

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим
УДК 615.453.4

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

©М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Н. О. Зарівна, Т. А. Groшовий, С. М. Гурєєва¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,

¹Відкрите акціонерне товариство «Фармак», Київ

Резюме: у статті наведено характеристику капсул та методів наповнення, які використовують у виробництві капсульованих препаратів. Проведено літературний огляд промислового обладнання для капсулювання, подано основні показники якості капсул.

Ключові слова: капсула, виробництво, обладнання, випробування.

Повідомлення 2. Характеристика, виробництво та контроль якості капсул

В Україні виробництво капсульованих лікарських препаратів (ЛП) перебуває на стадії становлення та розвитку і є актуальною задачею вітчизняної фармацевтичної науки та промисловості.

Головними виробниками капсульованих лікарських засобів (ЛЗ) сьогодні є фірми європейських країн [1], зокрема, на сьогодні препарати у формі капсул від 8 до 21 % номенклатури ЛЗ у країнах з розвинутою промисловістю (Італія – 17 %, Німеччина – 12 %, США – 11 %, Франція – 9 %).

Відомо, що 34 % розробників ЛЗ з новими, інноваційними хімічними речовинами обирають як лікарську форму (ЛФ) тверді желатинові капсули [2]. Окрім цього, капсули є оптимальною формою для випуску харчових добавок (продукція «Herbalife»), ветеринарних препаратів («Капсувіт»), косметичних засобів (олії, ароматизатори для ванн тощо).

Виробництво желатинових капсул включає ряд стадій: приготування та формування желатинових оболонок, наповнення вмісту капсул та стандартизація одержаної лікарської форми [3].

Процес виробництва желатинових капсул аналогічний, описаному у вихідному патенті 1848 року. Різниця лише в тому, що цей процес сьогодні є повністю автоматизованим. На сьогодні обмежене число компаній виготовляють желатинові капсули для подальшого їх постачання на фармацевтичні підприємства, наприклад, Shionogi Qualicaps (працюють з 1897 р.) та Warner Lambert's Capsugel (працюють з 1902 р.) – це два підприємства, які виробляють капсули більше 100 років та проводять активну новаторську діяльність в даному напрямку. Машини для виробництва капсул містять відповідні форми, виготовлені з нержавіючої сталі (40 000 форм в машині). Продуктивність таких машин становить 1 млн капсул

за день, причому ця кількість залежить від розміру капсул, а саме, менші розміри – більша кількість [4]. Порожні капсули містять значну кількість води (13 – 16 % відповідно до специфікації), яка відіграє роль пластифікатора [5].

Оболонка твердих капсул складається з попередньо виготовлених двох частин циліндричної форми, з одним відкритим та іншим закритим кінцем кожної частини. Зазвичай у тверді лікарські форми інкапсулюють порошкоподібні, гранульовані та мікрокапсульовані речовини [6–9], а в цілому, матеріал, яким заповнюють капсули, не повинен вступати в реакцію з желатином, не бути вологим, об'єм однієї дози не повинен перевищувати розміри капсул [4].

Відповідно до діючих вимог, вигляд та конструкція твердих желатинових капсул постійно модифіковувалися. Так, в 60–80 роках ХХ століття, діяльність фірми «Капсугель» була винятково прогресивною: у 1968 році капсулу типу «STANDARD» (капсула з плоскостінними корпусом та кришкою) було замінено на капсулу SNAP-FIT™ (капсула з двома жолобками, нанесеними по колу – на корпусі та на кришці). З метою забезпечення надійності закривання капсули, в 1978 році фірма «Капсугель» удосконалила капсулу SNAP-FIT™ шляхом створення корпусу капсули з конічним краєм – таким чином розроблено капсулу CONI-SNAP™. Створення капсул CONI-SNAP™ було вигідним для фармацевтичних виробників, оскільки вона забезпечувала практично бездефектне заповнення капсул на високошвидкісному обладнанні. В 1983 році фірма «Капсугель» розробила нову капсулу – капсулу CONI-SNAP SUPRO™ (капсула, в якій кришка закриває значну частину корпусу), яка зменшує можливість будь-якого впливу на вміст капсули. Тверді желатинові капсули виробляють різних розмірів, нумерація яких не пов'язана з масою та внутрішніми розмірами (табл. 1) [10–13].

Таблиця 1. Характеристика різних типів капсул фірми «Капсугель»

Капсули SNAP-FIT™ та (або) CONI-SNAP™						Капсули CONI-SNAP SUPRO™					
Розмір капсули	Об'єм, мл	Середня маса, мг	Довжина капсули, мм	Місткість, мг		Розмір капсули	Об'єм, мл	Середня маса, мг	Довжина капсули, мм	Місткість, мг	
				Густина порошку						Густина порошку	
				0,6 г/мл	1,2 г/мл					0,6 г/мл	1,2 г/мл
000	1,37	163 ± 13	26,14 ± 0,3	822	1644	-	-	-	-	-	-
00	0,95	122 ± 10	23,3 ± 0,3	570	1140	-	-	-	-	-	-
0el*	0,78	112 ± 9	23,8 ± 0,3	468	936	-	-	-	-	-	-
0	0,68	97 ± 8	21,2 ± 0,3	408	816	A	0,68	114 ± 9	18,0 ± 0,3	408	816
1	0,50	77 ± 6	19,0 ± 0,3	300	600	B	0,50	82 ± 7	14,2 ± 0,3	300	600
2	0,37	62 ± 5	17,5 ± 0,3	222	444	C	0,37	72 ± 6	13,5 ± 0,3	222	444
3	0,30	49 ± 4	15,5 ± 0,3	180	360	D	0,30	59 ± 5	12,6 ± 0,3	180	360
4	0,21	39 ± 3	13,9 ± 0,3	126	252	E	0,21	47 ± 4	11,6 ± 0,3	126	252
5	0,13	27 ± 3	11,0 ± 0,3	78	156	-	-	-	-	-	-

Примітка. 0el* (0 elongated) – розмір 0 для капсул подовженої форми.

Процес наповнення твердих желатинових капсул багатостадійний: розміщення порожніх капсул у гніздах дозаторів, розкриття порожніх капсул, наповнення відповідним вмістом, з'єднання частин капсул, виштовхування наповнених капсул [2, 3]. Основними методами інкапсулювання є: поршневі, дисковий, наповнення вдавленням, подвійного ковзання, дозувальних циліндрів, дозувальних трубок [3].

Для заповнення невеликої кількості капсул (від 50 до 10000) в лабораторних умовах використовують прості машини типу «Feton» (Бельгія) або «Labocaps» (Данія).

У промисловому виробництві препаратів у формі капсул використовують автоматичний метод наповнення. Капсульні машини мають різну продуктивність – від 5000 до 150000 штук за годину. Системи дозування компонентів поділяються на дві групи, а саме, використання капсули як дозатора вмісту та використання спеціального дозуючого пристрою, причому в даному випадку капсула може бути заповнена неповністю. Дозуюча система першого типу широко використовувалась на початку ХХ століття і є напівавтоматичною, продуктивність таких машин

становить 15000–25000 капсул за годину [14, 15].

Фармацевтичні підприємства Європи та США використовують повністю автоматизовані капсульні машини з відповідними дозуючими механізмами (дозувальний диск із ущільнювальними пристроями та дозатор із поршнем). У нещодавньому дослідженні обладнання, яке використовують у виробництві, було виявлено, що машини з використанням дозатора застосовуються дещо частіше, ніж машини з дозувальним диском, причому близько 18 % опитаних компаній повідомили, що вони використовують обидва типи обладнання [15].

Прикладом машин, які використовують дозувальний диск, є машини моделі Bosch GKF (раніше фірми «Hofliger&Karg») та «Shionogi Qualicaps F-80». [2, 4, 16].

Машини фірм «Zanasi», «Pedini», «Macophar», «Vonpase» (використовують дозатор) працюють із перерваним рухом з продуктивністю від 5000 до 60000 капсул за годину, а машини, які працюють безперервно, характеризуються значно більшою продуктивністю, а саме, від 30000 до 150000 капсул за годину («MG-2», «Matic») (табл. 2) [2, 4].

Таблиця 2. Порівняльна характеристика можливостей окремих капсульних машин

Марка / модель	Принцип дозування	Продуктивність (капсули / год)	Вид руху
MG-2 (Італія)			
- Futura, Compact	Поршневі з дозатором	48000	Безперервний
- G36/4	-/-	9000	-/-
- G36/2	-/-	18000	-/-
- G36	-/-	36000	-/-
- G38 N, G60	-/-	60000	-/-
- G37N, G100	-/-	100000	-/-
- G120	-/-	120000	-/-

Продовження табл. 2

Марка / модель	Принцип дозування	Продуктивність (капсули / год)	Вид руху
Nuova Zanasi (Італія)	Поршневий з дозатором	60000	Безперервний
- Matic 60			
- Matic 90			
- Matic 120			
- AZ-20			
- AZ-25			
- AZ-40	-//-	40000	-//-
Bosch (Німеччина)	Дозувальний диск	7800	Періодичний
- GKF 130			
- GKF 400S			
- GKF 800	-//-	48000	-//-
Macofar (Італія)	Поршневий з дозатором	6000	Періодичний
- MT 5			
- MT 20			
- MT 40			
- MT 80	-//-	80000	-//-
Вопорасе (Італія)	Поршневий з дозатором	34000	Періодичний
- RC 530			

Відповідно до вимог ДФУ (доповнення 2) [17], контроль якості капсул здійснюється за такими показниками: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, супровідні домішки, розпадання або розчинення, втрата в масі при висушуванні або вода, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Для твердих капсул слід проводити додатково випробування на розпадання [17]. Випробування «Однорідність дозованих одиниць» полягає у визначенні ступеня однорідності розподілу діючих речовин серед дозованих одиниць, і є обов'язковим для усіх капсул, окрім капсульованих препаратів, що містять рослинні ЛЗ та лікарську рослинну сировину. Визначення однорідності дозованих одиниць проводиться за двома методами (метод прямого визначення, розрахунково-ваговий метод), алгоритм виконання яких наведені у відповідній статті ДФУ [18]. Капсули, які містять менше 2 мг (або менше 2 %) діючої речовини, та ті, котрі не є полівітамінними препаратами, а також ті, що не містять мікроелементи, повинні досліджуватись на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу. Дане випробування ґрунтується на

кількісному визначенні вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ відповідно до вимог ДФУ [19]. Необхідно зауважити, що випробування «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» можна не проводити, якщо всі діючі речовини капсул досліджувались на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу [19]. Дотримуючись вимог ДФУ, випробування на розпадання є обов'язковим при виконанні «Тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм» [17]. Принцип та порядок визначення мікробіологічної чистоти та втрати в масі при висушуванні (або води) наведено у відповідних статтях ДФУ [17, 20, 21]. Згідно з вимогами ДФУ [17], для кількісного визначення використовують вміст 20 капсул. Визначені відхилення у вмісті діючих речовин мають становити при дозуванні: менше 1 мг – $\pm 15\%$, від 1 мг до 10 мг – $\pm 10\%$, від 10 мг до 100 мг – $\pm 7,5\%$, 100 мг і вище – $\pm 5\%$.

Таким чином, використання сучасних інноваційних технологій, обладнання та можливостей дає змогу фармацевтичним виробникам розширити асортимент, удосконалити технологію та дизайн існуючих ЛЗ у формі капсул і в цілому забезпечити відповідну якість капсульованих препаратів.

Література

1. Manufacturing of gelatin capsules. Capsule technology international Ltd. – Canada, Montreal. – 1992. – P. 21–23.
2. Stegemann S. Hard gelatin capsules today and tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – P. 4–6.
3. Промышленная технология лекарств: учебник. В 2-

х томах. Том 2 [В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.]; под. ред. В.И. Чуешова. – Х. : МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.

4. Jones B. Hard gelatin capsules / B. Jones // Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3 Ed. – New York, London, 2007. – Vol. 1. – P. 406–417.

5. Jones B. E. *Pharmaceutical Capsules* / F. Podczeczek, B. E., Jones. – [2nd Ed]. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – Chapters 1,3,4 and 13 – 556 p.
6. Capsugel AG, Basel: All about hard gelatine capsules, BAS 126R, 1997
7. Салєєва А. Д. Підвищення ефективності процесів подрібнення і мікрокапсулювання лікарських порошків шляхом їх поєднання в одному апараті / А. Д. Салєєва, Ю. В. Шульгін, О. І. Зайцев // Вісник фармації. – 2001. – № 2 (26). – С. 32–35.
8. Салий Е. А. Разработка состава и технологии производства капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту / Е. А. Салий, А. В. Лось // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 119–122.
9. Розробка складу та технології препарату загальнозміцнюючої дії у формі капсул / С. А. Малиновська, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 1. – С. 58–60.
10. Capsugel: general specifications for Capsugel hard gelatin capsules, CAP-144b, 1991.
11. Capsugel AG, Basel: Parke-Davis SNAP-FIT™ capsules – Product Information, BAS-81, 1975.
12. Capsugel AG, Basel: CONI-SNAP™ capsule, BAS-92, 1979.
13. Capsugel AG, Basel: Safe, safer safest: CONI-SNAP SUPRO™, the new hard gelatin capsule developed by Capsugel, BAS-120, 1983.
14. Jones B. E. *Pharmaceutical Capsules* / F. Podczeczek, B. E., Jones. – [2nd Ed]. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – Chapters 1,3,4 and 13 – 556 p.
15. Heda P. K. Capsule filling machine simulation I: Low force compression physics relevant to plug formation / P. K. Heda, F. X. Muller, L. L. Augsburger // *Pharm. Devel. Tech.* – 1999. – Vol. 4(2). – P. 209–219.
16. L. L. Augsburger. *Hard and Soft Shell Capsules* / L. L. Augsburger // *Modern Pharmaceutics*; edited by S. Gilbert, Banker and Christopher T. Rhodes. – [Fourth Edition]. – Informa Healthcare, 2002. – Chapter 11. – P. 235-268.
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
20. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
21. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КАПСУЛ

М. Б. Чубка, Л. В. Вронска, Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый, С. Н. Гуреева¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского,

¹*Открытое акционерное общество «Фармак», Киев*

Резюме: в статье приведены характеристика капсул и методов наполнения, которые используются в производстве капсулированных препаратов. Проведен литературный обзор промышленного оборудования для капсулирования, указаны основные показатели качества капсул.

Ключевые слова: капсулы, производство, оборудование, испытания.

THE MODERN SITUATION OF CREATION, PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF CAPSULES

M. B. Chubka, L. V. Vronska, N. O. Zarivna, T. A. Hroshovi, ¹S. M. Hureyeva

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky,

¹*Public Joint Stock Company «Farmak», Kyiv*

Summary: the characteristics and filling methods of capsules which are used in the manufacture of encapsulated drugs have been present ed in the paper. A literature review of industrial equipment for encapsulation and key indicators of quality capsules are given.

Key words: capsules, production, test.