

# КАПСУЛЫ

- 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 4 – 5 минут);
- ✓ Возможность подачи ЛВ в различном агрегатном состоянии
- ✓ Высокая производительность
- ✓ Расширение показаний к применению
- ✓ Высокая стабильность ЛВ защищены от внешних факторов
- ✓ Возможность корректирования органолептических свойств
- ✓ Эстетичный внешний вид, удобство проглатывания
- ✓ Возможность задания определенных фармакокинетических показателей
  - 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 (*capsulae dure or operculate*),
  - 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** - (*capsulae molles*) 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.



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

## По месту введения

- **Энтеральные (per os)** по месту высвобождения лекарственного средства
  - распадающиеся в желудке (гастросолюбильные) - большинство
  - кишечнорастворимые (кислоторезистентные или энтеросолюбильные).
- **Местного применения**
  - ректальные,
  - вагинальные,
  - сублингвальные,
  - Жевательные
  - 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, pellets, 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

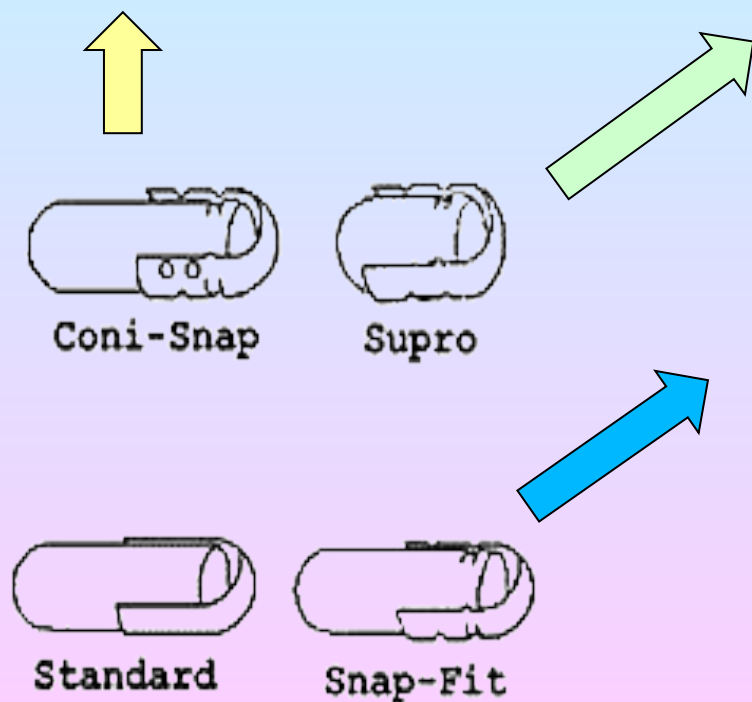
## ТЖК

**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,



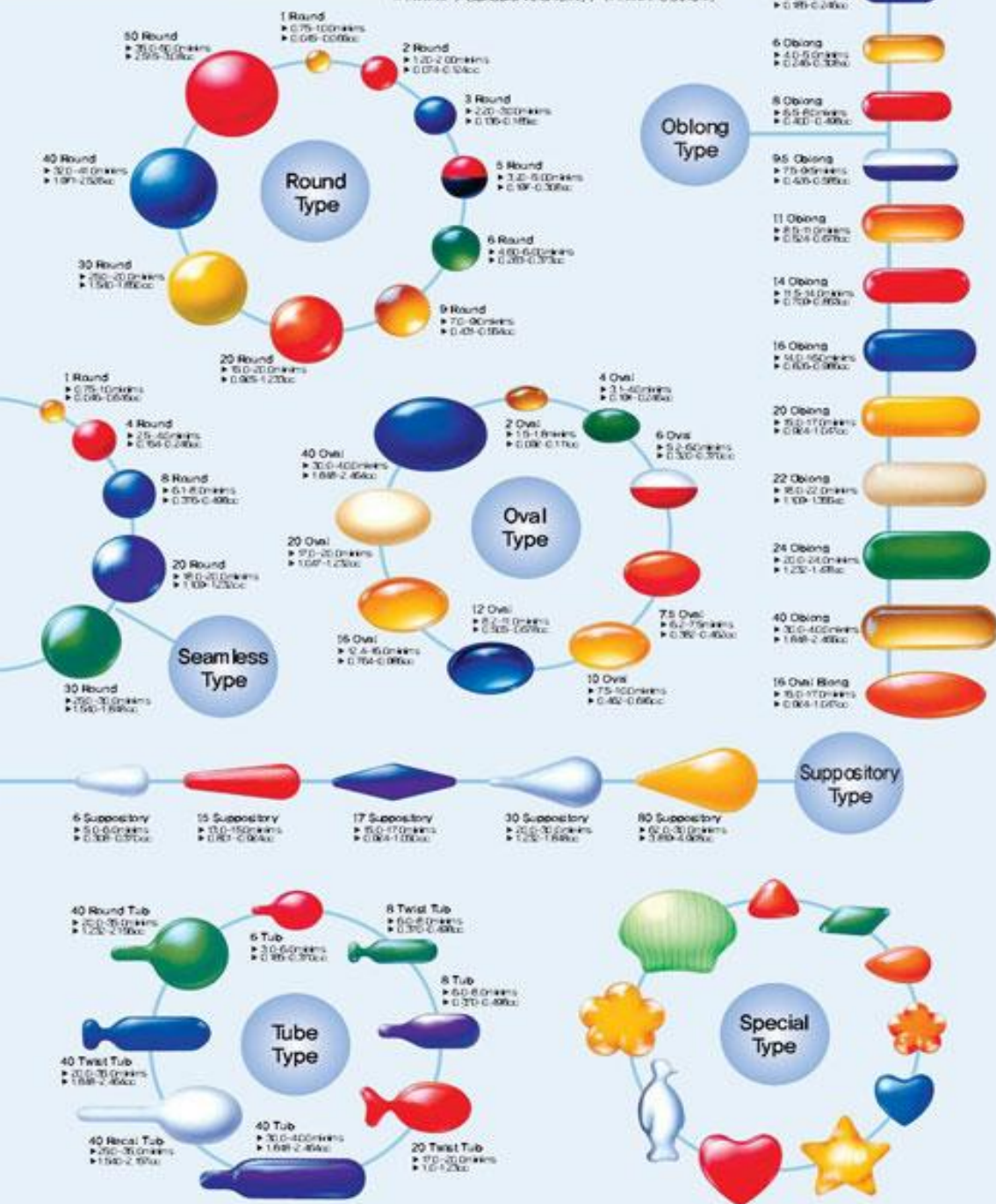
**Snap-Fit** - имеют «замок» - два concentрических желобка (один на корпусе, недалеко от края, и один на крышечке), - обеспечивают взаимную блокировку крышечки и корпуса при соединении и делают невозможным открытие капсул при дальнейших операциях.



**СТАНДАРТНЫЕ ФОРМЫ И РАЗМЕРЫ  
МЯГКИХ ЭЛАСТИЧНЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ**

**STANDARD SHAPES AND SIZES OF  
SOFT ELASTIC GELATINE CAPSULES**

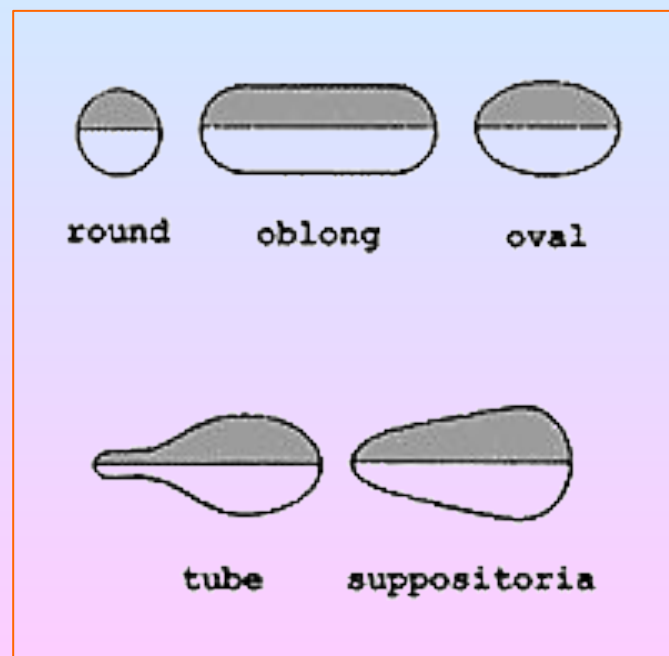
\* mm/ins. / Standard volumes / 11 mm=0.061in.



# Мягкие желатиновые капсулы МЖК

бесшовные капсулы - строго сферической формы, шовные капсулы:

- сферические (round),
- продолговатые (oblong),
- овальными (oval),
- в виде ректальных суппозиторияв (suppositories)
- В виде тубатин (tubes).



# ВВ для получения капсул

**пленкообразующие ВМС** дающие эластичные пленки с определенной механической прочностью. свыше 50: желатин, казеин, зеин, жиры, парафин, простые и сложные эфиры целлюлозы МЦ, ЭЦ, полиэтилен, нейлон, ПВХ сополимер метакриламида и метакриловой кислоты и др.

**Желатин** (продукт частичного гидролиза коллагена — белковой главную составную часть соединительной ткани позвоночных. 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 количестве до 50% от общей массы капсул);

- **консерванты** — вещества, предотвращающие возможность микробной загрязненности; нипагина (0,4%) нипазола (0,4%), сорбиновой кислоты (0,1 – 0,2%) 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

- **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, некоторые другие вещества;
- **дезинтегранты** — ингредиенты, способствующие сохранению показателя распадаемости капсул при длительном хранении (желатин стареет), а также достижению быстрого высвобождения содержимого из лекарственной формы.
  - аминокислоты, протеины, казеин, кроскармеллоза, 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



## Получение желатиновой массы:

Эмалированный реактор с паровой рубашкой и якорной мешалкой (25 – 30 об/мин).(2 раза в месяц автоклавируют).

- **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 -75С, 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.



# ВВ технологического назначения для влияния на биофармацевтические параметры

- **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.).

# Способы получения капсул

## 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:

## Мягкие:

- 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

## Твердые

- формовка (обрезка)
- Сушка при определенных режимах (закрепление формы)
- Заполнение
- Запайка или герметизация
- Отбраковывают пустые

## специальное устройство для наполнения ТЖК:

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

## **Устройства по наполнению ТЖК:**

- Ручные или полуавтоматические - для аптек, лабораторий или небольших производств (производительность - до 6 тыс. кап./ч). Наполнение методом набивания, масса для наполнения капсулы должна быть пропорциональна ее объему;
- Автоматические - для промышленного производства; метод наполнения - поршневой с дозатором, наполняющие устройства - с периодическим или непрерывным перемещением.

## **Выбор метода в зависимости от типа массы для наполнения:**

- пеллеты или микрокапсулы - набивания, поштучного наполнения, с использованием двойной заслонки, поршня, дозирочных цилиндров, дозирочной трубки.
- таблетки или драже (или их комбинациями) - с использованием заслонки.
- жидкости или пасты – с использованием специальных насосов.

## **Герметизация ТЖК:**

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

## **методы герметизации:**

- нанесение водно-спиртового раствора.
- нанесение желатинового шва
- Микроспрей (НЕ применяется из-за рисков контаминации)



## Метод штамповки - ротационно-матричный (промышленные МЖК).

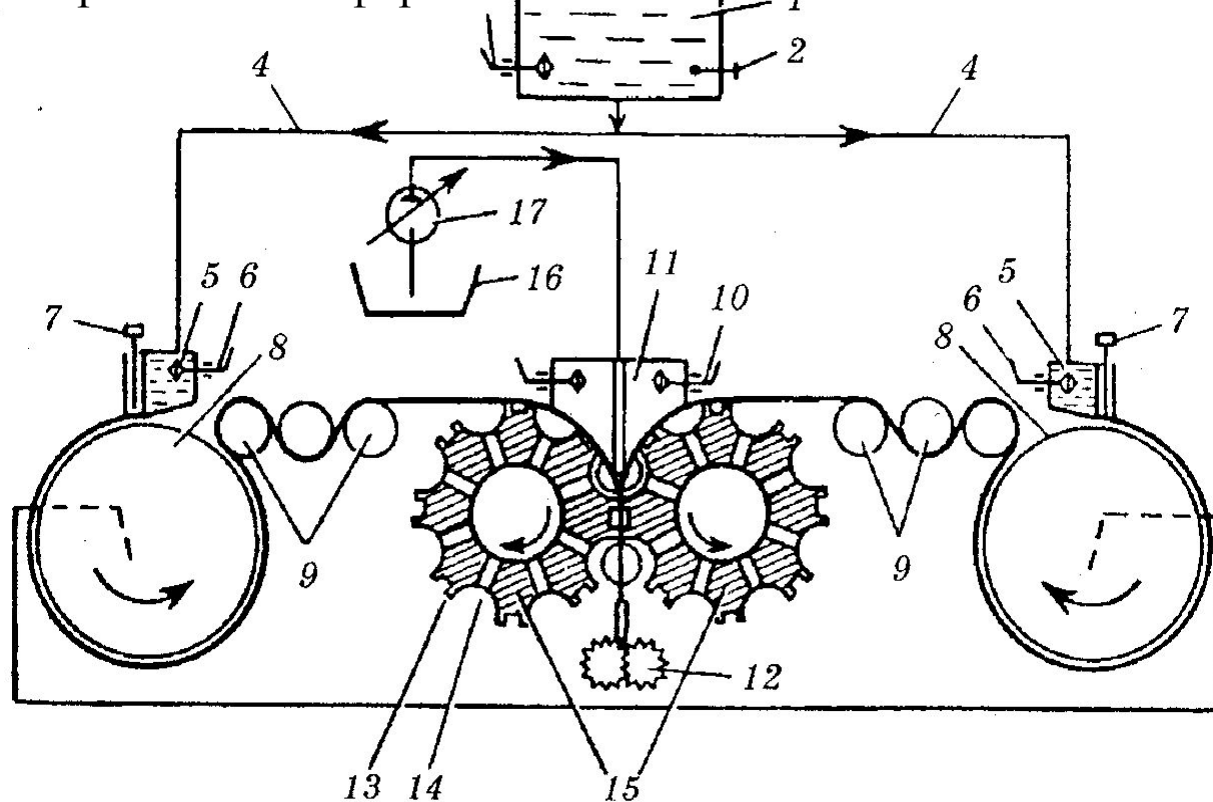
•Получение желатиновой ленты (матрицы слоя 0,9 мм),

•Заполнение и запайка (лента подается на два вращающихся друг на друга вала с формами. Вакуумом через специальные отверстия втягивается желатин образуя полусферы будущей капсулы

•Штамповка капсулы из матрицы под прессом или на валках

«+» точность ( $\pm 3\%$ ) производительность до 76 т.к/ч),

Вариативность форм и вместимости.



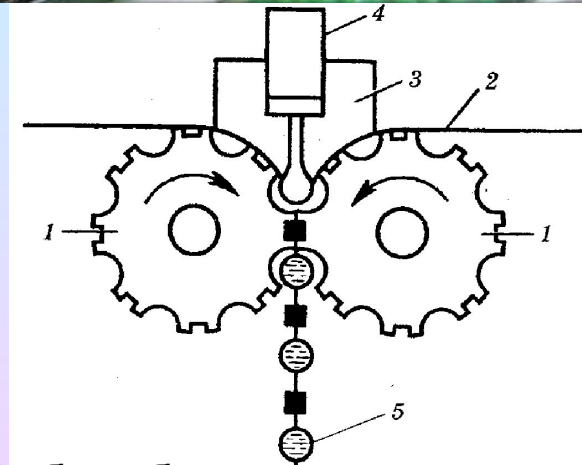
1- реактор термостат, 4- трубопроводы,

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

**Капельный** – 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.

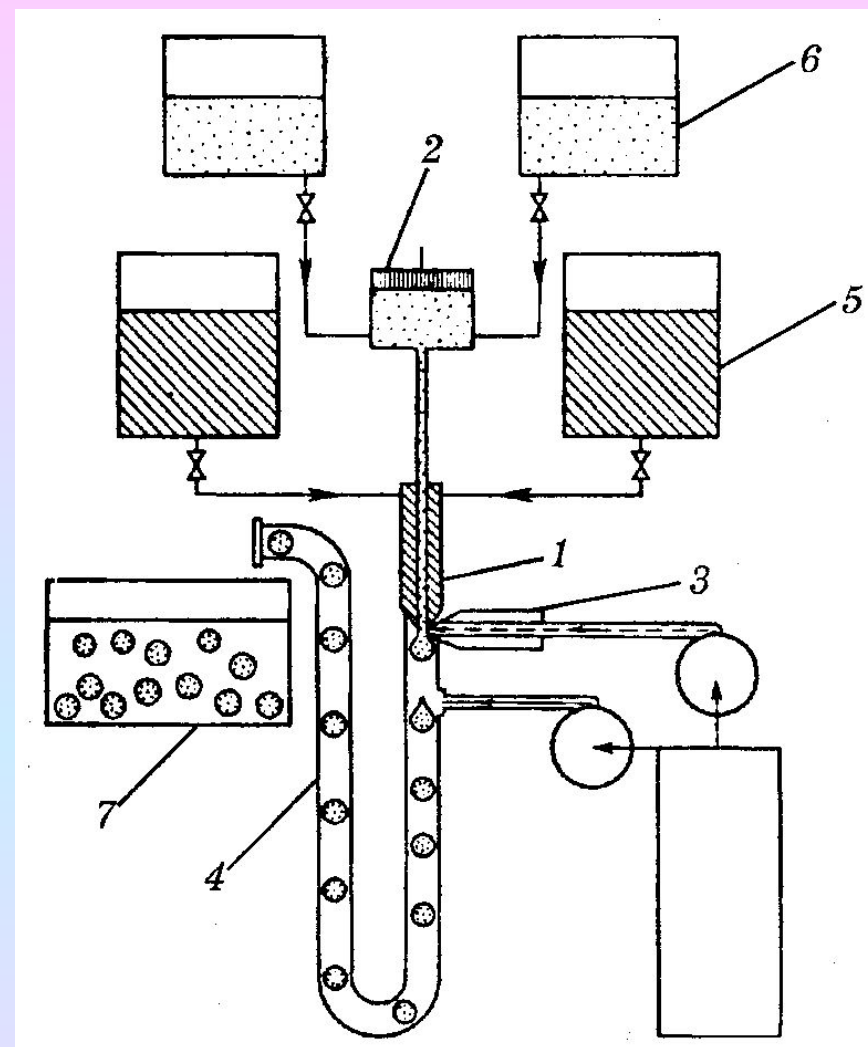
«+»

высокопроизводительный (до 60 т.к/ч)

точный ( $\pm 3\%$ ),

«-» можно инкапсулировать только легко-текучие жидкие неводные наполнители до 0,3

мл.



1- жихлерный узел

2- дозирующее устройство

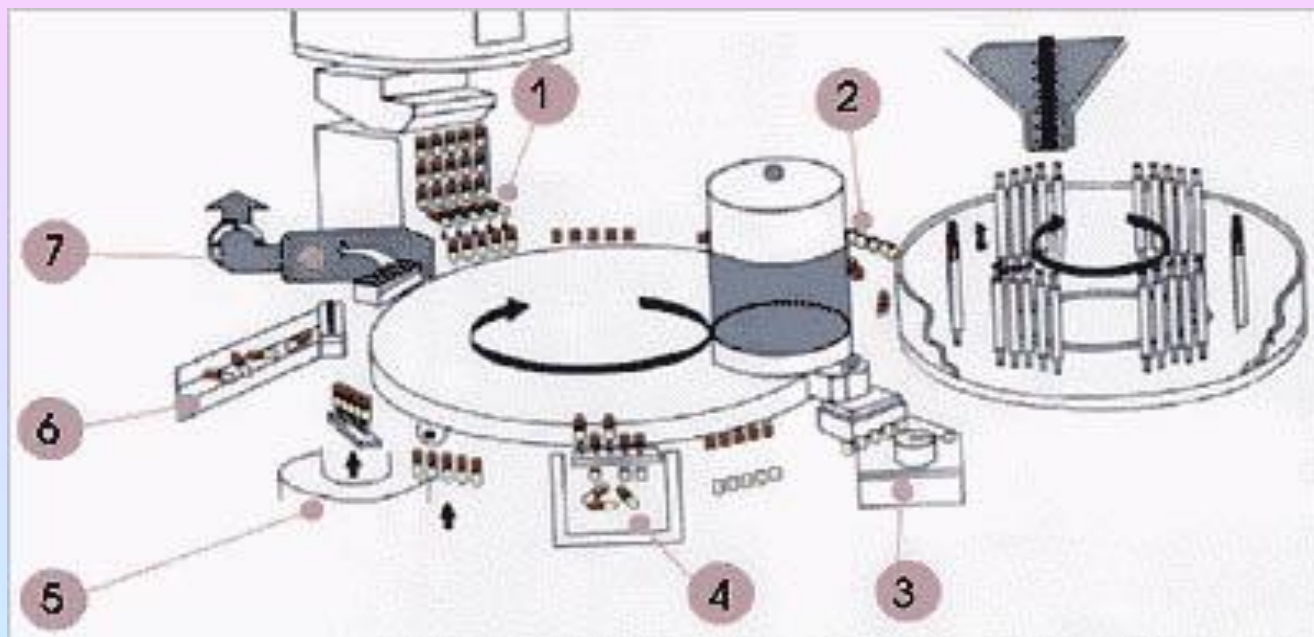
3- пульсатор

4- охладитель

5- расплавленная желатиновая масса

6- лекарственное вещество

# Принцип действия капсулонаполнительных машин DGM

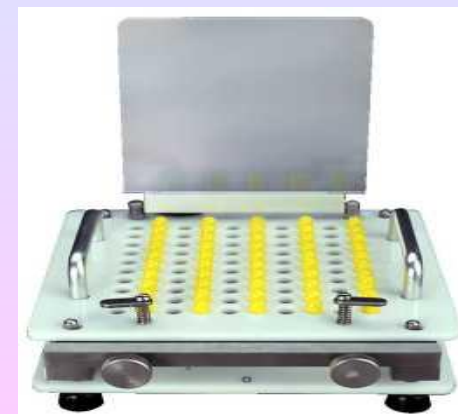


Машина работает циклически.

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.

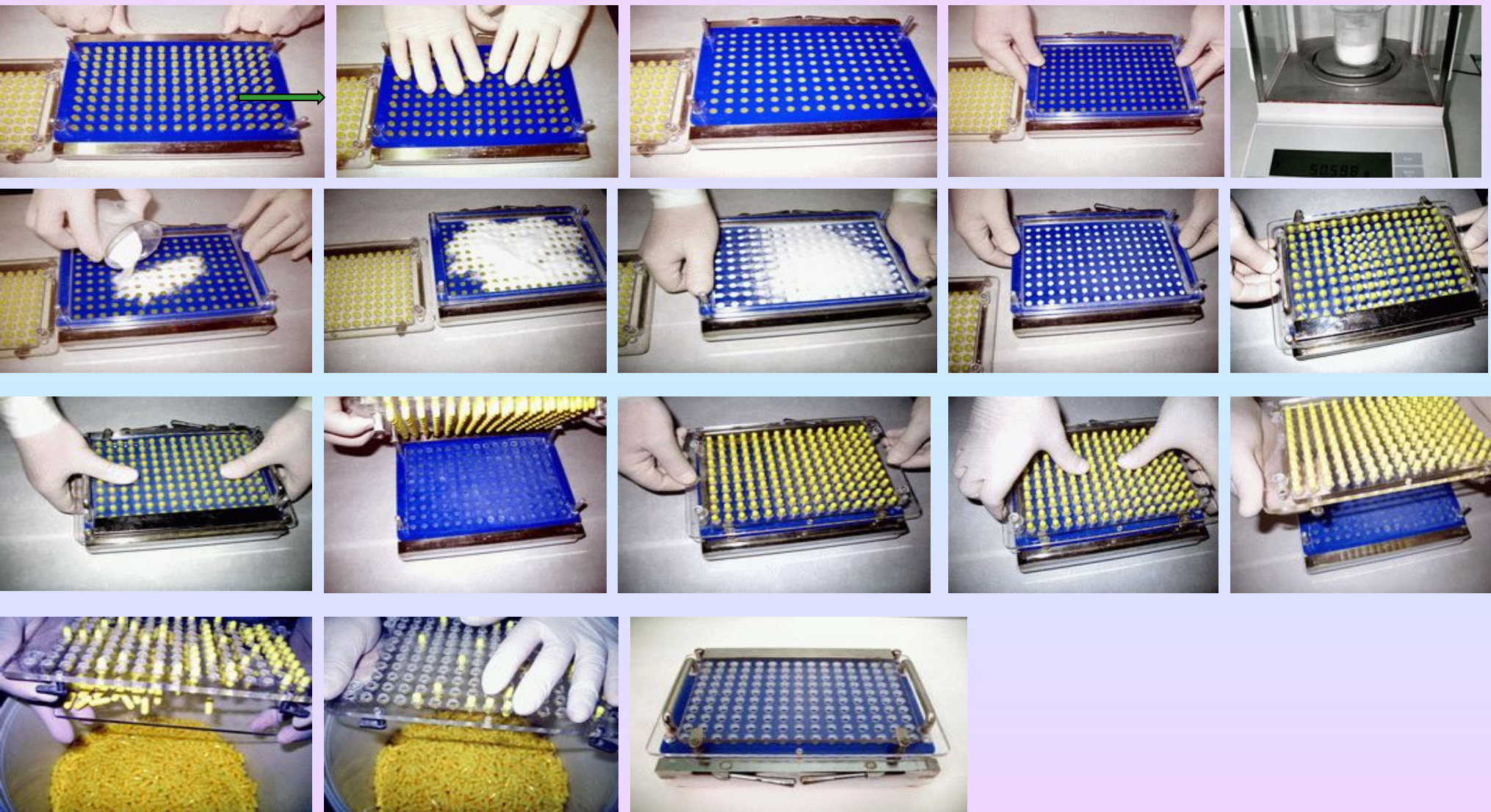
**Технические характеристики**  
Модель DGM-600-1200 Продукт  
наполнения порошок/пеллеты  
Размер капсул 0-4  
Производительность  
(капсул/час) 36000 -72000

•Машинка состоит из капсулоориентирующего (а) и капсулонаполняющего (б) устройств и рассчитана на один определенный размер капсул.





# Процесс заполнения капсул



# 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.



# 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. Капсулы 0,02 - 0,6 грамм.

# Микрокапсулы

Микрокапсулирование - процесс заключения в оболочку микроскопических частиц твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ.

Пленкообразователи – вещества образующие растворы со значительным поверхностным натяжением (желатин, натрия альгинат, ПВС и др.)

Микрокапсулы 100 - 500 мкм. Нанокапсулы - размером < 1 мкм.

Частицы с жидким и газообразным веществом имеют шарообразную форму, с твердыми частичками – неправильной формы.

## Назначение микрокапсулирования:

- предохранение неустойчивых ЛВ от воздействия внешней среды (витамины, антибиотики, ферменты, вакцины, сыворотки и др.);
- маскировка вкуса горьких и тошнотворных лекарств;
- высвобождение ЛВ в нужном участке желудочно-кишечного тракта (кишечно-растворимые микрокапсулы);
- пролонгирование действия (смесь микрокапсул, отличающихся размером, толщиной и природой оболочки, помещенная в одну капсулу, обеспечивает поддержание определенного уровня ЛВ в организме);
- совмещение в одном месте несовместимых между собой в чистом виде ЛВ (использование разделительных покрытий);
- «превращение» жидкостей и газов в псевдотвердое состояние, т.е. в сыпучую массу, состоящую из микрокапсул с твердой оболочкой, заполненных жидкими или газообразными ЛВ

# Физические методы. – механическое нанесение оболочки на твердые или жидкие частицы ЛВ.

## **для твердых ЛВ**

### Метод дражирования. ЛВ

кристаллическом виде «дражируют» опрыскивая из форсунки раствором пленкообразователя. Пленка высыхает под нагретым воздухом, подаваемым в котел. - микродраже.

Метод распыления. ЛВ, тонко суспендируют с пленкообразователем и распыляют через форсунку - получаемые микрокапсулы 30 – 50 мкм.

### Метод «напыления» в

псевдосжиженном слое. В аппаратах типа СГ-30. Ядра ожижают потоком воздуха и «напыляют» на них раствор пленкообразователя с помощью форсунки. Затверждение жидких оболочек происходит в результате испарения растворителя.

## **для жидких ЛВ**

### Метод диспергирования в

несмешивающихся жидкостях.(100-150 мкм).

Нагретую эмульсию масляного раствора ЛВ, стабилизированную желатином (эмульсия типа М/В), диспергируют в охлажденном жидком парафине с помощью мешалки. При охлаждении мельчайшие капельки покрываются быстро застывающей желатиновой оболочкой. Застывшие шарики отделяют от жидкого парафина, промывают органическим растворителем и сушат.

### Метод с помощью центрифугирования.

Под воздействием центробежной силы частицы ЛВ (твердых или жидких) проходя через пленку раствора пленкообразователя, покрываются ею, образуя микрокапсулу.

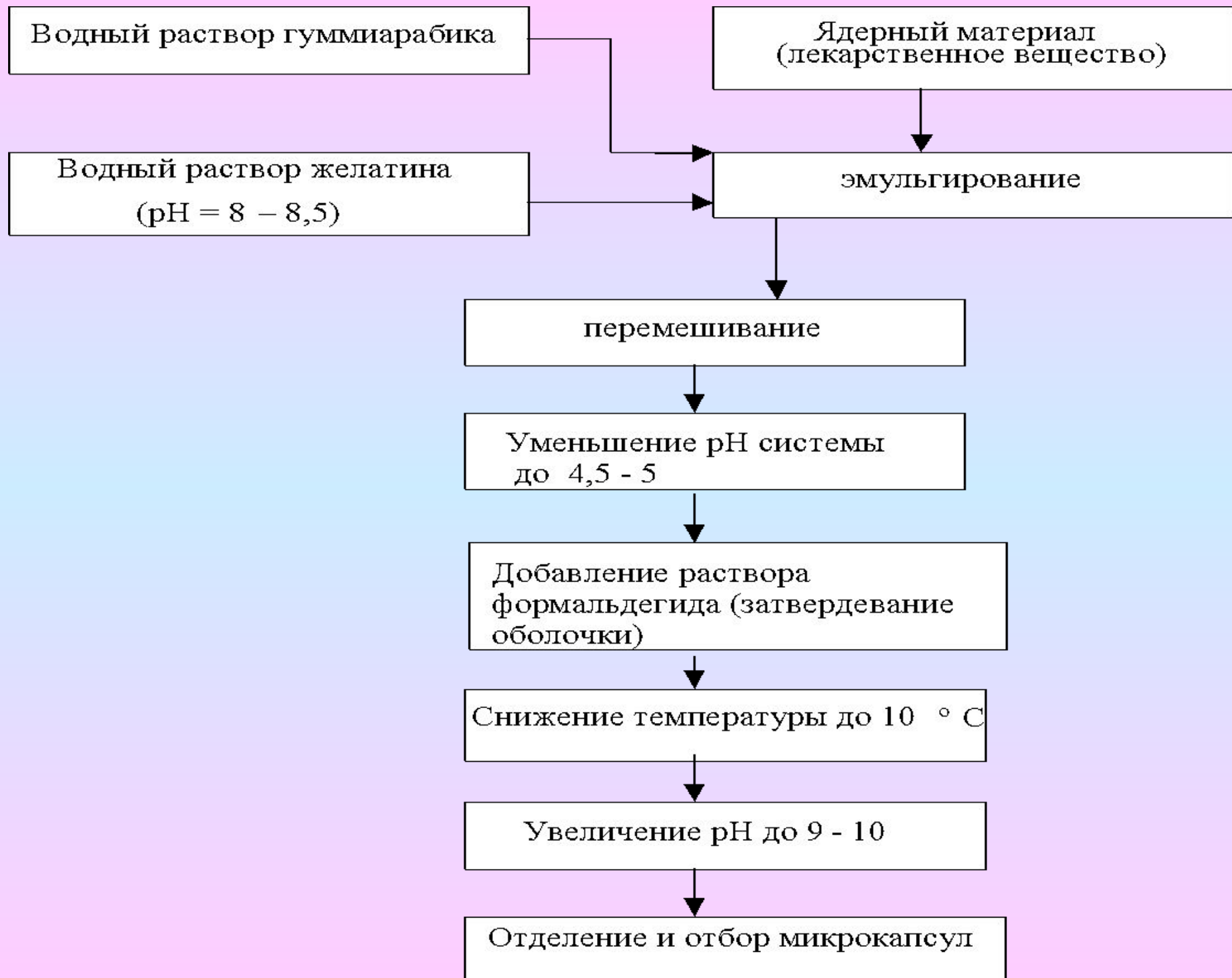
- Физико-химические методы - основаны на разделении фаз, позволяют заключить в оболочку вещество в любом агрегатном состоянии и получить микрокапсулы разными по размеру и свойствам пленок.

Коацервация – образование двухфазной системы: раствор ВМС в р-ле – раствор р-ля в ВМС.

- Раствор, более богатый ВМС, часто выделяется в виде капелек коацервата – коацерватных капель, при переходе от полного смешения к ограниченной растворимости. (Снижение растворимости при изменении температуры, рН, концентрации и др.)
- Простая коацервация - при взаимодействии р-ра полимера и НМС – растворенные макромолекулы слипаются, за счет водоотнимающего эффекта НМС.
- Сложная коацервация - при взаимодействии двух ВМС, образование сложных коацерватов сопровождается взаимодействием между «+» и «-» зарядами молекул.

#### **механизм микрокапсулирования коацервацией:**

- Получение ядер будущих микрокапсул
- Диспергирование ядер в ДС (водный раствор полимера - желатина, КМЦ, ПВС и т.д.)(иногда неводный раствор)
- Выделение из раствора коацерватных капель полимера (за счет уменьшения растворимости) под воздействием водоотнимающих манипуляций
- Осаждение коацерватных капель р-ра ВМС вокруг ядер - эмбриональная оболочка.
- Затвердевание оболочки (под различными физико-химическими воздействиями)





- Химические методы.

основаны на реакциях полимеризации и поликонденсации на границе раздела двух несмешивающихся жидкостей (вода –масло).

1. ЛВ растворяют в масле
2. Растворяют мономер (например, метилметакрилат) и соответствующий катализатор реакции полимеризации (например, перекись бензоила).
3. раствор нагревают 15 – 20 мин при  $t=55^{\circ}\text{C}$
4. Добавляют в водный раствор эмульгатора. Образуется эмульсия типа М/В,
5. Полимеризуют в течение 4 часов. Полученный полиметилметакрилат, нерастворимый в масле, образует вокруг капелек последнего оболочку.
6. микрокапсулы отделяют фильтрованием или центрифугированием, промывают и сушат.