

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 оливо.

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

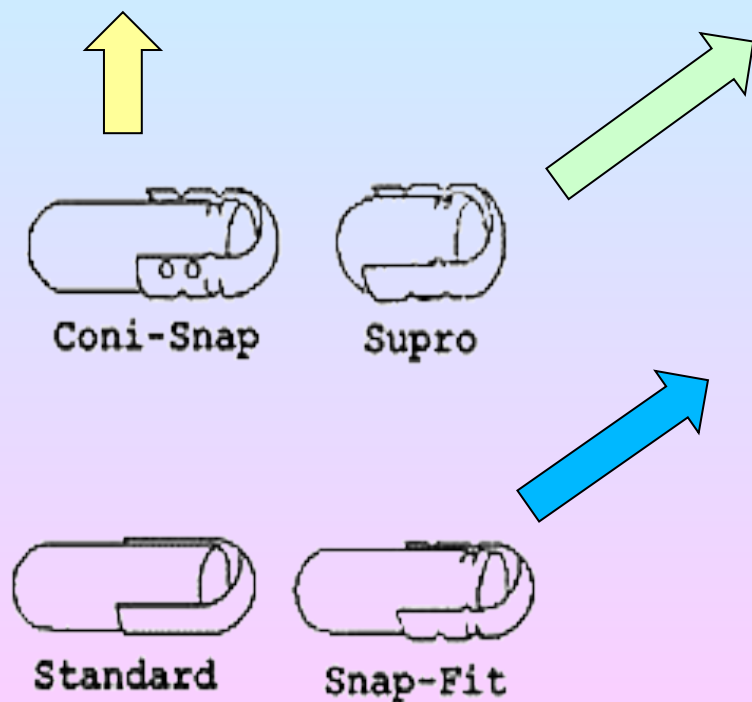
ТЖК

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,

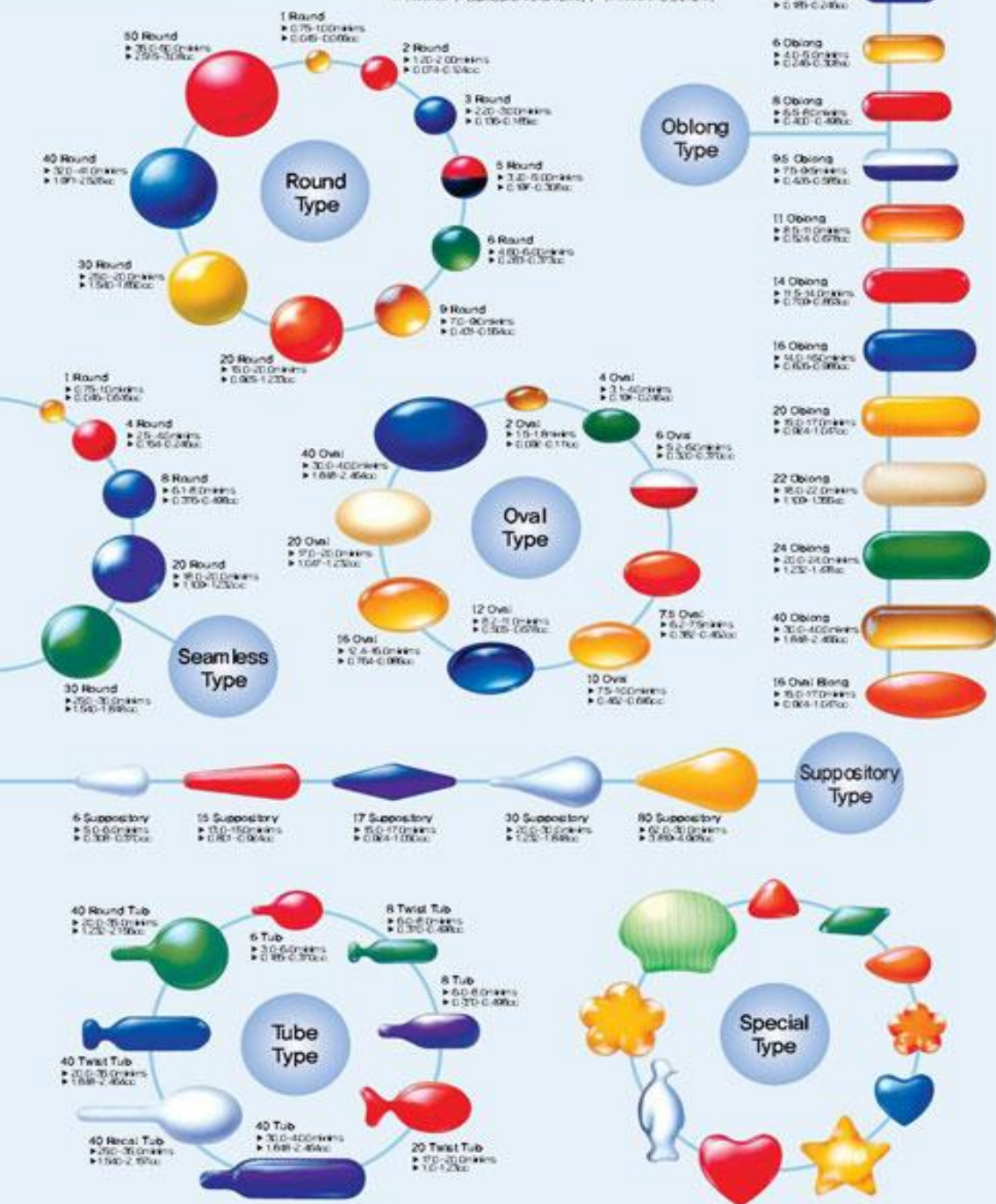


Snap-Fit - имеют «замок» - два концентрических желобка (один на корпусе, недалеко от края, и один на крышечке), - обеспечивают взаимную блокировку крышечки и корпуса при соединении и делают невозможным открытие капсул при дальнейших операциях.

**СТАНДАРТНЫЕ ФОРМЫ И РАЗМЕРЫ
МЯГКИХ ЭЛАСТИЧНЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ**

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

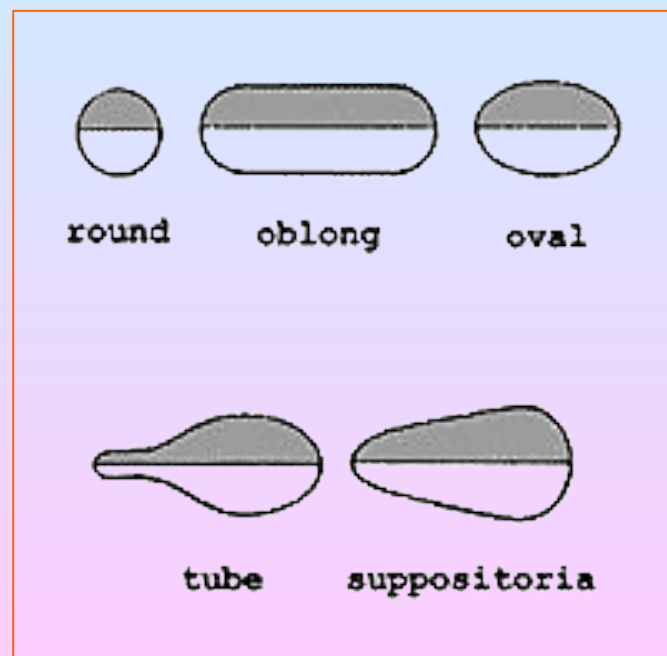
(mm) / Standard volumes / (ml) (1 ml=0.001l)



Мягкие желатиновые капсулы МЖК

бесшовные капсулы - строго сферической формы, шовные капсулы:

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



ВВ для получения капсул

пленкообразующие ВМС дающие эластичные пленки с определенной механической прочностью. 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).

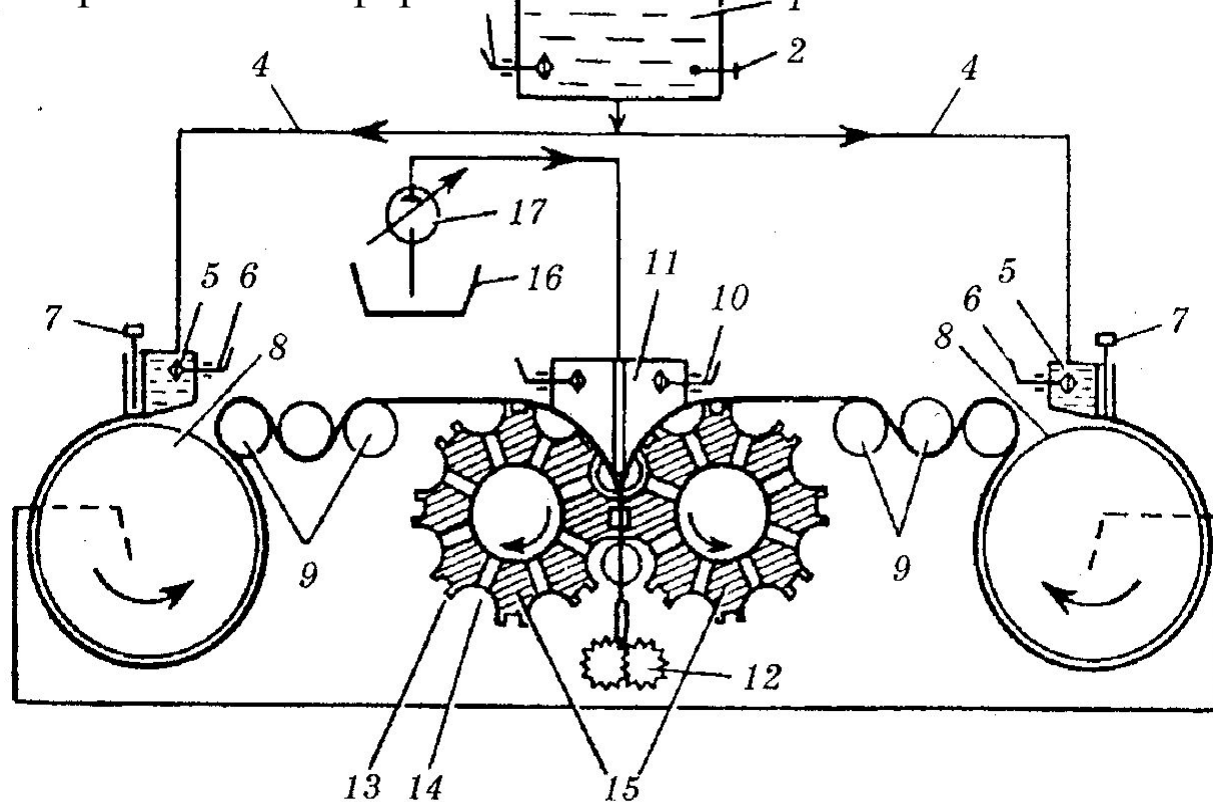
•Получение желатиновой ленты (матрицы слоя 0,9 мм),

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

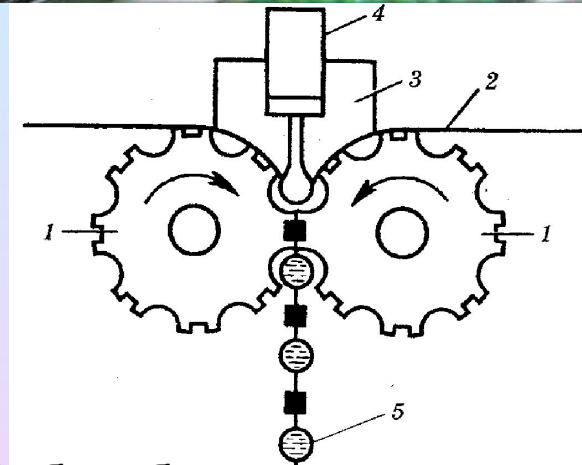
•Штамповка капсулы из матрицы под прессом или на валках

«+» 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.

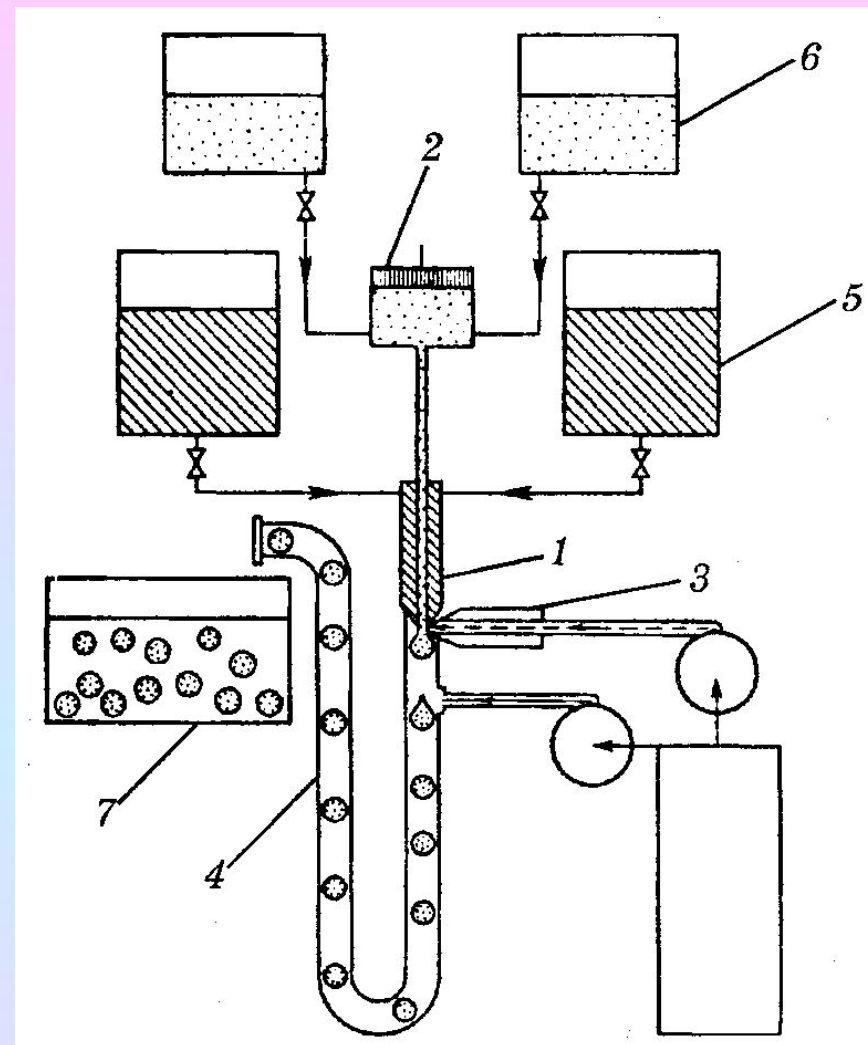
«+»

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

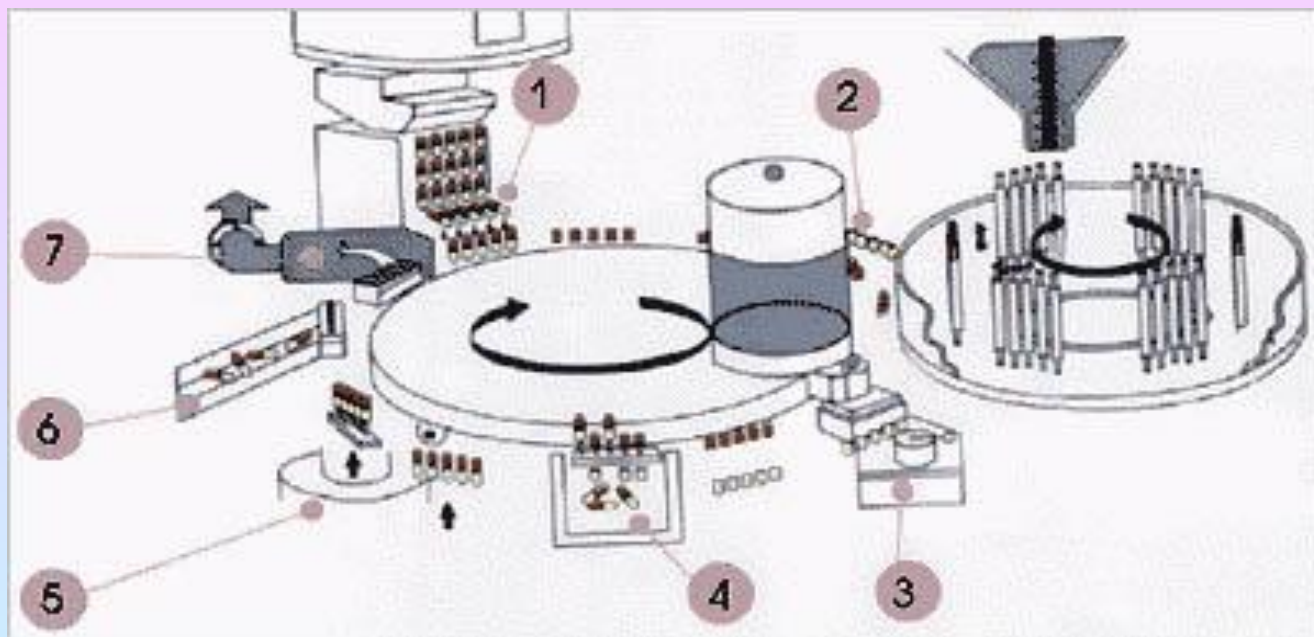
3- пульсатор

4- охладитель

5- расплавленная желатиновая масса

6- лекарственное вещество

Принцип действия капсулонаполнительных машин DGM



Машина работает циклически.

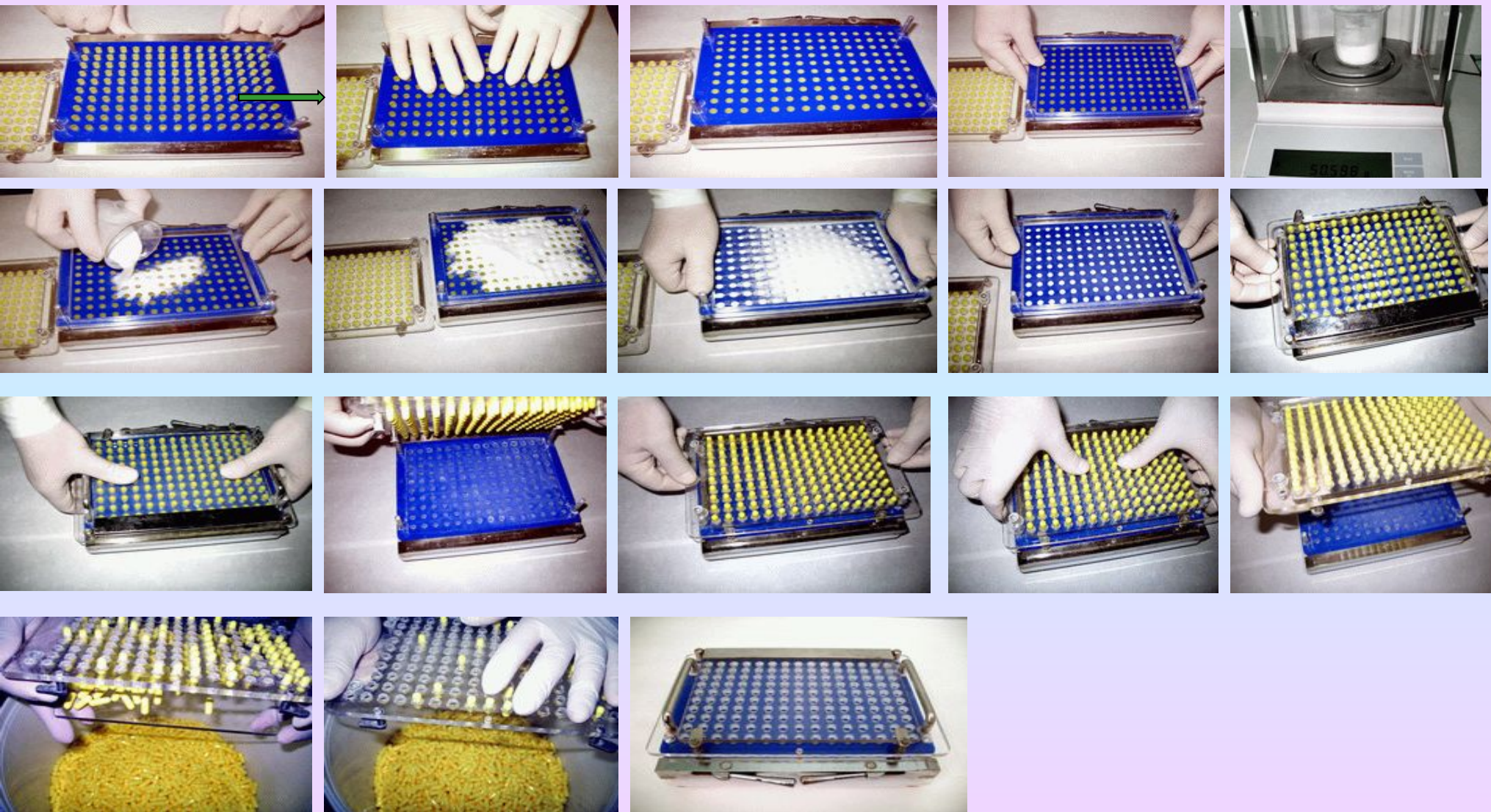
1. Подача капсул и их открытие
2. и 3. заполнение капсул.
- 4 - отбраковка нераскрывшихся капсул,
- 5 - стыковка наполненных капсул,
- 6 - выброс готовых изделий,
- 7 - очистка сегментов от порошка для нового цикла.

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.

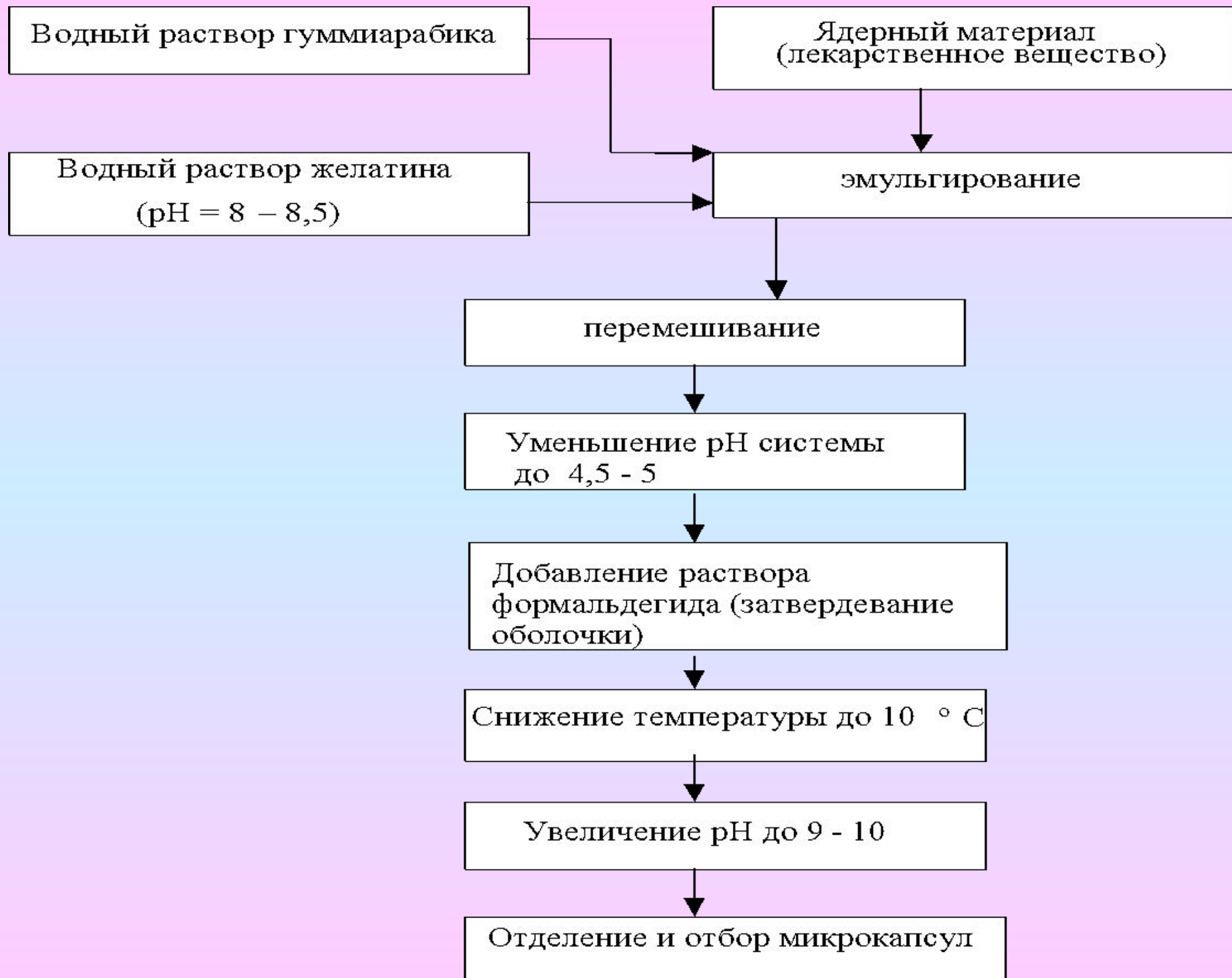
- Физико-химические методы - основаны на разделении фаз, позволяют заключить в оболочку вещество в любом агрегатном состоянии и получить микрокапсулы разными по размеру и свойствам пленок.

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.