

Современная классификация и общая характеристика

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

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

Мягкие желатиновые 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.

Твердые желатиновые капсулы заполняют после того, как полностью пройдет весь технологический процесс формования, и они приобретут соответствующую упругость и жесткость. Твердые капсулы имеют двухсекционное строение и могут быть изготовлены заранее, а наполнение их лекарственными веществами осуществляется по мере необходимости.

В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на:

- сублингвальные;
- желудочнорастворимые;
- кишечнорастворимые.

Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой высвобождения лекарственных веществ – ретард-капсулы. Капсулы с модифицированным высвобождением имеют в составе содержимого или оболочки (или и в том и другом одновременно) специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ.

Кишечнорастворимые капсулы также относят к средствам с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующие вещества в кишечнике. Они могут быть изготовлены покрытием твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или методом наполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивыми оболочками.

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.

В спансулы и медулы можно помещать три, четыре и даже более пяти типов микрокапсул с разной оболочкой и временем высвобождения ядра, а значит пролонгировать действие лекарственных веществ. Спансулы и медулы относят к капсулам с модифицированным высвобождением действующих веществ.

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 минут 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 ее и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Поэтому капсулы весьма перспективны для применения в педиатрии и геронтологии.

Как преимущество капсул следует отметить возможность с их помощью улучшать терапевтическую активность действующих веществ, способствовать пролонгированию последних, обеспечивать растворение в определенном отделе ЖКТ и ректальное применение.

Ректальное применение капсул обусловлено высокой всасывательной способностью слизистой оболочки прямой кишки, что приводит к экономии лекарственного средства, заключенного в оболочку. Ректокапсулы быстрее высвобождают содержимое, не оказывая раздражение на слизистую кишечника.

В мягких и твердых капсулах можно капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства таблеток. Кроме того, число факторов, влияющих на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из капсул, значительно меньше, чем у других лекарственных форм.

Кроме большого спектра лекарственных и лечебно-профилактических средств, в капсулы инкапсулируют различные пищевые добавки, препараты для ветеринарии, косметические средства (ароматизаторы для ванн, масла и т.д.).

Мягкие желатиновые капсулы

Мягкие желатиновые капсулы могут иметь сферическую, овальную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без него. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью от 0,1 до 1,5 мл. Шовные мягкие капсулы могут вмещать до 7,5 мл (ароматизаторы для ванн). В них инкапсулируют вязкие жидкости, масляные растворы, пастообразные лекарственные вещества, текучие суспензии, не вступающие во взаимодействие с желатином.

Содержимое капсул может состоять из одного или более лекарственных веществ с возможным введением

разл



Мягкие капсулы



Тубатины

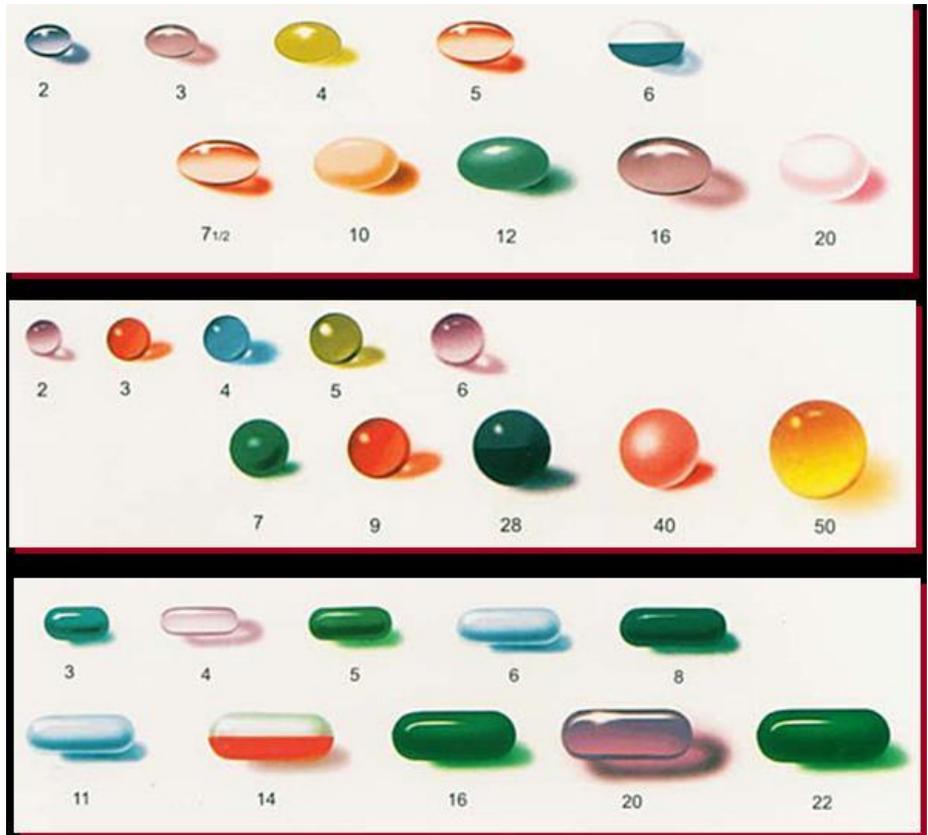
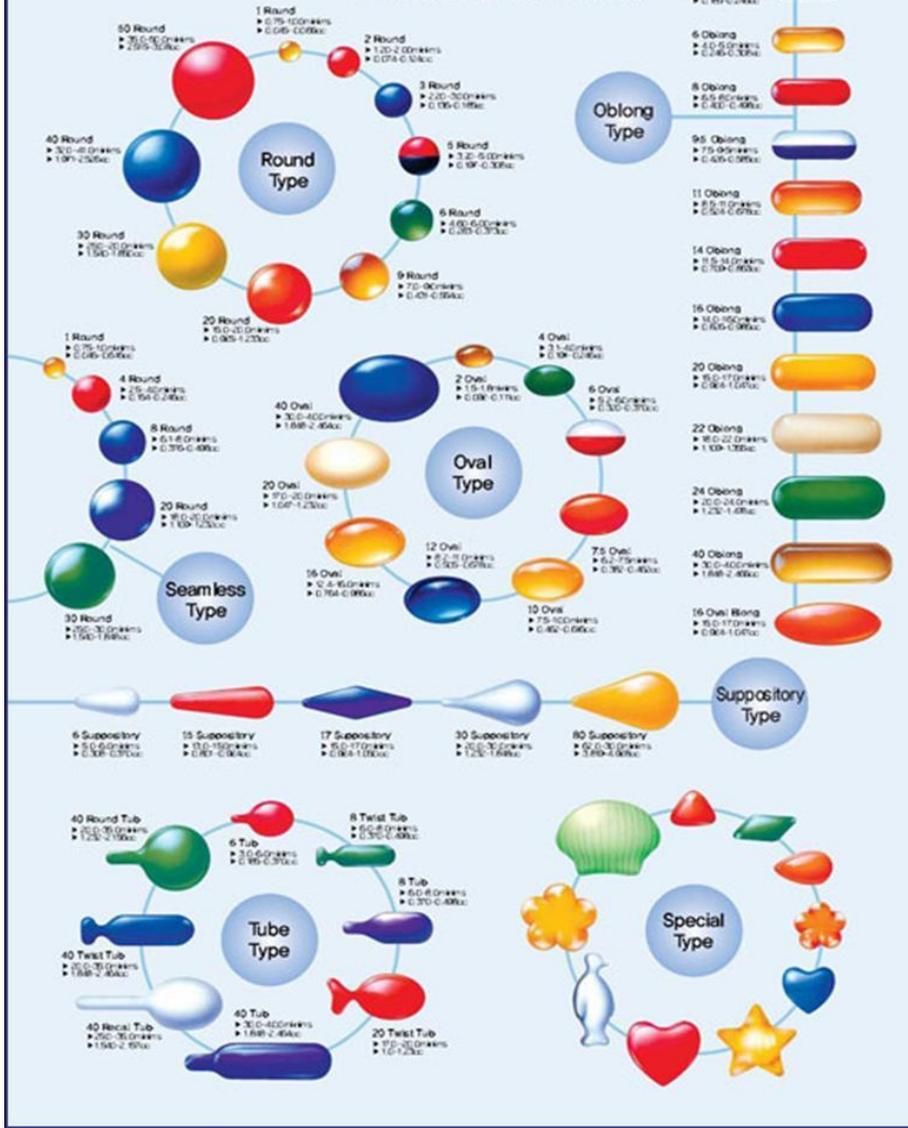
, разрешенных к медицинскому
ию.

Виды мягких желатиновых капсул

**СТАНДАРТНЫЕ ФОРМЫ И РАЗМЕРЫ
МЯГКИХ ЭЛАСТИЧНЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ**

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

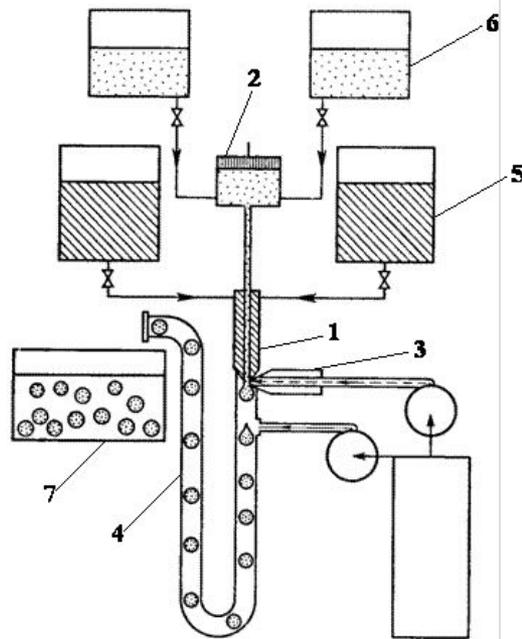
* minims³ / Standard volume(s) / Tl minims(0.0616ml)



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

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 concentрических форсунок



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) лекарственного средства (6), заполняющего капсулу в результате двухфазного concentрического потока. С помощью пульсатора (3) капли отрываются и поступают в охладитель (4), представляющий циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул.

Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C), 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/ч), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина.



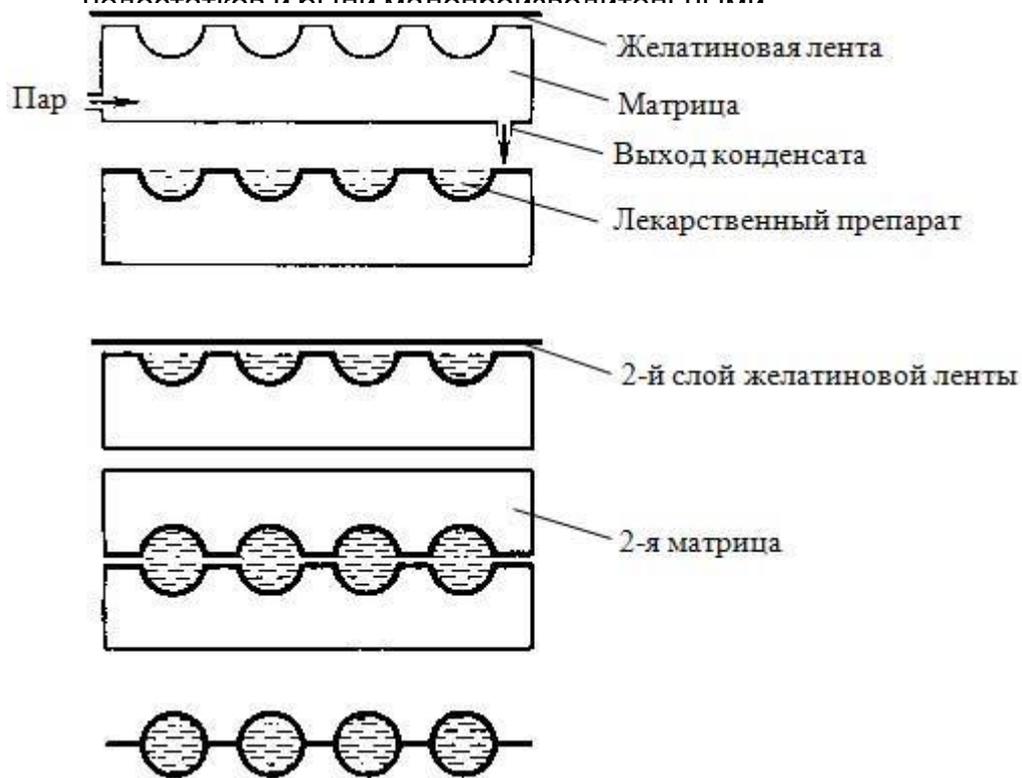
Несмотря на многие преимущества, данный метод не может быть универсальным, ограничиваясь как размерами капсул – от 300 мг до микрокапсул, так и содержимым (плотность и вязкость содержимого должно быть близким к маслу). Капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов 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 получении желатиновых лент, из которых штампуют капсулы. Полученные таким способом капсулы имеют горизонтальный шов (рисунки ...).

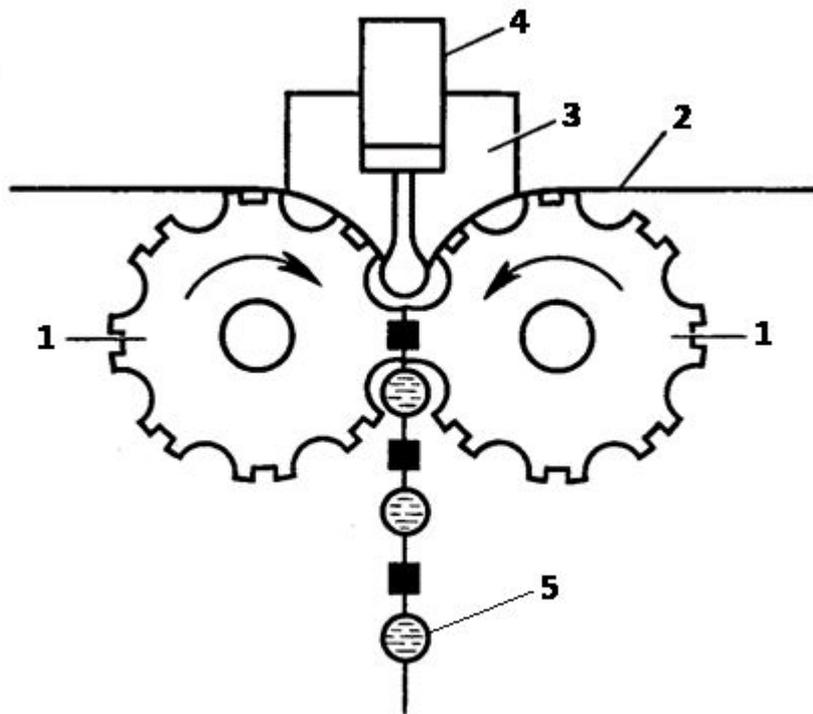
Первоначальные конструкции состояли из матриц, соответствующих половине капсулы.

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. 3.3). Однако такие машины имели ряд недостатков и были малопродуктивными.



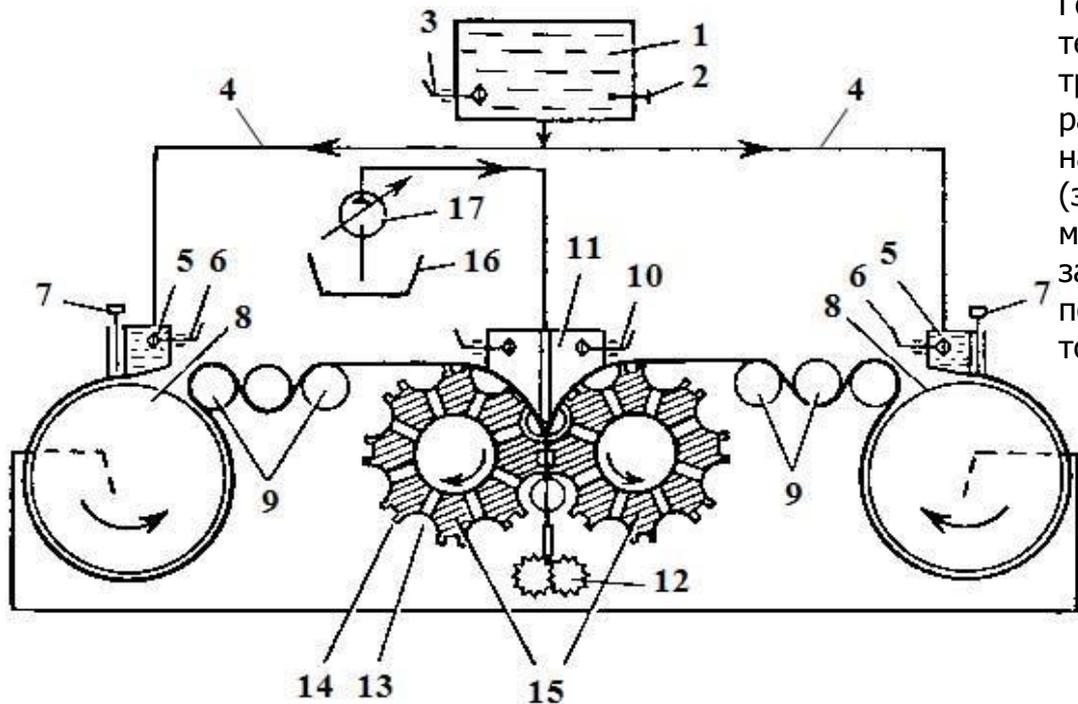
Американский инженер Роберт Шерер предложил горизонтальный пресс заменить двумя противоположно вращающимися барабанами, с матрицами (рис. 3.4). Две непрерывные желатиновые ленты, получаемые путем пропускания через систему охлажденных роликов (валов), подаются на вращающиеся барабаны с противоположных сторон. На поверхности барабанов имеются матрицы, которые определяют половину формы получаемых капсул. Ленты из желатина точно повторяют форму матрицы, и по мере того, как противоположные формы матрицы совмещаются через отверстия в клиновидном устройстве, производится дозирование содержимого капсул.

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 дозирования ($\pm 1\%$)

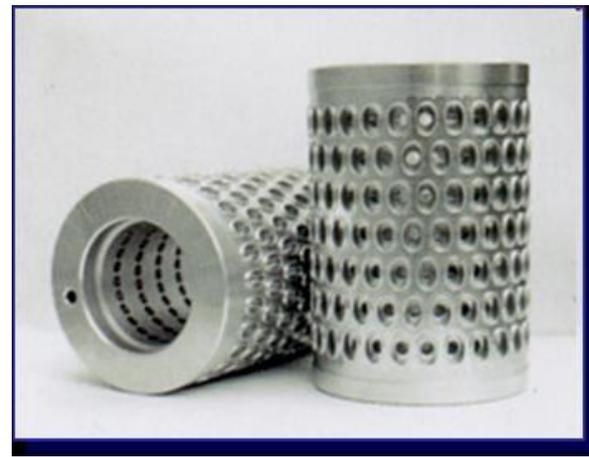
Процесс капсулирования на линии «Leiner» начинается с приготовления желатиновой массы в чугунно-эмалированном реакторе с процессом набухания желатина. Реактор должен иметь паровую рубашку, автоматический регулятор температур, якорную мешалку (25-30 об/мин), воздушный кран и подводку вакуума.



Готовую желатиновую массу из реактора-термостата (1) подают по двум обогреваемым трубопроводам (4) в правый и левый распределительные бункеры (5) с нагревательными элементами (6) и затворами (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 штампочные барабаны, которые движутся 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, которые тут же склеиваются между собой. Форма капсулы определяется конфигурацией матрицы. Полученные капсулы промывают изопропиловым спиртом и сушат сначала в барабанной сушилке при температуре 24°C и относительной влажности 20-35%, а затем в туннельной сушилке в течение 12-18 ч. до остаточного содержания влаги не более 10%.

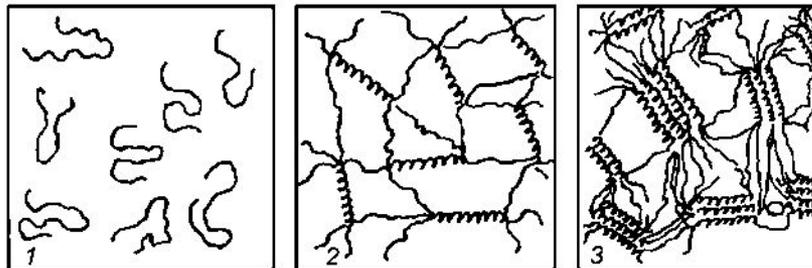


Характеристика основных и вспомогательных веществ

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 которых незаменима для организма человека. Основными из них являются: глицин, пролин, оксипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин. Желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, не токсичен 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 (а-золь-форма). При повышении температуры водородные связи разрушаются и спираль плавится, превращаясь сначала в гибкую нить, а затем сворачивается в беспорядочный клубок (b-гель-форма). Переход «а ↔ b» (спираль ↔ клубок) обратим и происходит при изменении температуры. Спиральная форма макромолекулы желатина, существующая при температуре 20-25°C, является причиной структурной вязкости и застудневания растворов. Эти явления исчезают при повышении температуры и, начиная с 35-40°C, растворы желатина имеют свойства ньютоновской жидкости.



Охлаждение →
← Нагревание

Таким образом, 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. С этой целью используются многие вещества, из них наиболее популярными являются глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, полиэтиленсорбит (3-15%) с оксиэтиленом (4-40%), гексантропол и др. Для получения твердых капсул желатиновая масса содержит небольшое количество пластификаторов (до 0,3-1,0%), для мягких – их количество увеличивается до 20-45%. В ряде случаев желатиновые капсулы становятся более устойчивыми при частичной или полной замене в составе оболочки глицерина сорбитом, ПЭО-400 или другими пластификаторами.

Среди недостатков желатиновых капсул можно отметить высокую чувствительность к влаге. Это требует соблюдения определенных условий их хранения. Для преодоления этого недостатка предложен способ изготовления капсул, где вместо желатина используется зеин и другие пленкообразующие вещества, устойчивые к воздействию влаги.

Также на желатиновые капсулы наносят покрытия, которые надежно защищают оболочки от действия влаги, в то же время не препятствуя быстрому разрушению их в желудке. К таким пленкообразователям относятся парааминобензоаты сахаров, аминокислоты, производные целлюлозы. Данные методы улучшают стойкость желатиновых капсул к влаге.

Для капсулирования сложных составов витаминов японскими исследователями предложен метод получения «двойных» капсул. Водорастворимые витамины покрывают пленкой из воскоподобных веществ, а затем гидрофильной пленкой из желатина.

Желатиновая масса является прекрасной средой для размножения микроорганизмов. Для обеспечения антимикробной устойчивости оболочек в состав массы вводят консерванты: 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%).

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 сладкого вкуса (сахарный сироп, сахароза, глюкоза и других) улучшает вкус капсул при проглатывании. Для окраски оболочек капсул применяют красители, разрешенные к медицинскому применению: эозин, эритрозин, кислотный красный 2С, тропеолин 00, индиготин, индиго, окрашенные сахара (руберозум, флаворозум, церулезум), а также разнообразные их сочетания. Из пигментных красителей используют оксиды железа, белый пигмент двуокись титана, который окрашивает капсулы в белый цвет, делая их одновременно непрозрачными.

Некоторые производители применяют природные красители (карминовая кислота, хлорофилл и другие), малая токсичность которых позволяет использовать их без ограничений в большинстве стран мира. С добавлением или без добавления титана диоксида они могут использоваться в числе натуральных оттенков как прозрачных, так и непрозрачных. Комбинации натурального желатина с натуральными красителями особенно подходят для активных средств с натуральной основой. Капсулы, предназначенные для заполнения светочувствительными веществами, должны быть непрозрачными. Установлено, что в дополнение цвета капсул: красный, черный, зеленый, голубой, оранжевый и коричневый наиболее подходят для защиты веществ от воздействия света.

В зависимости от используемых красителей и пигментов капсулы подразделяют на следующие группы:

- натуральные прозрачные;
- окрашенные прозрачные;
- окрашенные непрозрачные;
- двухцветные прозрачные и/или непрозрачные;
- сочетание прозрачных и непрозрачных частей.

Цвет - один из наиболее надежных способов идентификации лекарств, однако он не должен нести в себе фактор риска. Как показывает практика, многие пациенты соотносят соответствующий цвет с определенным фармакологическим эффектом. Цвет может снижать или усиливать эффект, напряжение снижается или усиливается в зависимости от реакции пациента на цвет. Эти открытия были подтверждены и расширены группой американских ученых. Исследования показали, что определенные цвета имеют большую степень ассоциативности со специфическими показаниями. Так, желтый, оранжевый и лавандовый оттенки имеют психостимулятивный эффект и поэтому подходят для антидепрессантов. Белый – часто ассоциируется с облегчением боли. Однако некоторые цвета (серый, темно-синий, светло-зеленый) не могут быть точно распределены по назначениям препаратов в капсулах. В этом случае используется цвет нейтральный, не способный усиливать любое специфическое повышение эффективности лекарственного средства.

Для предотвращения растворения капсул в желудке и получения кишечнорастворимой формы в фармацевтической промышленности используются кислотоустойчивые пленочные покрытия из ацетофталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата декстрина, лактозы, маннита, сорбита, воскоподобных веществ. За рубежом широко используют сополимеры акриловой кислоты с винилацетатом. На основе сополимеров алифатических эфиров акриловой и метакриловой кислот разработаны покрытия, растворимые в желудке или кишечнике. В настоящее время наиболее применим метод нанесения кишечнорастворимого пленочного покрытия на гранулы, микрокапсулы или пеллеты. Для придания капсулам пролонгированных свойств используют технологические приемы введения специальных ингредиентов в составы наполнителей. Обычно применяют комбинации веществ препятствующие быстрому высвобождению действующих компонентов, среди которых чаще всего используют акриловые полимеры, производные целлюлозы и другие вещества.

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.).