

strumień powietrza (ryc. 14.37 oraz rozdz. 5, podrozdz. 2.6.5, ryc. 5.17 i 5.19).

Konieczne w przypadku tych metod duże prędkości strumienia powietrza powodują, że przez wykorzystywane urządzenia należy przepuszczać znacznie większe ilości powietrza niż w przypadku suszenia powłok. Syropy stosowane do powlekania schną w tego typu urządzeniach tak szybko, że nie można w ten sposób otrzymać szklistych powłok cukrowych. Dzięki tak szybko zachodzącemu wysychaniu syropy stosowane do powlekania zestalają się w sposób krystaliczny, a nie szklisty, tzn. warstwy materiału „obumierają”, dlatego też tego typu urządzenia nie są odpowiednie do powlekania form leków cukrem. Do procesów powlekania substancji sproszkowanych i granulatów lepiej nadają się zatem urządzenia pracujące w złożu fluidalnym, ponieważ występujące w tych złożach siły tarcia mają korzystny wpływ na przebieg procesu.

W złożu fluidalnym dominują w znacznym stopniu silnie, prawie niekontrolowane ruchy materiału. W przypadku urządzenia do powlekania w warstwie lotnej metodą Wurster (ryc. 14.37a) dzięki temu, że dno jest bardziej perforowane w środkowej części, uzyskuje się równomierny ruch materiału.

Równomierny ruch powlekanego materiału uzyskuje się w kulistych urządzeniach do powlekania (ryc. 14.37b). Kształt tych urządzeń oraz przepuszczany strumień suchego powietrza, utrzymywany na stałym poziomie dzięki regulowanym lamellom tworzącym dno, przyczynia się do łatwiejszego kontrolowania cyrkulacyjnych ruchów materiału, czyli tak zwanych warstw ślizgowych. Jednocześnie homogenizację materiału ułatwiają niedające się regulować, proste wzmacniacze drgań lamelli (ryc. 14.11b), które są montowane w tego typu urządzeniach zamiast obecnych w konstrukcji urządzeń pracujących w złożach fluidalnych konwencjonalnych sit dennych. Ponieważ ruch materiału jest wywołany słabszym strumieniem powietrza, niższe jest również w tej metodzie zużycie energii.

Powlekanie próżniowe

W przypadku pracy z rozpuszczalnikami organicznymi zaleca się stosowanie instalacji umożliwiających powlekanie w warunkach próżniowych. W skład tego typu instalacji wchodzi obracająca się wokół osi poziomej kadzie, które można zamknąć hermeticznie i które z reguły są zaopatrzone w układ umożliwiający odzyskiwanie rozpuszczalnika.

6. Kapsułki

Farmakopea opisuje kapsułki jako stałe, docelowe formy leków i wyróżnia kapsułki wykonane z twardej i miękkiej żelatyny, a także w oparciu o monografię poświęconą tabletkom dzieli kapsułki na odporne na działanie soku żołądkowego oraz o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej. Otoczki kapsulek składają się, zgodnie z zapisami farmakopei, z żelatyny lub innych substancji. Jako substancje dodatkowe w przypadku otoczek kapsulek zalecane są gliceryna i sorbitol, pełniące jednocześnie funkcję środków zmiękczających. Ponadto do składu kapsulek można włączyć substancje powierzchniowo czynne, środki zapewniające krycie, środki konserwujące, substancje słodzące, a nawet korygujące zapach i smak. Kapsułki mogą mieć rozmaite kształty i różne są też możliwości ich zamykania. Wypełnienie, czyli zawartość kapsułki, może być stałe, płynne lub mieć konsystencję pasty, przy czym nie może ono w żaden sposób oddziaływać z otoczkami kapsulek.

Ponieważ kapsułki skrobiowe odgrywają bardzo niewielką rolę, nie zostały one opisane w farmakopei. Mikrokapułki z kolei są opisane w innym miejscu niniejszej książki (rozdz. 15, podrozdz. 2).

6.1. Kapsułki wykonane z twardej żelatyny

Kapsułki wykonane z twardej żelatyny noszą również nazwę kapsulek wtykowych, ponieważ składają się one z dwóch dopasowanych do siebie, wsuwanych części – korpusu i zatyczki kapsułki. Otrzymywane są one w postaci kapsulek pustych w środku, składają się zaś z czystej żelatyny i wykazują zawartość wody od 10 do 12%. Taka zawartość odpowiada równowagowej wilgotności rzędu 70–80% rF/22°C (izotermy sorpcji, ryc. 5.13, rozdz. 5, podrozdz. 2.6.1). Wielkości kapsulek wykonanych z twardej żelatyny są normalizowane i obejmują objętości wypełnienia od 0,13 do 1,37 ml (ryc. 14.38).

W sprzedaży dostępne są także kapsułki wykonane z twardej żelatyny, które odbiegają od podanych norm, jeśli chodzi o objętości wypełnienia i długości kapsulek. Ponieważ średnice tych kapsulek są jednak zgodne z obowiązującymi normami, można je napełniać za pomocą normalnie stosowanych maszyn przeznaczonych do napełniania kapsulek z twardej żelatyny oraz maszyn odpowiadających normom stanowisk napełniania kapsulek. Kapsułki

Wielkość kapsułki	000	00	0	1	2	3	4	5
Objętość wypełnienia (w ml)	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Długość kapsułki (zamkniętej) (w mm)	28,00	23,50	21,30	19,30	17,90	16,10	14,10	10,30
Zatyczka kapsułki (średnica) (w mm)	9,90	8,50	7,62	6,90	6,35	5,71	5,20	4,82

Ryc. 14.38. Wielkości kapsulek wykonanych z twardej żelatyny i ich wymiary zewnętrzne

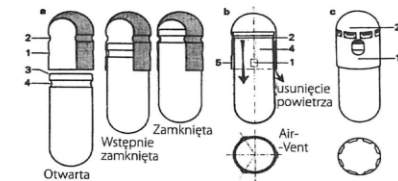
te są jednak o około połowę krótsze od ich znormalizowanych odpowiedników, ich cechą charakterystyczną zaś jest to, że zatyczka i korpus kapsułki są znacznie ściślej dopasowane do siebie. Fakt ten powinien utrudnić jej przypadkowe otwarcie. Kapsułki wykonane z twardej żelatyny są zaopatrzone, w zależności od producenta, w różne rozwiązania gwarantujące nienaganne ich zamknięcie. Tego typu zamknięcia kapsulek obejmują zasadniczo zamknięcie wstępne oraz główne (ryc. 14.39).

Puste kapsułki są dostarczane do odbiorcy w postaci wstępnie zamkniętej, umożliwiającej łatwe otwarcie kapsulek w celu ich napełnienia. Po napełnieniu ponownie zsuwa się korpus kapsułki i jej zatyczkę aż do zatrzaśnięcia się głównego zamknięcia. Dalszymi udoskonaleniami kapsulek wykonanych z twardej żelatyny są system „AirVent” oraz stożkowate, gładkie krawędzie korpusu kapsulek lub krawędzie znajdujące się u dołu lekko rozszerzających się w tym kierunku zatyczek kapsulek. O ile system „AirVent” umożliwia usunięcie powietrza podczas zamykania kapsułki, o tyle gładkie krawędzie lub poszerzenia szczelin mają na celu ułatwienie zsuwania na siebie korpusu kapsułki i jej zatyczki po zakończeniu napełniania. Szczególną dbałość wykonania, polegającą na szybkim odpowietrzeniu kapsułki, należy zachować podczas stosowania wypełnień będących cieczami i pastami. W przypadku szczególnie ściśle dopasowanych do siebie części kapsulek wykonanych z twardej żelatyny wyściółka powietrzna pełniąc funkcję sprężyny przeciwstawiającej się zamknięciu może utrudniać dokładne zamykanie kapsulek, co z kolei może prowadzić do ich ponownego otwarcia. Zamknięcia typu Star-Lock” składają

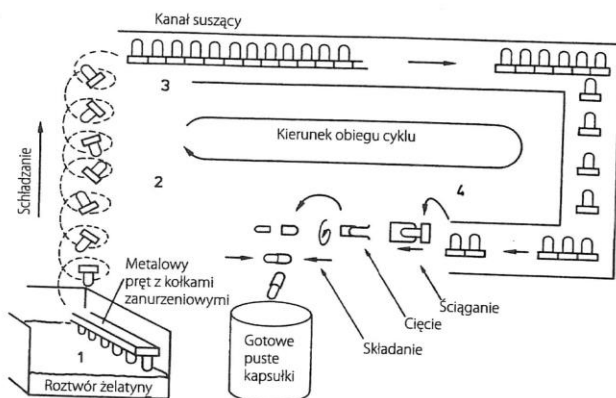
się nie z biegnącego wokół całej kapsułki rowka, ale z małych, oddzielonych od siebie wgłębień.

Wytwarzanie kapsulek wykonanych z twardej żelatyny

Odwracalna termicznie przemiana typu zol–żel jest cechą charakterystyczną roztworów żelatyny, stosowanych jako surowiec do wytwarzania kapsulek żelatynowych. Pierwszym etapem przygotowań do procesu produkcji kapsulek jest sporządzenie



Ryc. 14.39. Typy zamknięć kapsulek wykonanych z twardej żelatyny (Fahrig, Hofer, 1983; a – zamknięcie Coni-Snap”, b – kapsułki LokCaps” z zamknięciem typu Air-Vent, c – zamknięcie typu Star-Lock”; 1 – zamknięcie wstępne, 2 – zamknięcie główne, 3 – stożkowata, gładka krawędź, 4 – system Air-Vent zapobiegający powstawaniu wyściółki powietrznej, 5 – rozszerzająca się część zatyczki kapsułki



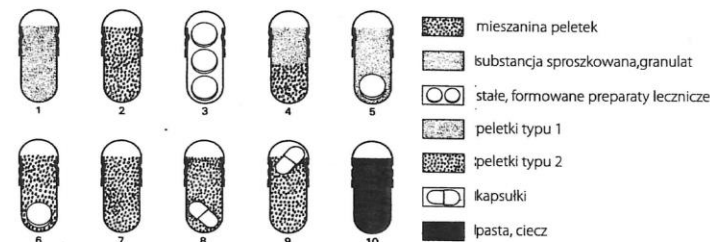
Ryc. 14.40. Wytwarzanie kapsułek wykonanych z twardej żelatyny metodą zanurzeniową (schemat)

roztworu żelatyny, pełniącego funkcję materiału tworzącego otoczkę kapsulek. W tym celu żelatynę poddaje się pęcznieniu w zimnej wodzie, po czym przeprowadza się ją w kadzi próżniowej w temperaturze od 60 do 70°C w pozbawiony pęcherzyków, koloidalny roztwór. Do tak otrzymanego zolu dodaje się w razie potrzeby barwniki oraz dwutlenek tytanu jako biały pigment.

Maszyny służące do automatycznego otrzymywania kapsułek wykonanych z twardej żelatyny mają od 8 do 10 m długości i posiadają dwie, biegnące równolegle do siebie, szyny. Na jednej z nich wytwarzane są zatyczki kapsulek, na drugiej zaś – pasujące do zatyczek korpusy. Na każdej szynie znajdują się, umieszczone jeden obok drugiego metalowe pręty wyposażone w kołki zanurzeniowe. Każdy pręt posiada 30 precyzyjnie osadzonych kołków zanurzeniowych noszących nazwę doków lub pinów (ang. kolek). Na całym przebiegu szyny znajduje się łącznie 30 000 tego typu kołków zanurzeniowych. Przy średniej prędkości pracy maszyny cykl roboczy przechodzący przez wszystkie kołki trwa 45 minut, co oznacza, że w czasie 24 godzin wytwarza się około miliona kapsułek. Odpowiada to wydajności godzinnej procesu, równej około 40 000 kapsułek (ryc. 14.40).

Na początku opisanego powyżej procesu produkcji otoczek tworzących kapsułki za pomocą metody zanurzeniowej jednocześnie zanurza się pięć

ułożonych równolegle względem siebie prętów metalowych, zawierających łącznie 150 kołków, w ciepłym roztworze żelatyny znajdującym się na końcu każdej z dwóch szyn, po czym są one wyjmowane z roztworu (1). W zależności od lepkości roztworu żelatyny wyjmowane z niego kołki zanurzeniowe są pokryte filmem o mniejszej lub większej grubości. Aby roztwór żelatyny równomiernie pokrywał kołki zanurzeniowe, pręty metalowe przesuwają się do tunelu suszącego i wykonuje dwa i pół obrotu pręta wokół jego podłużnej osi (2). W procesie tym roztwór żelatyny zostaje schłodzony do temperatury pokojowej i zmienia swój stan z zolu na półstały żel. Kołki zanurzeniowe, pokryte roztworem, są przesuwane blokowo – po 25 prętów zawierających łącznie 750 kołków zanurzeniowych – do kanału suszącego, gdzie są one suszone klimatyzowanym powietrzem (ok. 20% rF/22°C) (3). Po trwającym ok. 45 minut przejściu do części końcowej urządzenia, a następnie ponownie do jego części przedniej, będące półproduktem kapsułki wykazują zawartość wody równą od 10 do 12%. Następnie metalowe pręty zostają przeniesione na szynę przeznaczoną dla zatyczek kapsulek i korpusów kapsulek, po czym szyny zostają obrócone o 90° (4), a półprodukt ściągnięty z kołków zanurzeniowych i obcięty do żądanej długości za pomocą obracających się noży. W kolejnym etapie zatyczki i korpusy kapsulek są nasuwane na siebie aż do zatrzaśnięcia się zamknięć wstępnych,



Ryc. 14.41. Wybrane połączenia różnych formułacji preparatów farmaceutycznych w kapsułkach wykonanych z twardej żelatyny (Fahrig, Hofer, 1983); przez pojęcie peletka typu 1 i 2 należy rozumieć np. peletki o różnych charakterystykach uwalniania zawartej w nich substancji czynnej

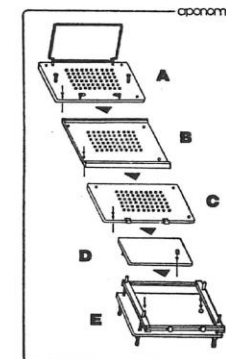
po czym otrzymane właśnie kapsułki opuszczają maszynę. Obie części kapsułki muszą być idealnie dopasowane do siebie, oznacza to, iż kołki zanurzeniowe muszą być produkowane precyzyjnie. Bardzo ważne znaczenie z punktu widzenia zachowania równomiernej grubości ścian kapsułek ma zaokrąglenie końcówek kapsułek.

Napełnianie kapsułek wykonanych z twardej żelatyny

Kapsułki wykonane z twardej żelatyny nadają się zwłaszcza do umieszczania w ich wnętrzu substancji sproszkowanych, granulatów i peletek. Nie oznacza to jednak, że nie można umieścić w ich wnętrzach również tabletek, mniejszych kapsułek oraz wypełnień mających postać pasty lub będących cieczami (ryc. 14.41).

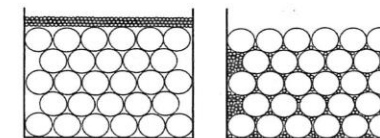
Wykonane z twardej żelatyny kapsułki wypełnione cieczą są zamykane hermetycznie, np. za pomocą banderoli otrzymanej z roztworu żelatynowego lub w wyniku krótkotrwałego zanurzenia w rozpuszczalniku zawierającym wodę. Powierzchnie powstające między zatyczką kapsułki a jej korpusem powinny się łatwo rozpuszczać w wodzie.

Wykonane z twardej żelatyny kapsułki można napełniać odpowiednią ilością receptury w prosty sposób (ryc. 14.42a). Puste kapsułki umieszcza się w otworach płyty perforowanej urządzenia do napełniania kapsułek, korpusami skierowanymi ku dółowi, po czym przez lekkie przekręcenie obu dolnych płyt mocujących B i C unieruchamia się kap-

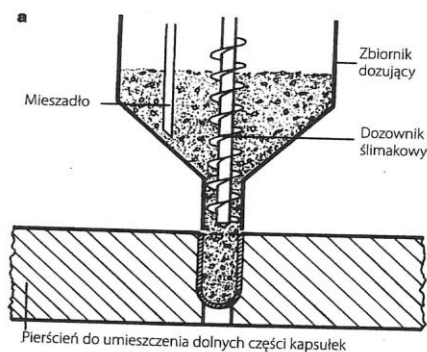


Ryc. 14.42a. Schematyczna budowa urządzenia do napełniania kapsułek (Aponorm)

A – pokrywa umożliwiająca zdejmowanie górnych części kapsułek, B–C – płyty z otworami doprowadzające dolne części kapsułek, D – płyta dociskająca, E – urządzenie zasadnicze (rama), umożliwiający osadzenie wkładów (A–D), dla różnych wielkości kapsułek



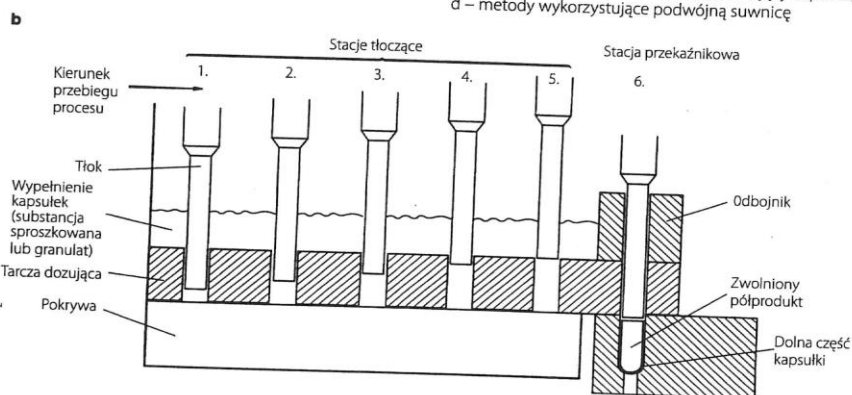
Ryc. 14.42b. Podział objętości podczas sporządzania mieszaniny substancji sproszkowanych dla dwóch różnych frakcji wielkości cząstek.



Ryc. 14.43. Różne układy dozujące do urządzeń dozujących wypełnienia kapsułek wykonanych z twardej żelatyny (Fahrig, Hofer, 1983);

a – metody wykorzystujące dozowniki ślimakowe lub wrzecionowate;
b – metody wykorzystujące tarcze tłoczące lub dozujące: w wyniku pięciokrotnego tłoczenia substancji sproszkowanej lub granulatów przez otwory tarczy dozującej dochodzi do utworzenia się półproduktu, który po zakończeniu piątego etapu roboczego procesu zostaje wytłoczony do korpusów kapsułek. Dozowanie półproduktu można regulować za pomocą regulacji poziomu, na jakim znajduje się materiał stanowiący wypełnienie kapsułek;

c – metody wykorzystujące rurki dozujące: w wyniku kilkukrotnego zanurzenia rurek dozujących w niwelowanym zbiorniku powstaje półprodukt, który następnie zostaje przeprowadzony w materiał wypełniający kapsułki;
d – metody wykorzystujące podwójną suwnicę

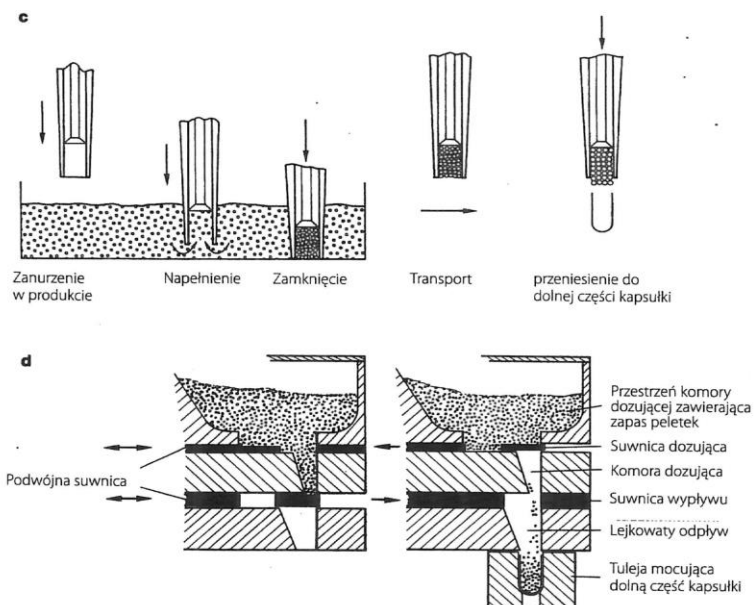


sułki w danym położeniu. Po uprzednim ściągnięciu za pomocą pokrywki zatyłek kapsułek wprowadza się ustaloną wcześniej objętość wypełnienia jednocześnie do określonej liczby ich korpusów. Podczas ustalania wprowadzanej do kapsułek objętości wypełnienia należy zwrócić uwagę na ewentualną kontrakcję objętości wprowadzanego materiału (ryc. 14.42b, rozdz. 5, podrozdz. 3.1.6).

Farmakopea zaleca stosowanie mieszaniny zawierającej 99,5% mannitolu i 0,5% bardzo rozdrobnionego dwutlenku krzemu jako wykazującej dobre właściwości związane z przepływem sproszkowanej podstawy wypełnień stosowanych w kapsułkach

wykonanych z twardej żelatyny (zob. również DAC, linia G). W ostatnim etapie ponownie osadza się zatyłki kapsułek i dociska się je za pomocą pokrywki aż do zatrzaśnięcia się głównego zamknięcia napelnionej kapsułki żelatynowej.

W przypadku procesów napełniania większych partii, do dyspozycji jest wiele urządzeń napełniających, których wydajność dochodzi aż do ok. 200 000 kapsułek z twardej żelatyny na godzinę. Zasada działania tego typu urządzeń jest identyczna jak w laboratoryjnych urządzeniach do napełniania i ma trzy etapy cyklu roboczego: oddzielenie zatyłek i korpusów, napełnianie i zamykanie. W przypadku auto-



Ryc. 14.43. ciąg dalszy.

matyzowanego procesu napełniania urządzenia tego typu są wyposażone również w różne układy dozujące, np. w dozowniki ślimakowe lub wrzecionowate, tarcze tłoczące i dozujące, rurki dozujące, komory dozujące i suwnice formatujące, a także w pompy dozujące (ryc. 14.43).

Metody wykorzystujące komory dozujące oraz suwnice formatujące nadają się zwłaszcza do napełniania peletek lub tabletek, pompy dozujące zaś – do wypełnień w postaci ciekłej lub past (ryc. 14.44).

Zalety i wady kapsułek wykonanych z twardej żelatyny

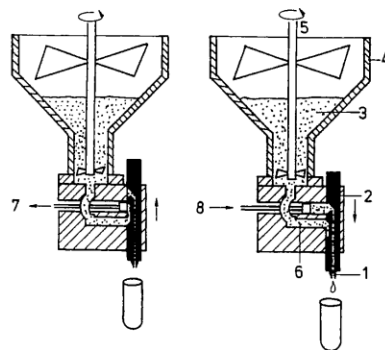
1. Kapsułki z twardej żelatyny wypierają tabletki z receptur i wykazują mniej uszkodzeń, ponieważ mają lepsze właściwości w odniesieniu do stabil-

ności, farmakodynamiki i farmakokinetyki substancji czynnej oraz higieny.

2. Umożliwiają one uzyskiwanie leków zawierających substancje czynne wrażliwe na zgniatanie, wysoką temperaturę czy obecność wilgoci, ponadto dzięki odpowiedniemu zabarwieniu osłonki kapsułki – również wrażliwych na działanie światła. Kapsułki nie dają jednak gwarancji całkowitej ochrony przed działaniem wilgoci i tlenu obecnego w powietrzu.

6.2. Kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny

Kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny – w porównaniu z tymi z twardej żelatyny – posiadają grubsze osłonki, które zawierają dodatkowo również



Ryc. 14.44. Instalacja do napełniania kapsułek wykonanych z twardej żelatyny wypełnieniami w postaci past lub cieczy (Hoeffliger + Karg, Waiblingen);

1 – igła napełniająca wymieniana dla mas o różnej lepkości, 2 – suwnica sterująca zaworem przelotowym, 3 – wypełnienie, 4 – zbiornik na wypełnienie o podwójnych ściankach umożliwiających ogrzewanie gorącą wodą, 5 – mieszadło ze stopniową regulacją szybkości, 6 – komora dozująca, 7 – tłok dozujący w położeniu wytłaczania; po wysunięciu tłoka w lewo następuje zassanie wypełnienia do komory dozującej poprzez zawór przelotowy, 8 – opadnięcie suwnicy sterującej powoduje zamknięcie zaworu przelotowego, tłok zostaje ostatecznie wciśnięty (w prawo), co powoduje wypchnięcie ściśle określonej ilości wypełnienia przez igłę napełniającą do dolnej części napełnianej kapsułki wykonanej z twardej żelatyny. Dokładność dozowania można regulować przez zmianę skoku tłoka także w trakcie pracy maszyny

Wielkości		Kształty	
Objętość kapsułki w jednostkach mm	ml		
1	0,0616	okągłe	owalne
2	0,123		
3	0,185	podługne	
5	0,308		
10	0,616	w kształcie czopka	
20	1,232		
40	2,464		
80	4,928	w kształcie ampulki	
100	6,777		

Ryc. 14.45. Wielkości i kształty kapsułek z miękkiej żelatyny (R.P. Scherer GmbH)

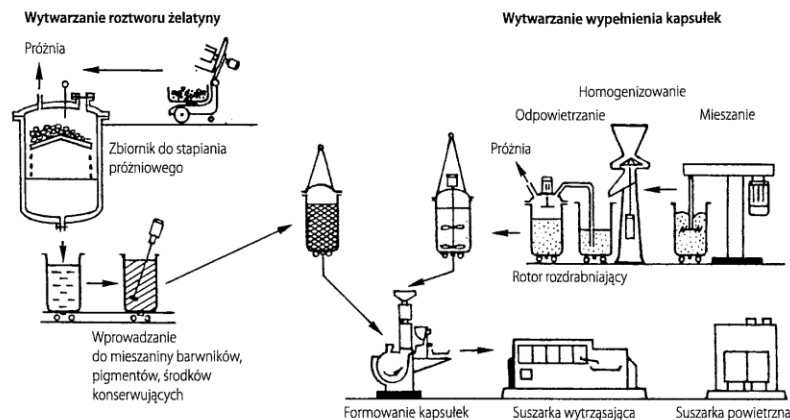
glicerynę i/lub sorbitol, pełniące funkcję środków zmiękczających. Z tego powodu kapsułki te uzyskały swoją nazwę, co nie znaczy jednak, że muszą być bardziej miękkie niż kapsułki wykonane z twardej żelatyny.

Osonki kapsułek z miękkiej żelatyny mogą zawierać również środek konserwujący. Jeśli z powodu stabilności zachodzi konieczność oddzielenia substancji czynnej od wypełnienia, substancje te można wbudować w osonki kapsułek. Proces taki realizuje się na przykład w przypadku witaminy B₁₂ wchodzącej w skład preparatów multivitaminowych.

Zawartość wody w kapsułkach wykonanych z miękkiej żelatyny jest na ogół nieco mniejsza niż w kapsułkach z twardej żelatyny. Wynosi ona od 7 do 8% i odpowiada równowagowej wilgotności względnej od 45 do 65% rF/22°C (izotermy sorpcji, ryc. 14.52). Równowagowa wilgotność względna zależy od rodzaju i ilości dodanego środka zmiękczającego. Kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny z powodu zawartości w składzie tego środka są bardziej higroskopijne niż kapsułki z twardej żelatyny.

Poza tym mają różne rozmiary i kształty (ryc. 14.45). Ich wielkości są wyrażane w amerykańskiej jednostce rozmiaru wnętrza kapsułki o nazwie minim i określają one objętość wypełnienia kapsułek.

Efektywna wielkość kapsułek z miękkiej żelatyny jest określona nie tylko przez wielkość kształtów wyfrezowanych w odpowiednich formach, ale również od wtłoczonych do ich wnętrza przez pompy dozujące ilości wypełnienia. Dlatego też kapsułki z miękkiej żelatyny można określić jako niedopelnione lub przepelnione w odniesieniu do objętości



Ryc. 14.46. Schemat synoptyczny otrzymywania kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny

znamionowej. Formuje się je, napełnia i zamyka w jednym cyklu roboczym, w przeciwieństwie do kapsułek z twardej żelatyny.

Wytwarzanie kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny

Ręczne metody zanurzeniowe stosowane do otrzymywania kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny i również ręczne ich zamykanie mają znaczenie wyłącznie historyczne, ponieważ nawet w przypadku napełniania tego typu kapsułek na skalę laboratoryjną, np. w aptece, obecnie stosuje się kapsułki z twardej żelatyny. W przemyśle kapsułki z miękkiej żelatyny otrzymuje się dzięki różnym metodom. Większość z nich jest jednak wykorzystywana stosunkowo rzadko. Ogólnie przyjęta jest wprowadzona w 1933 roku przez R.P. Scherera metoda obracającej się kostki, w której są użyte obracające się walce formujące.

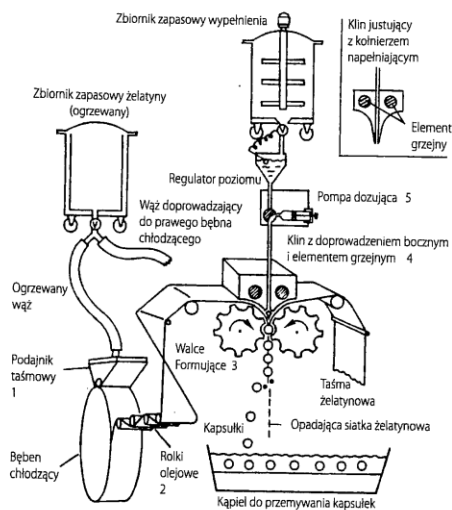
Na rycinie 14.46 przedstawiono schemat synoptyczny metody wytwarzania kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny, począwszy od otrzymywania roztworu żelatynowego do produkcji osonek kapsułek, poprzez przygotowanie wypełnienia kapsułek, aż do suszenia gotowych kapsułek.

Roztwory żelatyny wykorzystywane do otrzymywania otoczek kapsułek z miękkiej żelatyny mają przedstawione poniżej składy.

Substancje pomocnicze	Otoczki kapsułek wykonanych z twardej żelatyny (%)	Otoczki kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny (%)
Żelatyna	46	40
Środek zmiękczający	20	30
Woda	34	30

Po otrzymaniu podstawowego roztworu żelatyny w zależności od potrzeb można dodawać doń barwniki stosowane do produkcji leków, biały pigment, substancje korygujące zapach i smak, substancje słodzące i konserwanty (rozd. 6). Roztwór żelatyny stosowany do otrzymywania kapsułek z miękkiej żelatyny ma temperaturę od 60 do 70°C i płynną konsystencję. Poniżej 60°C przechodzi on zaś w postać stałego żelu.

Podczas wytwarzania kapsułek z miękkiej żelatyny należy pamiętać, że ich otoczki w trakcie napełniania zawierają od 30 do 35% wody. Wilgoć ta nie zostaje całkowicie odparowana w trakcie suszenia, ale jej część przechodzi również do wypełnienia kapsułek, jeśli nie jest ono zbyt silnie hydrofobowe lub hydrofobizowane. Z tego powodu wypełnienia



Ryc. 14.47. Schemat metody kapsułkowania z wykorzystaniem walców formujących (metoda obracającej się kostki, R.P. Scherer GmbH)

Tabela 14.5. Przykłady wypełnień stosowanych w kapsułkach wykonanych z miękkiej żelatyny

Przykłady podstaw lipofilowych na bazie olejów roślinnych lub trójglicerydów	
- olej rzepakowy	40 cz.
częściowo utwardzone oleje roślinne	5 cz.
utwardzony olej sojowy	1,5 cz.
wosk pszczoły	1,5 cz.
lecytyna	1 cz.
- olej obojętny	33 cz.
nasycone trójglicerydy	11 cz.
lecytyna	1 cz.
Przykład lipofilowej podstawy na bazie parafin	
- gęsty olej parafinowy	7 cz.
parafina twarda	1 cz.
Przykład hydrofilowej podstawy na bazie makrogoli	
- makrogol 400	8 cz.
makrogol 4000	1 cz.
Przykład podstawy emulgowanej	
- eter monolaurylowy polioksyetyleno-23	5 cz.
monooleinian sorbitanu	2 cz.
olej obojętny	3 cz.

(Zob. substancje pomocnicze, rozdz. 6).
Objaśnienie: cz. - części (wagowych).

mi zawierającymi takie wrażliwe na reakcje hydrolyzy substancje czynne lepiej jest uzupełniać kapsułki wykonane z twardej żelatyny, które są suszone jeszcze przed napełnieniem.

Jako wypełnienie kapsułek teoretycznie można stosować wszystkie ulegające przepływowi lub możliwe do poddania pompowaniu roztwory, zawiesiny bądź emulsje. Jedyny warunek ich użycia jest taki, aby wypełnienie nie oddziaływało chemicznie na materiał, z którego wykonana jest osłonka kapsułki. Nieodpowiednimi wypełnieniami są zatem woda oraz mieszaniny, które ją zawierają. Etanol i glicerynę można stosować jako składniki wypełnień tylko w ograniczonych ilościach. Etanol z łatwością dyfunduje przez osłonki kapsułek i powoduje ich kurczenie się. Gliceryna bez przeszkód wnika w osłonki kapsułek i powoduje ich mięknięcie. Najodpowiedniejszymi wypełnieniami są takie mieszaniny, jak oleje roślinne/woski, oleje parafinowe/parafina twarda i makrogol 400/makrogol 4000 (tab. 14.5).

Mające charakter wosku składniki mieszanin tworzących podstawy wypełnień kapsułek powinny nie tylko pełnić funkcję środków ułatwiających powstawanie zawiesin, ale również gwarantować dostateczne smarowanie pomp dozujących. Dodatek lecytyny zapewnia większą płynność i zwiększa tym samym podatność wypełnienia na pompowanie.

Substancje czynne i inne składniki stałe należy zawieszac w wypełnieniu w postaci cząstek o wielkości poniżej 100 mm, aby uniknąć zatkania wąskiego kanału przesyłowego wypełnienia oraz zakłóceń procesu tworzenia spoiny kapsulek. Z tego samego powodu wypełnienie należy przed wprowadzeniem do kapsulek poddać starannej homogenizacji. Usuwają się z niego powietrze w warunkach próżniowych, aby uzyskać powtarzalne objętości/masy dozowanego wypełnienia dla każdego kolejnego wsadu i aby chronić składniki wrażliwe na działanie obecnego w powietrzu tlenu przed utlenieniem.

Właściwy proces kapsułkowania jest realizowany w pełni automatycznie, pomiędzy przeciwnie obracającymi się walcami formującymi (metoda obracającej się kostki). Podczas realizacji tej praktycznej metody (ryc. 14.47) w początkowym etapie wlewa się roztwór żelatyny, przez dwie nieposiadające końca taśmy żelatynowe o określonej grubości (1), na obracające się bębny chłodzące. Po schłodzeniu materiału od temperatury 60–70°C do temperatury pokojowej roztwór żelatyny przechodzi ze stanu zolu w żel. Aby gumowate, wciąż zawierające dużą ilość wody, taśmy żelatynowe nie przyklejały się do walców stanowiących część maszyny, powleka się je stosunkowo cienkim filmem oleju (2). Dwie nieposiadające zakończeń taśmy żelatynowe, które mogą być różnego koloru, są doprowadzane

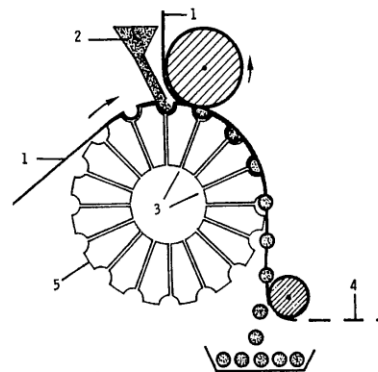
do maszyny kapsułkującej z jej prawej i lewej strony. Między walcami formującymi (3) formowane są kapsułki. Przez klin (4) dozowane jest stopniowo wypełnienie, do tego celu zaś wykorzystuje się pompę dozującą (5). Z obu taśm żelatynowych na walcach formujących powstają torebkowatego kształtu twory, po czym na dolnej części utworzonej kapsułki oraz na obu ściankach bocznych zostają uformowane spoiny. Na krótko przed przeprowadzeniem ostatecznego spajania górnej części torebkowatego tworu, czyli kapsułki, suw tłoka pompy dozującej powoduje wprowadzenie wypełnienia do kapsułki. Następnie spojone na obwodzie kapsułki zostają skierowane do kąpeli do przemywania. W kąpeli tej zmywane są naniesione wcześniej filmy oleju. Przebiegające po obwodzie kapsułki spoiny są cechą charakterystyczną kapsulek wykonanych z miękkiej żelatyny, z wyjątkiem kapsulek otrzymanych metodą kropelkową. Spajanie realizowane jest przez nagrzewanie wewnętrznych powierzchni taśm żelatynowych, a za to nagrzewanie odpowiedzialne są elementy grzejne wbudowane w klin (ryc. 14.47).

Metoda Accogel, w której kapsułki są formowane na obracających się walcach formujących w warunkach próżniowych, jest kolejnym przykładem całkowicie zautomatyzowanego procesu prowadzonego metodą obracającej się kostki (ryc. 14.48).

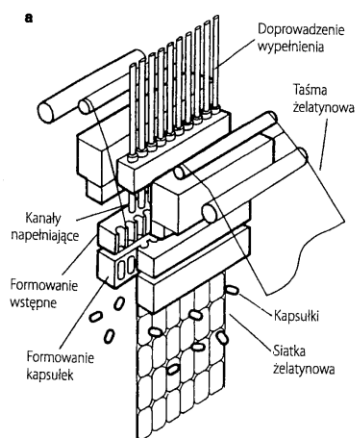
Metody te pozwalają na przeprowadzenie kapsułkowania wypełnień nie tylko ciekłych i mających konsystencję past, ale również będących substancjami sproszkowanymi. W celu wprowadzenia do kapsulek wypełnień sproszkowanych konieczne jest jednak zastosowanie dodatkowego walca dozującego, wbudowanego pomiędzy doprowadzeniem wypełnienia a walcami formującymi, oraz umożliwiającego odmierzenie i wstępne sprasowanie odpowiedniej ilości sproszkowanego wypełnienia. W metodzie tej należy uwzględnić dużą zawartość wody w kapsułkach wykonanych z miękkiej żelatyny obecną w momencie, w którym kapsułki te są napełniane.

Kapsułki z miękkiej żelatyny produkowane są metodą kostki prostokątnej za pomocą urządzenia Nortona do produkcji kapsulek (ryc. 14.49). W metodzie tej punktem wyjścia są również taśmy żelatynowe. Wykorzystując formy, które poruszają się - naprzemiennie zsuwając się i rozsuwając - oraz wykazują duże podobieństwo do form stosowanych do otrzymywania czopków, formuje się podłużne, workowate torebki, napełnia je, a w ostatnim etapie procesu zamyka.

Za pomocą metod kropelkowych lub pęcherzykowych, noszących również nazwę metod Globex,

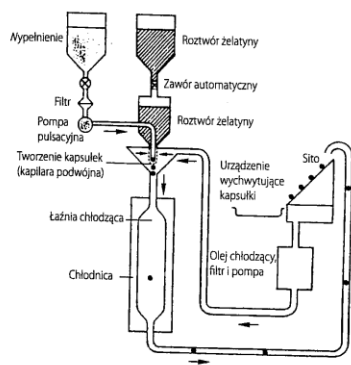


Ryc. 14.48. Schemat metody Accogel (Fahrig, Hofer, 1983); 1 - folia żelatynowa, 2 - doprowadzenie wypełnienia, 3 - kanał próżniowy (obszar próżni), 4 - wytłoczona „siatka żelatynowa”, 5 - walce formujące



Ryc. 14.49. Schemat działania urządzenia Nortona stosowanego do produkcji kapsułek z miękkiej żelatyny (Fahrig, Hofer, 1983); a – układ napelniający urządzenia do produkcji kapsułek (schemat); b – krok I: formowanie kapsułek w górnej części, zamknięcie w dolnej części, krok II: napelnianie, dozowanie, krok III: wyodrębnianie kształtu i rewersja taśmy żelatynowej wzdłuż kapsułki, krok IV – krok I. Złączanie się części formy

otrzymuje się w całkowicie zautomatyzowany sposób **bezpoinowe kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny** (ryc. 14.50). Sercem wykorzystanej w tych metodach maszyny kapsułkującej jest współśrodkowa, podwójna kapilara, przez której wewnętrzną



Ryc. 14.50. Schemat metody kapsułkowania Globex II (Fahrig, Hofer, 1983)

część płynie wypełnienie, przez część zewnętrzną zaś – roztwór żelatynowy. Z tak skonstruowanej podwójnej kapilary są wypychane uderzeniami tłoka pompy kapsułki, które wpadają niczym krople do wypełnionej olejem łaźni chłodzącej. Z ujścia tej kapilary wypływają wspólnie wypełnienie i roztwór żelatynowy. Dzięki odpowiedniej wartości napięcia powierzchniowego lub odpowiednim wartościom sił kohezji wypełnienia i roztworu żelatyny tworzą one bezpoinowe kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny. Metoda ta nadaje się wyłącznie do kapsułkowania olejów (ryc. 14.50). Wykorzystując odpowiednio zmodyfikowaną maszynę tego typu, można również wytwarzać minikapsułki.

Półautomatycznymi metodami otrzymywania kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny są metody: **Coltona** (a) i **Upjohna** (b) (ryc. 14.51). Obecnie mają one jednak znaczenie głównie historyczne i właściwie zostały wyparte przez inne metody.

Wytwarzanie kapsułek z miękkiej żelatyny jest kosztowne z powodu konieczności stosowania nie tylko skomplikowanych urządzeń, ale również odpowiednich warunków klimatycznych we wszystkich pomieszczeniach produkcyjnych, a także w tych, w których wykonuje się pakowanie kapsułek. Znajomość izoterm sorpcji dla kapsułek żelatynowych pozwala zrozumieć, dlaczego w procesach produkcyjnych kapsułek z miękkiej żelatyny konieczne jest stosowanie klimatyzacji na poziomie 20–30% rF/22°C (ryc. 14.52). Z krzywych izoterm

sorpcji można wyraźnie odczytać, że kapsułki z twardej żelatyny są znacznie mniej higroskopijne oraz że w ich przypadku wystarcza już klimatyzacja na poziomie 40–50% rF/22°C.

Zalety i wady kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny

1. Kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny są odpowiednio zwłaszcza do kapsułkowania cieczy niewodnych.
2. Kapsułki te gwarantują ciągłą ochronę przed dostępem tlenu oraz powietrza i dlatego nadają się do kapsułkowania substancji czynnych podatnych na utlenianie, np. witaminy A.
3. Można otrzymywać je w różnych kształtach i wielkościach.
4. Z powodu ich niekorzystnego wpływu na tworzenie spoiw możliwości stosowania substancji powierzchniowo czynnych jako składników wypełnień są znacznie ograniczone.
5. Produkcja kapsułek tego typu we własnym zakresie jest nadzwyczaj kosztowna, przede wszystkim z powodu konieczności klimatyzowania wszystkich pomieszczeń, w których odbywają się produkcja i pakowanie kapsułek, do niskiego poziomu wilgotności względnej powietrza na poziomie 20–30% rF/22°C. Możliwości ich produkcji są zatem ograniczone i odbywają się one wyłącznie w wyspecjalizowanych zakładach.
6. Nie można wykluczyć wpływu wilgoci na przebieg procesu kapsułkowania, w etapach od na-

pełniania kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny do momentu zakończenia ich suszenia.

6.3. Obróbka końcowa kapsułek żelatynowych

Kapsułki żelatynowe z miękkiej i twardej żelatyny można poddać obróbce końcowej na różne sposoby. Najprostszą obróbką końcową polega na pomalowaniu kapsułek roztworami barwników stosowanych w celach farmaceutycznych, umożliwiającym łatwiejszą identyfikację kapsułek.

Obróbka kapsułek żelatynowych za pomocą 1–2% roztworu formaldehydu w acetonie prowadzi w wyniku sieciowania poprzecznego żelatyny do otrzymania trudno rozpuszczalnych kapsułek. Należy pamiętać, że poddane tego typu obróbce kapsułki żelatynowe nie mają regularnej odporności na działanie soku żołądkowego, substancje zaś znajdujące się w ich wnętrzu są uwalniane zgodnie z regularnymi procesami dyfuzji. Ponadto nie można kontrolować przebiegu procesu sieciowania poprzecznego, co powoduje, iż nie ma się pewności, że uzyskiwane wyniki są odtwarzalne. Sieciowanie żelatyny w pewnym stopniu można zrealizować także z wykorzystaniem dodatku ksylizy lub innego odpowiedniego do tego celu aldehydu zamiast formaldehydu, ponieważ w obecna w cząsteczce ksylizy grupa aldehydowa ma dostatecznie dużą aktywność (rozdz. 6, podrozdz. 3.1). Powłoka przyjmuje jednak wówczas brązowe zabarwienie (wynik reakcji Maillarda).

Spełniając wymagania farmakopei odporność na działanie soku żołądkowego można osiągnąć

Ryc. 14.51. Półautomatyczne metody otrzymywania kapsułek z miękkiej żelatyny (Fahrig, Hofer, 1983); a – na płycie formującej umieszcza się folię żelatynową. Dzięki ogrzaniu płyty folia żelatynowa zawija się do środka poszczególnych otworów płyty do kapsułkowania. Po dodaniu dawki dozującej wypełnienia do poszczególnych wypukłości na całość nakłada się kolejną folię żelatynową i poprzez wywarcie nacisku na płytę tłoczącą zostają wytłoczone kapsułki; b – otrzymywanie kapsułek przebiega podobnie jak w metodzie Coltona, z tą różnicą, że pierwsza folia żelatynowa zostaje wtłoczona w otwory w formie w wyniku działania próżni

