

Твердые двухкомпонентные капсулы EMBOCAPS®

Алла Зирко, руководитель фармацевтического отдела IMCD Rus
Михаил Демин, к.ф.н., менеджер фармацевтического отдела IMCD Rus

Твердые капсулы – одна из самых популярных лекарственных форм, получившая в настоящее время широкое распространение. Капсулы имеют неоспоримые маркетинговые, биофармацевтические и технологические преимущества. По внешнему виду похожие на разноцветные веселые конфетки или игрушки, они привлекательны как для маленьких, так и для взрослых пациентов. Биофармацевтические возможности модификации лекарственных препаратов в форме капсул позволяют варьировать высвобождение АФС в широком диапазоне – от быстрого до пролонгированного или фазного. Зарубежные производители отмечают экономичность производства препаратов в форме капсул по сравнению с производством таблеток за счет уменьшения количества технологических стадий и видов необходимого производственного оборудования. Однако, при кажущейся простоте, для успешного освоения технологии производства препаратов в капсулах приходится решать многие проблемы, связанные как с сырьем, так и с необходимостью четкого соблюдения ряда технологических и производственных условий.

Одним из мировых лидеров по производству твердых двухкомпонентных капсул является южнокорейская компания Suheung Capsule Co., Ltd. Основанная в 1973 г., она динамично развивается, делая особый акцент на стабильно высоком качестве производимых капсул, выпускаемых под торговым наименованием EMBOCAPS®. Производственные мощности полностью соответствуют стандартам cGMP, а в FDA одобрен DMF на продукцию. На теку-

щий момент компания Suheung поставляет производимые капсулы более чем в 50 стран на пяти континентах, сотрудничая со многими мировыми отраслевыми лидерами в области производства фармацевтических препаратов.

Твердые капсулы

До 80-х годов XX в. в твердые капсулы дозировали в основном порошки и гранулы, но в XXI в. твердые капсулы наполняют и другими лекарственными формами: таблетками, капсулами меньших размеров, микрокапсулами, пеллетами, липофильными вязкими жидкостями, пастами.

Для соединения двух частей капсулы после наполнения и предотвращения их раскрытия в процессе транспортировки и хранения на капсулах предусмотрены «замки». Пример системы закрытия капсул EMBOCAPS® представлен на рис. 1, где слева изображена капсула в предзакрытом состоянии во время транспортировки и хранения, а справа – в закрытом, после стадии наполнения.

При несоответствии положения корпуса и крышки во время закрытия на концах твердых капсул могут появиться дефекты в виде трещин оболочки и вмятин. Углубления, расположенные на крышке, обеспечивают крепкое закрытие, так как они прочно входят в кольцевую выемку корпуса. Полусферы корпуса и крышки обладают повышенной механической прочностью и эластичностью для сопротивления деформации.

Состав твердых капсул

Основным материалом для получения капсул является желатин, реже используют ГПМЦ или полисахарид поллукан. В качестве вспомогательных веществ, как и в готовых лекарственных формах, в составе капсул могут содержаться пластификаторы, красители, пигменты, ПАВы.

Материал оболочек капсул

Наиболее распространены капсулы из желатина – натурального продукта гидролиза коллагенсодержащего сырья, например, из кожи свиней, костей и спинок шкур крупного рогатого скота и иных отходов после переработки туши животных. В меньших объемах для производства желатина использу-



Рис. 1. Внешний вид замка капсул EMBOCAPS®



Рис. 2. Погружение форм в желатиновую массу и сушка частей капсул

ют соединительную ткань (коллаген) птицы и рыбопродуктов. Рыбный коллаген, обладая высокими технологическими свойствами, не несет опасности инфицирования заболеваниями животных, является диетическим продуктом, пригодным для пациентов различных религиозных традиций.

Во избежание передачи трансмиссивных заболеваний все сырье должно сопровождаться Сертификатом происхождения, подтверждающим, что оно заготовлено на территории, благополучной в отношении заразных болезней животных, и не представляет опасности для здоровья человека.

Компания Suheung как производитель желатиновых капсул гарантирует качество продукции, произведенной из желатина, который разрешен для применения в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях промышленности, в индустрии здорового питания и других сферах, находящихся под контролем соответствующих организаций, например, FDA (номер общего технического документа FDA – 11165). Помимо собственного производства желатина компания Suheung закупает исходное сырье только у проверенных производителей из Европы и США.

Производство капсул

Приготовление желатиновой массы. Первый этап при производстве желатиновых капсул – получение стандартной желатиновой массы, качество которой обеспечивается стандартизованностью и технологическими показателями желатина. Основными ингредиентами массы являются желатин, вода очищенная и пластификатор.

Эластичность пленки и технологичность процесса капсуляции зависят от содержания желатина и пластификатора. При низком содержании желатина вязкость массы недостаточная, поэтому у капсул будет тонкая оболочка или изготовить их будет просто невозможно. Повышенная концентрация приведет к производству нестандартных капсул с утолщенными стенками. Немаловажным является и содержание пластификатора, снижение которого ниже оптимального значения приводит к повышению твердости пленки, что недопустимо для формирования капсульных оболочек. Превышение количества пластификатора является причиной образования слишком мягких оболочек, неспособных держать форму. Несмотря на кажущуюся простоту производственного процесса,

технология приготовления желатиновой массы имеет множество нюансов, которые необходимо учитывать для получения успешного результата. Как и ее детальный состав, технология приготовления желатиновой массы относится к конфиденциальной информации, которую производители не раскрывают.

Производство твердых капсул

Производство твердых капсул основано на погружении металлических форм в желатиновую массу. Две части капсулы формируются отдельно на оливах разной формы для крышек и корпусов, высушиваются и комплектуются в капсулу. На рис. 2 показаны этапы производства: погружение форм в желатиновую массу и сушка частей капсул.

У готовых капсул есть установленный перечень показателей качества: внешний вид, запах, цвет, распадаемость, подлинность (желатина и компонентов состава), уменьшение массы при высушивании, сульфатная зола, тяжелые металлы, уровень серы диоксида, содержание смазки, микробиологическая чистота, емкость капсул, геометрические размеры.

Немаловажным фактором является определение наличия де-



Рис. 3. Капсулы с нанесенной печатью

фектов внешнего вида капсул – их инспектируют на самом производстве с помощью специального высокотехнологичного инспекционного оборудования или визуально, перед стадией наполнения. Контролируют параметры качества внешнего вида: оценивают размеры, наличие трещин, сколов, царапин и других несоответствий внешнего вида.

Согласно нормативной документации визуальные дефекты по степени значимости бывают критические, серьезные и незначительные.

Критические дефекты могут привести к потере содержимого капсул, неоднородности дозирования, сбою в работе капсулонаполняющей машины. Так, например, нарушение герметичности и потеря содержимого может произойти при наличии отверстий, глубоких царапин, необрезанных краев, изломов, несоответствия частей капсулы по высоте. Нарушение соосности частей капсулы, заусенцы, помятости, длинные нитки на кромке надреза могут обусловить блокировку узла ориентации и засорение канала капсулонаполняющей машины.

Серьезные дефекты служат причиной проблем при наполнении капсул, таких как неразделение, некорректное закрытие и др. Так, при самопроизвольном разделении капсулы из предзакрытого состояния процесс наполнения провести невозможно. Неполное разделение происходит вследствие сильного закрытия (пережатые капсулы) или плохого соединения, наличия неровностей надреза или вдавленных концов. Фрагменты с истонченной стенкой являются причиной нарушения герметичности и потери содержимого. К таким последствиям может привести также укороченная крышка. И наоборот, при закрывании удлиненных частей капсул образуются вмятины.

Незначительные визуальные дефекты не влияют на процесс наполнения капсул, но ухудшают их внешний вид. К ним относят: следы масла, незначительные трещины, неровный край, пузырьки, складки, включения, нитки на кромке разреза длиной 2 – 3 мм.

Автоматическое инспектирование

Очевидно, что необходимое качество изготовленной серии

капсул невозможно гарантировать при ручном контроле. Визуальный осмотр из-за низкой производительности и вследствие субъективности не может конкурировать с автоматизированным.

Компания Suheung проводит автоматизированный контроль внешних дефектов всех производимых капсул. Эта процедура сложна тем, что капсулы имеют различные размеры, цвет, надписи, визуальные дефекты. Для автоматического инспектирования необходимо сложное высокотехнологическое оборудование, снабженное узлом механической манипуляции, надлежащим освещением, системой быстрого получения изображения, его анализа, механизмами классификации и сортировки. Это гарантирует высокую надежность быстрой и точной обработки результатов.

В настоящее время производятся автоматы для контроля массы и инспекционные машины, контролирующие внешний вид, массу, длину и толщину стенки. Производительность инспекционных машин варьирует от 20 до 200 единиц просмотра в 1 с.

Нанесение печати

Печать наносится для идентификации продукции и защиты от фальсификации. Печать может быть в виде эмблемы компании или коммерческого названия продукта, химического наименования АФС или информации о дозировке и может быть нанесена на каждую половину капсулы продольно (осевая печать) или радиально. Возможно нанесение комбинированной печати, например, продольной на корпусе и радиальной на крышке (рис. 3).

Технические возможности оборудования для печати позволяют наносить печать офсетным способом при радиальном расположении на 270° поверхности из возможных 360°, зона радиальной печати ниже и может достигать 84°.

Упаковка и хранение

Главными проблемами при хранении и транспортировке капсул являются их чувствительность к влаге и температуре, механические повреждения, риск микробной контаминации. Поэтому как материалы упаковки, так и ее виды должны обеспечивать защиту капсул от влаги и света, механических воздействий, а также обладать амортизационными свойствами.

В настоящее время наиболее оптимальной является упаковка производства компании Suheung (рис. 4).

Капсулы помещают в запаянные мешки из ламинированной фольги, состоящие из слоев полиэфира, алюминия, полиэтилена, антистатика, этиленвинила ацетата. Запаянные мешки помещают в трехслойные картонные коробки из гофрокартона. Упакованные таким образом капсулы можно транспортировать в обычных машинах без температурного режима. Допустимыми условиями хранения являются относительная влажность 35 – 65 % и температура от +15 до +25 °С. Их рекомендовано хранить вдали от радиаторов, солнечного света и источников влаги.

Таким образом, твердые двухкомпонентные капсулы производ-



Рис. 4. Термозащитная и влагостойкая упаковка капсул EMBOCAPS®

ства компании Suheung Capsule Co., Ltd. являются оптимальным решением при разработке и выпуске инкапсулированной дозированной формы.

Более подробно о капсулах и технологиях капсулирования, а также о синергичных продуктах, поставляемых компанией IMCD Rus, можно узнать на ежегодных научно-практических семинарах, которые состоятся в 2019 г. Подробная дата проведения и программа мероприятий будут опубликованы в начале следующего года. Также можно обратиться к специалистам компании IMCD Rus, являющейся официальным дистрибьютором продукции компании Suheung Capsule Co. в России, Украине и странах СНГ. □

**pharmtech
& ingredients**

Приглашаем посетить
наш стенд

павильон 2 зал 7 стенд А307

EMBOCAPS®
by SUHEUNG

IMCD

Value through expertise

Контактная информация:

197022, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова,
д. 37, лит. «Щ»,
тел.: +7 (812) 332-92-41

105318, Москва,
Семёновская пл., д. 1А,
тел.: +7 (495) 181-51-46

01601, Киев,
ул. Шелковичная 42-44
тел.: +380 (044) 490-12-15

Алла Зирко,
e-mail: alla.zirko@imcd.ru

Михаил Дёмин,
e-mail: mikhail.demin@imcd.ru

Евгений Важничий,
e-mail: evgeny.vazhnychy@imcd.ru

