

KAPSZULÁZÁS



Kapszulák

Definíció:

A gyógyszeres kapszulák (capsulae medicinales) főként perorálisan, egyes esetekben rektálisan vagy vaginálisan alkalmazható szilárd gyógyszerkészítmények, amelyek általában a hatóanyag(ok) egyszeri dózisát tartalmazzák, különböző formájú és méretű, kemény vagy lágy kapszulahéjban.

A kapszula szó latin eredetű, jelentése tok, ezért gyógyszer-technológiai alkalmazásában a gyógyszeres tok elnevezés szinonimaként használható.



Kapszulák

Előnyök:

- szag és ízfedés,
- jó a nedvesedésük, lágyságuk - könnyű bevétel,
- tetszetős külső,
- a művelet segédanyagot nem vagy csak kis mértékben igényel,
- a kapszula anyaga fiziológiai szempontból inert, könnyen emészthető,
- sok méretben állnak rendelkezésre,
- a kapszulázás gyógyszertárakban is elvégezhető kézi vagy félautomata készülékkel,
- elkerülhetők a tablettázásnál előforduló préselési rendellenességek,
- fényvédelem - a kapszula falát lehet homályosítani (pl. TiO_2),
- megkülönböztetés színezéssel,
- inkompatibilis hatóanyagok szétválasztása,
- preklinikai, klinikai vizsgálatokhoz adagolási minták egyszerű készítése.



Kapszulák

Hátrányok:

- a tablettázásnál költségesebb technológia,
- a töltési térfogat korlátozott,
- kemény zselatin kapszulák tárolása 45-65%-os nedvességtartalmat igényel,
- higroszkópos hatóanyagok elvonhatják a kapszula fal víztartalmát ezért rideggé, törékennyé válhat,
- nedvességre érzékeny hatóanyagok bomlását eredményezheti a zselatin kapszula 12-15% nedvességtartalma
- olyan koncentrált oldatok, amelyeket előzetes hígítással kell bevenni, nem alkalmasak a kapszulázásra, mert gyomorirritációt okozhatnak.



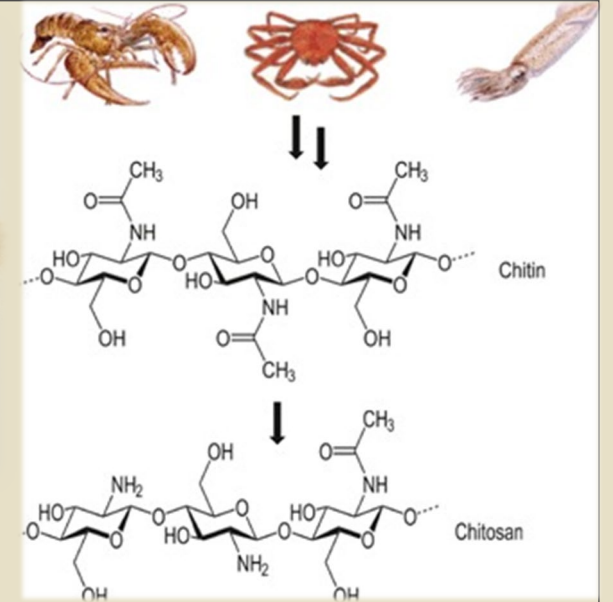


KAPSZULÁK ANYAGAI

Kapszulák anyagai

A kapszulák héja gélesedő anyagok vizes oldatából készíthető

- 1.) **állati fehérjéből** (pl.: zselatin),
- 2.) **növényi poliszacharidokból** és származékaikból pl.:
 - keményítő,
 - cellulóz,
 - chitosan (apró termetű tengeri rákok csontvázában található poliszacharid)
 - hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC)
- 3.) **PVA kopolimerek**



A kapszulák gyártása, csomagolása, tárolása és forgalmazása folyamán megfelelő módon biztosítani kell a mikrobiológiai tisztaságot.

Kapszulák anyagai

A **zselatin** különösen alkalmas kapszulakészítésre:

- íztelen,
- nem toxikus,
- könnyen formálható,
- áttetsző,
- rugalmas, alaktartó,
- testhőmérsékleten oldódik a GI nedvekben, reverzibilis szol-gél átalakulásra képes, a GI traktusban néhány perc alatt duzzad, majd szétesik, lehetővé téve a hatóanyag felszabadulását,
- térhálósítással szabályozott hatóanyag leadás érhető el.



Állati eredetű anyagok

Az állati eredetű fertőző szivacsos agyvelőbetegség (Spongiphorm encephalopathia) gyógyszerkészítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentése!

TSE = **Transmissible Spongiphorm Encephalopathies** /fertőző szivacsos agyvelőbetegségek

MENTESSÉG- és ennek igazolása

Példák:

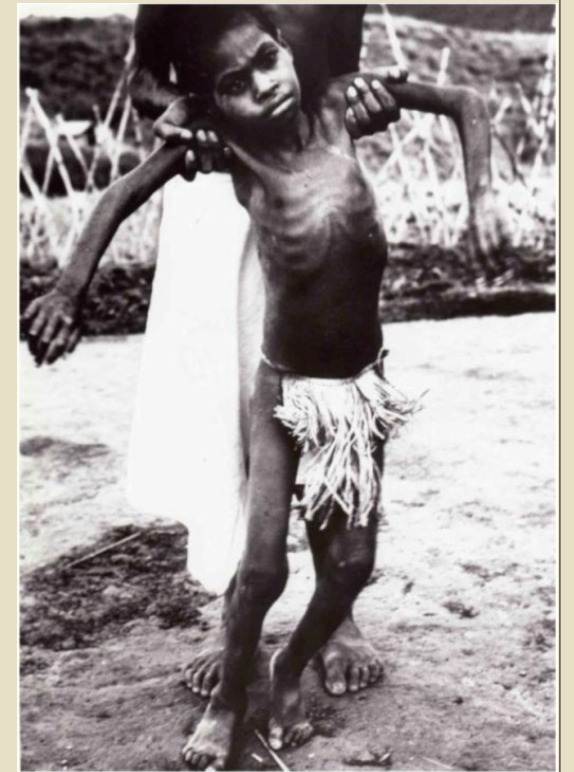
marhaszérum albumin,

enzimek /kazeinbontó hasnyálmirigy/

lanolin, gyapjúzsíralkoholok /gyapjú, szőr/

glicerin, zsírsavak /faggyú/

zselatin /csont, irha/



Kapszulák anyagai

- A zselatin kapszulák készítéséhez szükséges segédanyagok a zselatinon kívül:
 - **lágyítók** - megőrzik a kapszulák falának nedvességtartalmát, a kapszulák falának rugalmasságát és szilárdságát, (pl. glicerin, szorbit),
 - **térhálósítók** (pl. formaldehid) – a kioldódást befolyásolják,
 - **felületaktív anyagok**,
 - **átlátszatlanságot biztosító anyagok**,
 - **színező anyagok**,
 - **ízjavító anyagok**,
 - **tartósító szerek** (pl. metilparaben, propilparaben)

Kapszulák anyagai

Zselatin típusok:

- A kapszulahéj zselatinja általában keverék, amely sertés bőrből és csontjából származik. Sertés bőr a zselatinnak plaszticitást, míg a csont ferszességet biztosít.
- A zselatin marhából és halból is kinyerhető.
- Nedvességtartalom: 12-15% között
- 10% alatt töredezhets
- 16% felett duzzad

Kapszulák anyagai

Zselatin vizsgálati szempontjai:



	Általános követelmény	Eredmény
Fizikai, kémiai tisztaság:		
Bloom:	260-270 g/bloom	264,7 g/bloom
Szemcseméret:	80 mesh	megfelel
Viszkozitás:	3,0-5,0 mPas	3,20 mPas
Illat/szín:	karakteres, halványsárga	megfelel
Hamu:	max 2%	0,13 %
Nedvességtartalom:	max.12%	10,20 %
pH:	4,5-6,0	5,57
Fehérje mennyiség:	min. 88 %	> 88 %
Kéndioxid:	max. 10 ppm	< 10 ppm
Peroxid:	max. 10 ppm	< 10 ppm
Ólom:	max. 1 ppm	< 1 ppm
Arzén:	max. 1 ppm	< 1 ppm
Higany:	max. 0,15 ppm	< 0,15 ppm
Kadmium:	max. 0,5 ppm	< 0,5 ppm
Réz:	max. 30 ppm	< 30 ppm
Cink:	max. 50 ppm	< 50 ppm
Króm:	max. 10 ppm	< 10 ppm
Idegen anyag:	mentes	mentes
Mikrobiológiai tisztaság:		
Össz. aerobic baktérium:	max. 1000 cfu/g	< 1000 cfu/g
E-coli:	negatív/g	negatív
Salmonella:	negatív/25g	negatív
A tétel az élelmiszeripari/étkezési követelményeknek megfelel.		

szám: 2022034

Kapszulák anyagai

Bloom szám

Az a terhelés, amely egy 1/2 coll átmérőjű rúd 4 mm mélyre történő benyomódásához szükséges.

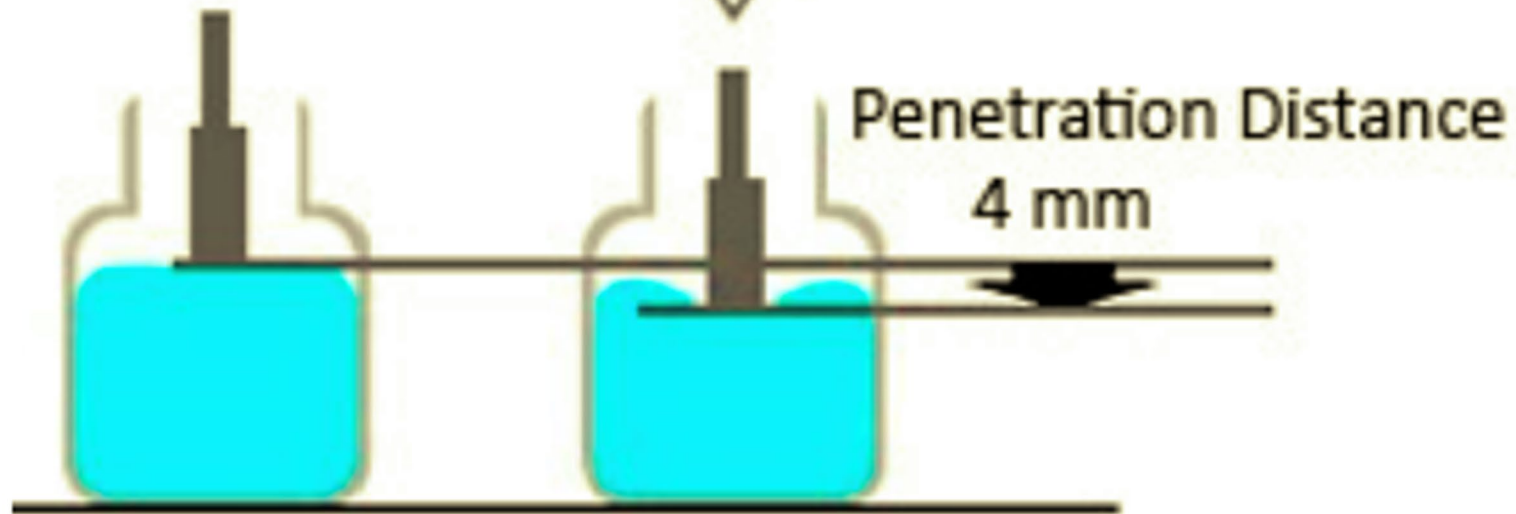
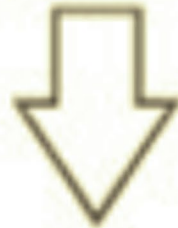
A g-ban kifejezett terhelés a Bloom-szám.

- alacsony Bloom-szám: 50-100
- közepes Bloom-szám: 100-200
- magas Bloom-szám: 200-300



Bloom teszt

Penetration Speed
0,5 mm/s



Bloom teszt



KAPSZULÁK TÍPUSAI



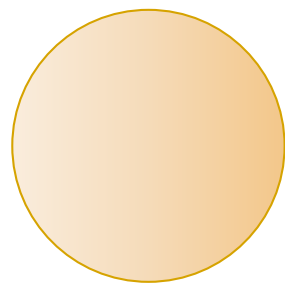
Kapszulák típusai

A kapszulák a következő csoportokba oszthatók:

1. lágy kapszulák,
2. kemény kapszulák,
3. gyomornedv-ellenálló kapszulák,
4. módosított hatóanyagleadású kapszulák,
5. ostyakapszulák,
6. mikrokapszulák,
7. nanokapszulák

Kapszulák típusai

Korszerű kapszula típusok

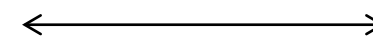
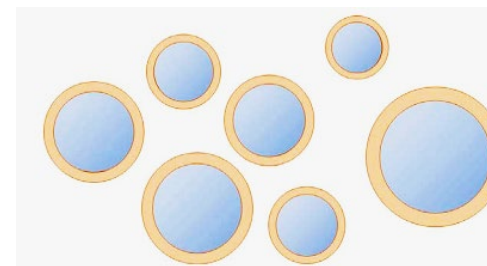


Lágy zselatin kapszula



10 mm

Kemény zselatin kapszula



0,01 mm

Mikrokapszula

Kapszulák típusai






A lágy zselatin kapszulák (*capsulae elasticae*) leginkább gömb, ovális vagy hosszúkás alakúak. A kapszulák fala rugalmas és különböző szilárdságú lehet.

A lágy kapszuláknak vastagabb héja van, mint a kemény kapszuláknak. A kapszulahéj egy darabból áll és változatos formájú lehet.



SOFT GEL ENCAPSULATION-STANDARD AND CUSTOM SHAPES






ROUNDS

				
Number: 28	40	50	90	110
Minimal: 22.0 - 30.0	32.0 - 41.0	30.0 - 50.0	70.0 - 80.0	75.0 - 100.0
CC's: 1.355 - 1.848	1.971 - 2.526	1.860 - 3.080	4.312 - 4.928	4.650 - 6.160






OVALS

					
Number: 10	12	16	20	40	60
Minimal: 7.5 - 10.0	8.3 - 12.0	12.4 - 16.0	17.0 - 20.0	30.0 - 40.0	41.0 - 60.0
CC's: 0.462 - 0.616	0.511 - 0.739	0.764 - 0.986	1.047 - 1.232	1.848 - 2.464	2.526 - 3.696

TUBES

				
Number: 5	6	8	17 1/2	30
Minimal: 2.5 - 5.0	5.0 - 6.0	6.0 - 8.0	15.0 - 17.0	27.0 - 32.0
CC's: 0.154 - 0.308	0.308 - 0.370	0.370 - 0.493	0.924 - 1.047	1.668 - 1.971

OBLONGS

					
Number: 3	4	5	6	8	11
Minimal: 2.3 - 3.0	3.0 - 4.0	4.0 - 5.0	5.0 - 6.0	6.5 - 8.0	8.5 - 11.0
CC's: 0.142 - 0.185	0.185 - 0.246	0.246 - 0.308	0.308 - 0.370	0.400 - 0.493	0.524 - 0.678

TWIST OFFS

				
Number: 6	14	16	20	22
Minimal: 5.0 - 6.0	12.5 - 14.0	14.0 - 16.0	16.0 - 20.0	18.0 - 22.0
CC's: 0.308 - 0.370	0.770 - 0.862	0.862 - 0.986	0.986 - 1.232	1.109 - 1.355

These And Other
Custom Shapes
Available
Upon Request



Evergreen



Fish



Star



Heart



Bear

Kapszulák típusai

Lágy zselatinkapszulák

Folyadékokkal közvetlenül tölthetők, szilárd anyagokat általában oldott vagy diszpergált állapotban tartalmazzák, gyakran félszilárd konzisztenciával.

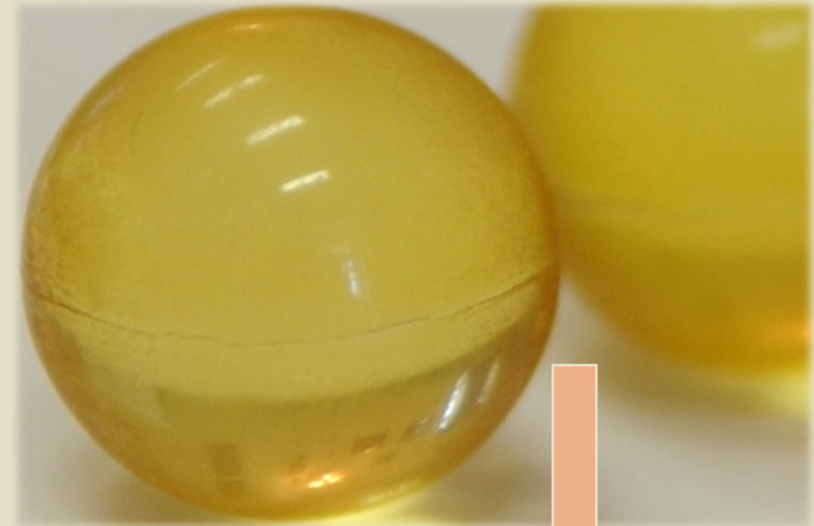


Kapszulák típusai

Lágy zselatinkapszulák

Előnyök:

- bevétel vízzel nedvesítve könnyű és higiénikus
- gyomorban gyorsan szétesnek
- a kapszula anyaga nem irritálja a gyomrot és a beleket
- lehet színezní – fényvédelem, megkülönböztetés
- védelem oxidációval és nedvességgel szemben
- nem tablettázható összetételek kíméletes kapszulába töltése
- Hatóanyag-leadás módosítása
- szín- íz harmonizálhat a terápiás céllal (compliance)
- termelékenység



Folyékony

Kapszulák típusai

Lágy zselatinkapszulák

Hátrány

Nedvességre érzékenyek: optimális a 40 -60 % páratartalom → jól záró edényzet



Kapszulák típusai

Kemény zselatinkapszula

A **kemény zselatin kapszulák (capsulae operculatae)** két, egyik végükön zárt és legömbölyített, hosszúkás henger alakú, egymásba tolható részből állnak.



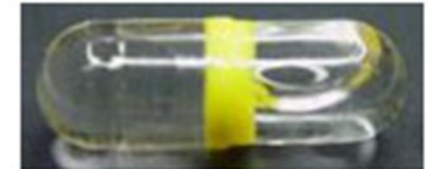
Kapszulák típusai

Kemény zselatin kapszulák

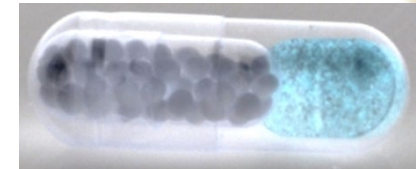
gáz
folyékony(!)
szilárd



Hibrid



Folyadék



Kombinált
készítmény



Porok



Granulátumok



Mikropelletek



Mini-tabletták

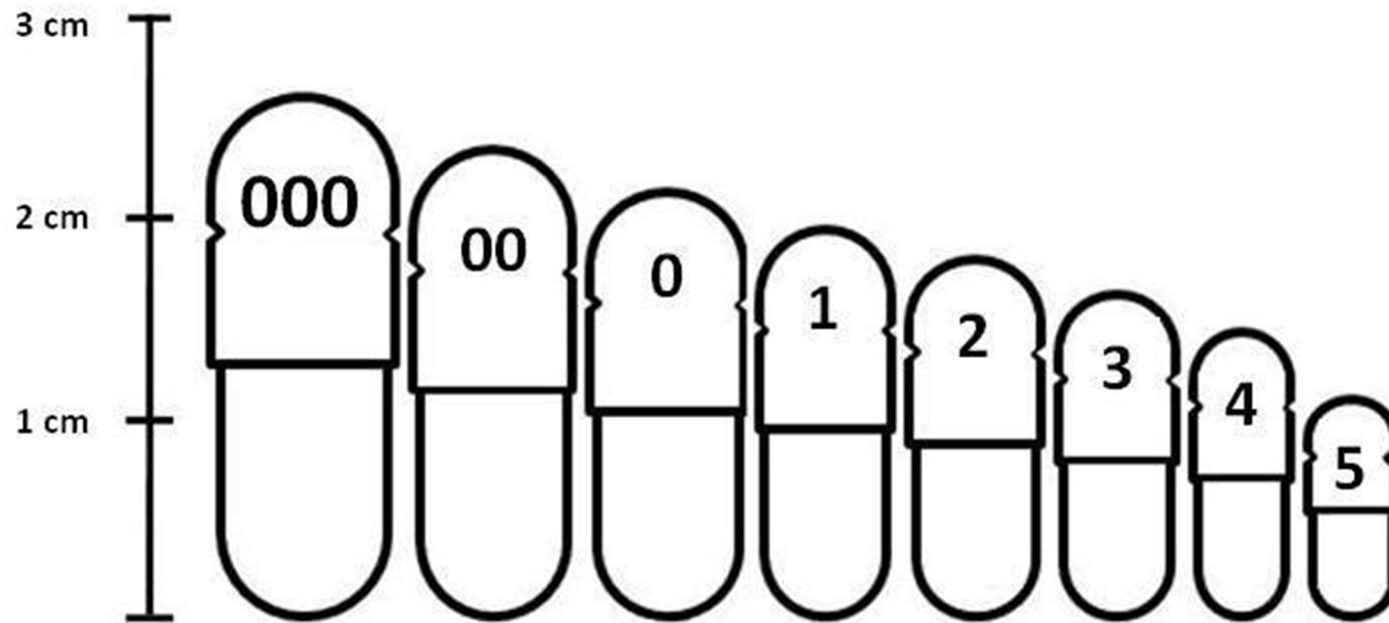
Kapszulák típusai

Kemény zselatinkapszula

kapszula jelzése	térfogat (ml)	magasság (mm)	max. töltet tömeg (mg) 0,8 g/ml sűrűség esetén
000	1,37	26,1	1096
00	0,95	23,3	728
0	0,68	21,7	544
1	0,50	19,4	400
2	0,37	18,0	296
3	0,30	15,9	240
4	0,20	14,3	168
5	0,13	11,1	104

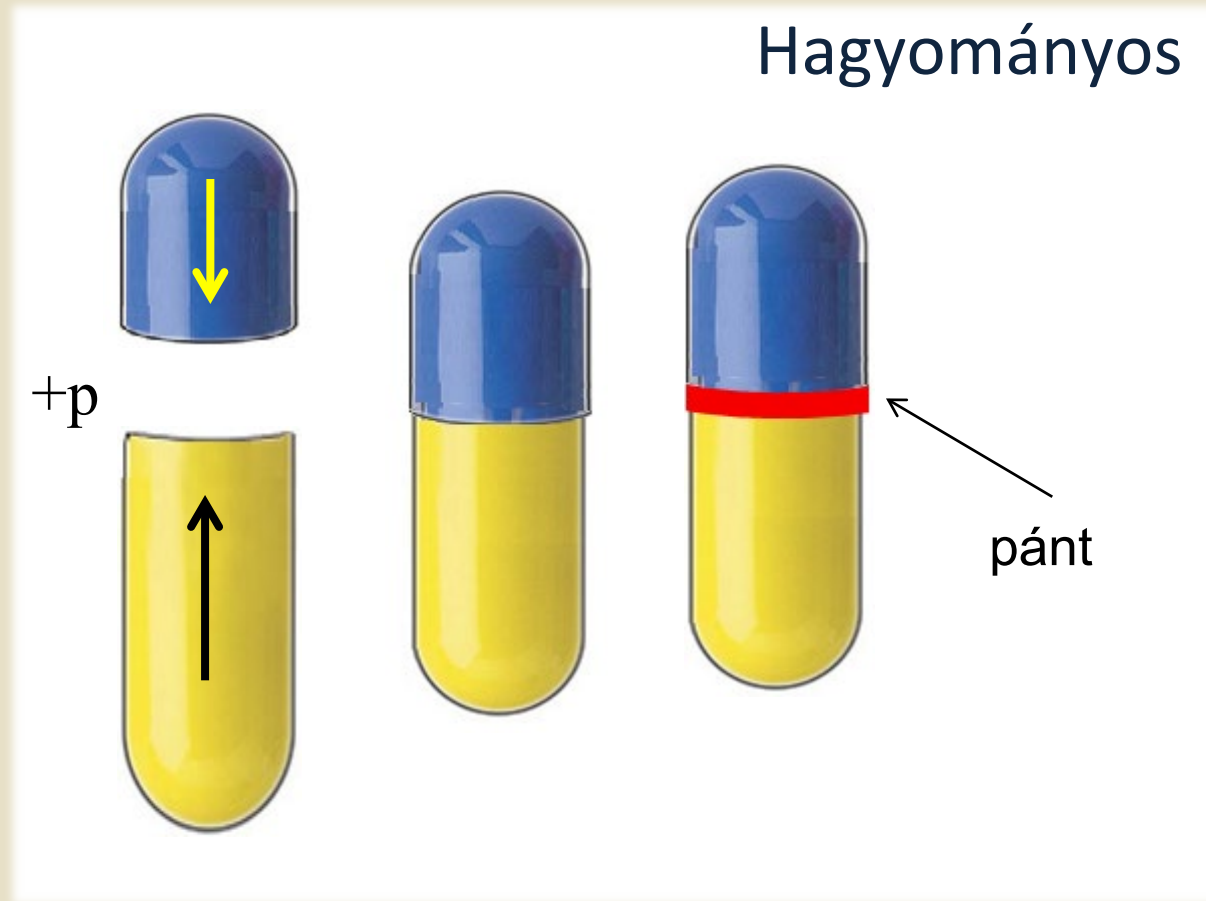
Kapszulák típusai

Kemény zselatinkapszula

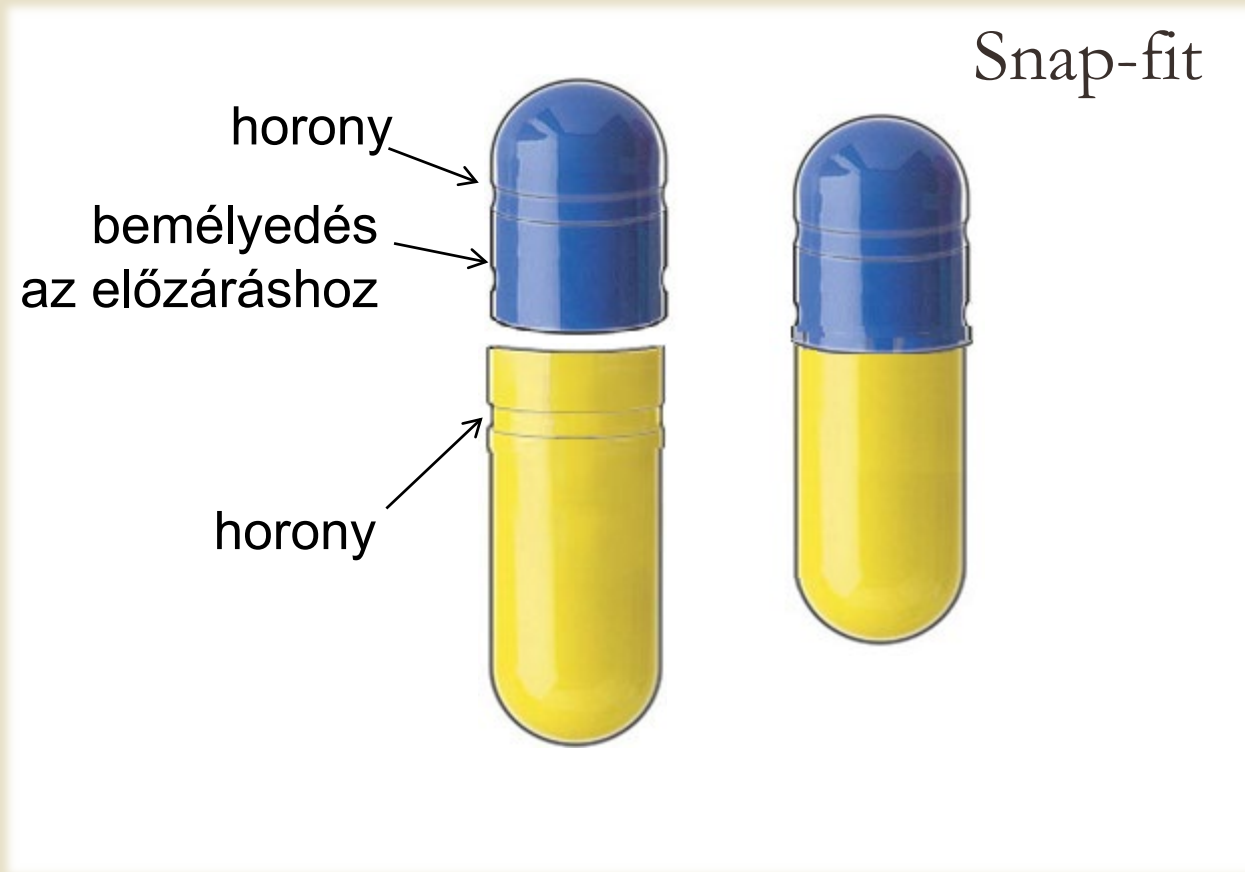


Kapszulák típusai

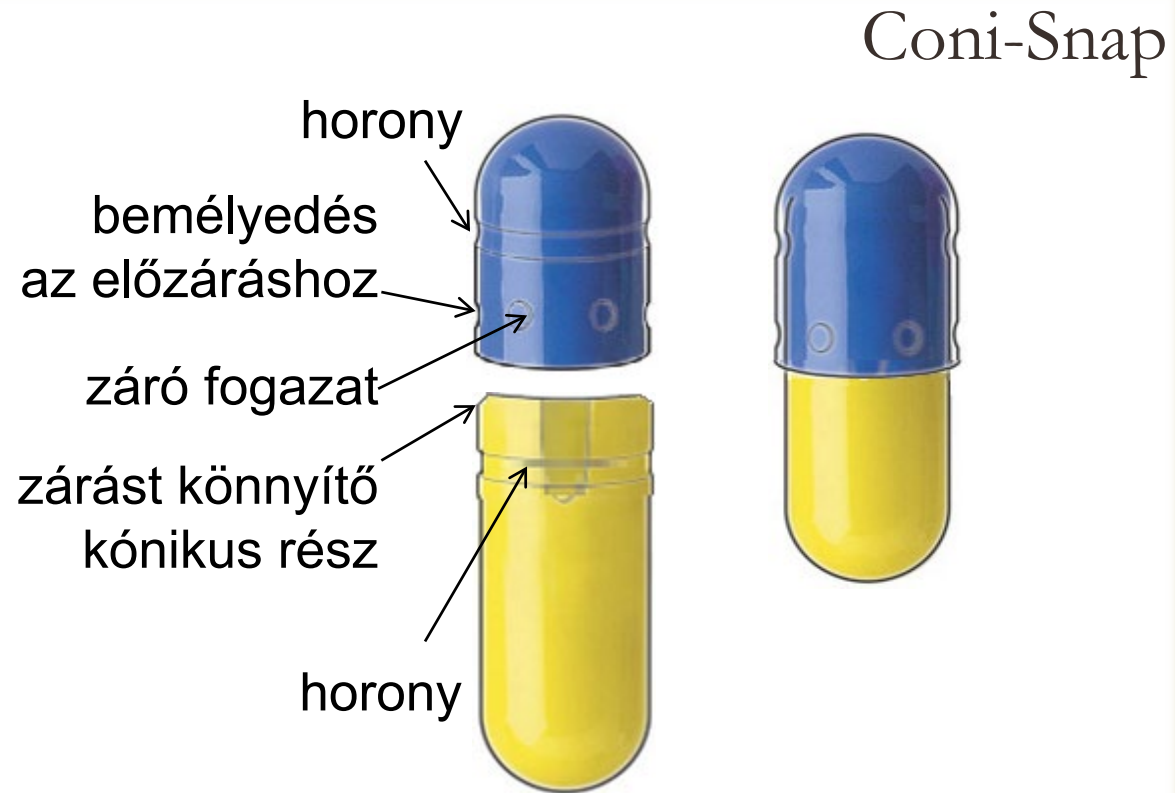
Kemény zselatinkapszula



Kapszulák típusai



Kapszulák típusai



Kapszulák típusai

Ostyakapszulák

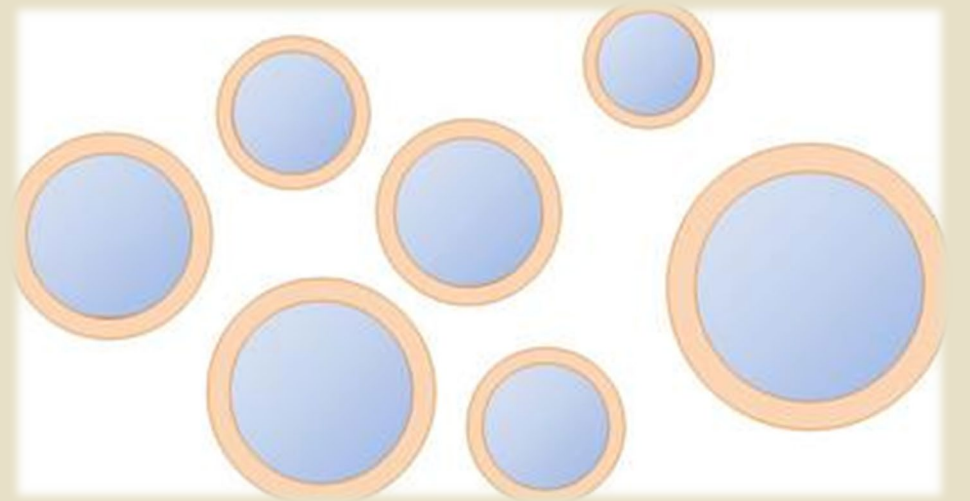
- Az **ostyakapszulák** (capsula amylacea) szilárd gyógyszerkészítmények, amelyek kemény tokban egy vagy több hatóanyag egyszeri dózisát tartalmazzák.
- Az előre gyártott, két lapos hengeres részből álló tokot általában rizslisztből készült, kovásztalan kenyérből állítják elő.
- Bevétel előtt az ostyakapszulát néhány percre vízbe mártjuk, majd a nyelvre helyezzük és vízzel lenyeljük



Kapszulák típusai

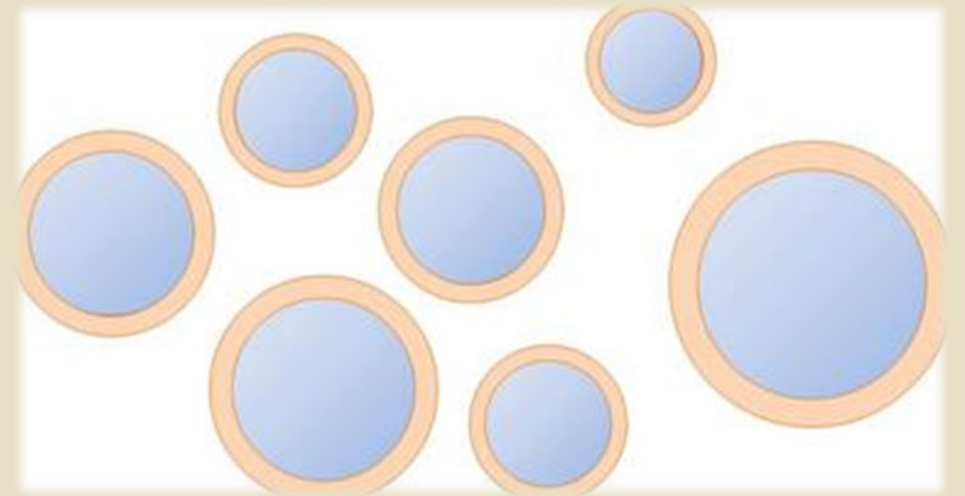
Mikrokapszulák

- A mikrokapszulák 1-1000 μm átmérőjű szférikus részecskék, amelyek a szilárd, folyékony vagy gáz halmazállapotú hatóanyagot egyedileg bevont formában tartalmazzák.
- **Intermedier termékek**, tehát nem önálló gyógyszerformák.



Kapszulák típusai

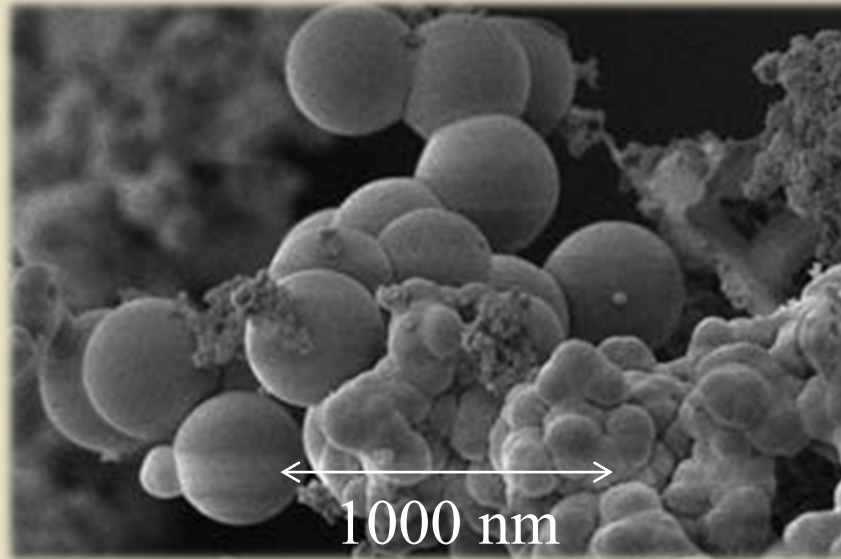
Mikrokapszulák



A mikrokapszulázás gyógyszer technológiai és biofarmáciai céljai az alábbiak lehetnek:

- 1.) szabályozott hatóanyag-leadás elérése (pl. nyújtott kioldódású izoszorbid-dinitrát),
- 2.) egymással reagáló komponensek szétválasztása inkompatibilitás esetén (pl.: vitaminok),
- 3.) illékony anyagok (pl.: metil-szalicilát, mentol, kámfor, illóolajok) kezelése,
- 4.) szag- és ízfedés (pl.: eritromicin, csukamájolaj),
- 5.) hatóanyag védelme a környezet (pl.: oxigén, nedvesség vagy fény) károsító hatásaival szemben (pl.: A- vitamin- palmitát),
- 6.) folyadékok szilárdá alakítása (A, E, D₃ vitamin, csukamájolaj),
- 7.) anyagok irritáló hatásának csökkentése (pl.: acetil-szalicilsav, vas-szulfát, kálium-klorid).

Kapszulák típusai



A **nanokapszulák** 1-1000 nm átmérőjű szférikus részecskék, amelyek a szilárd, folyékony vagy gáz halmazállapotú hatóanyagot egyedileg bevont formában tartalmazzák.

Intermedier termékek, tehát nem önálló gyógyszerformák.



KAPSZULÁK ELŐÁLLÍTÁSA

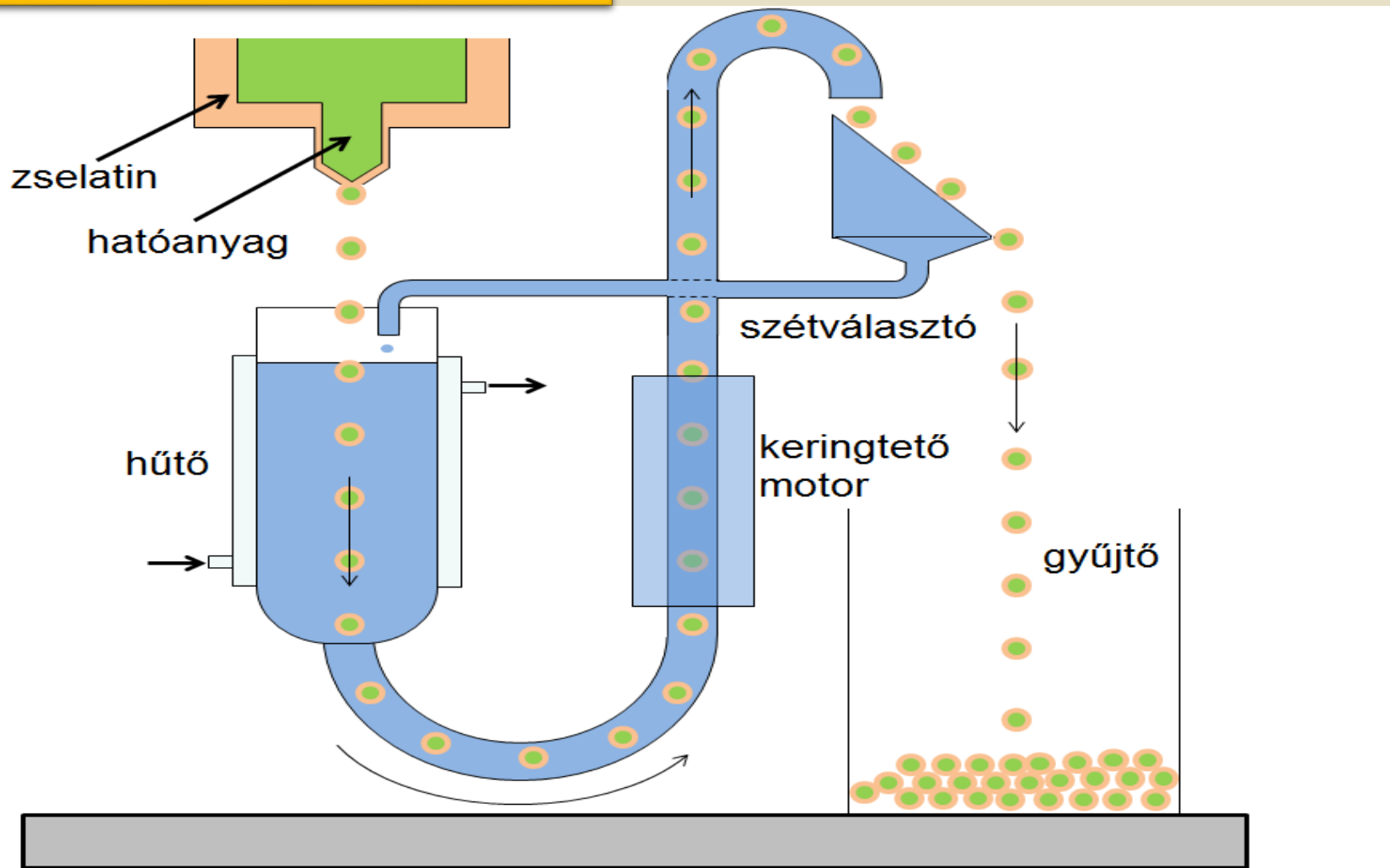
Kapszulák előállítása

Lágy zselatinkapszulák



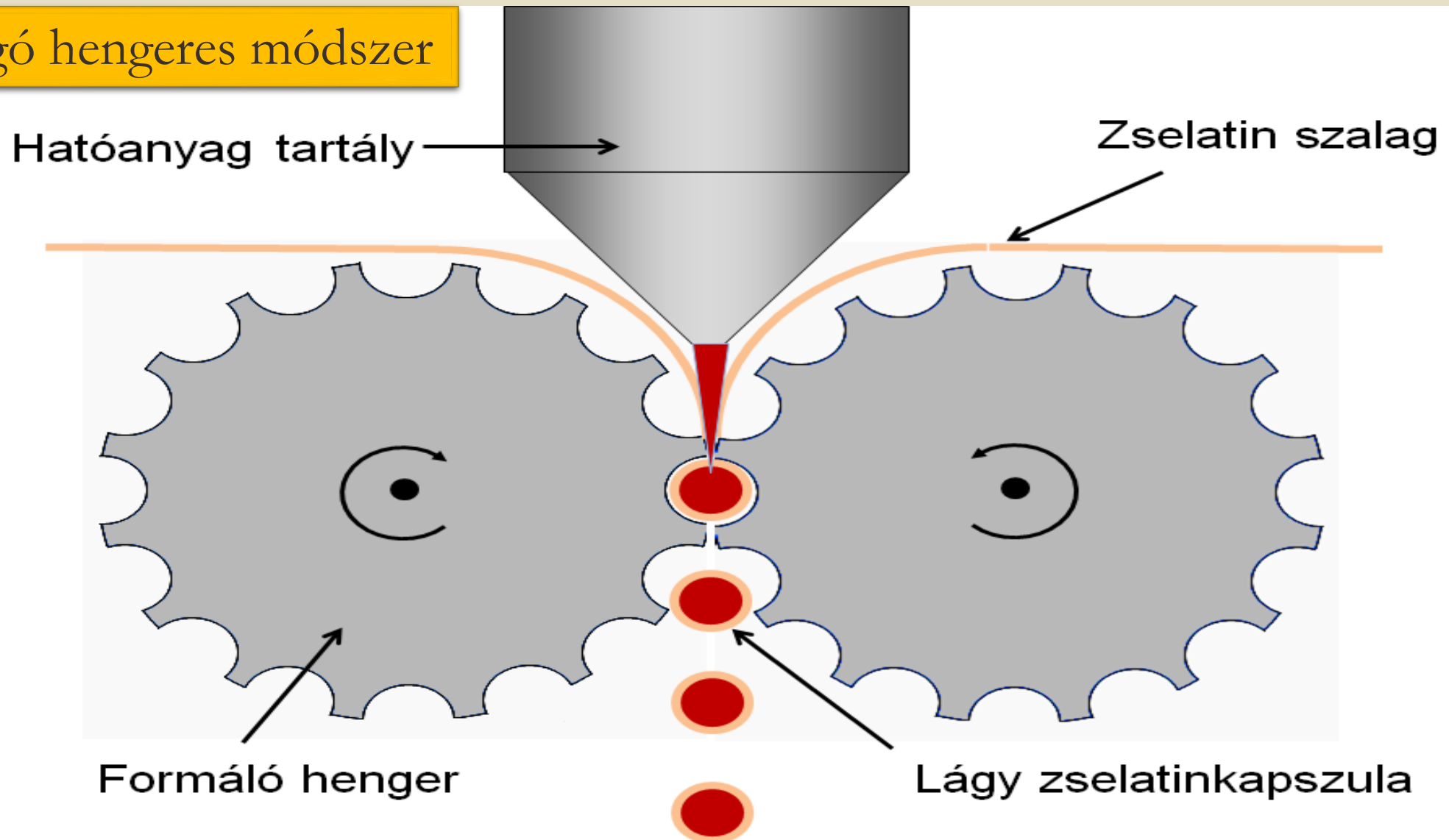
Lágy zselatin kapszulák

Cseppentéses eljárás



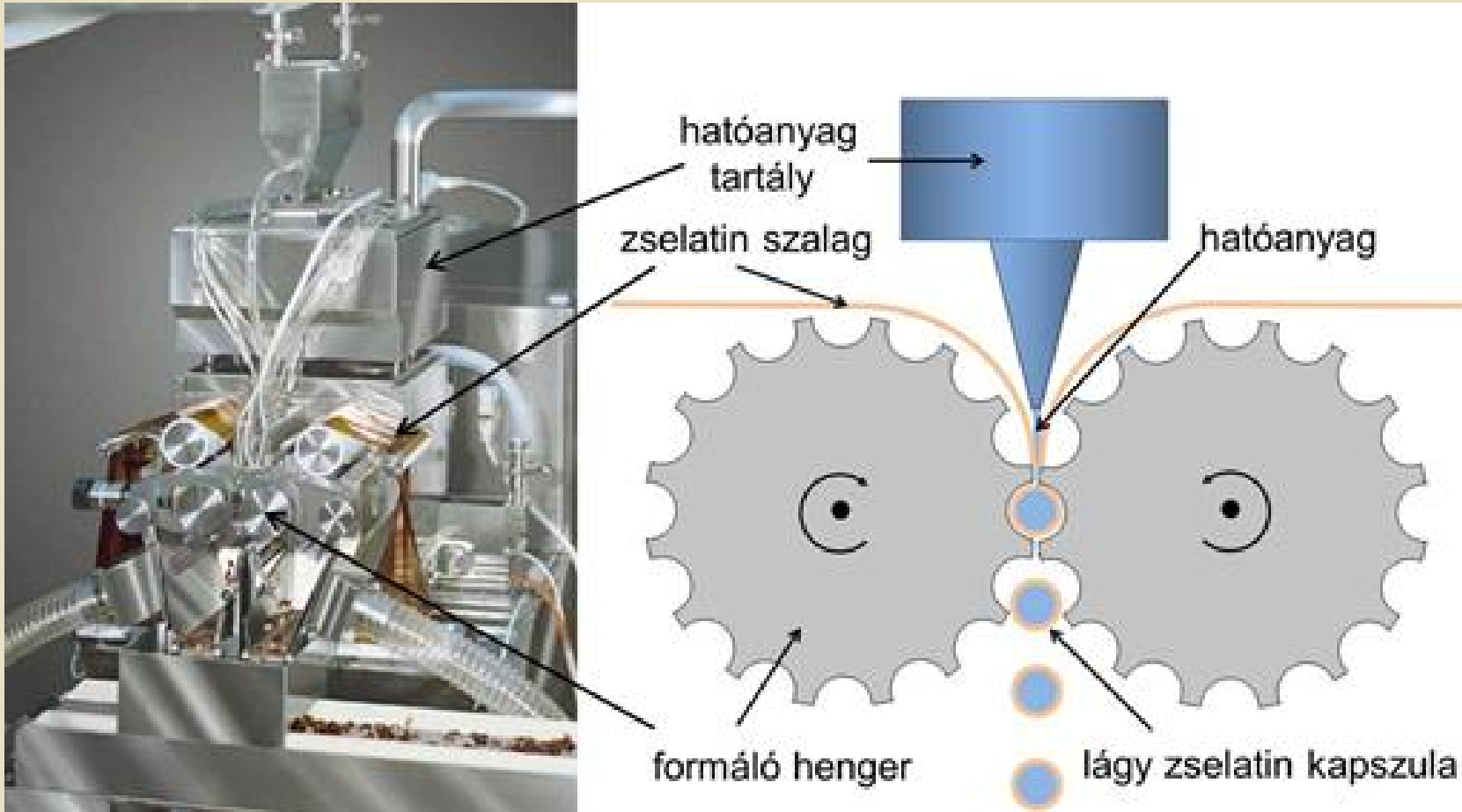
Lágy zselatin kapszulák

Ikerforgó hengeres módszer



Lágy zselatin kapszulák

Ikerforgó hengeres módszer



Kapszulák előállítása

Kemény kapszulák előállítása



Kemény zselatin kapszulák

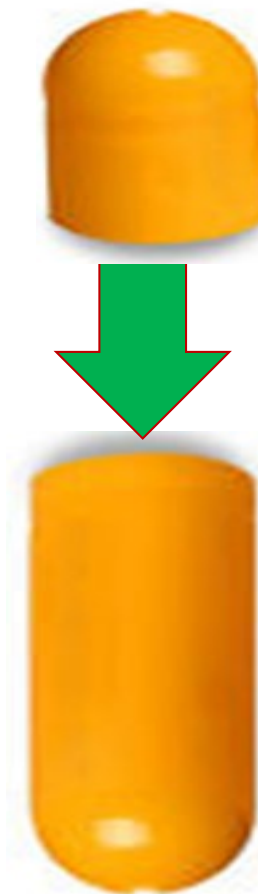
Kézi kapszula töltés



nyitás



töltés



zárás



Kemény zselatin kapszulák

Kézi töltés készülékkel - laborban

nyitás

töltés

zárás



50-100 kemény zselatinkapszula töltésére alkalmas laboratóriumi készülék használatának fő lépései:

- 1.) az üres kapszulákat – a töltendő részével lefelé – behelyezzük,
- 2.) a készülék segítségével elválasztjuk a két kapszula felet,
- 3.) a betöltendő port az alsó kapszula feleket tartó lapra öntjük, egyenletesen megtöltjük,
- 4.) elsimítjuk a töltendő anyagot,
- 5.) a készülék összeillesztésével a kapszulákat lezárjuk,
- 6.) a megtöltött kapszulákat eltávolítjuk a készülékből.

Kemény zselatin kapszulák

Kézi töltés készülékkel- kisüzemben

nyitás

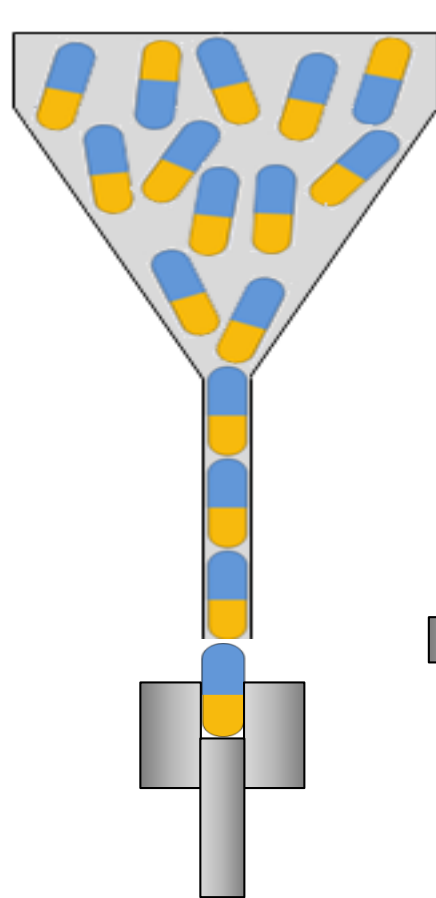
töltés

zárás

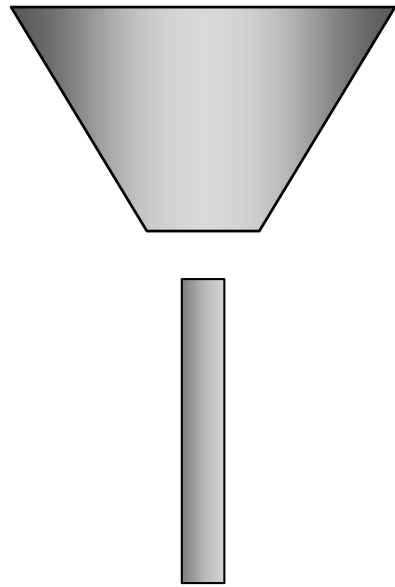


Kemény zselatin kapszulák

Ipari kapszulázás főbb lépései

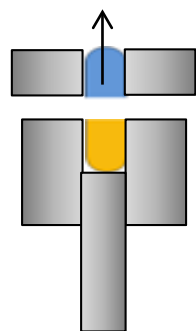


üres kapszulák
betöltése és
irányba állítása

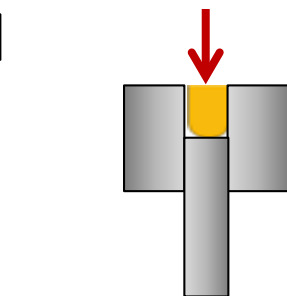


1.) adagoló korongos rendszer

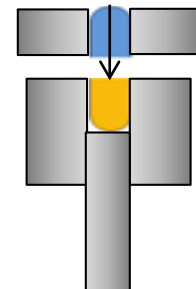
2.) töltőcsöves rendszer



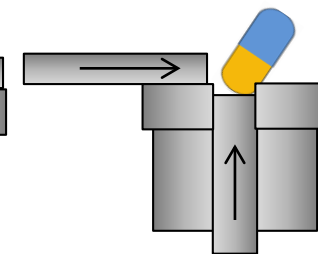
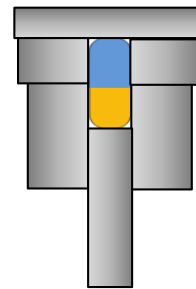
szét-
választás



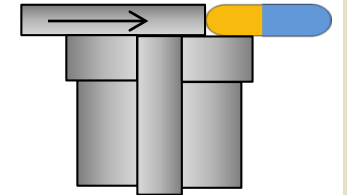
Kapszulák töltése
porral, granulátummal...



kapszulák zárása

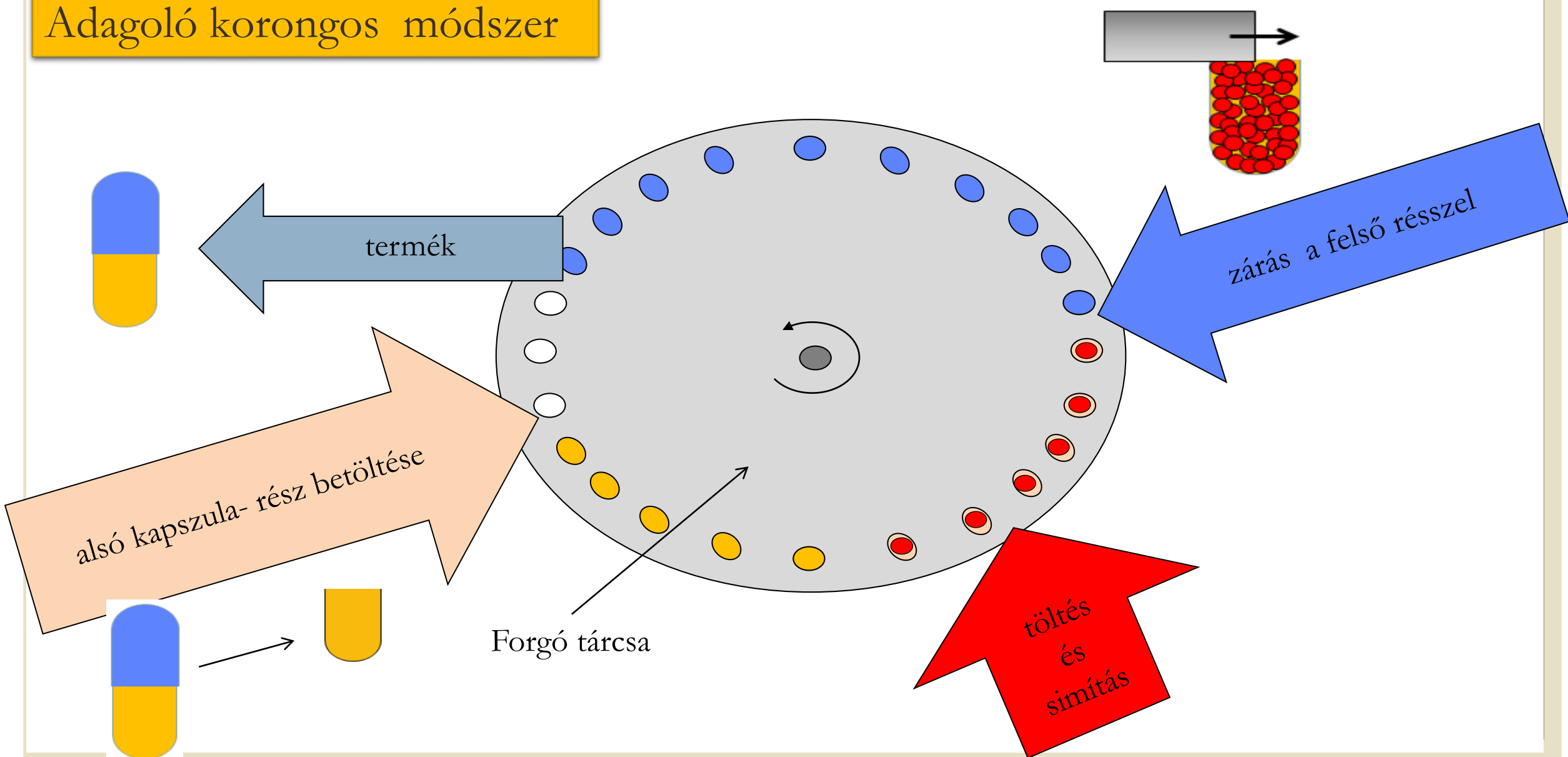


töltött kapszulák ürítése



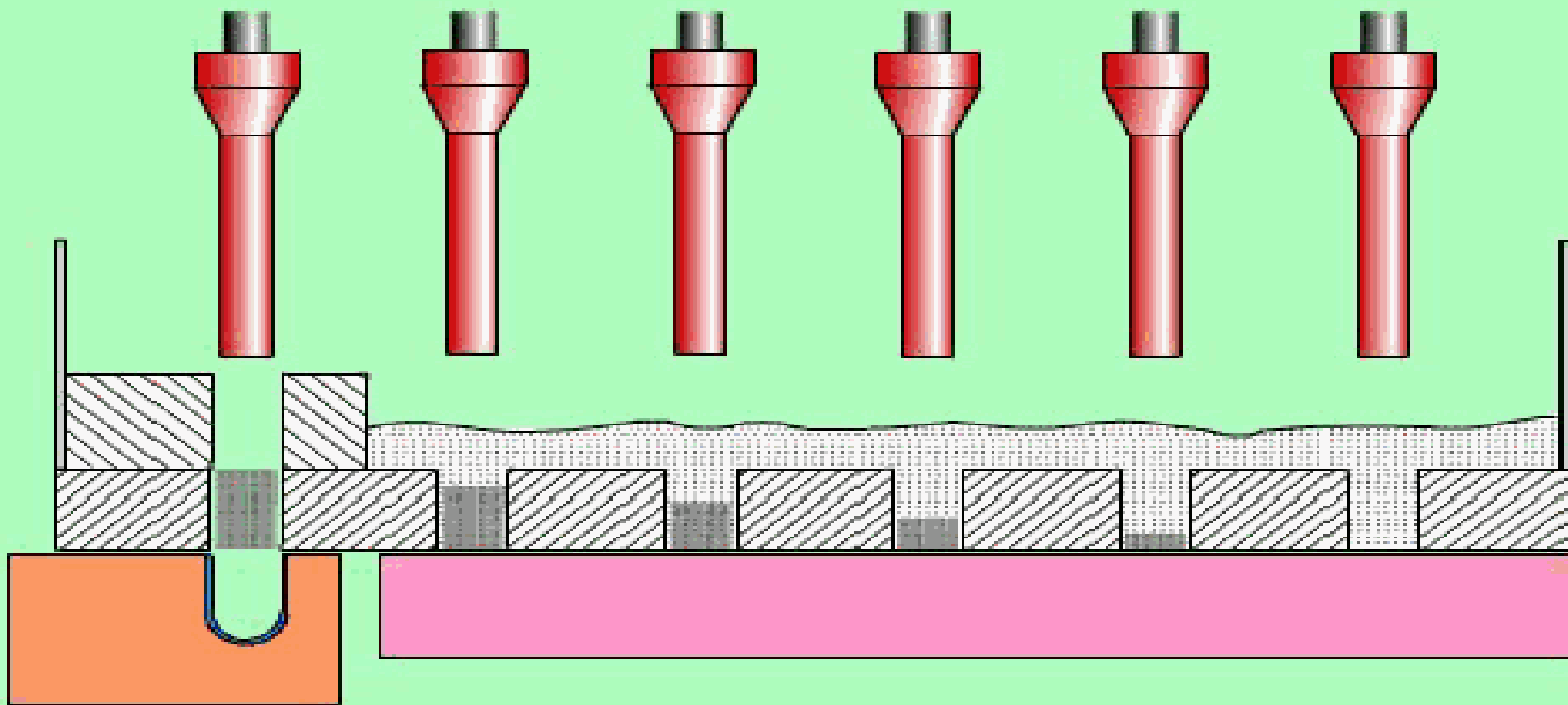
Kemény zselatin kapszulák

Adagoló korongos módszer



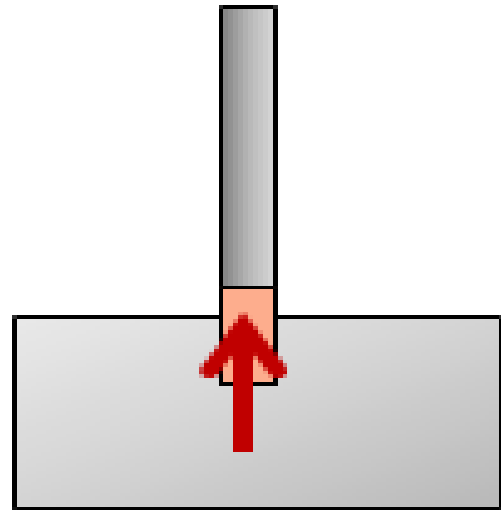
Kemény zselatin kapszulák

Adagoló korongos módszer

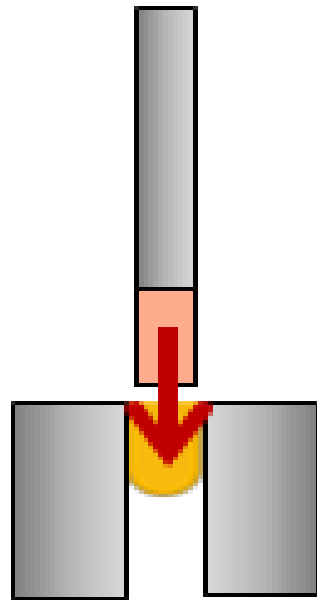


Kemény zselatin kapszulák

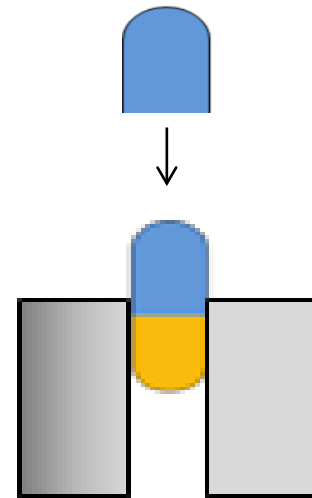
Töltőcsöves rendszer



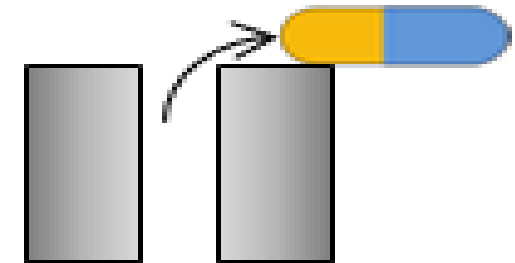
adagoló cső
töltése



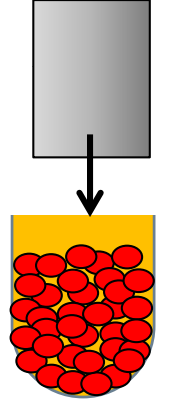
kapszula
töltése



zárás



eltávolítás





KAPSZULÁK VIZSGÁLATA

Kapszulák vizsgálata

Általános vizsgálatok

A hatóanyagtartalom egységessége.



Indokolt és engedélyezett esetek kivételével, illetve más előírás hiányában a **2 mg-nál vagy a töltettség 2 %-ánál kevesebb hatóanyagot tartalmazó kapszuláknak meg kell felelniük az egyadagos gyógyszerkészítmények hatóanyagtartalmának egységessége**

(2.9.6) c. fejezet B vizsgálatában előírt **követelményeknek.**

Amennyiben a készítmény **egynél több hatóanyagot** tartalmaz, ezen követelmények csak azokra a hatóanyagokra vonatkoznak, amelyek megfelelnek a fent említett feltételeknek.

Kapszulák vizsgálata

Általános vizsgálatok

A tömeg egységessége



A kapszuláknak meg kell felelniük az **egyadagos gyógyszer-készítmények tömegének egységességére vonatkozó vizsgálat követelményeinek.**

Amennyiben a hatóanyagtartalom egységességének vizsgálata mindegyik hatóanyagra előírt, a tömeg egységességét nem kell vizsgálni.

Pharmaceutical form	Average mass	Percent deviation
Capsules, granules (uncoated, single-dose) and powders (single-dose)	Less than 300 mg	10
	300 mg or more	7.5

Kapszulák vizsgálata



Általános vizsgálatok

Kioldódás

A megfelelő hatóanyagleadás bizonyítása alkalmas vizsgálattal, pl. a Szilárd gyógyszerformák hatóanyagának kioldódási vizsgálata (2.9.3.) címszó alatt leírt vizsgálatok egyikével történhet.

Amennyiben kioldódási vizsgálatot írnak elő, a szétesés-vizsgálat elhagyható.

Kapszulák vizsgálata

Kemény zselatin kapszulák

Szétesés

A kemény kapszuláknak meg kell felelniük a tablettákra és kapszulákra vonatkozó szétesés vizsgálat (2.9.1) követelményeinek. Vizsgálófolyadékként **R vizet** használunk; indokolt és engedélyezett esetben **0,1 M sósav** vagy **R mesterséges gyomornedv** is használható.

Ha a kapszulák a víz felszínén úsznak, korongot helyezhetünk rájuk.

Indokolt és engedélyezett esetek kivételével a készüléket **30 percig** működtetjük.



Kapszulák vizsgálata

Lágy zselatin kapszulák

Szétesés

A lágy kapszuláknak meg kell felelniük a tabletták és kapszulák szétesésére vonatkozó vizsgálat (2.9.1) követelményeinek. Vizsgálófolyadékként **R vizet használunk**; indokolt és engedélyezett esetben **0,1 M sósav vagy R mesterséges gyomornedv** is használható. **Mindegyik csőbe egy-egy korongot helyezünk.**

A lágy kapszulákba töltött folyékony gyógyszerek megtámadhatják a korong anyagát; ilyen, valamint más engedélyezett esetekben mellőzhetjük a korongok használatát.

Indokolt és engedélyezett esetek kivételével a készüléket **30 percig** működtetjük. Amennyiben a kapszulák azért nem felelnek meg, mert a korongokhoz tapadnak, az eredmények nem értékelhetőek. Ilyenkor a vizsgálatot – korongok nélkül – további hat kapszulával meg kell ismételni.



Kapszulák vizsgálata

Gyomornedv-ellenálló kapszulák



Szétesés

A gyomornedv-ellenálló bevonatú kapszulák szétesését a 2.9.1.fejezet szerint, a következő módosítással vizsgáljuk. Vizsgálófolyadékként **0,1 M sósavat** használunk, és a készüléket **2 órán át**, ill. esetenként a hatóság által engedélyezett, ettől eltérő időtartamig működtetjük, mégpedig **korongok nélkül**. Ezután megvizsgáljuk a kapszulák állapotát. A savas közeggel szembeni rezisztencia idő a vizsgálandó kapszulák összetételétől függ. A szokásos időtartam **2 – 3 óra**, de engedélyezett esetben sem lehet **1 óránál rövidebb**. Egy kapszulán sem mutatkozhatnak szétesés vagy a kapszulatöltet kiáramlását lehetővé tevő repedés jelei. Ezután a savat **R foszfát–tompítóoldattal** (pH 6,8) helyettesítjük. Indokolt és engedélyezett esetekben olyan tompítóoldat (pH 6,8) is használható, melyhez előzetesen pankréász-port adtunk (pl. 0,35 g R pankréász-port 100 ml tompítóoldatra számolva). **Mindegyik csőbe egy-egy korongot helyezünk.**



A készüléket **60 percig** működtetjük, majd megvizsgáljuk a kapszulák állapotát. Amennyiben a kapszulák azért nem felelnek meg, mert a korongokhoz tapadnak, az eredmények nem értékelhetőek. Ilyenkor a vizsgálatot – korongok nélkül – további hat kapszulával meg kell ismételni.

Kapszulák vizsgálata

Kioldódás

A gyomornedv-ellenálló bevonatú granulátummal vagy szemcsékkel készített kapszulák hatóanyagleadását alkalmas vizsgálattal, pl. a Szilárd gyógyszerformák hatóanyagának kioldódási vizsgálata (2.9.3) című fejezetben leírt vizsgálatok egyikével bizonyítjuk.





KAPSZULÁK CSOMAGOLÁSA



Kapszulák csomagolása

Felirat



A feliraton fel kell tüntetni a felhasznált mikrobiológiai tartósítószer(ek) nevét.

Kapszulák csomagolása

Bliszterezés



Egyedi csomagolás a kapszulák mechanikai védelme érdekében

Kapszulák csomagolása

Eltartás

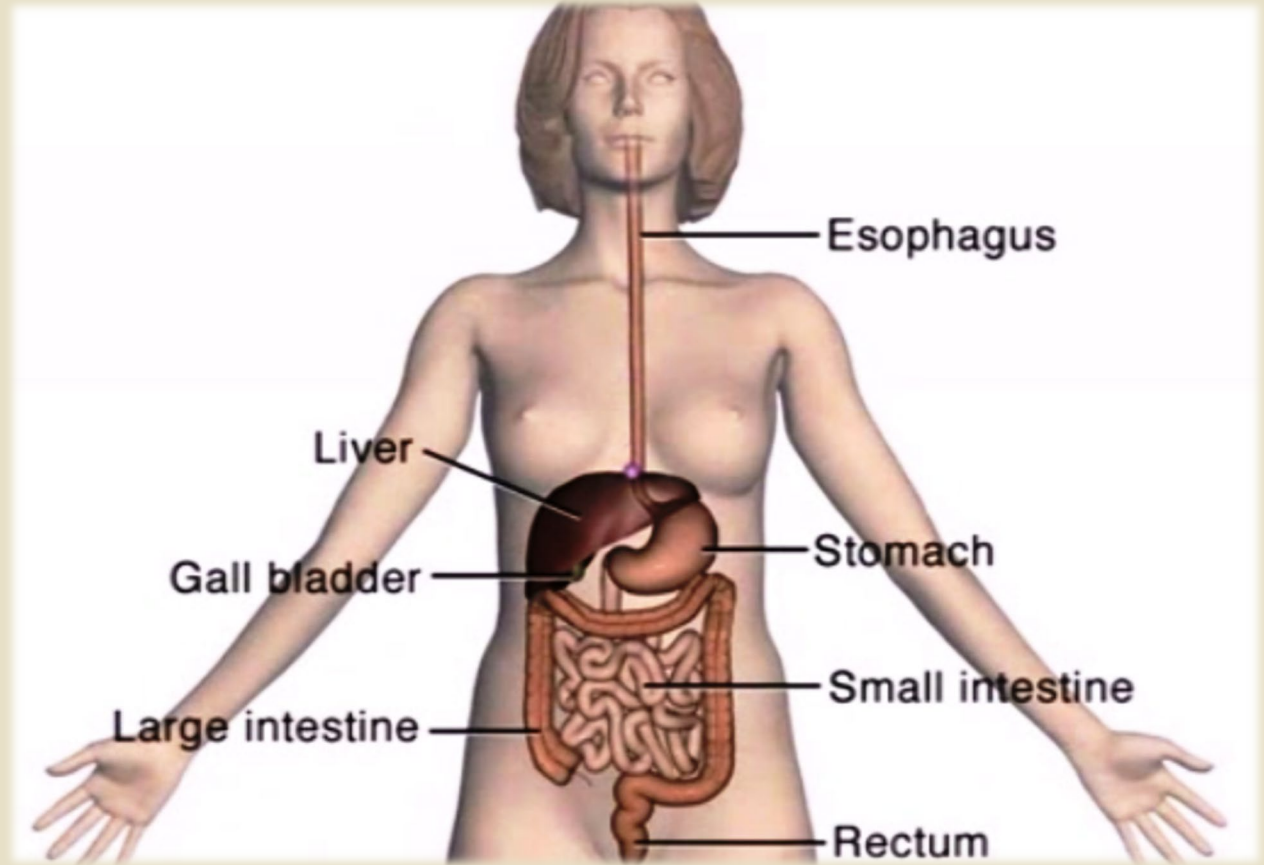
Ideálisan 20-25 °C-on, de 30 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, 40-60% közötti relatív páratartalom mellett.



BIOFARMÁCIAI SZEMPONTOK

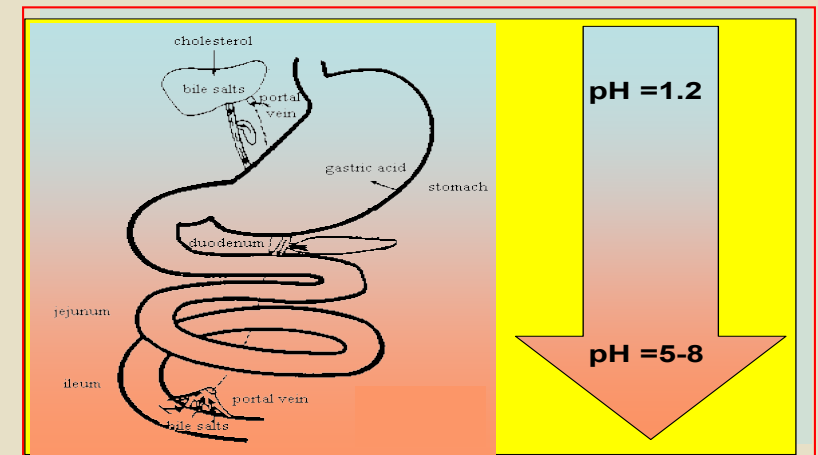
Biofarmáciai szempontok

Perorális adagolás



Biofarmáciai szempontok

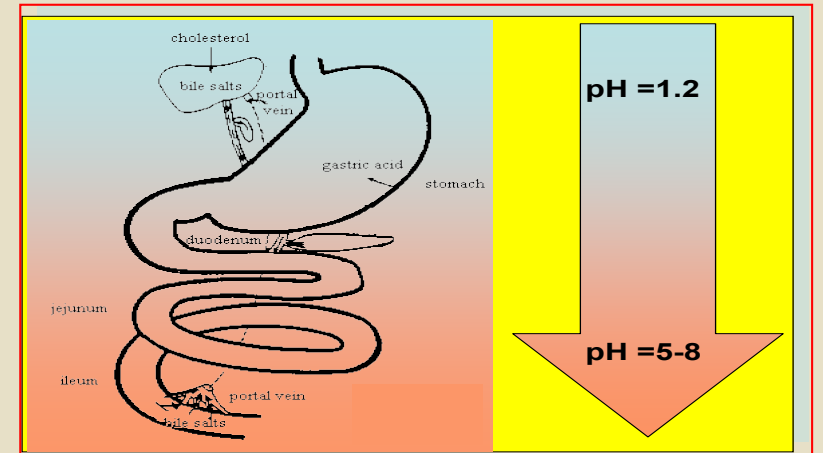
Nem módosított kioldódású kapszulák



A **nem módosított, bevonat nélküli**, vízdékony anyagokból készült kapszulák a gyomornedvben hamar szétesnek és szabaddá válik a hatóanyag. Elsősorban dozírozásra szolgálnak.

Biofarmáciai szempontok

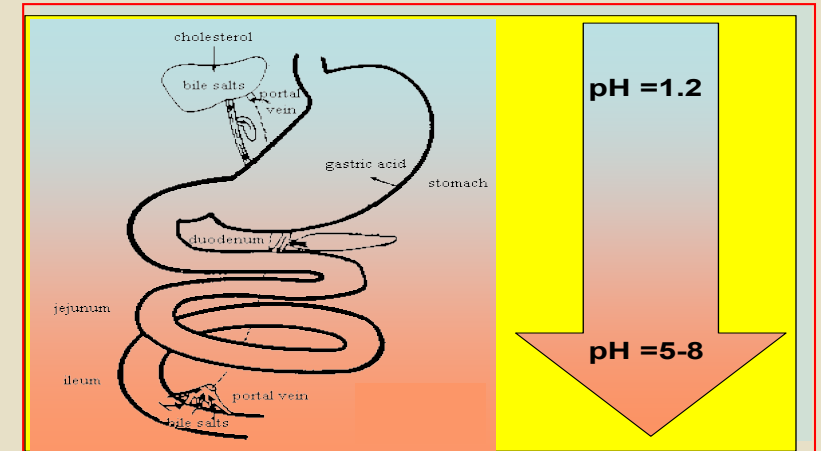
Módosított hatóanyag-leadású kapszulák



A **módosított hatóanyag-leadású** (késleltetett és nyújtott hatóanyag-leadású) kapszulákat töltetükben, a kapszulafalban vagy mindkettőben olyan segédanyagokat tartalmaznak, illetve olyan speciális eljárással készülnek, amellyel szabályozható a hatóanyag leadásának sebessége, helye és/vagy időtartama.

Biofarmáciai szempontok

Gyomornedv-ellenálló kapszulák



A **gyomornedv-ellenálló kapszulák** olyan, késleltetett hatóanyagleadású kapszulák, amelyek a gyomornedvvel szemben ellenállóak és hatóanyagtartalmuk csak a bélben szabadul fel. Az előállítás során a kapszulákat általában gyomornedv-ellenálló bevonatú granulátummal vagy szemcsékkel töltik fel, de úgy is eljárhatnak, hogy a kemény vagy lágy kapszulákat látják el gyomornedv-ellenálló bevonattal (**bélben oldódó kapszulák, capsulae intestinosolventes**) .

Gyomornedv-ellenálló kapszulák intesztinoszolvens kapszulák formaldehiddel keményített (**capsulae duratae**) vagy alkalmas segédanyaggal bevont zselatintokok.



**KÖSZÖNÖM A
FIGYELMET!**