

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

**ТЕМА:** Производство капсул, микрокапсул. Технологическая схема и способы получения капсул, используемая аппаратура. Показатели качества капсул.

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** Научиться готовить мягкие желатиновые капсулы, наполнять их лекарственными веществами, оценивать их качество.

### Вопросы для подготовки к занятию

1. Характеристика медицинских капсул как лекарственной формы. Виды капсул. Требования, предъявляемые к капсулам ГФ XIV изд.
2. Характеристика методов получения желатиновых капсул:
  - метод «погружения»;
  - капельный метод;
  - метод прессования
  - матричный способ,
  - роторно-матричный способ.
3. Методы наполнения капсул.
4. Покрытие капсул оболочками.
5. Оценка качества и хранение капсул.
6. Ассортимент лекарственных средств, выпускаемых в твердых и мягких желатиновых капсулах.
7. Микрокапсулы, определение, характеристика. Задачи микрокапсулирования.
8. Характеристика способов получения микрокапсул различными способами:
  - физическими;
  - физико-химическими; - химическими.
9. Перспективы развития производства капсул и микрокапсул.

### ЛИТЕРАТУРА для подготовки к занятиям:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.1.- 1470с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.2.- 1004с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.3.- 1294с.

4. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». – М., 2013.

5. Технология лекарственных форм под ред. Л.А. Ивановой М,1991,т.2, стр.225-243

6. А.И. Муравьев "Технология лекарств" т.2, стр. 226-243.

7. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. 1986, стр. 53-57.

8. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям: учеб. пособие / В.А. Быков, Н.Б. Демина, С.А. Скатков, М.Н. Анурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 138-149

9. Материалы лекций.

### Задание для внеаудиторной самостоятельной работы студентов

1. Проработать вопросы, выносимые на обсуждение
2. Обратить внимание на устройство и принцип работы машин и аппаратов для получения капсул методом макания, капельным и роторно-матричным методом.
3. Законспектировать статью «Капсулы» ГФ XIV изд.
4. Решить обучающие задачи практикума.
5. Составить технологическую схему получения твердых капсул.

### Задание №1

Капсулы как лекарственная форма, является сложной в технологическом плане лекарственной формой. При производстве капсул приходится решать ряд проблем, связанных как с сырьём, так и с необходимостью четкого соблюдения ряда технологических и производственных условий. В этой связи, основываясь на литературных данных, представьте некоторые аспекты обоснования состава в содержимом капсул.

Направление поиска:

- а) совместимость всех ингредиентов
- б) влажность и гигроскопичность
- в) доза фармацевтической субстанции
- г) сыпучесть порошкообразного состава

д) скольжение капсул и порошкообразного состава относительно поверхности оборудования

е) смачивание и растворимость фармацевтических субстанций.

### Задание №2

В настоящее время оболочка капсул в основном изготавливается на основе животного сырья- желатина.

Обоснуйте необходимость разработки оболочки капсул из альтернативных материалов, какие альтернативные материалы используются.

## Информационный материал

### ОФС.1.4.1.0005.15 Капсулы

#### Взамен ст. ГФ XI

Капсулы представляют собой дозированную лекарственную форму, содержащую одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с добавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

По способу применения капсулы делят на капсулы вагинальные, капсулы ректальные, капсулы для приема внутрь, капсулы для рассасывания, капсулы подъязычные, капсулы с порошком для ингаляций.

Разновидностью капсул являются пеллеты.

По консистенции капсулы делятся на твердые и мягкие.

*Твердые капсулы* – капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящие из двух частей – корпуса и крышечки, которые входят одна в другую, не образуя зазоров. Корпус и крышечка могут иметь специальные канавки и выступы для обеспечения «замка».

В зависимости от вместимости твердые капсулы могут быть восьми размеров (таблица).

Таблица – Размеры твердых капсул в зависимости от их вместимости

Размер	000	00	0	1	2	3	4	5
Вместимость, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Допускается использовать капсулы размера 0el (вместимость 0,78 мл), представляющие собой удлиненные капсулы размера 0 («el» – сокращение от англ. «elongated» – удлиненный).

*Мягкие капсулы* – цельные капсулы различной формы: сферической, цилиндрической, яйцевидной (ректальные или вагинальные), продолговатой или цилиндрической с полусферическими концами, со швом или без шва. Мягкие капсулы имеют более толстую оболочку, чем твердые. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл. Эластичность оболочки мягких капсул зависит от содержания пластификаторов.

По характеру высвобождения действующего вещества капсулы делят на капсулы с обычным высвобождением (капсулы) и капсулы с модифицированным высвобождением.

*Капсулы с модифицированным высвобождением* действующего вещества представляют собой твердые или мягкие капсулы, полученные по особой технологии, или в состав оболочки и/или содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества, которые позволяют регулировать время и/или место высвобождения действующего вещества. Среди капсул с модифицированным высвобождением действующего вещества различают капсулы с пролонгированным высвобождением, капсулы с отсроченным высвобождением.

*Капсулы кишечнорастворимые* – капсулы, покрытые оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока, или полученные с использованием веществ, устойчивых к воздействию желудочного сока, или капсулы, представляющие собой твердые капсулы, наполненные гранулами, микрокапсулами или другими частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой. Содержимое кишечнорастворимых капсул высвобождается в верхнем отделе кишечника.

*Пеллеты* – покрытые оболочкой твердые частицы шарообразной формы, содержащие одно или несколько действующих веществ различной консистенции с добавлением или без вспомогательных веществ, обычно имеющие размеры от 2000 до 5000 мкм.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

*Твердые капсулы* получают внесением содержимого капсулы (преимущественно в твердой форме, например, порошок или гранулы) в корпус капсулы.

*Мягкие капсулы* формируют, наполняют и запаивают в ходе одной технологической операции. Содержимое мягких капсул может быть

жидким или пастообразным. Твердые вещества обычно растворяют или диспергируют в подходящем носителе, разрешенном к медицинскому применению.

Для получения капсульной оболочки используют желатин, другие полимерные структурообразователи и вспомогательные вещества: непрозрачные наполнители, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, корригенты вкуса, ароматизаторы и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

В качестве вспомогательных веществ могут использоваться растворители, разбавители, эмульгаторы, смазывающие, разрыхляющие вещества и другие. Содержимое капсул не должно разрушать оболочку. Оболочка должна разрушаться в месте действия с высвобождением действующего вещества (веществ).

Оболочка капсулы должна иметь гладкую поверхность и не должна содержать воздушных пузырьков или механических повреждений. На поверхность капсул может быть нанесена маркировка.

## **ИСПЫТАНИЯ**

### **Распадаемость**

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

### **Твердые и мягкие капсулы.**

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, капсулы должны распадаться в воде за 30 мин. В качестве жидкой среды допускается использовать хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М или искусственный желудочный сок. Если капсулы плавают на поверхности жидкости, следует использовать диски.

### **Кишечнорастворимые капсулы.**

Испытание распадаемости кишечнорастворимых капсул проводят в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в течение 2 ч, не используя диски. Кишечнорастворимые капсулы должны оставаться неповрежденными в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в течение времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, но не менее 1 ч. Повреждением капсулы считается любое нарушение целостности стенки капсулы, позволяющее содержимому капсулы выйти в окружающую среду. Затем капсулы помещают в фосфатный буферный раствор со значением pH 6,8, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, и подвергают воздействию в течение 1 ч, используя диски.

### **Растворение.**

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Если проводят испытание по показателю «Растворение», то допускается испытание по показателю «Распадаемость» не проводить.

Капсулы должны выдерживать испытания на **однородность дозирования и однородность массы** согласно требованиям соответствующих ОФС.

### **УПАКОВКА**

В соответствии с ОФС «Лекарственные формы».

### **МАРКИРОВКА**

В соответствии с ОФС «Лекарственные формы».

### **ХРАНЕНИЕ**

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Высокая популярность лекарственных препаратов в капсулах объясняется целым рядом преимуществ и положительных качеств, в частности:

- высокой биодоступностью (проницаемы для пищеварительных соков, лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 мин после введения);
- стабильностью (оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха, что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств);
- эстетичностью (они имеют красивый внешний вид, благодаря применению различных красителей, что является важным психологическим фактором), легко проглатываются;
- возможностью регулировать фармакологическое действие препарата (разрушение оболочки и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы – кишечнорастворимые модифицировано высвобождаемые – ретард-капсулы);
- корригирующей способностью (заклучение в оболочку веществ, имеющих красящий эффект, маскирующий неприятный вкус и запах);

- высокой точностью дозирования (современное оборудование механизировано и автоматизировано, имеет высокую производительность);
- возможностью капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства таблеток;
- возможностью комбинации нескольких несовместимых веществ в одной капсуле.

### Задача №1

В условиях крупного фармацевтического производства «Валидол» выпускают в различных лекарственных формах - капсулах и таблетках.

- Дайте биофармацевтическую характеристику лекарственных форм «Валидола».
- Перечислите стадии технологического процесса производства желатиновых капсул капельным методом. Назовите достоинства метода, оборудование и факторы, влияющие на качество капсул. Охарактеризуйте свойства желатина различных марок и предложите вариант технологии желатиновой массы для капсул валидола.

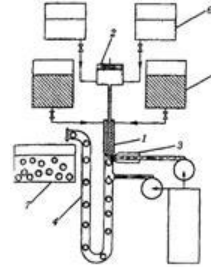
### ОТВЕТ.

Валидол выпускается промышленностью в двух лекарственных формах – мягкие сублингвальные капсулы и таблетки для рассасывания. 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 мин 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 (валидол), поскольку разрушение оболочки и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе ЖКТ. В 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.

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

Капельный метод получения мягких желатиновых капсул впервые предложен голландской фирмой “Globex”. Этот метод основан на явлении образования желатиновой капли с одновременным включением в нее жидкого лекарственного вещества, что достигается применением двух концентрических форсунок (рис).



Расплавленная желатиновая масса 5 поступает по обогреваемому трубопроводу в жихлерный узел 1, представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается одновременно с подачей через дозирующее устройство 2 лекарственное средство 6, заполняющее капсулу в результате двухфазного концентрического потока. С помощью пульсатора 3 капли отрываются и поступают в охладитель 4, представляющий собой циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул. Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14<sup>0</sup>С) и, 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 в час), точностью дозирования лекарственного вещества (±3%), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина.

Несмотря на многие преимущества, данный метод не может быть универсальным. Его использование ограничивают как размеры капсул - от 300 мг до микрокапсул, так и содержимое (плотность и вязкость раствора должны быть близкими к маслу). Капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов А, Е,

D, K и растворов нитроглицерина, валидола и др. Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по отсутствию на них шва.

Использование желатина (от лат. gelare - застывать) при изготовлении капсул основано на способности его водных растворов при охлаждении образовывать твердый гель. Его получают из различного коллагенсодержащего сырья, главным образом костей, хрящей, сухожилий крупного рогатого скота и кожи свиней, применяя 2 способа: кислотный и щелочной. Таким образом, полученный продукт при кислотной обработке известен как желатин типа «А», при щелочной - типа «Б», различаются они изоэлектрическими точками (при значении рН 7,0-9,0 и 4,7-5,0). В нашей стране применяют желатин типа «Б», хотя наиболее перспективным является желатин типа «А», при котором получается раствор с более высокой прочностью и вязкостью.

Для приготовления желатиновой массы используют желатин, глицерин и воду. Для мягких капсул расходуют 20 – 25% глицерина, для твердых – 0,3%. Желатиновую массу готовят в эмалированном реакторе с паровой рубашкой, снабженном якорной мешалкой (25 – 30 об/мин).

Существуют 2 метода получения желатиновой массы:

- с набуханием желатина (используется для получения капсул методом прессования);
- без набухания желатина (в воде, нагретой в реакторе до 70-75°C, растворяют консерванты и пластификаторы и загружают желатин при выключенной мешалке. Приготовленную массу выдерживают в термостате для стабилизации 2,5 – 3 часа при  $t = 45-50^{\circ}\text{C}$ ).

### Обучающие задачи

Составить рабочую пропись для производства необходимого количества капсул «Олиметин». Исходные данные: требуемое количество 1500 шт., расходный коэффициент для оболочек капсул 1,011, расходный коэффициент для инкапсулирования содержимым 1,022.

Рассчитать ожидаемое количество упаковок касторового масла по 1,5 г №8, если в работу поступило 12,0 кг масла, а точность дозирования автоматом оказалась на нижнем пределе ( $\pm 5\%$ ) при условии  $K_{расх} = 1,000$ .

Какое количество серы следует растворить в 10,0 кг масляной смеси остальных компонентов для приготовления препарата «Олиметин» в капсулах?

Рассчитайте массу навески содержимого желатиновых капсул (микрогранул), если для заполнения используются капсулы размером №2, а насыпная масса (объемная плотность) порошка равна 0,8 г/см<sup>3</sup>.

На капсулирование израсходовано 25,0 кг олиметина. Получено 49400 шт. капсул и 0,15 кг рекуперированного продукта. Рассчитать трату олиметина.

### Примеры решения

1. Составление рабочей прописи для производства капсул «Олиметин» №20 – 1550 упаковок.

Общее количество капсул составляет:  $1550 \cdot 20 = 30000$  шт. А с учетом  $K_{расх} = 30000 \cdot 1,011 = 30330$  шт.

На 1 капсулу:	мг	Для 30330 капсул:
Масло мяты перечной 8,5 мг	8,5	$8,5 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 263476,71$ мг
Масло терпентинное очищ. 17,0 мг	17,0	$17 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 526953,42$ мг
Масло аира 12,5 мг	12,5	$12,5 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 387465,75$ мг
Масло оливковое 460,0 мг	460,0	$460 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 14258739,6$ мг
Сера очищенная 1,7 мг	1,7	$1,7 \cdot 30330 \cdot 1,022 = 52695,34$ мг
Количество капсул (оболочек)		$30 \cdot 10^3 \cdot 1,011 = 30330$ шт.

Мягкие капсулы «Олиметин» получают методом прессования, т.к. масса содержимого имеет относительно большое значение и составляет приблизительно 500,0 мг.

1) Сколько г касторового масла содержится в одной капсуле?

$$1,5 - 100\%$$

$$x - 95\%, \quad x = 1,425 \text{ г}$$

2. 2) Сколько г масла содержится в 1 упаковке?

$$1,428 \cdot 8 = 11,4 \text{ г.}$$

3) Какое количество упаковок получено из 12,0 кг касторового масла?

$$\frac{12000}{11,4}$$

$$11,4 = 1052 \text{ кор.} + 6 \text{ капсул в остатке.}$$

3. Состав капсул «Олиметин» см. в задаче №1.

Масса содержимого 1-й капсулы = 0,5 г.

$$0,5 \text{ г} - 0,0017 \text{ г серы.}$$

$$10000 \text{ г} - X.$$

$$X = \frac{0,0017 \cdot 10000}{0,5} = 0,0341 \text{ кг серы.}$$

4. Размер капсулы зависит от объема ее содержимого, т.е. наполнителя, и равен:

$$V_{\text{порошка}} = \frac{m}{\rho_{\text{нас}}} = \frac{x}{0,8}$$

Если по условию используется 2-й размер капсул, то объем ее содержимого примерно равен 0,37. Тогда:

$$0,37 = \frac{x}{0,8}, \quad x = 0,29 \text{ г}$$

5. Навеска микрогранулята – 0,29 г соответствует 2-му размеру капсулы.

В одной капсуле содержится 0,5 г олиметина (см. задачу №1). А в 49400 шт., соответственно:  $49400 \cdot 0,5 = 24700 \text{ г.}$

Материальный баланс:  $25000 \text{ г} = 24700 \text{ г} + 150,0 \text{ г} + 150,0 \text{ г}$

Исходные материалы    готовый продукт    потери рекуперат

$$\text{Трата: } \varepsilon = \frac{150}{25000-150} \cdot 100 = 0,6\%$$

### Контрольные задачи

1. При получении капсул с левомецетином получено 49,6 кг готовой продукции, что соответствует выходу 99,2%. Составьте материальный баланс определите расходные нормы для получения 100 кг капсул.

2. На сколько понижена трата продукта, если предприятие при производстве капсул работает с расходным коэффициентом 1,043 вместо 1,048?

**Решение: Предприятие, работая с расходным коэффициентом 1,043 имеет трату:**  $\varepsilon = 0,048/1,043 \cdot 100 = 4,12\%$  (из уравнения материального баланса:  $1,048 = 1,000 + 0,048$ )

**Работая с расходным коэффициентом 1,048,** имело бы трату:  $\varepsilon = 0,048/1,048 \cdot 100 = 4,57\%$  (из уравнения материального баланса:  $1,048 = 1,000 + 0,048$ ).

3. Рассчитать Крсах., если в результате растворения 10 кг желатина (влажность 10%), процеживания и вакуумирования получено 23 кг раствора с содержанием желатина 36%.

4. На капсулирование израсходовано 15 кг касторового масла. Получено 900 шт. капсул и 0,10 кг рекуперированного продукта. Рассчитайте выход готового продукта.

5. Составить рабочую пропись для производства необходимого количества капсул с экстрактом артишока по 0,1 г № 10.

Исходные данные: требуемое количество 2000 шт., расходный коэффициент для оболочек капсул 1,010, расходный коэффициент для инкапсулирования содержимым 1,015.

6. Какое количество масла аира следует добавить к 25 кг масляной смеси остальных компонентов, для приготовления капсул «Олиметин»?

### Лабораторная работа

#### ***Задание 1. Технология мягких желатиновых капсул с касторовым маслом (Capsulae gelatinosae molles cum oleo Ricini)***

Состав:

Желатина 2,5 г

Глицерина 5,0 г

Воды 6,0 г

Приготовление желатиновой массы. В колбу вместимостью 50мл вносят желатин, свежeproкипяченную горячую воду, глицерин и нагревают на водяной бане при температуре 90-95°C. Перемешивание при растворении должно быть осторожным, иначе в вязкий раствор попадает воздух. Для удаления воздуха раствор без перемешивания выдерживают 30 мин при температуре 45°C, после чего фильтруют через марлю в узкий фарфоровый тигель.

Формование мягких желатиновых оболочек и их сушка капсул. Металлические формы (оливы) протирают марлевым тампоном, смоченным вазелиновым маслом, охлаждают при температуре 3-5°C в течение 5-6 мин и погружают в желатиновую массу при температуре 38-40°C на 1-2 с.

Для равномерного распределения массы и во избежание образования натеков формы плавно поднимают, вращая в горизонтальном положении вокруг своей оси, операцию повторяют 3-5 раз. Формы с сформированными оболочками рекомендуется поставить в холодильник на 5-7 мин при температуре 5°C.

После чего оболочку капсулы аккуратно надрезают скальпелем (лезвием) у основания оливы. Оболочку капсулы осторожно сдвигают с формы, снимают и помещают в гнездо облаточной машинки.

Наполнение и запайка капсул. Капсулы наполняют касторовым маслом (1,5 г) при помощи шприца с изогнутой канюлей, которую вводят в отверстие оболочки капсулы, не смачивая края.

Отверстие капсулы запаивают при помощи электрического паяльника, нагретого до температуры 55-56°C, при этом расплавленная пленка герметически закрывает капсулу за счет поверхностного натяжения. Запайку можно произвести также каплей нагретой желатиновой массы, наносимой с помощью металлической петли на шейку капсулы.

Запайка должна быть гладкой, округлой и без натеков.

Сушка и обработка наполненных капсул. В лабораторных условиях вместо промывки капсул изопропиловым спиртом для дегидратации желатина, заполненные мягкие капсулы сушат при температуре 20-23°C в эксикаторе над прокаленным кальция хлоридом.

Оценка качества капсул проводят по внешнему виду, толщине стенки и распадемости.

По внешнему виду капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Определение распадемости проводят аналогично таковому для таблеток. Мягкие желатиновые капсулы должны распадаться в воде очищенной в течение не более 20 минут.

Толщину стенок мягких желатиновых капсул оценивают испытанием на нагрузку. Мягкая наполненная капсула должна остаться целой в течение 1-2 сек. под действием груза 1 кг.

#### **Задание 2. Приготовление твердых капсул с крышечками**

**Приготовление желатиновой массы.** 2,3 г измельченного желатина помешают в колбу емкостью 50 мл, заливают 6 мл свежeproкипяченной очищенной воды при температуре 18-20°C, добавляют 1 мл глицерина и оставляют для набухания на 30-40 мин. Набухший желатин в неплотно закрытой колбе нагревают на водяной бане при температуре 45°C и периодически помешивают стеклянной палочкой до полного растворения желатина и образования однородной густой жидкости. Помешивать массу следует очень осторожно, без «взбивания» воздуха, иначе в стенках капсул образуются воздушные пузырьки и прочность их снижается. Для удаления воздуха раствор без перемешивания выдерживают еще 30 минут при температуре 45°C. Это условие является строго обязательным, так как при более низкой

температуре стенки капсул получаются слишком толстыми, а при более высокой – слишком тонкими.

**Получение капсул.** Головки никелированных цилиндрических форм протирают марлевым тампоном, пропитанным персиковым маслом, и охлаждают при температуре 3-5<sup>0</sup>С в течении 5-6 мин. Охлажденные формы плавно погружают в желатиновую массу на 1-2 с. Для равномерного распределения массы формы плавно поднимают, одновременно вращая в горизонтальном положении вокруг своей оси. Капсулы высушивают при температуре 20-23<sup>0</sup>С примерно 30 мин, после чего застывшую пленку аккуратно надрезают острым ножом у основания головки. Затем капсулы сдвигают с формочек и оставляют на них для подсушивания до конца. Снятые капсулы комплектуют с крышечками. Правильно приготовленные капсулы должны быть упругими и прозрачными, свободными от пузырьков воздуха и механических загрязнений.

Контроль качества полученных капсул осуществляют по следующим технологическим параметрам: визуальный контроль, определение массы капсул, определение средней массы содержимого капсул, определение растворимости и распадаемости, согласно требованиям ГФ.

После получения удовлетворительных результатов анализа проводят маркировку и упаковку готовой продукции и сдают преподавателю.

### **Контрольные вопросы**

1. Определение капсул как лекарственной формы.
2. Виды капсул, их назначение.
3. Методы изготовления капсул.
4. Характеристика мягких желатиновых капсул. Тубатины.
5. Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул.
6. Характеристика твердых желатиновых капсул.
7. Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул.
8. Контроль качества капсул согласно ГФ.
9. Упаковка и хранение капсул.
10. Факторы, влияющие на биодоступность капсул.

11. Характеристика оболочки микрокапсулы, ее разновидность.
12. Физические методы микрокапсулирования.
13. Характеристика химических методов получения микрокапсул.
14. Физико-химические методы микрокапсулирования.
15. Стандартизация микрокапсул.
16. Лекарственные формы из микрокапсул.