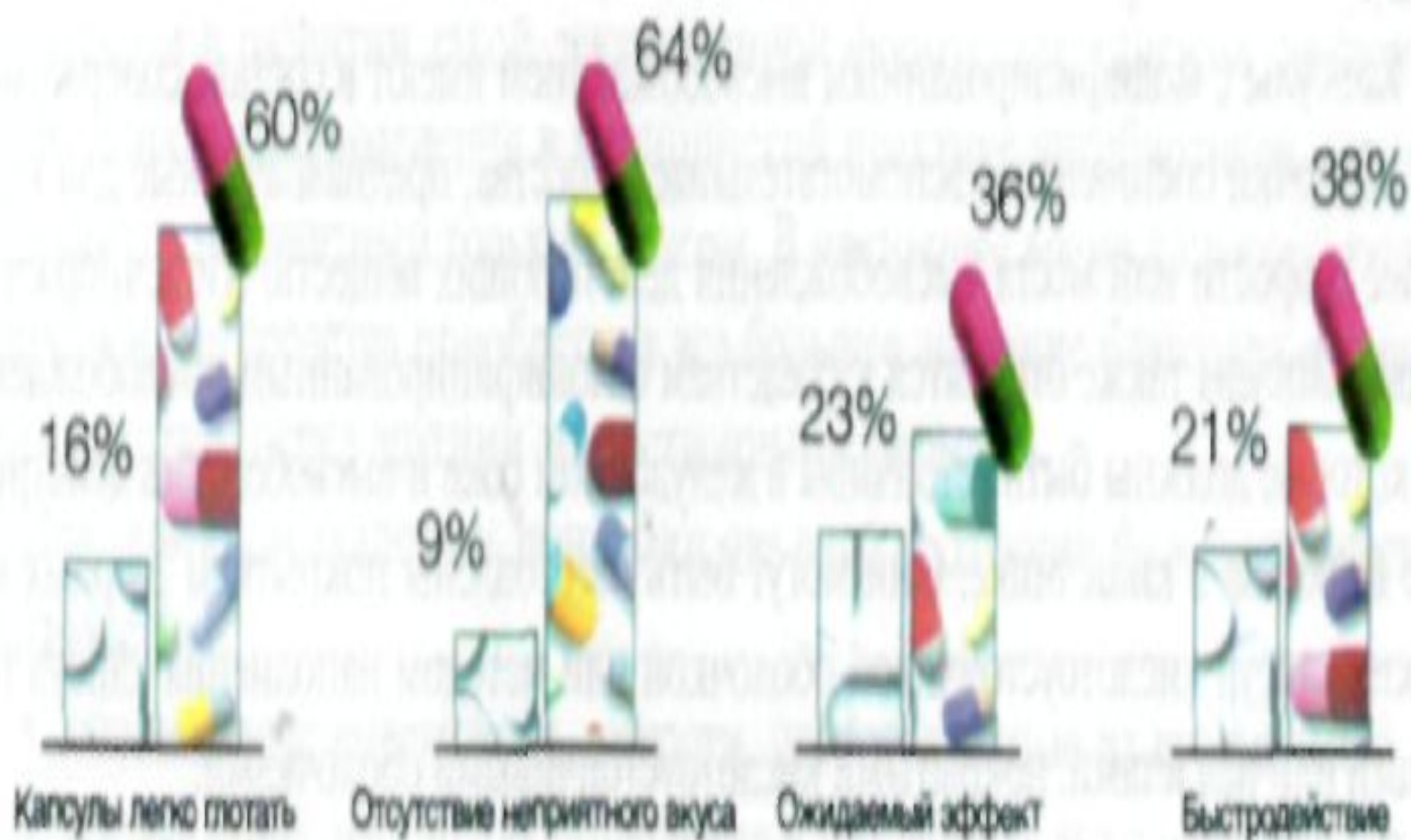


Рис. 3.2. Иллюстрация причин, побуждающих пациентов предпочесть капсулы таблеткам

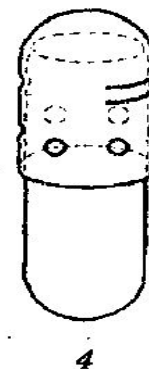
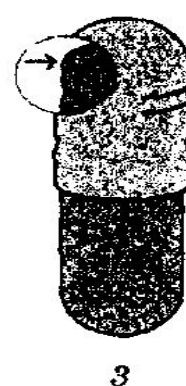
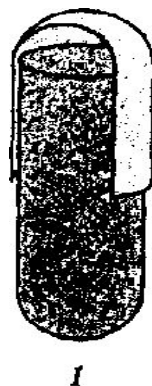
Твёрдые желатиновые капсулы

Твердые желатиновые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных, гранулированных и микрогранулированных веществ.

Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей — корпуса (тела) и крышечки, которые должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров. Для обеспечения «замка» они могут иметь специальные канавки и выступы

Твердые желатиновые капсулы;

1 - STANDARD; 2 - SNAP-FIT™; 3 - CONI-SNAP™; 4 - CONI-SNAP™ (с дополнительными 4-мя ямочками); 5 — CONI-SNAP SUPRO™



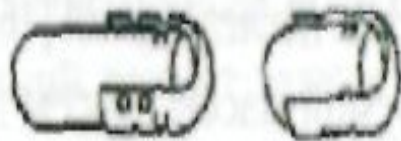
Средние вместимости твердых капсул Standart, Snap-Fit, Coni-Snap

Типоразмер	5	4	3	2	1	0	0e1	00	000
Средняя вместимость, мл	0,13	0,21	0,30	0,37	0,50	0,68	0,78	0,95	1,37

Средние вместимости твердых капсул Supro

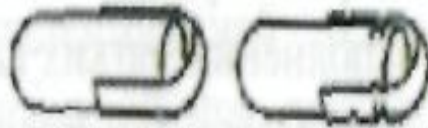
Типоразмер:	A	B	C	D	E
Средняя вместимость, мл	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21

Твердые желатиновые капсулы



Coni-Snap

Supro



Standard

Snap-Fit



Coni-Snap



DBcaps

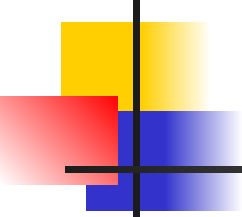
Рис. 3.3. Твердые желатиновые капсулы

Комбинации наполнителей для твердых желатиновых капсул



Твердые желатиновые капсулы

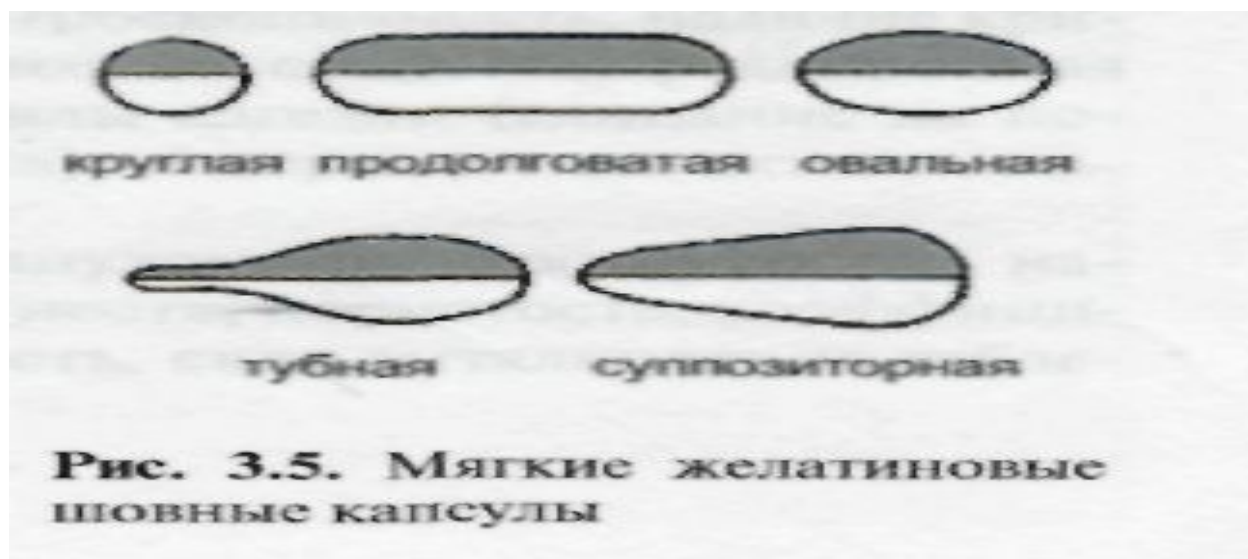
- В большинстве случаев активные вещества инкапсулируют в форме порошков, пеллет или гранул.
- Однако микрокапсулы, микродраже, таблетки (покрытые и непокрытые оболочками), маленькие желатиновые капсулы, пасты и жидкости с высокой вязкостью по отдельности или в различных комбинациях могут быть содержимым твердых желатиновых капсул.



Преимущество твердых желатиновых капсул

- Наполнение капсул пеллетами, микродраже и микрокапсулами с жировой и пленочной оболочкой, имеющими хорошие сыпучие свойства, позволяет **использовать меньший объем для наполнения**, чем в случае наполнения порошками.
- Наличие желатиновых оболочек дает возможность **защищать материал от неблагоприятных факторов** и контролировать высвобождение активных веществ как по скорости, так и по локализации действия.
- Возможность **комбинации** нескольких **несовместимых** по химическим свойствам **веществ** в одной капсуле.

Мягкие желатиновые шовные капсулы



Изготовление мягких желатиновых капсул в заводских условиях производится двумя методами: **капельным и прессованием.**



Мягкие желатиновые шовные капсулы

- Шовные мягкие капсулы могут вмещать **до 7,5 мл.**
- Емкость валков автомата, с помощью которых капсулы формуются, наполняются и запаиваются, измеряется в единицах, именуемых *minim*
- При этом **1 *minim*** равен в среднем **0,062 мл**
- **Наиболее применяемые размеры ячеек валков составляют от 2 до 80 *minim***
- Более вместительные капсулы (до 120 *minim*) нашли применение в парфюмерной промышленности

Капсулы для жидких форм

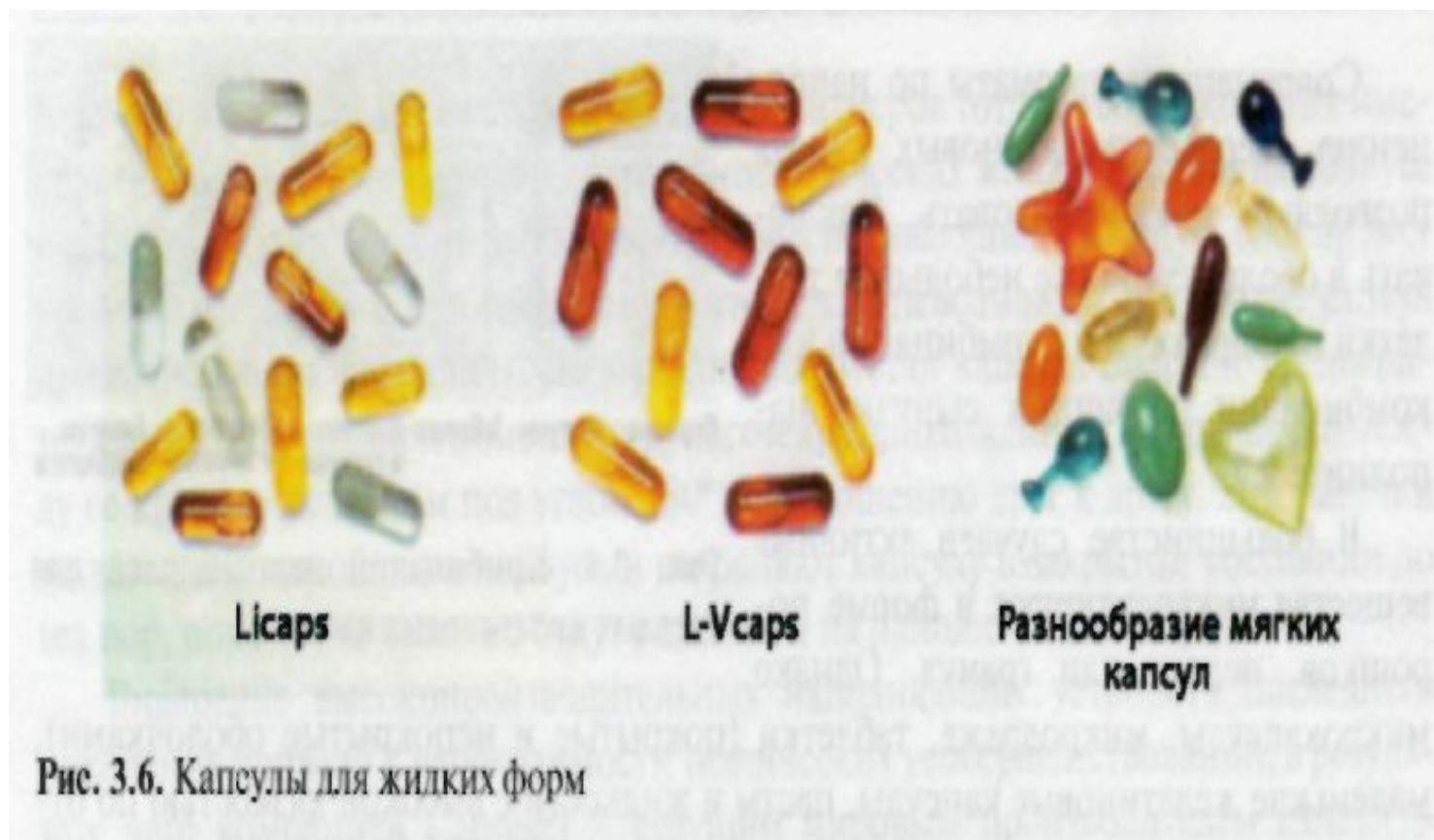


Рис. 3.6. Капсулы для жидких форм