

# Твердые лекарственные формы: капсулы



Несколько уступая в популярности таблеткам, капсулы уверенно занимают почетное второе место среди твердых лекарственных форм. Исторически сложилось, что в прошлом веке наибольшую популярность приобрели капсулы из желатина, поэтому словосочетание «желатиновые капсулы» крепко вошло в обиход как инсайдеров фармацевтической отрасли, так и потребителей. Однако на сегодняшний день перечень полимеров, которые применяются для производства капсул, не ограничивается желатином, что позволяет при использовании других полимеров достигать pH-зависимого или пролонгированного высвобождения АФИ. Промышленная технология производства капсул тоже не стоит на месте, и в данном обзоре внимание будет уделено твердым и мягким капсулам, а также специфике их производства

**Валентин Могилюк,**  
Valentyn.Mohylyuk@gmail.com

## Классификация капсул

Капсула – это дозированная лекарственная форма, которая состоит из АФИ и вспомогательных веществ, помещенных в оболочку, и содержит одну дозу АФИ. Разделяют два основных типа – мягкие и твердые капсулы (табл. 1).

## Технология производства мягких капсул

В процессе производства мягких капсул АФИ вместе со вспомогательными веществами помещают в эластичную (мягкую) оболочку, которая впоследствии теряет эту эластичность частично или полностью. Мягкие капсулы могут быть сферической, овальной, продолговатой или сложной формы (рис. 1). Оболочка мягких капсул в зависимости от метода производства может иметь соединительный шов и состоять из двух частей или быть бесшовной [1, 2].

Производство двухсоставных мягких желатиновых капсул включает следующие стадии: приготов-

**Таблица 1. Условная классификация капсул по типу и природе содержимого**

<b>Твердые капсулы</b>	Наполненные твердым содержимым	Порошками или гранулами
		Пеллетами
		Различные комбинации с: микротаблетками, пеллетами, гранулами, порошками, капсулами меньшего размера
	Наполненные жидким содержимым	Только жидким содержимым
		Впоследствии застывающим расплавом
Комбинированные	Например, капсула с гранулами внутри капсулы с жидким содержимым	
	Например, пеллеты вместе с жидкостью	
<b>Мягкие капсулы</b>	Наполненные жидким содержимым	Раствором или суспензией

**Пример мягких капсул декоративной формы**



**Пример мягких капсул традиционной формы для перорального применения**



Рис. 1. Пример формы двухсоставных капсул с соединительным швом, которые выпускает контрактный производитель мягких капсул NOVENTIS s.r.o. (Чешская Республика)



Рис. 2. Пример пары формовочных вальцов (Cap Plus Technologies, Аризона, США)

ление желатиновой массы – смешивание желатина с горячей водой; экспозиция смеси, сопровождающаяся набуханием желатина; введение в желатиновую массу пластификатора и красителей; формирование двух пластичных желатиновых лент и нанесение на них с обеих сторон лубриканта; собственно капсулирование – прокатывание через формовочные вальцы (рис. 2) двух желатиновых лент (рис. 3) с одновремен-



Рис. 3. Процесс капсулирования (Pharmagel Engineering SPA, Италия)

ным наполнением жидкостью, в результате чего из желатиновых лент под давлением наполняемой жидкости в матрицах вальцов формируются выпуклые капсулы, которые запечатываются и вырезаются из пластичной ленты при дальнейшем прокатывании; промывание полученных мягких желатиновых капсул (например, в изопропиловом спирте); сушка капсул [1, 2].

Производство мягких бесшовных капсул может быть осуществлено с помощью капельного метода (рис. 4), который нашел более широкое применение в производстве мультипартикулярных лекарственных форм.

### Технология производства твердых капсул

Собственно пустые твердые капсулы как оболочку изготавливают отдельно и наполняют уже после того, как оболочка твердых капсул сформирована. Твердые капсулы имеют двухсоставную структуру – корпус и крышку. Изготовление твердых капсул и их наполнение разнесены во времени, изготовлением пустых капсул занимаются специализированные компании, а наполнением – компании-производители готовых лекарственных форм.



Рис. 5. Производство твердых капсул с помощью метода погружения (R & J Engineering Corporation, Канада)

Производство твердых желатиновых капсул с помощью метода погружения проходит следующие стадии: смешивание желатина с горячей водой; экспозиция смеси, во время которой происходит набухание желатина; введение в желатиновый раствор красителей и, при необходимости, других вспомогательных веществ; окунание предварительно охлажденных стальных штифтов в раствор желатина (рис. 5), в результате чего на поверхности штифтов формируется желатиновая оболочка; сушка желатиновых оболочек на штифтах, во время которой происходит отверждение оболочек; отделение от штифта и подрезка сухих желатиновых оболочек; сборка пустой капсулы [1, 2].

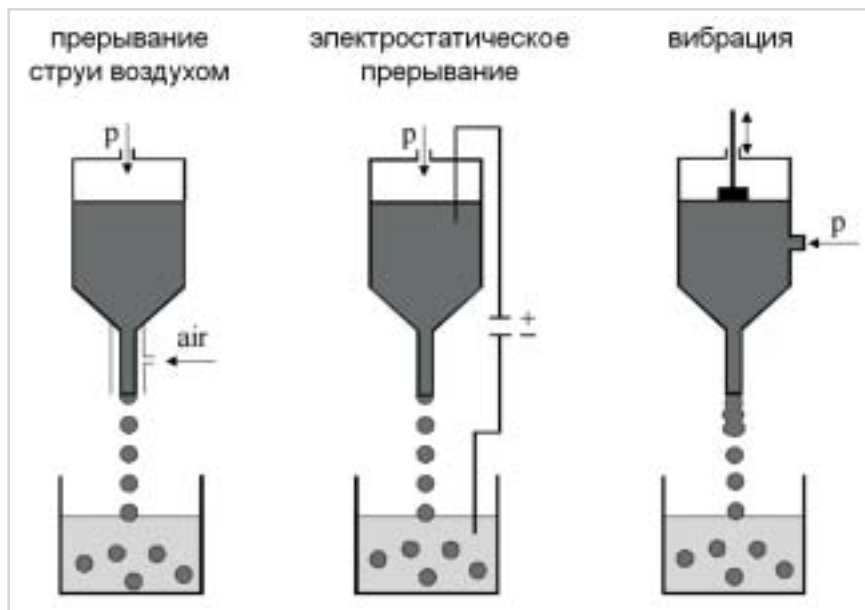


Рис. 4. Схематическое изображение капельного метода производства бесшовных капсул с использованием различных техник [3]



Рис. 6. Пример твердых капсул различной расцветки и нанесенной печати (CapsCanada, Канада)



Рис. 7. Конструкция капсулы Coni-Snap® (Capsugel, Бельгия)



Нанесение дополнительной информации на поверхность твердых капсул в ряде стран является обязательным требованием, позволяющим идентифицировать препарат без блистера и упаковки. Печать на твердую капсулу может быть нанесена как производителем пустых капсул (рис. 6), так и производителем готовой лекарственной формы.

Важным аспектом в дизайне твердой капсулы являются элементы ее конструкции, обеспечивающие процесс закрытия и фиксации крышки на корпусе капсулы (защелкивание) и препятствующие раскрытию капсулы (рис. 7). От этих элементов зависят производительность работы капсульных машин и количество брака.

### Типы твердых капсул – стандартные типоразмеры

Так как пустые твердые капсулы, лекарственные средства в этих капсулах и капсулонаполняющее

оборудование производят разные компании, то пустые твердые капсулы выпускаются в ряду стандартных типоразмеров (табл. 2). Главными условиями, обеспечивающими надлежащую работу автоматического оборудования, являются внешние геометрические размеры корпуса и крышки.

### Наполнение твердых капсул жидким содержимым

Если оборудование для производства мягких желатиновых капсул и наполнения твердых желатиновых капсул используется достаточно давно, то относительно недавно появились капсулонаполняющие ма-

Рис. 8. Капсулонаполняющая машина, позволяющая дозировать в твердую желатиновую капсулу жидкости или жидкости в комбинации с пеллетами, капсулами меньшего размера и т. п. (Planeta, MG2, Италия)



Таблица 2. Некоторые технологические характеристики твердых желатиновых капсул (CapsCanada, Канада)										
Размер капсул	000	00e1	00	00LQ	0e1	0	1	2	3	4
<b>Масса</b>										
Общая масса (мг)	158	130	123	132	107	99	76	61	48	38
Отклонение	± 10	± 10	± 7	± 4	± 7	± 6	± 5	± 4	± 3	± 3
<b>Вместимость</b>										
Полезный объем (мл)	1,37	1,2	0,95	0,95	0,77	0,68	0,48	0,36	0,27	0,20
Вместимость (мг) при плотности:										
0,6 г / мл	822	612	570	570	462	408	288	216	162	120
0,8 г / мл	1096	816	760	760	612	544	384	288	216	160
1,0 г / мл	1370	1020	950	950	770	680	480	360	270	200
1,2 г / мл	1644	1224	1140	1140	924	816	576	432	324	240
<b>Длина</b>										
Закрытая капсула (мм)	26	25,4	23,4	23,4	23,4	21,6	19,4	17,6	15,7	14,3
отклонение	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,3
Крышка (мм)	12,9	12,94	11,8	11,8	11,9	10,85	9,85	8,8	8	7,2
отклонение	± 0,35	± 0,5	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35
Корпус (мм)	21,9	22,38	20,1	20,1	20,0	18,45	16,4	15,15	13,45	12,1
отклонение	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35	± 0,35
<b>Внешний диаметр</b>										
Крышка (мм)	9,94	8,58	8,56	8,56	7,66	7,65	6,96	6,39	5,85	5,33
Корпус (мм)	9,55	8,25	8,23	8,23	7,35	7,35	6,63	6,12	5,60	5,08

шины, позволяющие дозировать в твердую желатиновую капсулу жидкости или жидкости в комбинации с пеллетами, капсулами меньшего размера и т. п. К данному оборудованию относятся некоторые модели капсулонаполняющих машин производителей, как Robert Bosch GmbH, Harro Hoefliger GmbH, IMA Zanasi Division, MG2 (рис. 8) [4, 5].

К необходимым условиям для наполнения твердых капсул жидким содержимым относятся: температура наполняемого материала не выше 70 °С; вязкость дозируемого материала 0,1 – 1 Па·с; свойства дозируемого материала, позволяющие не прилипать к выходному отверстию дозатора и не оставлять тяжелей; размер суспендированных частиц не должен превышать 50 мкн [6].

**Герметизация твердых капсул, наполненных жидким содержимым**

Несмотря на плотное прилегание внутренней части крышки к цилиндрическому концу корпуса и наличию в дизайне твердой капсулы элементов конструкции, обеспечивающих фиксацию крышки на корпусе (рис. 9), необходимы дополнитель-

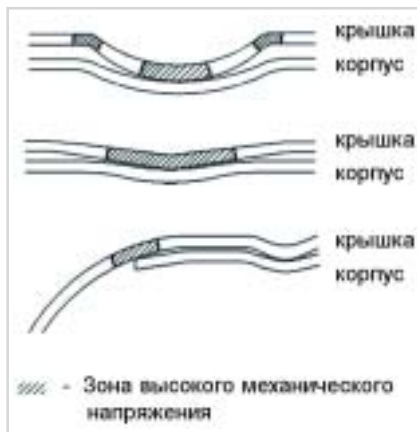


Рис. 9. Фрагменты закрытой твердой капсулы, препятствующие вытеканию жидкого содержимого [7]

ные меры для обеспечения надежной герметизации капсулы [7, 8].

Промышленное применение получили два основных метода герметизации твердых капсул. Один из этих методов подразумевает впрыск между корпусом и крышкой капсулы водно-спиртовой смеси (1 часть воды и 1 часть этанола). Наличие воды снижает точку плавления желатина, а последующая сушка при тем-

пературе 45 °С и охлаждение до комнатной температуры позволяют сплавить между собой две желатиновые поверхности, обеспечивая таким образом герметизацию капсулы. Оборудование с использованием этого метода герметизации капсул представляет компания Capsugel (Бельгия) [6]. Другой метод герметизации подразумевает приготовление раствора желатина или другого полимера и нанесение его на капсулу (рис. 10).

После сушки раствор полимера формирует на капсуле бандаж (рис. 11). Примером оборудования для реализации данного метода может служить машина Hermetica (IMA, Италия).

**Разработка рецептуры и масштабирование технологии производства капсул с жидким содержимым**

К основаниям для разработки капсул с жидким содержимым можно отнести: низкую дозу АФИ; содержание в рецептуре сильнодействующего вещества; необходимость улучшения биодоступности; низкую температуру плавления АФИ; жидкую консистенцию АФИ и его высокую разовую дозу.

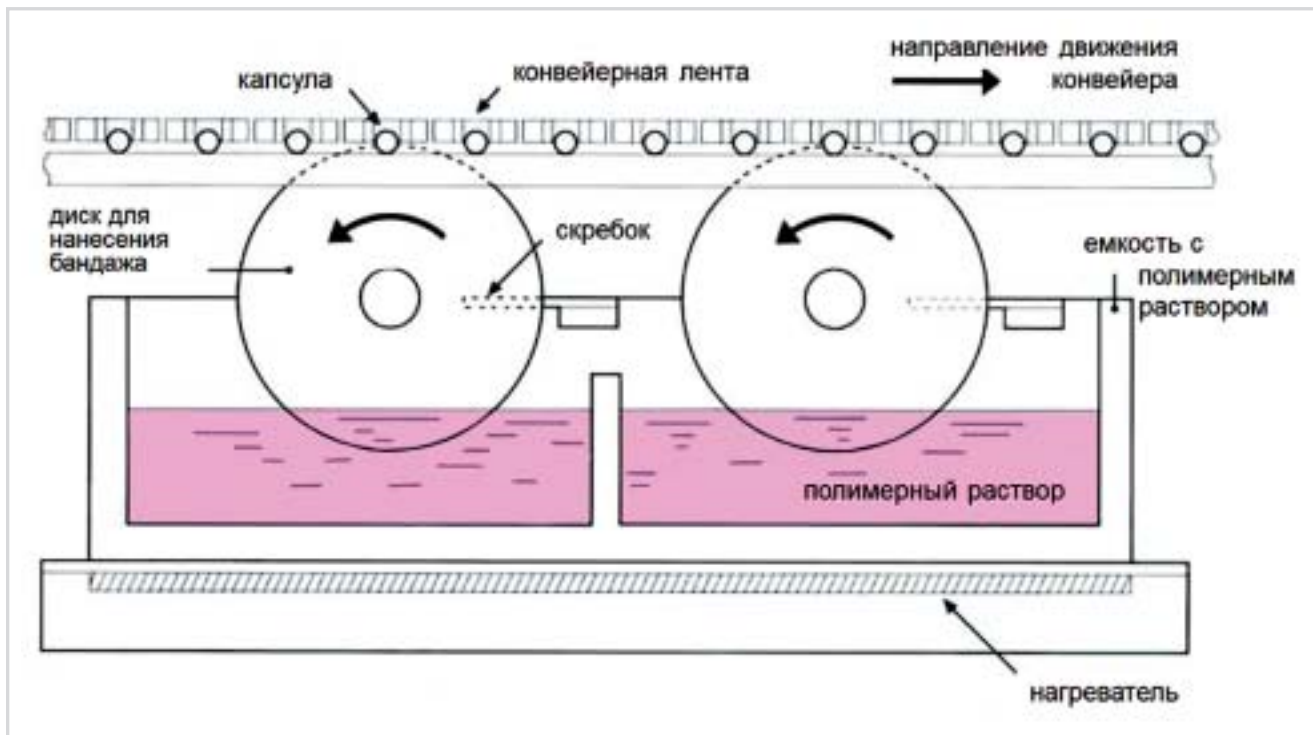


Рис. 10. Схема нанесения полимерного бандажа на твердые капсулы [по материалам компании Qualicaps, Япония]



Рис. 11. Пример полимерного банджа на твердых капсулах (Qualicaps, Япония)

Таблица 3. Сравнение твердых и мягких желатиновых капсул с жидким содержимым (адаптировано из [8])

Фактор	Капсулы	
	твердые желатиновые	мягкие желатиновые
Разработка и выпуск компаниями-производителями	Относительно просты	Относительно сложны
Возможность производства маленьких серий	Есть	Нет
Процесс масштабирования технологии производства	Относительно прост	Требует больших количеств АФИ и, как правило, нуждается в специализированной поддержке
Температура наполнения	Не выше $\approx 70^\circ\text{C}$	Не выше $\approx 35^\circ\text{C}$
Наличие пластификаторов в оболочке	Нет	Есть
Риск миграции АФИ в стенки капсулы	Относительно низкий	Высокий, если АФИ растворим в пластификаторе
Проницаемость кислорода через стенки капсулы	Относительно низкая	Высокая из-за наличия пластификаторов; колеблется в зависимости от содержания влаги
Чувствительность к температуре и влажности	Относительно низкая	Относительно высокая из-за наличия пластификатора
Размер капсулы	В пределах стандартных типоразмеров	Может быть различным

При выборе между мягкими и твердыми капсулами с жидким содержимым необходимо принять во внимание ряд важных аспектов (табл. 3).

При разработке мягких капсул необходимо разрабатывать как состав жидкого содержимого, так и состав оболочки, что увеличивает объем исследовательских работ и усложняет процедуру масштабирования и внедрения технологии. Оболочка мягких капсул более проницаема для газов внешней среды и компонентов жидкого содержимого капсулы, что может сказаться на стабильности готовой лекарственной формы.

Выбирая между оборудовани-

ем для мягких и твердых капсул, компаниям-производителям готовых лекарственных форм необходимо обратить внимание на лекарственные формы препаратов, еще находящихся под патентным прикрытием, на перспективный ассортимент своей продукции, тенденции увеличения числа комбинированных лекарственных средств, возможность производства небольших серий, необходимые усилия и затраты для масштабирования и внедрения новых продуктов. Принимая во внимание вышеупомянутые аспекты, необходимо констатировать, что оборудование, которое одновременно позволяет производить капсулы, наполненные твердым, жидким и комбинированным содержимым,

### Литература

1. Aulton M. E. *Pharmaceutics – The science of dosage form design*, 2<sup>nd</sup> ed. – Edinburg: Churchill Livingstone, 2002. – P. 449 – 460, 461 – 462.
2. Чушов В. И. и др. *Технология лекарств промышленного производства*. – 2-е изд. – Харьков: НФаУ, 2012. – Т. 1 – С. 334 – 362.
3. Prüße U. *Bead production with Jet Cutting and rotating disc/nozzle technologies* / U. Prüße, U. Jahnz, P. Wittlich, J. Breford, K.-D. Vorlo // *Landbauforschung Völkenrode*. – 2002. – Vol. 241. – P. 1 – 10.
4. Richardson M. *Filling two-piece hard gelatin capsules with liquids* / M. Richardson, S. Stegeman // *Tablets & Capsules*. – 2007.
5. Marques M. *Liquid-filled Gelatin Capsules* / M. Marques, E. Cole, D. Kruep, V. Gray, D. Murachanian, W.E. Brown, G.I. Giancaspro // *Pharmacopeial Forum*. – 2009. – Vol. 35. – P. 1029 – 1041.
6. Cole E. T. *Liquid Filled & Sealed Hard Gelatin Capsules – Capsugel*, 2000.
7. Fulper D. *Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: an alternative view* / D. Fulper, D. Downey, H. Wang // *Tables & Capsules*. – 2009 – Vol. 7. – P. 40 – 44.
8. Fulper D. *Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules* / D. Fulper, H. Wang, D. Downey // *Tables & Capsules*. – 2010. – Vol. 8. – P. 8 – 15.
9. Wang H. *An Alternative Banding Method for HPMC Liquid Fill Hard Shell Capsule* / H. Wang, E. Jaynes, R. Kasina, A. Qu // *Pharmaceutical Development Services, Patheon Inc.s*
10. Barakat N. S. *Etodolac-Liquid-Filled Dispersion into Hard Gelatin Capsules: An Approach to Improve Dissolution and Stability of Etodolac Formulation* / N. S. Barakat // *Letters in Drug Design and Discovery*. – 2009. – Vol. 32. – P. 865 – 876.
11. Schaub H. *The growth of liquid-fill encapsulation: a focus on its broad versatility & applications in oral drug delivery* / H. Schaub, J. V. Carey, C. Scialdone // *On Drug Delivery*. – 2012. – Vol. 34. – P. 4 – 7.

предоставляет большую технологическую гибкость и возможность производить более разнообразную продукцию. ■