

Fig. 155. Principiul de lucru al automatului de ambalare a comprimatelor în ambalaj fără contur de fag (model A1-AU2-T): 1 - camă; 2 - sistemul de pîrghii pentru acționarea foarfecelor; 3 - foarfece; 4 - cursor; 5 - tobe de sudare; 6 - foi de celofan; 7 - comprimat; 8 - suprafața striată a tobelor de sudare

damentul automatelor constituie 615-1000 comprimate pe minut. Dimensiunile comprimatelor: diametrul nu mai mare de 12 mm, înălțimea 4 mm. Al doilea model de automate se deosebește de primul prin faptul că conține un dispozitiv pentru numărarea ambalajelor. Automatul de tipul A1-AU2-T (fig. 155) funcționează în modul următor. Comprimatele din buncărul supus vibrațiilor se transmit la un dispozitiv cu distanță, care aranjează comprimatele în două rînduri la un anumit interval pe banda de celofan inferioară. Deasupra benzii de celofan se așază banda a doua. Trecînd printre tobele de sudare, benzile de celofan se sudează, apoi se taie în ambalaje cu un anumit număr de comprimate. Așit ambalarea în contur de fag, cît și ambalajele fără contur nu asigură o etanșeitate completă.

**Conservarea comprimatelor.** Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, și dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

## Capitolul 19

### CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelișuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghițire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspîndite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă și pun în libertate conținutul. Invelișul de gelatină poate conține plastifianți inerți, agenți tensioactivi, conservanți, coloranți și pigmenți. Actualmente deosebim de asemenea și capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri și comprimate, în capsule substanța activă și eventual aditivii sînt neaglomerați, ceea ce permite punerea în libertate a conținutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelișului.

Scopul inițial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut și ușurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanțelor corespunzătoare și o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereților. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi și capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovalară, alungită sau cilindrică și au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanțe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1-0,2 ml cu soluții uleioase sînt numite uneori perle (*perla gelatinosae*), iar cele cu gît alungit - tubatine (*tubatinae*), din care este ușor expulzat conținutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcție de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obținute prin scufundare (imersie); capsule ștanțate; capsule obținute prin picurare.

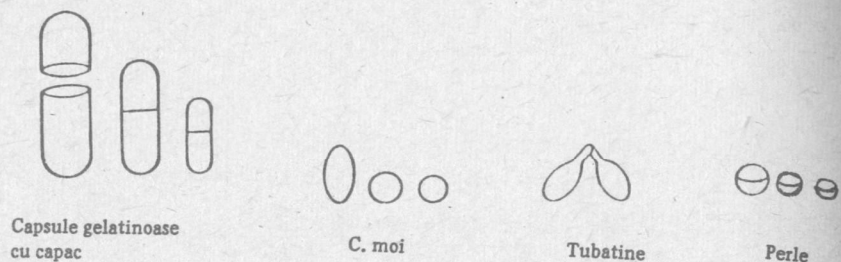


Fig. 156. Forma capsulelor gelatinoase

### 19.1. SCURT PARCURS ÎN ISTORIA DEZVOLTĂRII CAPSULELOR

Capsula vine din latinește, *Capsula*, ceea ce înseamnă "înveliș, cutie, membrană". Incorporarea medicamentelor în înveliș demult frământa atenția savanților.

Primele informații în acest domeniu datează din 1833. Acesta a fost patentul farmaciștilor Mothes și Dublanc din Paris, care au folosit o metodă originală pentru prepararea capsulelor gelatinoase moi prin scufundarea săculețelor de piele, pline cu mercur (care aminteau forma capsulelor), în gelatină topită.

În 1848 englezul James Murdock a descris tehnologia preparării capsulelor tari cu capac.

În 1877 în S.U.A. Hubel a construit un automat pentru prepararea capsulelor prin metoda imersării și pentru prima dată au fost preparate capsule în cantități enorme.

În 1933 au fost deschise primele uzine de fabricare a capsulelor la firma americană "Scherer", în Detroit.

O atenție deosebită a fost acordată capsulelor în anii 50, când au fost descoperite și introduse pe larg în medicină antibioticele cu miros neplăcut și gust amar. Prepararea industrială a capsulelor în acești ani a crescut simțitor, mai ales în S.U.A., Anglia, Japonia, Germania și se dezvoltă cu pași însemnați în prezent.

Actualmente producerea internațională a capsulelor a atins un nivel deosebit. Bunăoară, după datele firmei suedeze "Capsugel", anual în lume se prepară peste 60 miliarde capsule, din care mai mult de 20 miliarde revin celor moi. Numai firma "Leiner" din Anglia livrează anual peste 300 mln. cap-

sule gelatinoase moi, mai mult de 60 denumiri, uzina "Slough" din S.U.A. - 4 miliarde capsule gelatinoase tari. În S.U.A. se folosesc îndeosebi capsule tari, în Europa, invers - cele moi.

Industria farmaceutică livrează în capsule gelatinoase tari următoarele antibiotice: tetraciclina, clortetraciclina, levomicetina, lincomicina, natriu oxaciclina, ampicilina, rifampicina, natriu dicloxiciclina, ampioxul, antibiotice cu vitamine etc.

În capsule gelatinoase moi se produc următoarele preparate: uleiul de ricin, olimetina, extractul de ferigă, vitaminele A și E etc.

### 19.2. PREPARAREA GELATINEI

Pentru prepararea gelatinei se folosește îndeosebi materia primă ce conține collagen. Acestea sînt oasele, ligamentele, cartilajele vitelor mari cornute și pielea de porc. Vîrsta animalelor trebuie să fie optimă: 1,5 ani pentru porci, 2-3 ani pentru bovine. Cu mărirea vîrstei animalelor randamentul, vîscozitatea și temperatura de topire a gelatinei se micșorează.

În dependență de metoda prelucrării materiei prime se deosebesc două metode de preparare a gelatinei: bazică și acidă. Gelatina prelucrată prin metoda acidă cu punctul izoelectric la pH 7-9 se numește tip A. Gelatina obținută prin metoda bazică a materiei prime este cunoscută ca tip B cu punctul izoelectric la pH 4,7-5.

Mai răspîndită este gelatina bazică. Metoda bazică de preparare include două etape: etapa cenușării și etapa denaturării proteinelor. În prima etapă materia primă fragmentată ce conține collagen se cenușărește multe zile - prin prelucrare cu soluție de calciu hidroxid pentru separarea grăsimilor, proteinelor balast, micopolizaharidelor. Materia primă ce conține collagen se afînează, are loc hidroliza grupelor amide de collagen, formînd amoniac și descompunerea hidrolitică a collagenului - distrucția internă ca rezultat al descompunerii parțiale a legăturilor polipeptide ale collagenului în altele mai scurte.

În etapa a doua semifabricatul cenușărit se spală cu apă, se acidulează puțin și se fierbe la temperatura 60-95°C. Are loc denaturarea proteinelor, care este însoțită de ruperea legăturilor de hidrogen. Pentru a evita descompunerea mai adîncă a collagenului pînă la polipeptide, aminoacizi și amine, temperatura de fierbere nu trebuie să depășească 95°C.

Zeama de gelatină se filtrează, se concentrează în aparatele sub vid, se răcește și se usucă. Gelatina uscată (umiditatea nu mai mare de 16%) se

macină. Dezavantajul metodei bazice este timpul îndelungat de cenuşărire ce permite hidroliza puternică a colagenului pînă la produse micromoleculare, care micşorează calitatea gelatinei.

Mai modernă se consideră metoda acidă de preparare a gelatinei. Materia primă se prelucrează cu acizi diluați, făcînd-o să turgescieze mai tare, nivelul maxim este la indicele pH de 2,4. Ca și la cenuşărire aici au loc procese, care stimulează afinarea colagenului (turgescierea, dizolvarea polizaharidelor etc.). Astfel, prin metoda acidă materia primă fără cenuşărire prealabilă este supusă unei acțiuni de scurtă durată a acizilor minerali și în prezența catalizatorilor de hidroliză se fierbe la 60–90°C. Metoda este mai economică și gelatina este cu un gel mai trainic și vîscozitate mai înaltă, însă cere reglarea pH-ului în limite foarte mici. În funcție de materia primă și metoda de preparare, proprietățile fizico-chimice și mecanice ale gelatinei se schimbă. După aspectul exterior gelatina reprezintă niște plăci sau granule incolore sau puțin gălbui, străvezii, fără gust și miros.

Gelatina este un produs al colagenului hidrolizat parțial – substanță pe larg răspîndită în natură, partea principală a țesutului cartilagos.

La baza moleculei proteice a gelatinei este catena polipeptidă, alcătuită din 19 aminoacizi, principalii dintre care sînt glicina, prolina, oxiprolina, glutamina, argina, lizina. Aminoacizii sînt legați cu legătura peptidă CO-NH.

Gelatina se caracterizează prin conținutul procentual al cenușei, azotului total și cel amid, hidroxiprolina, prolina și glicina. Conținutul hidroxiprolinei se poate considera indicele purității gelatinei, care determină proprietățile tehnologice: vîscozitatea și tăria gelului. Acești indici depind unul de altul: cu cît mai mare este tăria gelului, cu atît mai mare este vîscozitatea și temperatura de topire, și de asemenea proprietatea gelatinei de a absorbi apa prin turgesciere. De menționat că vîscozitatea, spre deosebire de temperatura de topire, depinde de masa moleculară a gelatinei. Conținutul cenușei probelor de gelatină și transparența relativă sînt invers proporționale.

La prepararea capsulelor se acordă o mare atenție calității gelatinei. Foarte însemnați sînt așa indici ca vîscozitatea și micșorarea vîscozității, tăria gelului, pH-ul, mărimea particulelor de gelatină, transparența, substanțele reducătoare, impuritățile anorganice, puritatea bacteriologică etc.

Tăria gelului determină duritatea membranei capsulei. Culoarea gelatinei influențează culoarea capsulelor; calitățile cele mai înalte sînt colorate în slab gălbui. Un indice însemnat este pH-ul gelatinei, deoarece în dependență de acesta se schimbă stabilitatea nuanței culorii și vîscozitatea gelului. Substanțele reducătoare trebuie strict limitate, deoarece reacționează cu coloranții, schimbînd culoarea.

Cerințele și indicii mai însemnați ai gelatinei sînt: vîscozitatea nu mai mică de 3,3°E; micșorarea vîscozității nu mai mult de 20% la temperatura de 40°C timp de 24 ore; tăria gelului nu mai puțin de 1500 g, mărimea optimă a pH-ului 5,2–5,7; mărimea și omogenitatea particulelor de la 0,5–3,5 (nu mai mari de 5 mm); lipsa impurităților și a diferitelor fragmente metalice; invazia microbiană redusă.

### 19.3. PREPARAREA CAPSULELOR PRIN IMERSIE

Este un procedeu clasic în care operația se realizează în patru stadii de lucru: prepararea masei gelatinoase; obținerea capsulei; umplerea capsulei; închiderea capsulei. Se lucrează manual sau semiautomat, folosind forme metalice.

Marea majoritate a formulelor sînt constituite din gelatină, glicerină și apă. Cantitățile pot varia în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei și mai ales de vîscozitatea soluțiilor. Desigur că proporția de gelatină este determinată și de forma, mărimea și mai ales rigiditatea pereților capsulelor. Unele formule prevăd prezența unui conservant, colorant etc.

Exemple de formule

Componentele	Tipuri de capsule		
	Moi	Semimoi	Semidure
Gelatină	41,1	43,5	47,6
Glicerină	30,1	24,6	17,5
Apă	28,8	31,9	34,9

Procesul este bazat pe următoarele operații (fig. 157): 1) prepararea masei gelatinoase; 2) prepararea pereților capsulelor deschise la un capăt; 3) umplerea capsulelor; 4) sudarea; 5) controlul capsulelor; 6) uscarea capsulelor; 7) lustruirea și spălarea; 8) regenerarea capsulelor rebutate.

**Prepararea masei gelatinoase.** Se cîntăresc (1) toate ingredientele conform prescripției într-un reactor închis (2), înzestrat cu cămașă de apă, regulator automat al temperaturii, malaxor-ancoră și cu palete, se introduc apa și glicerol. Temperatura amestecului se aduce la 70–75°C, se adaugă o cantitate calculată de conservant (nipagin și nipasol) și se dizolvă punînd în funcție malaxorul. Temperatura apei se ridică la 82–84°C, se adaugă gelatina și se

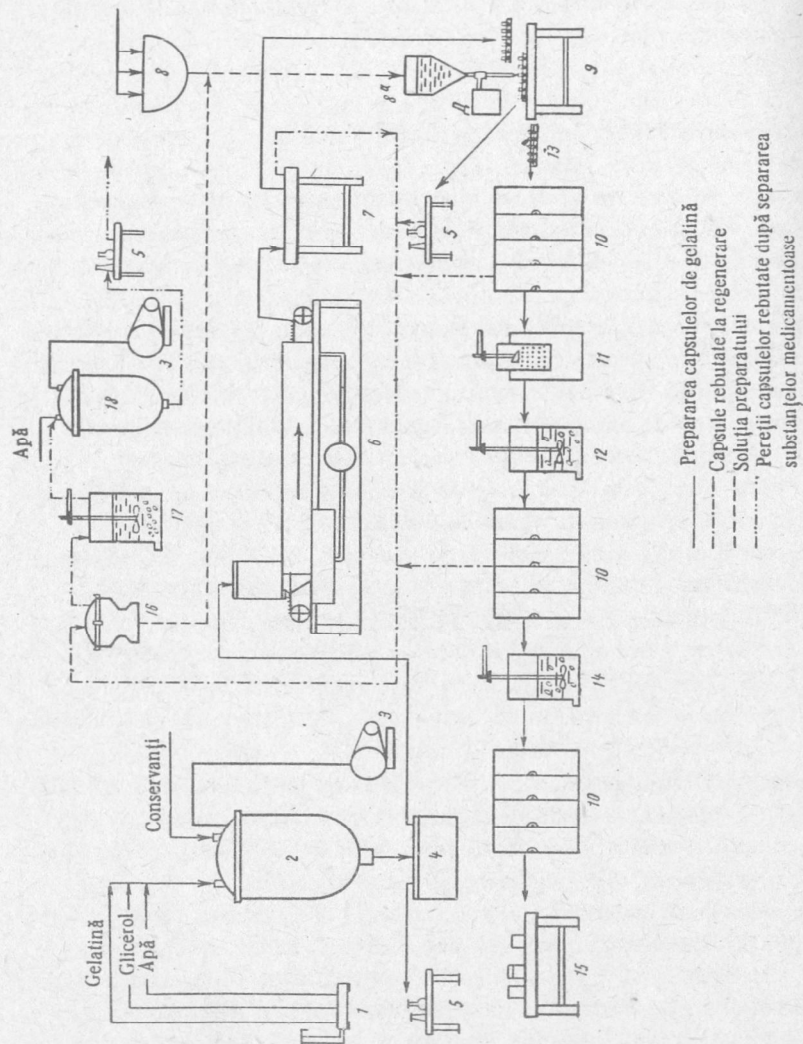


Fig. 157. Liniile în flux de preparare a capsulelor prin imersie. Lămurire în text

amestecă conținutul reactorului pînă la dizolvarea completă a gelatinei. Masa obținută se menține la temperatura 83–84°C timp de 2 ore, amestecînd-o continuu.

Cînd fierberea s-a terminat, pentru a înlătura aerul din amestec, la reactor se unește o pompă cu vid (3). Aspirajul se efectuează mai întîi încet, conectînd și întrerupînd ventilul (robinetul) în linia cu vid pentru a exclude izbucnirea spumei masei, iar în ultimele cîteva minute, robinetul liniei cu vid se deschide complet. Înlăturarea aerului din masă are loc 15–30 min., apoi vidul se întrerupe și în reactor se dă drumul la aer. Astfel masa se lasă pe fundul reactorului. Masa gata se transferă într-un termostat special (4) și se lasă pentru stabilizare 24 de ore la 45°C. După aceasta se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5). Apoi masa se trece la linia formării capsulelor gelatinoase.

**Prepararea pereților capsulelor.** Masa gelatinoasă controlată după proprietățile fizico-chimice din termostat se trece în baia pentru imersie, montată pe transportorul-frigider (6), unde cu ajutorul limitatorului se menține nivelul constant al masei. Surplusul se scurge în alt termostat, care, după ce se umple, își schimbă locul cu primul, și masa din el din nou trece la imersie. Ambele termostate și baia pentru imersare sînt înzestrate cu cămăși de apă și încălzire electrică, unde temperatura (38–47°C) se menține automat cu ajutorul termoregulatorului.

Pereții capsulelor gelatinoase se formează cu ajutorul ramelor-forme de imersie. Formele reprezintă niște țăruiși din duraluminiu de formă ovală (înălțimea 21 mm, diametrul 10 mm), fixați pe o ramă în număr de 28 bucăți la distanța 50 mm unul de altul.

Înainte de imersie, rama cu formele se ține în frigider 5–6 min. la temperatura de 3–8°C. Rama răcită, unsă în prealabil cu un strat subțire de ulei de piersici, se scufundă încet în baia de imersie umplută cu masa caldă, apoi lent se scoate, se lasă să se scurgă surplusul masei și se întoarce cu formele în sus, din nou se introduce în frigider pentru gelatinizare timp de 10–15 min. (concomitent ramele se mișcă pe transportor).

Înălțimea totală a învelișurilor cu tot cu gît nu trebuie să depășească 26–28 mm. În timpul gelatinizării învelișul pierde circa 1,5–2,3% apă, devine elastic. Grosimea și masa învelișului depind de temperatura de imersie, viscozitatea masei gelatinoase, temperatura de răcire și gelatinizare. Masa învelișului trebuie să fie în limitele 0,85–0,9 g, grosimea învelișului crud – 0,5–0,6 mm. Rama răcită se scoate din frigider, învelișurile se scot manual (7), se așază pe o tablă de aluminiu, care are 12 cuiburi. Cînd se scot de pe formă,

învelișurile cu prelingeri se rebutează, cele cu bule de aer și de asemenea rupte, se rebutează. Învelișurile rebutate trec printr-o centrifugă specială (16) pentru regenerarea de mai departe. Învelișurile așezate pe tablă trec la umplere (9).

**Umplerea capsulelor.** Operația se face prin diferite procedee, în dependență de starea de agregare a substanței active și de numărul de capsule preparate.

Capsulele goale se sprijină pe suporturi speciale cu orificiul în sus. La uzină cu acest scop se folosește un dozator electronic propus de V.Rakov, destinat dozării lichidelor cu diferite vîscozități, preparate în vas (8).

Dozatorul înzestrat cu tuburi de cauciuc are la extremitate pipete pe care laborantul le introduce în capsulele goale. Dozarea se face automat. După umplere capsulele gelatinoase imediat trec la sudare (productivitatea umplerii capsulelor cu ajutorul dozatorului – 5000 capsule pe oră).

**Sudarea capsulelor.** Această operație se efectuează direct pe suportul (13) unde sînt așezate capsulele cu ajutorul ciocanului electric de lipit. Fiind încălzit pînă la 55–65°C, ciocanul manual se rotește în jurul orificiului capsulei, îl topește. Masa topită închide ermetic gîtul capsulei. Calitatea sudării depinde de temperatura ciocanului, vîscozitatea masei gelatinoase, de temperatura de gelatinizare a învelișului.

**Controlul capsulelor.** Capsulele gelatinoase moi trebuie să fie elastice, relativ transparente, nu trebuie să aibă bule de aer sau impurități mecanice. Închiderea trebuie să fie netedă, rotunjită, substanțele dozate exact. Se rebutează capsulele ce curg (fiind ușor apăsate cu degetul), cu pereți de diferită grosime, cu bule și impurități mecanice. Capsulele cu defect se culeg aparte și se trec la regenerare (16). Cele calitative se înșiră într-un strat pe o rețea, așternută cu pergament și se trec la uscare.

**Uscarea capsulelor.** Se efectuează în etuvă (10) cu un curent de aer circular forțat la temperatura 23–26°C timp de 20 ore (umiditatea aerului nu mai mult de 65%). Cu scopul uscării uniforme capsulele se amestecă din cînd în cînd. Învelișul uscat conține 10–12% umiditate. Capsula devine ovală, se întărește; astfel crește rezistența învelișului de gelatină.

Capsulele uscate se controlează și se trec la lustruire. Din nou se rebutează capsulele deformate, murdare, care curg. Ele de asemenea se culeg în vase speciale și se îndreaptă la regenerare (16).

**Lustruirea capsulelor.** Operația se face cu scopul de a obține capsule cu suprafața lucioasă și netedă și a le reda un aspect exterior corespunzător. Pentru aceasta capsulele uscate se răstoarnă de pe rețea în granulator (11)

și se amestecă, capsulele se rod una de alta, suprafața lor devine netedă. Cînd lustruirea s-a terminat, capsulele se strîng în vase speciale și se trec la spălare.

**Spălarea capsulelor.** Spălarea se face cu scopul înlăturării uleiului și a altor impurități mecanice de pe suprafața capsulelor. Pentru aceasta capsulele se introduc în vas (12), se adaugă tricloretilenă sau alcool izopropilic, se acoperă și se amestecă timp de 5–10 min. Apoi capsulele se descarcă pe sită, se strecoară solventul, se trec pe altă sită așternută cu pergament și se usucă în etuvă (10). Uscarea a doua urmărește scopul de a înlătura restul solventului și al umidității din învelișul capsulei timp de 4 ore, circulînd prin etuvă aer cu temperatura 23–26°C și umiditatea relativă de circa 65%. După aceasta capsulele se controlează din nou vizual: rebutul se întoarce la regenerare (16), iar cele calitative – la clătire. Capsulele se clătesc cu scopul sterilizării lor în vas (14). Pentru aceasta se toarnă tricloretilenă sau alcool izopropilic și 2–3 min. se amestecă. Apoi capsulele curate se răstoarnă pe rețele, așternute cu pergament curat și se usucă în etuvă (10). Uscarea a treia urmărește înlăturarea solventului și atingerea umidității finale în înveliș de circa 8–10%. Procesul are loc timp de 1,5 ore la temperatura 20–22°C și umiditatea relativă a aerului nu mai mult de 65%. Capsulele uscate se ambalează în recipiente sau cutii în număr diferit.

**Regenerarea capsulelor.** Capsulele cu defect, separate la diferite stadii tehnologice, se taie și soluția preparatului se separă de învelișul capsulelor prin centrifugare (16). Soluția obținută se analizează și după filtrare din nou se întoarce în producție pentru umplerea capsulelor (9).

Capsulele, eliberate de preparat, se spală minuțios cu tricloretilenă în vas (17), se încarcă în reactorul (18) destinat pentru regenerarea masei, și se toarnă apă calculînd, ca conținutul ei astfel să fie 67%. Conținutul umidității în înveliș după spălarea lor cu tricloretilenă alcătuiește 15–18%.

În reactor amestecul se topește, se amestecă pînă se obține o masă omogenă și se aspiră cu o pompă cu vid (3). Cînd masa s-a aspirat, sub vid se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5) și se folosește la prepararea capsulelor goale. Masa regenerată de obicei se folosește în producție aparte, neamestecînd-o cu cea principală.

#### 19.4. PREPARAREA PRIN PRESARE (ȘTANȚARE)

Capsulele gelatinoase pot fi preparate și prin includerea substanței medicamentoase între două plăci de gelatină, care apoi sînt supuse presării.

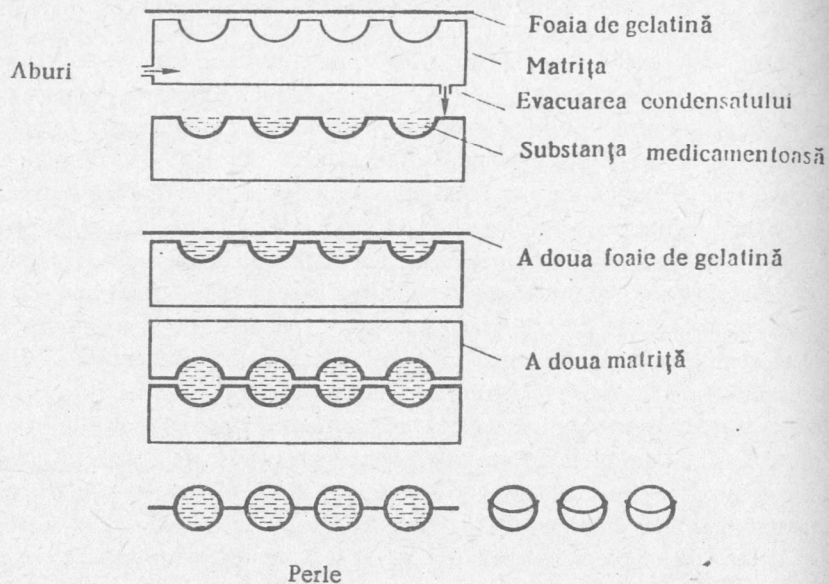


Fig. 158. Schema preparării capsulelor prin ștanțare

Principiul a fost elaborat în 1836 de Laval și Thevenat, care foloseau un dispozitiv simplu format din două plăci metalice, având tipare emisferice.

Prima parte a procedurii presupune prepararea foilor de gelatină care se execută azi în industrie cu ajutorul unor cilindri răciți cu apă. Foaia de gelatină se prelucrează pe o placă de metal încălzită, pe care se găsesc tipare corespunzătoare jumătăților de capsule. Foaia de gelatină ia forma acestor tipare. În continuare se introduce în fiecare jumătate de capsulă astfel formată substanța medicamentoasă dozată, care este de obicei lichidă.

În industrie, umplerea se face cu pompa dozatoare. După umplere, peste prima placă se aplică a doua placă, care este simetrică cu prima și este căpșuită în același mod cu o foaie de gelatină (fig. 158).

Cele două plăci se presează cu o presă hidraulică și astfel se formează capsulele. Mașinile perfecționate pot atinge un randament de 60 000 capsule pe oră.

Capsulele obținute prin presare sînt ceva mai rigide și, de regulă, mai mici decît cele preparate prin imersie. Cel mai des se produc capsule sferice, denumite perle. Mai rar se fabrică prin această metodă capsule ovoidale, denumite capsulene.

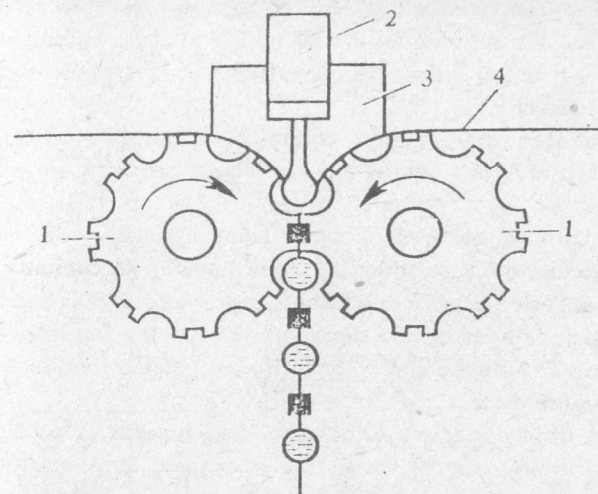


Fig. 159. Schema funcționării unei mașini cu multe matrițe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase: 1 - tambur rotativ; 2 - dispozitiv cu piston; 3 - dispozitiv cuneiform; 4 - bandă de gelatină

Perlele obținute prin acest procedeu pot fi recunoscute prin prezența unei linii mediane circulare care reprezintă locul de sudare și prin faptul că ele sînt umplute numai pe jumătate.

O modificare a procedurii descris anterior a fost realizată în 1933 de Scherer. Plăcile au fost înlocuite cu cilindri sau valțuri rotative. Cele două valțuri au scobituri de mărimea capsulelor și se rotesc în sens invers. Între valțuri se introduc în direcție verticală două benzi de gelatină din care rezultă cele două jumătăți ale capsulei și substanța care constituie conținutul. Întregul proces de fabricație este automat.

În fig. 159 este prezentată schema funcționării unei mașini cu matrițe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase. Valțurile-matriță pot avea diverse forme: sferice, ovoidale, lunguiețe. Soluțiile foarte vîscoase, suspensiile și chiar pulberile pot fi introduse, dacă se adaptează sisteme de umplere adecvate.

Avantajul acestui procedeu constă în faptul că umplerea capsulelor este completă și se exclude prezența aerului. Protecția față de lumină poate fi obținută prin colorarea pereților de gelatină. Mașinile de acest tip ating o productivitate de 100 000 capsule pe oră.

O mașină cu randamente mari este propusă de firma "Accogel", la care foile de gelatină sînt aspirate cu vid în formele aflate pe cilindri rotativi. În acest mod se pot umple substanțe pulverizate cu un randament de 25 000-60 000 capsule pe oră.

Mașina Accogel are trei cilindri separați: un cilindru de măsură, unul cu rol de matriță și al treilea pentru sigilare. Procesul de lucru are loc în patru faze distincte.

Două benzi de gelatină alimentează cilindru-matriță și cel de sigilare, unde cu ajutorul vidului se formează două jumătăți de capsule. Substanța medicamentoasă este trecută în cilindru de măsurare și apoi în interiorul celor două jumătăți de capsule, care se suprapun, sînt sudate și ștanțate. După scoaterea din mașină, capsulele sînt tratate cu alcool stearic (pentru a nu adera între ele) și supuse uscării.

La Uzina Chimico-Farmaceutică din Gorki funcționează o linie deplin automatizată (firma "Leiner", Anglia), care permite fabricarea tuturor tipurilor de capsule moi prin presare. Procesul tehnologic de fabricare a capsulelor este alcătuit din următoarele operații: prepararea masei gelatinoase; prepararea medicamentelor pentru umplere (uleiuri, soluții uleioase, suspensii etc.); prepararea capsulelor gelatinoase (turnarea, umplerea, ștanțarea); spălarea și uscarea capsulelor; controlul și ambalarea capsulelor; regenerarea deșeurilor.

### 19.5. CAPSULE OBTINUTE PRIN PICURARE

Acest procedeu permite umplerea capsulelor cu lichide adecvate. Principiul constă în faptul că operația de umplere și de formare a capsulelor se face concomitent. Printr-un tub interior, soluția medicamentoasă trece într-un tub exterior care îl înconjoară pe primul, și în care se află soluția de gelatină. Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină care se solidifică, deoarece picăturile cad într-un mediu de primire convenabil, cum este uleiul de parafină. Mărimea capsulei poate fi modificată dacă se ajustează viteza de scurgere a soluției medicamentului. Acest procedeu este realizat în mașinile Globex, care au un randament de 30 000 capsule pe oră (fig. 160).

Ca substanțe active se pot folosi lichide care nu dizolvă sau nu modifică din punct de vedere fizic sau chimic pereții capsulelor. Conținutul poate fi de la 0,01 pînă la 0,55 g.

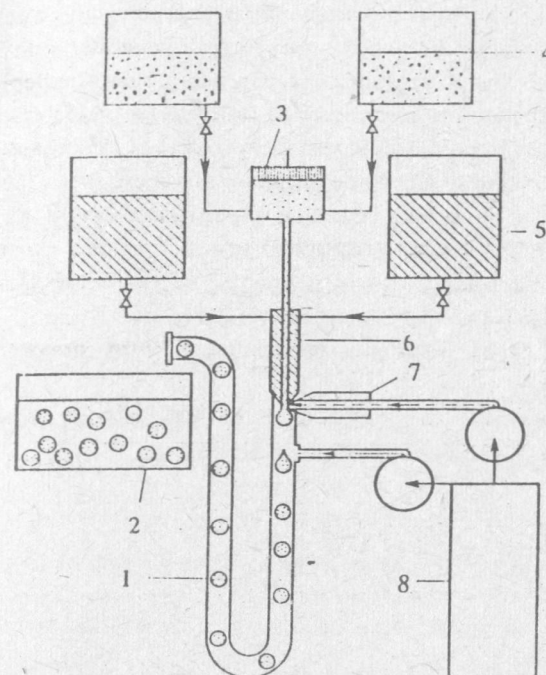


Fig. 160. Schema fabricării capsulelor gelatinoase prin picurare: 1 - refrigerent; 2 - vas cu ulei de parafină; 3 - dispozitiv de dozare; 4 - rezervor cu soluție medicamentoasă; 5 - masa gelatinoasă topită; 6 - tubul exterior; 7 - pulsator; 8 - sistem de pompe

Metoda picurării condiționează o dozare exactă a medicamentelor, o producere igienică și folosirea economă de gelatină.

Prin această metodă e comod de încapsulat vitaminele A, E și K, solubile în grăsimi. Capsulele obținute astfel se deosebesc ușor prin lipsa liniei mediane circulare.

### 19.6. CAPSULELE GELATINOASE TARI

Capsulele gelatinoase tari se prepară din gelatină prin imersie sau ștanțare, au forma cilindrică și sînt formate din cîte o pereche de semcapsule cu diametre care diferă foarte puțin, cea cu diametrul mai mare servind drept capac. Aceste capsule se mai numesc și operculate. Ele au rolul unor recipi-

ente în care se încorporează medicamentele. Capsulele operculate se obțin prin imersie, iar procesul fabricării lor decurge asemănător celor moi. Tiparele sînt cilindrice. Nivelul scufundării lor în baia de imersie depinde de numărul capsulei. Ramele întoarse invers se introduc pe banda transportorului de uscat, ce se mișcă în curentul de aer, încălzit pînă la 30°C. Capsulele uscate sînt foarte fragile și cînd se scot de pe forme se fărîmă, de aceea ramele cu capsule turnate trec în camera umectată cu vapori (temperatura 18–20°C, umiditatea 75–85%). După umectare capsulele se scot ușor de pe forme. Mai departe cilindrii se controlează riguros și totodată se taie la lungimea standard. Capsulele (unite) gata se culeg în cutii a cîte 100 bucăți.

Capsulele cu capace se produc de 8 numere: dintre care primele patru sînt mai des folosite.

Capsulele operculate se produc de 8 numere, care se deosebesc după capacitatea medie, avînd următoarele caracteristici:

nr. 000 – $1,37 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 2 – $0,37 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 00 – $0,95 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 3 – $0,30 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 0 – $0,68 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 4 – $0,21 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 1 – $0,50 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 5 – $0,13 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$

### 19.7. UMLEREA CAPSULELOR

Pentru umplerea capsulelor operculate se folosesc automate ale diferitelor firme, care se deosebesc după productivitate (de la 20 pînă la 150 mii capsule pe oră) și după exactitatea dozării (2–5%). În funcție de capacitatea de curgere a substanței medicamentoase automatele pot fi cu dozatoare sub formă de melc, cu cilindri, cu vid sau cu vibrație. În automatele italiene MG–2 capsulele închise se toarnă în buncăr, iar de acolo ele nimeresc în blocul de alimentare și orientare, care are 20 tuburi alimentatoare, așezate circumferențial. Capsulele orientate (fundul jos și capacul sus) se transmit în blocul de umplere, unde cu ajutorul vidului se deschid, se umplu cu substanțe medicamentoase, se închid și se încheie, apoi se curăță suprafața externă de restul substanțelor medicamentoase și se șlefuiesc. Schema umplerii capsulelor e prezentată în fig. 161.

În dependență de firma și construcția automatului de producție, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase (pulberi, granule, microgranule, microcapsule, microcomprimate, paste, suspensii

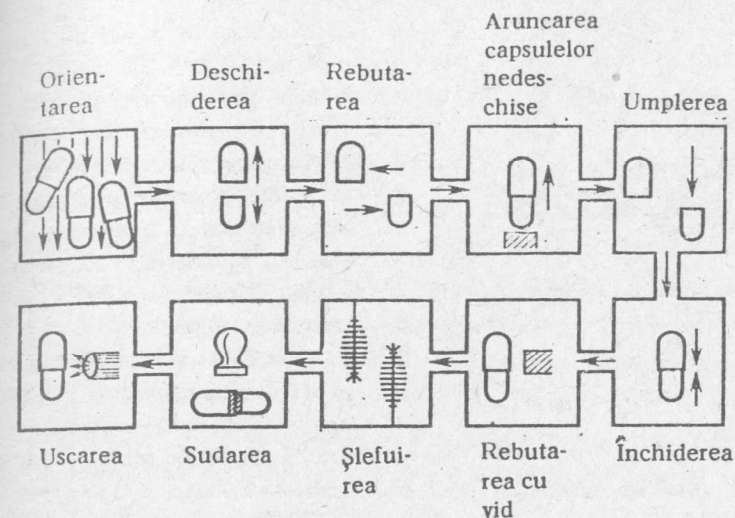


Fig. 161. Procesul de umplere a capsulelor cu substanțe medicamentoase

viscoase etc.), automatele sînt înzestrate cu dispozitive de dozare corespunzătoare (fig. 162).

Capsulele se închid și se eliberează din mașină în recipient. Apoi capsulele trec în altă mașină, unde se curăță suprafața de rămășițele substanțelor medicamentoase și se lustruiesc.

### 19.8. PROTECȚIA ȘI ACOPERIREA CAPSULELOR

Capsulele enterosolvente ori glutoidale (*capsulae geloduratae*, *capsulae glutoidales*) se deosebesc de cele gelatinoase prin aceea, că ele sînt prelucrate cu soluție alcoolică de formalină ori vapori de formaldehidă. Astfel gelatina trece în gluten și pierde proprietățile de dizolvare în apă și în acizi, dizolvîndu-se în lichide bazice.

Așa capsule trec stomacul fără nici o schimbare și dezagregă în conținutul bazic intestinal (capsule "intestinale"). Prelucrarea capsulelor poate fi efectuată în excicator, pe fundul căruia se pune o bucată de vată, îmbibată cu soluție oficială de formaldehidă din raportul 1 ml de soluție la 1 l de volum al excicatorului. Capsulele se introduc pe un disc de porțelan așternut cu tifon



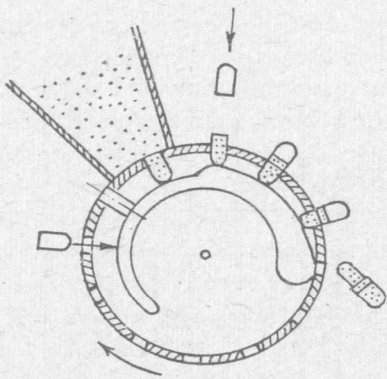


Fig. 162. Schema aparatului de umplere a capsulelor operculate

și se mențin în vapori de formaldehidă 20–22 ore. Se cunosc și alte metode de prelucrare (bunăoară, în soluția alcoolică de 4% în formalină). Trebuie de folosit capsule proaspăt preparate, deoarece cu timpul capsulele glutoidale pot pierde proprietățile de a se dizolva în suc intestinal și deci, pot parcurge tractul gastrointestinal neschimbate.

**Invelișuri cu filme.** În legătură cu mărirea nomenclaturii preparatelor care se descompun în mediu acid, în loc de capsulele glutoidale (mai des utilizate în condiții farmaceutice), industria farmaceutică utilizează linia folosirii filmelor de acoperire stabile

față de acizi. Cu acest scop capsulele gelatinoase dure se prelucreză cu soluție de 5% de acetofalatat de celuloză în amestec de acetonă și alcool (3 : 1) ori se adaugă acetofalatatul în masa gelatinoasă.

Pentru producerea capsulelor, stabile la umiditate, filmele se prepară din acidul stearic, polivinilacetat, monogliceride acetate.

**Controlul calității.** Se efectuează conform monografiei farmaceutice "Capsule" inclusă în FS XI, vol.2, p.143.

**Determinarea masei medii.** Se cântăresc împreună 20 de capsule pline și se determină masa medie a capsulei. Apoi se cântărește fiecare capsulă aparte și se compară cu masa medie a capsulei. Variațiile masei la fiecare capsulă nu trebuie să depășească  $\pm 10\%$  de la cea medie.

Mai departe se deschid riguros aceleași 20 capsule, se culege cât mai bine conținutul și se cântărește fiecare capsulă goală. Pentru capsulele moi cu conținut lichid sau paste membrana înainte de cântărire se spală cu eter sau alt solvent potrivit cu înlăturarea lui posterioară la aer. Se calculează masa medie a conținutului capsulei. Dacă nu sînt alte indicații în monografia particulară, variațiile în masă de la cea medie nu trebuie să depășească  $\pm 10\%$ , cu excepția a două capsule în care se permite variația în limitele de pînă la  $\pm 25\%$ .

Dacă mai mult de două capsule, însă nu mai mult de șase, au variația de la cea medie în limitele de la 10 pînă la 25%, se determină conținutul și masa medie a 60 capsule, luînd un surplus de 40 capsule. Nu mai mult de

șase din 60 capsule pot avea variație de la masa medie mai mult de  $\pm 10\%$  și nu trebuie să fie nici o capsulă cu variația în masă mai mult de  $\pm 25\%$ .

Amestecul conținutului din 20 capsule ori 60 se folosește pentru determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase și a altor indici din monografiile particulare.

**Determinarea omogenității dozării.** Pentru capsule ce conțin 0,005 g și mai puțin substanță medicamentoasă se controlează omogenitatea dozării. Pentru analiză se iau 30 capsule.

În fiecare din 10 capsule se determină cantitativ substanța medicamentoasă, după indicația monografiei corespunzătoare. Variația substanței medicamentoase poate fi nu mai mult de  $\pm 15\%$  de la conținutul mediu, cu excepția unei capsule, la care se permite o variație de  $\pm 25\%$ .

Dacă din 10 capsule în două conținutul substanței medicamentoase depășește limitele mai mult de  $\pm 15\%$ , se determină conținutul substanței medicamentoase în fiecare din cele 20 capsule rămase.

Nu mai mult de trei capsule din 30 pot avea variația de la medie mai mult de  $\pm 15\%$ , însă nu mai mult de  $\pm 25\%$ .

**Dezagregarea.** Capsulele destinate administrării interne trebuie să se dezagrege în tractul gastrointestinal. Determinarea dezagregării se face conform monografiei "Comprimate".

Dacă în monografiile particulare nu sînt alte indicații, capsulele gelatinoase trebuie să se dezagrege și să elimine substanțele medicamentoase nu mai mult de 20 min. Pentru capsulele tari se recomandă de determinat dezagregarea în aparatul "coșul oscilant" lipsit de discuri.

Dacă capsulele sînt enterosolubile, ele nu trebuie să se descompună timp de două ore în suc gastric artificial și într-o oră în suc artificial intestinal.

Înainte de administrare capsulele gelatinoase și cele acoperite se scufundă pe cîteva secunde în apă rece, după ce se înghit, luînd apoi cîteva gîturi de apă.

**Solubilitatea.** Se face conform indicației monografiei "Comprimate".

**Ambalarea.** Livrarea trebuie efectuată în ambalaj bine închis, ferit de umiditate.

**Conservarea.** Capsulele trebuie conservate în loc uscat, răcoros, conform monografiilor particulare.