

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА: ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПРЕДМЕТ: ТЕХНОЛОГИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

РЕФЕРАТ

тема:

«МЕДИЦИНСКИЕ КАПСУЛЫ»

ПРОВЕРИЛА: РАХИМОВА Г.Р.

ВЫПОЛНИЛА: МИРЮСУПОВ Н.

ТАШКЕНТ 2017

ВЕДЕНИЕ

Капсула (от лат. *Capsule*) — дозированная лекарственная форма, состоящая из твердой или мягкой желатиновой оболочки (ранее — крахмальной облатки), содержащей одно или несколько активных действующих веществ, с добавлением или без вспомогательных веществ.

В зависимости от содержания пластификаторов и по технологическому принципу различают два типа капсул:

- твердые, с крышечками (*Capsulae durae operculatae*);
- мягкие, с цельной оболочкой (*Capsulae molles*).

Мягкие капсулы получили свое название потому что наполнитель помещается в еще мягкую эластичную оболочку в процессе их изготовления. Затем капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам, в результате которых первоначальная эластичность оболочки может теряться частично или полностью. Такие капсулы имеют цельную оболочку, которая бывает эластичной или жесткой. Иногда в состав оболочки мягких капсул входит действующее вещество.

Капсулы предназначены для орального, реже для ректального, вагинального и других способов введения. В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные;
- желудочнорастворимые;
- кишечнорастворимые.

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

Некоторые виды капсул имеют самостоятельное название:

Тубатины — это специальная детская лекарственная форма, представляющая собой мягкие желатиновые капсулы с «удлиненной шейкой», предназначенные для маленьких детей, не умеющих глотать таблетки. При надкусывании шейки ребенок всасывает содержимое капсул.

Спансула — это твердая желатиновая капсула для внутреннего применения, содержащая смесь микрокапсул (микродраже) с жировой оболочкой и различным временем растворения лекарственных веществ.

Медула — твердая желатиновая капсула, содержащая микрокапсулы с пленочной оболочкой.

Интерес к желатиновым капсулам объясняется их высокой биодоступностью и целым рядом преимуществ: они имеют красивый внешний вид; легко проглатываются; проницаемы для пищеварительных соков; лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 мин после введения; оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств); заключение в оболочку удобно для отпуска веществ, имеющих красящий эффект или неприятный вкус и запах, поскольку разрушение оболочки и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Поэтому капсулы весьма перспективны для применения в педиатрии и геронтологии.

ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ

Как известно, капсулы — дозированная лекарственная форма, представляющая собой лекарственный препарат, заключенный в оболочку, основным компонентом которой является, как правило, желатин.

Предшественниками современных желатиновых капсул можно считать крахмальные облатки. Первое упоминание о них, как считают ученые, относится к 1500 г до н. э. и обнаружено Георгом Эбертом в древнеегипетском папирусе. Однако впоследствии о них, к сожалению, забыли. Поэтому капсулы в их современном виде можно считать относительно молодой лекарственной формой. Следующее упоминание относится к 1730 г., когда венецианский фармацевт де Паули изготовил облатированную капсулу с целью спрятать «плохой вкус» чистого терпентина. Первый патент на изготовление желатиновых капсул для фармацевтических целей был получен в 1833 году французским студентом-фармацевтом Франсуа Моте и парижским аптекарем Жозефом Дюбланком.

Первые капсулы получали погружением небольшого кожаного мешочка, заполненного ртутью, в расплав желатина. После того, как желатиновая пленка высыхала и затвердевала, ртуть удаляли, а полученную капсулу можно было легко снять. Капсулы заполняли медикаментом (в то время только жидким — масла или масляные растворы, которые вводили при помощи пипетки), а отверстие герметично закрывали каплей желатина. В том же году Моте получил дополнительный патент на процесс, в котором кожаный мешочек с ртутью был заменен металлическим штифтом в форме оливы. Этот метод в усовершенствованном виде применяется и до настоящего времени в лабораторной практике при изготовлении мягких желатиновых капсул.

В 1846 году еще один француз — Жюль Леуби — получил патент на «метод изготовления лекарственных покрытий». Он первым начал изготавливать двухсекционные капсулы, которые получал, опуская

закрепленные на диске металлические штифты в раствор желатина. Две части подгонялись друг к другу и образовывали «цилиндрическую коробочку в форме кокона шелковичного червя». В эти капсулы аптекари могли помещать уже порошки или их смеси, изготавливаемые по рецепту врача. В современном виде этот метод применяется в производстве твердых двустворчатых желатиновых капсул.

Первенство в изобретении аппаратов для производства и заполнения двухсекционных капсул также принадлежит французам (Лимузин, 1872 г.). Однако, в дальнейшем, пальма первенства в развитии производства двухсекционных желатиновых капсул и препаратов в этой форме переходит к Америке — в 1888 году инженер Джон Рассел из Детройта запатентовал процесс изготовления желатиновых капсул, удобный для промышленного производства. А в 1895 году метод был усовершенствован специалистом известной компании Parke, Davis & Co Артуром Колтоном: производительность его установки составляла от 6000 до 10000 капсул в час. Усовершенствованные и значительно более производительные автоматы марки «Colton» используются и сегодня. Эта же фирма стала одной из первых, начавших применять автоматы для заполнения и последующего закрывания двустворчатых капсул.

В немецкой «Энциклопедии общей фармации», вышедшей в 1904 году появляется система нумерации двустворчатых желатиновых капсул, предложенная фармацевтом из Детройта Хубелем: 00 — для самых больших и 5 — для самых маленьких. В то же время в Европе первоначально 0 использовался для обозначения наименьших капсул, а 5 — наибольших.

Американская фирма Parke, Davis & Co впервые начала выпускать мягкие капсулы методом штампования. Этот метод в 1933 году был усовершенствован американским инженером Робертом Шерером (основателем одноименной компании — R. P. Sherer) — он заменил горизонтальный пресс на 2 вращающихся вертикальных барабана, снабженных рядом винторезных матриц, вырезающих капсулы сразу после

их заполнения через специальные клиновидные устройства с одновременным запаиванием.

Все это послужило производственной базой для широкого выпуска капсулированных лекарственных препаратов во всем мире после открытия антибиотиков. Начало широкого применения в медицинской практике антибиотиков, характеризующихся неприятным горьким вкусом, послужило толчком в развитии этой лекарственной формы. После освоения выпуска высокопроизводительных автоматов, позволявших получать желатиновые капсулы в действительно больших количествах, темпы роста препаратов в этой лекарственной форме значительно опередили аналогичные показатели других форм.

В настоящее время капсулированные лекарственные средства приобретают все большее значение. Так, за рубежом среди дозированных лекарственных форм промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после таблеток и ампулированных растворов.

Крупнейшими производителями капсулированных лекарственных препаратов на сегодняшний день являются фирмы стран «Большой семерки», а также Бельгии, Южной Кореи, Швейцарии, Мексики. В России и странах бывшего СССР это производство находится в стадии становления и его развитие — актуальная задача отечественной фармацевтической науки и промышленности.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Для получения капсул применяют пленкообразующие высокомолекулярные вещества, способные давать эластичные пленки и характеризующиеся определенной прочностью: зеин, парафин, жиры и воскоподобные вещества, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтилен, поливинилхлорид, альгинат натрия, соли акриловой кислоты и др.

Одним из наиболее распространенных формообразующих материалов для производства капсул является желатин. Это продукт частичного гидролиза коллагена, образующего главную часть соединительной ткани позвоночных. В основе белковой молекулы желатина лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами, большинство из них незаменимы для организма человека. Основными являются: глицин, пролин, оксипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин. Желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, нетоксичен и не оказывает побочных реакций.

Однако он является неоднородным веществом и представляет собой систему различных фракций, генетически связанных друг с другом и отличающихся лишь различной степенью сложности. Строение желатина окончательно не выяснено. Макромолекула желатина в нормальных условиях имеет форму палочкообразной винтовой спирали, витки которой скреплены водородными связями (ос-золь-форма). При повышении температуры водородные связи разрушаются, и спираль плавится, превращаясь сначала в гибкую нить, а затем сворачивается в беспорядочный клубок.

Характерным свойством желатина (от лат. *gelare* — застывать) является способность его растворов застудневать при охлаждении, образуя твердый гель. На этом свойстве желатина основано изготовление желатиновых капсул.

Для получения стабильной капсульной оболочки в состав желатиновой основы могут входить различные вспомогательные вещества, разрешенные к применению: пластификаторы, стабилизаторы, консерванты, ароматизирующие вещества, красители и пигменты.

С целью улучшения структурно-механических свойств и обеспечения соответствующей эластичности, увеличения прочности и уменьшения хрупкости оболочек, в состав желатиновой массы вводят пластификаторы.

Главными недостатками желатиновых капсул являются: высокая чувствительность к влаге, а так же малая антимикробная устойчивость

желатина. Для устранения первого недостатка существует несколько способов. Одним из них является нанесение покрытия, которое надежно защищает оболочки от действия влаги, в то же время, не препятствуя быстрому разрушению их в желудке (парааминобензоаты сахаров, аминопроизводные целлюлозы). Введение в состав массы консервантов смесь салициловой кислоты (до 0,12%) с калия (натрия) метабисульфитом (до 0,2%), кислоту бензойную и натрия бензоат (0,05—0,1%), нипагин (0,1—0,5%), предотвращая попадание микроорганизмов.

Чтобы придать капсулам привлекательный товарный вид или предохранить активные вещества от фотохимических реакций в состав желатиновой основы вводят корректирующие вспомогательные вещества. Иногда в желатиновую основу добавляют ароматизирующие вещества (эфирные масла, эссенции, этил-ванилин 0,1%), придающие капсулам приятный запах. Добавление веществ сладких на вкус (сахарный сироп, сахароза, глюкоза и др.) улучшает вкус капсул, что уменьшает неприятное ощущение при проглатывании. Для окраски оболочек капсул применяют красители, разрешенные к медицинскому применению.

Капсулы, предназначенные для заполнения светочувствительными веществами, бывают непрозрачными. А такие цвета, как красный, черный, зеленый, голубой, оранжевый и коричневый наиболее подходят для защиты веществ от воздействия света.

Цвет — один из наиболее надежных способов идентификации лекарств, однако он не должен нести в себе фактор риска. Как показывает практика, многие пациенты соотносят цвет с определенным фармакологическим эффектом. Цвет может снижать или усиливать эффект, напряжение снижается или усиливается в зависимости от реакции пациента на цвет.

Для предотвращения растворения капсул в желудке и получения кишечнорастворимой формы в фармацевтической промышленности используются кислотоустойчивые пленочные покрытия из ацетфталата

целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата декстрина, лактозы, маннита, сорбита, воскоподобных веществ. За рубежом широко используют сополимеры акриловой кислоты с винулацетатом. В качестве растворителей для лекарственных веществ, выпускаемых в мягких желатиновых капсулах, кроме различных масел, применяют высшие спирты и сложные эфиры (этилолеат, этилбензоат, моноолеат, полиэтиленгликоли и др.).

ВИДЫ МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

Различают три вида мягких желатиновых капсул, отличающихся друг от друга относительной твердостью оболочки: мягкие (*Capsulae gelatinosae molles*), полумягкие (*Perlac gelatinosae*), полутвердые (*Capsulae gelatinosae durae elasticae*).

Состав их следующий (в процентах):

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%

ПРОИЗВОДСТВО ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

Производство желатиновых капсул — сложный технологический процесс, состоящий из следующих стадий:

- приготовление желатиновой массы;
- изготовление (формование) желатиновых оболочек;
- наполнение капсул;
- их обработка;
- контроль качества (стандартизация).

В процессе изготовления капсул стадии могут совмещаться.

В производстве желатиновых капсул большое внимание уделяется

качеству и технологии приготовления желатиновой массы — основы для получения капсул. Она должна обладать определенными физико-химическими свойствами, которые зависят от качества желатина, состава капсульной основы и способа ее приготовления.

Мягкие желатиновые капсулы имеют сферическую яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без него (см. рис. 1). Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью от 0,1 до 1,5 мл. В них капсулируют вязкие жидкости, масляные растворы, пастообразные лекарственные вещества, не вступающие во взаимодействие с желатином. Содержимое капсул может состоять из одного или более лекарственных веществ с возможным введением различных, вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению.



Рис. 1 Основные формы и размеры мягких желатиновых капсул

Существует два основных вида изготовления мягких желатиновых капсул в заводских условиях: капельный метод и прессование.

Капельный метод

Капельный метод получения мягких желатиновых капсул впервые предложен голландской фирмой «Globex» («Глобекс»). Этот метод основан на явлении образования желатиновой капли с одновременным включением в нее жидкого лекарственного вещества, что достигается применением двух концентрических форсунок (рис. 2).

Расплавленная желатиновая масса 5 поступает по обогреваемому трубопроводу в жиклерный узел 1, представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается одновременно с подачей через дозирующее устройство 2 лекарственное средство 6, заполняющее капсулу в результате двухфазного концентрического потока. С помощью пульсатора 3 капли отрываются и поступают в охладитель 4, представляющий собой циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул.

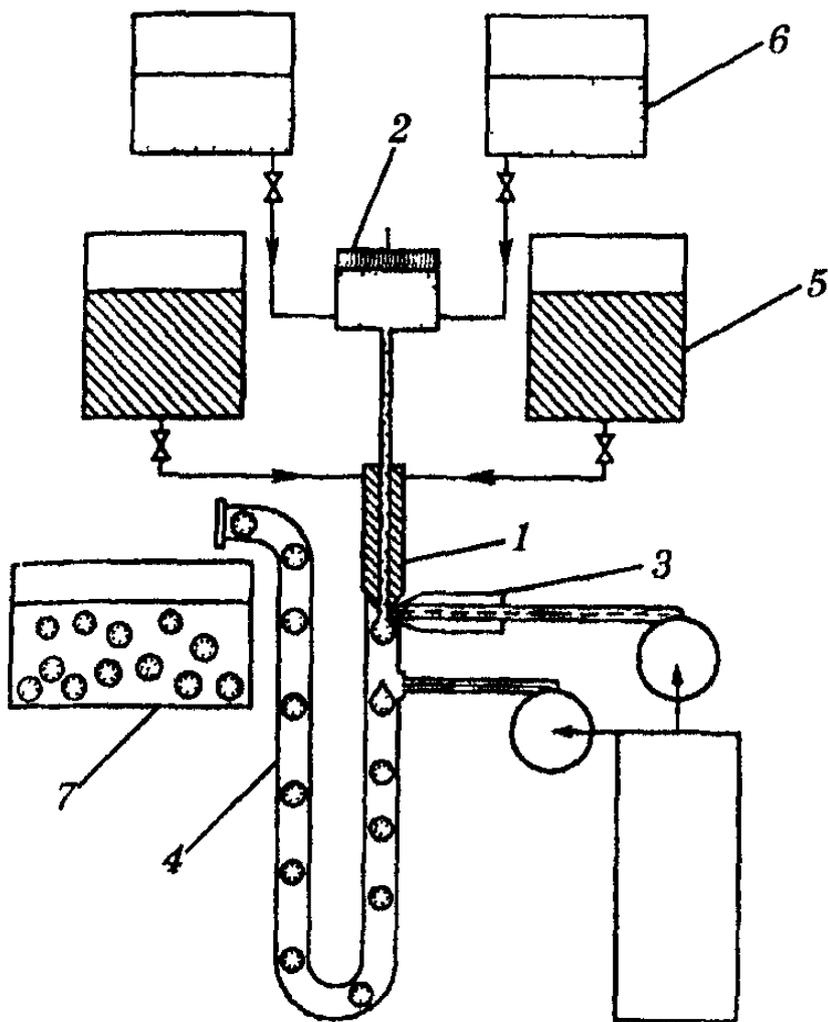


Рис. 2 Процесс получения капсул капельным методом на автомате типа «Mark»

Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C) и, претерпевая круговую пульсацию, приобретают строго шарообразную форму 7.

Капсулы отделяют от масла, промывают и сушат в специальных камерах (скорость воздушного потока 3 м/с), что позволяет быстро удалять влагу из оболочки капсулы.

Метод характеризуется полной автоматизацией, высокой производительностью (28—100 тыс. капсул в час), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина.

Несмотря на многие преимущества, данный метод не может быть

универсальным. Его использование ограничивают как размеры капсул — от 300 мг до микрокапсул, так и содержимое (плотность и вязкость раствора должны быть близкими к маслу).

Капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов А, Е, D, К и растворов нитроглицерина, валидола и др. Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по отсутствию на них шва.

Метод прессования

Принцип метода заключается в изготовлении желатиновых лент, из которых штампуют капсулы. Капсулы, полученные методом прессования, имеют горизонтальный шов.

Существуют несколько типов линий, производящих мягкие капсулы методом прессования: «KS-4» (Германия), «Scherer» (США), «Accogel Lederle» (Англия).

Первоначальные конструкции состояли из матриц, соответствующих по размеру половине капсулы. Готовую желатиновую ленту помещали на нагретую матрицу. Лента слегка подплавлялась и выстилала углубление матрицы, в которое поступало лекарственное вещество. Сверху помещалась вторая желатиновая лента и накрывалась верхней матрицей. Обе матрицы соединяли и помещали под пресс, где формировались капсулы со швом по периметру (рис. 3). Однако такие машины имели ряд недостатков и были малопроизводительными.

Американский инженер Р. Шерер предложил горизонтальный пресс заменить двумя противоположно вращающимися барабанами, снабженными матрицами (рис 4). Две непрерывные желатиновые ленты, получаемые путем пропускания через систему охлажденных роликов (валов), подаются на вращающиеся барабаны с противоположных сторон. На поверхности барабанов имеются матрицы, определяющие половину формы получаемых капсул. Ленты из желатина точно повторяют форму матрицы, и по мере того, как противоположные формы матрицы совмещаются, производится

дозирование содержимого капсул через отверстия в клиновидном устройстве.

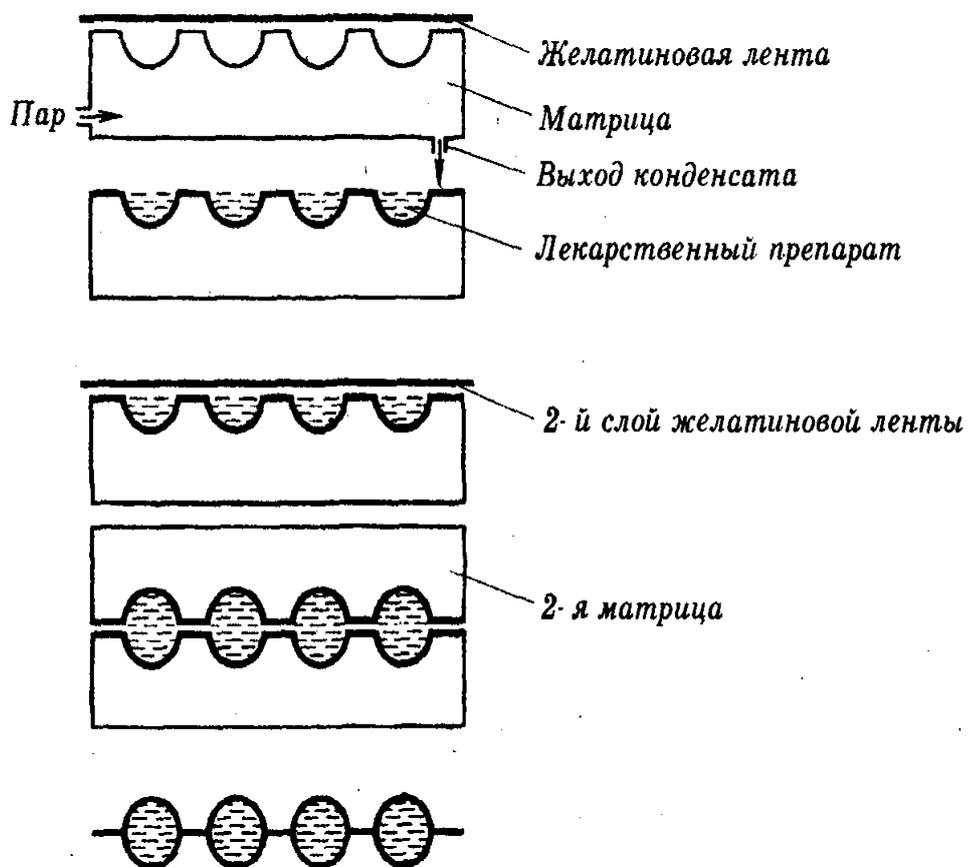


Рис. 3 Процесс получения капсул методом прессования

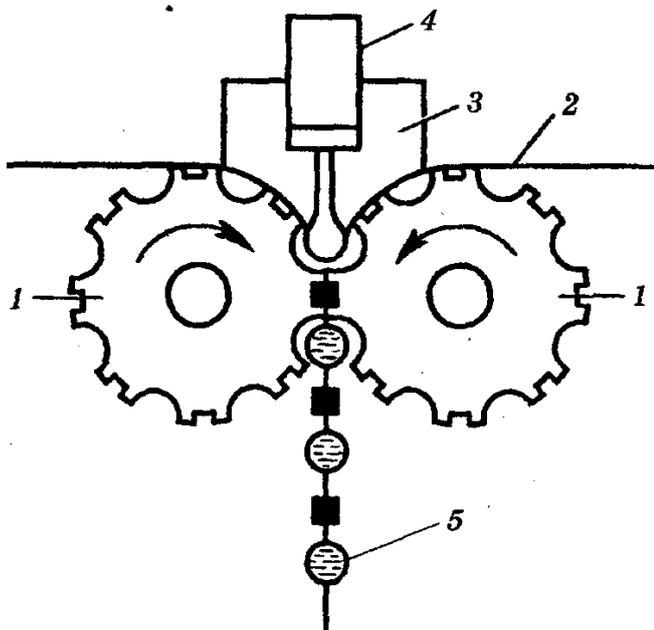


Рис. 4 Принцип получения капсул на машинах с вращающимися барабанами:

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

Машины такого типа отличаются высокой точностью дозирования ($\pm 1\%$) и большой производительностью. Разработанный метод получил название ротационно-матричного.

Фирмой «Leiner» («Лейнер», Англия) сконструирована и усовершенствована капсульная машина «SS-1» для получения мягких желатиновых капсул с жидкими и пастообразными веществами различных размеров и форм. Автомат выполняет все операции по формированию, наполнению и запечатыванию капсул с большой производительностью и высокой точностью дозировки ($\pm 1\%$) (рис. 5).

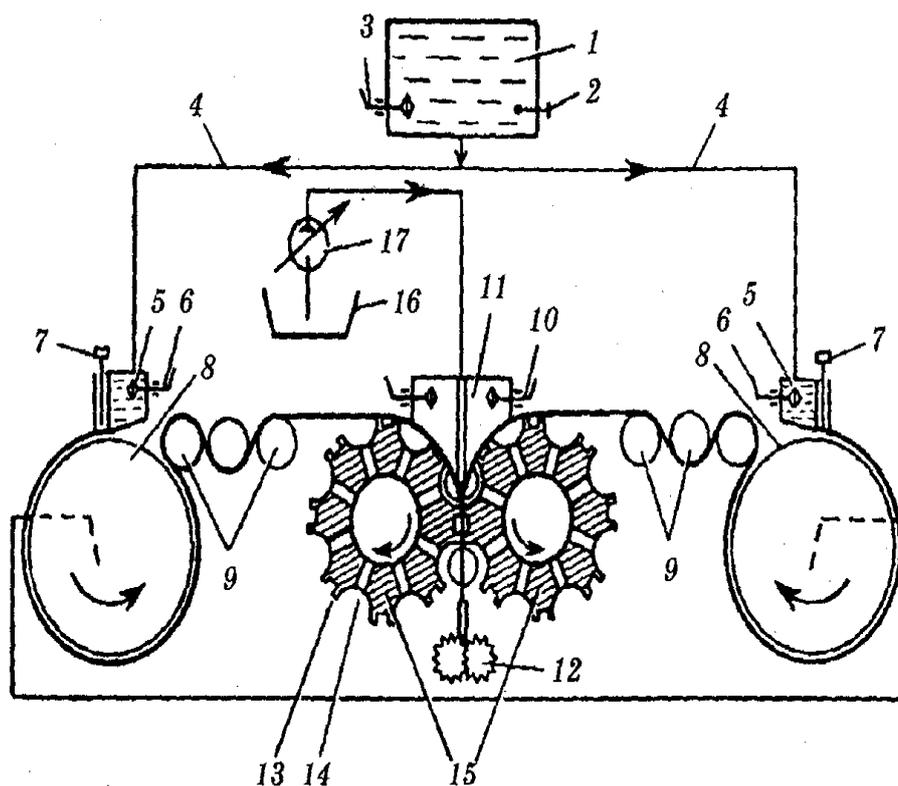


Рис. 5 Принцип работы автоматической линии фирмы «Leiner»

Процесс капсулирования на линии «Leiner» начинается с приготовления желатиновой массы в чугунно-эмалированном реакторе с процессом набухания желатина. Реактор должен иметь паровую рубашку, автоматический регулятор температур, якорную мешалку (25—30 об/мин), воздушный кран и подводку вакуума.

Готовую желатиновую массу из реактора-термостата 1 по двум обогреваемым трубопроводам 4 в правый и левый распределительные бункеры 5 с нагревательными элементами 6 и затворами (заслонками) 7. Высота зазора для выливания массы на барабаны желатинизации регулируется затворами и в зависимости от этого получают желатиновые ленты определенной толщины. Капсульная масса, проходя через систему охлажденных валиков (роликов) 8, 9, застывает, образуя ленту. На обе ее стороны наносится слой вазелинового масла (для лучшего скольжения) и лента подается на штамповочные барабаны, движущиеся навстречу друг другу. На барабанах помещены матрицы 13 с выступами 14, 15. В момент

соприкосновения пресс-форм желатиновые ленты вдавливаются в матрицы под давлением лекарственного вещества, подаваемого поршневыми дозаторами через распределительный сегмент 11, образуя половинки капсулы, тут же склеивающиеся между собой. Форма капсулы определяется конфигурацией матрицы. Полученные капсулы промывают изопропиловым спиртом и сушат сначала в барабанной сушилке при температуре 24 °С и относительной влажности 20—35%, а затем в туннельной сушилке в течение 12—18, ч до остаточного содержания влаги не более 10%.

Как показал прогноз развития технологии капсулирования, из трех существующих способов получения капсул наиболее перспективным является ротационно-матричный.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

В связи с развитием производства капсулированных лекарственных форм большое внимание уделяется биологической доступности лекарственных средств в капсулах.

На биодоступность капсулированных препаратов оказывают влияние основные и вспомогательные вещества, как в составе содержимого капсул, так и в составе желатиновой оболочки, а также методы получения капсул.

Механизм распадаемости твердых и мягких желатиновых капсул существенно отличается. Для мягких капсул кинетика растворения связана с началом высвобождения содержимого. По мере растворения оболочки или вскрытия по месту шва происходит постепенное выделение содержимого капсул. Время высвобождения содержимого из мягких желатиновых капсул зависит от состава желатиновой оболочки и метода получения. Быстрее всего наблюдается выход лекарственных веществ из капсул, полученных капельным методом. Капсулы, полученные методом прессования, имеют более толстую и равномерную толщину стенки.

Поскольку содержимое мягких капсул находится в жидком состоянии, активный ингредиент быстро всасывается, что особенно важно в случае применения его малых дозировок (сердечные гликозиды, гормоны, стероиды, снотворные препараты).

Таким образом, желатиновые капсулы, благодаря ценным свойствам и многим преимуществам, являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов и в настоящее время находят свое дальнейшее развитие в фармацевтической промышленности.

МЯГКАЯ КАПСУЛА С ЛАКТОБАКТЕРИЯМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗОВ ВЛАГАЛИЩА

Данное изобретение является запатентованным в соответствии с действующими нормами законодательства. Правообладателем и изобретателями являются: Быков Валерий Алексеевич; Далин Михаил Викторович; Кузьмина Екатерина Николаевна; Павлова Людмила Анатольевна.

Изобретение относится к области медицины, технологии лекарственных форм с бактериальными препаратами. Изобретение заключается в том, что мягкая капсула с лактобактериями для лечения дисбактериозов влагалища содержит оболочку на основе состава из желатина, глицерина, эмульгатора и воды, в которую помещена суспензия лиофилизированных лактобактерий в дисперсионной среде в количестве не менее $1 \cdot 10^8$ бактерий на капсулу. При этом в состав упомянутой оболочки дополнительно введена 0,1 Н хлористоводородная кислота, а в качестве дисперсионной среды использовано соевое масло. В состав капсул могут входить лактобактерии штамма *Lactobacillus fermentum* ВКМП Б-7573. Изобретение обеспечивает повышение эффективности воздействия при лечении дисбактериозов влагалища и срока годности.

Описание изобретения

Изобретение относится к медицине, а именно к технологии лекарственных форм с бактериальными препаратами.

Внедрение в клиническую (гинекологическую) практику антибиотиков и сульфаниламидов привело к возникновению ряда нежелательных последствий, главное из которых - диссиминация антибиотикоустойчивых штаммов бактерий и изменения со стороны нормальной микрофлоры человека (дисбактериозов). В связи с этим весьма актуальным изобретатели видят создание лекарственных препаратов с пробиотиками. Учитывая, что лактобактерии являются наиболее физиологичными для применения в области гинекологии представляется целесообразной разработка лекарственных форм для вагинального применения с включением штаммов лактобактерии, выделенных из влагалища здоровых женщин и обладающих высокой антагонистической активностью.

Известны, содержащие в качестве активного компонента лактобактерии, эффективные для лечения дисбиозов влагалища.

Техническим результатом изобретения является создание мягкой капсулы для лечения дисбактериозов влагалища с повышенной эффективностью воздействия и сроком годности. Он обеспечивается тем, что мягкая капсула с лактобактериями для лечения дисбактериозов влагалища содержит оболочку на основе состава из желатина, глицерина, эмульгатора и воды, в которую помещена суспензия лиофилизированных лактобактерии в дисперсионной среде в количестве не менее 1108 бактерий на капсулу. При этом в состав упомянутой оболочки дополнительно введена 0,1N хлористоводородная кислота, а в качестве дисперсионной среды использовано соевое масло.

Мягкая капсула может характеризоваться тем, что в качестве лактобактерии использованы лактобактерии штамма *Lactobacillus fermentum* ВКМП Б- 7573.

Оболочка может содержать следующие ингредиенты, мас. %:

желатин - 14,0-15,0

глицерин - 34,0 - 35,0

хлористоводородную кислоту - 5,0 - 8,5,

эмульгатор - 1,2-1,7

вода - остальное

Дисперсионная среда может содержать следующие ингредиенты, мас. %:

лактозу - 18,0-20,0

натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и/или метилцеллюлозу - 6,5-6,8

натриевую соль альгиновой кислоты - 6,5 - 7,0

соевое масло - остальное.

В качестве эмульгатора могут быть использованы моноглицеродистиллят и/или натриевая соль сульфэфиров высших жирных спиртов серной кислоты.

В основе изобретения лежат следующие предпосылки.

Известно, что лактобактерии штамма *Lactobacillus fermentum* ВКМП Б-7573 характеризуются повышенной адгезивной активностью на эндотелиальных клетках влагалища, поэтому их использование особенно эффективно при лечении дисбактериозов влагалища (заявка на патент РФ на изобретение N 98110985/13). Выбор лекарственной формы в значительной мере обусловлен клиническими проявлениями этого заболевания, при этом заявителями установлено, что наиболее удобной лекарственной формой при дисбактериозах влагалища, с большим количеством отделяемого являются мягкие желатиновые капсулы. Однако для увеличения скорости распадаемости капсулы необходимо вводить вещества, усиливающие деструктуризацию желатиновой оболочки, к таким веществам может быть отнесена разбавленная хлористоводородная кислота.

В технологии лекарственных форм с бактериями особое значение придается поддержанию высокой жизнеспособности лактобактерии в процессе хранения. Нами установлено, что при приготовлении суспензии

лиофилизированных лактобактерии в соевом масле вокруг бактериальных клеток образуются частицы в форме мицелл, которые формируют дополнительный защитный слой. Это обусловлено тем, что соевое масло в больших количествах содержит лецитин, который обладает высоким сродством к мембране бактериальных клеток. Лецитин входит в состав мембран и выполняет структурные и метаболические функции. В результате этого явления, с технологической точки зрения, суспензия получается более тонкой и стабильной, а вследствие этого обеспечивается высокая жизнеспособность лактобактерии как в процессе применения, так и в процессе хранения.

Подбор компонентов содержимого мягкой капсулы, а также состава ее оболочки, обеспечивающих повышенную биологическую доступность и срок годности является целью настоящего изобретения.

Промышленная применимость

Производство мягких желатиновых капсул с лактобактериями технологично и может быть реализовано по приведенному описанию на автоматических установках роторно-матричного типа для производства мягких желатиновых капсул (с использованием, например, оборудования фирмы "Leiner"). В процессе производства внутренняя поверхность желатиновой ленты предварительно обрабатывается ультрафиолетовым излучением, затем формируется капсула и далее готовая капсула фасуется в упаковочный материал.

Формула изобретения

1. Мягкая капсула для лечения дисбактериозов влагалища, включающая суспензию лиофилизированных лактобактерий в дисперсионной среде в количестве не менее 10^8 бактерий на капсулу, помещенную в оболочку, выполненную из желатина, глицерина, эмульгатора, воды и 0,1 Н хлористоводородной кислоты.

2. Мягкая капсула по п.1, в которой в качестве лактобактерий использованы лактобактерии штамма *Lactobacillus fermentum* ВКМП Б-7573.

3. Мягкая капсула по п.1, в которой оболочка содержит следующие ингредиенты, мас. %:

Желатин - 14,0 - 15,0

Глицерин - 34,0 - 35,0

Хлористоводородная кислота - 5,0 - 8,5

Эмульгатор - 1,2 - 1,7

Вода - Остальное

4. Мягкая капсула по п.1, в которой дисперсионная среда содержит лактозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и/или метилцеллюлозу, натриевую соль альгиновой кислоты, соевое масло при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

Лактоза - 18,0 - 20,0

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или метилцеллюлоза - 6,5 - 6,8

Натриевая соль альгиновой кислоты - 6,5 - 7,0

Соевое масло - Остальное

5. Мягкая капсула по п.1, в которой в качестве эмульгатора использованы моноглицеродистиллят и/или натриевая соль сульфозэфиров высших жирных спиртов серной кислоты.

ВЫВОДЫ

1. Капсулы являются относительно молодой лекарственной формой. Хотя первое упоминание о них обнаружено еще в 1500 г до н. э. в древнеегипетском папирусе, активное их использование началось в 1833 году, после того как Франсуа Моте и Жозеф Дюбланк получили патент на изготовление желатиновых капсул для фармацевтических целей.

2. Сильным толчком в развитии капсул является начало широкого применения в фармацевтике антибиотиков, основная особенность которых – неприятный горький вкус, что заставило производителей использовать оболочку капсул. В результате этого развития, препараты в капсулах, в настоящее время, занимают третье место, после таблеток и ампулированных растворов, среди дозированных лекарственных форм промышленного производства.

3. Самым распространенным формообразующим материалом для производства капсул является желатин, он легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, нетоксичен и не оказывает побочных реакций. В желатиновую массу добавляют: пластификаторы – с целью увеличения прочности и уменьшения хрупкости оболочек, ароматические вещества – для придания приятного запаха, вещества сладкие на вкус – для придания вкусовых характеристик, краситель – для придания цвета и усиления фармакологического эффекта.

4. Существует три вида мягких желатиновых капсул: мягкие (*Capsulae gelatinosae molles*), полумягкие (*Perlac gelatinosae*), полутвердые (*Capsulae gelatinosae durae elasticae*).

5. Главное в производстве желатиновых капсул – это качество и соблюдение технологии приготовления желатиновой массы.

6. В заводских условиях существует два основных вида производства мягких желатиновых капсул: капельный метод и прессование (ротационно-матричный метод). Самым перспективным, что выяснилось при

прогнозировании развития технологии капсулирования, является использование в производстве мягких желатиновых капсул ротационно-матричного метода.

7. Желатиновые капсулы, благодаря ценным свойствам и многим преимуществам, являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов, при ведущем месте занимаемых ими в мировой фармацевтике, в России их производство находится на стадии развития.

8. Запатентованное изобретение мягкой капсулы с лактобактериями для лечения дисбактериозов влагалища является интересным изобретением, основная цель которой заключается в высокой жизнеспособности лактобактерии в процессе хранения и вследствие этого значительное увеличение срока годности. Кроме того их производство может быть реализовано на автоматических установках роторно-матричного типа с использованием оборудования фирмы «Leiner».

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Гаммель И.В., Тенцова А.И.. Исследование физико-химических свойств и специфической активности осетрового жира "Витойл" в мягких желатиновых капсулах // Фармация.-1997.- М6.- С.15-19.
2. Государственная фармакопея СССР.- 10-е изд.-М., 1968.-1080 с.
3. Государственная фармакопея СССР- 11-е изд.-М, 1987. Вып. 1-336 с, М., 1990.-Вып.2-397с.
4. Глинов В.А. Микрокапсулирование и микрогранулирование.-М., 1979.- 160 с.
5. Лебедеко В.Я., Грядунова В.П, Донцова В.И. Микрокапсулы - новая лекарственная форма:(обзор) //Фармация.-1979 г.-Ж-С.68-74.
6. Лебедеко В.Я., Танкович Н.И. Математическая модель технологического процесса микрокапсулирования// Фармация.-1983 г. - С. 17-19.
7. Лившиц В.Ц., Зайков Г.Е. Лекарственные формы на основе биоструктурирующихся полимеров: (обзор)//Хим.- фарм. журн.-1991 г.-М1.- С.15-25. 9. Машковский МД. Лекарственные средства. В 2-х томах. Харьков: Торсинг, 1998,-т. 1 .-560с.,т.2.-592с. 10.П. Грядунова и др.// Фармация.- 1983.М4.-С.24-29.
8. Муравьев И.А., Андреева И.Н. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения эуфиллина из таблеток//Фармация,- 1987 г.-N2.-С. 19-21.
9. Муравьев И.А. Технология лекарств: Учебник в 2 томах.- М., 1980 г.- том 1-390 с, том 2-704с.
10. Регистр лекарственных средств России.- М, 2002 г.-1375с.
11. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование.- М., 1980 г.-120 с.
12. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Том 2 / В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.]; Под редакцией профессора В. И. Чуешова. — Х.: МТК-Книга; Издательство

НФАЗ, 2002. — 716 с.

13. <http://www.ntpo.com>
14. <http://provisor.com.ua>
15. <http://pharmacymachinery.ru>
16. <http://pharmpack.wordpress.com>
17. <http://provisor.com.ua>
18. <http://techlekform.ru>
19. <http://ru.wikipedia.org>