

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035605**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.15

(21) Номер заявки
201800506

(22) Дата подачи заявки
2018.09.10

(51) Int. Cl. *A61J 3/07* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/46 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КАПСУЛ
(ВАРИАНТЫ)**

(31) 2018/0519.2

(32) 2018.07.18

(33) KZ

(43) 2020.01.31

(96) KZ2018/050 (KZ) 2018.09.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ТОВАРИЩЕСТВО
С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"БИОТЕКНИСТИК" (БИОТЕКНИСТИК)
(KZ)**

(72) Изобретатель:

Омаров Фархад Сабир оглы (KZ)

(74) Представитель:

Алчимбаева Р.Т., Бавлакова А.В. (KZ)

(56) RU-C1-2569742

RU-C1-2104693

Е.И. РОМАНОВА и др. Разработка состава желатиновой массы для получения мягких желатиновых капсул. Медицинский альманах, 2014, №2 (32), с. 135-138

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается создания нового состава агаровых и/или желатиновых масс для изготовления капсул, заполняемых масломрастворимыми веществами на гидрофобной основе, диспергированными масляными эмульсиями, а также биологически активной биомассой или лекарственными препаратами. Достижимый результат - повышение качества агаровых или желатиновых капсул за счет улучшения антимикробной защиты и светозащиты ценных биоорганических субстанций (начинки капсул). Указанный результат достигается тем, что в первом варианте способа получения композиции для изготовления капсул дополнительно вводят гумат натрия в виде 0,5-5,0% раствора, при этом раствор гумата натрия и глицерин вводят в реактор, нагревают до 60-65°C и перемешивают, затем добавляют агар-агар, перемешивают и нагревают до 90-95°C, из расплавленной массы удаляют воздух, а затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-75°C, при следующем соотношении компонентов, мас. %: агар-агар - 5-8; глицерин - 8-13; гумат натрия - 0,5-2,5; вода - остальное. Второй вариант способа характеризуется тем, что дополнительно вводят гумат натрия в виде 0,5-5,0% раствора, а в качестве гелеобразующего агента используют желатин, при этом раствор гумата натрия и глицерин вводят в реактор, нагревают до 60-75°C и перемешивают, а затем добавляют желатин, перемешивают и нагревают до 75-80°C, из расплавленной массы удаляют воздух, затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-70°C, при следующем соотношении компонентов, мас. %: желатин - 30-42; глицерин - 8-13; гумат натрия - 0,5 - 2,5; вода - остальное.

B1

035605

035605

B1

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается создания нового состава агаровых или желатиновых масс для изготовления капсул, заполняемых маслорастворимыми веществами на гидрофобной основе, диспергированными масляными эмульсиями, а также биологически активной биомассой или лекарственными препаратами.

Среди лекарственных форм капсулы являются одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармации. В настоящее время препараты в форме желатиновых капсул занимают до 20% номенклатуры в странах с развитой фармацевтической промышленностью.

Заключение раствора или гомогенной суспензии действующего вещества в капсулы особенно ценно для производства лекарственных форм, содержащих малое количество (малую дозировку) действующего вещества.

Высокая биодоступность активной субстанции в форме агаровых или желатиновых капсул может стать основой для снижения терапевтической дозы, снижения и сокращения возможных побочных эффектов и, конечно же, финансовых затрат.

Лекарственные средства, которые чувствительны к воздействию кислорода, в случае использования технологии производства агаровых или желатиновых капсул защищены от его воздействия, что позволяет увеличить срок годности препарата - витамины и продукты растительного происхождения прекрасный тому пример.

Известен способ получения кишечнорастворимой капсулы с оболочкой, изготовленной из агар-агара и веществ, улучшающих структурно-механические и биофармацевтические свойства, а именно цитрата натрия, лимонной кислоты, глицерина и/или сорбитола. Указанные капсулы заполнены масляными растворами жирорастворимых витаминов, и/или масляными экстрактами из растительного и/или животного сырья, и/или жирными маслами, и/или их смесями (патент РФ № 2569742, кл. А61К 9/48, 2015).

Недостатком указанной композиции является присутствие сорбитола для антимикробной защиты, а также отсутствие светозащитной функции, что не позволяет предотвратить разрушение помещенного в капсулу фармацевтического средства от действия света.

Известен способ получения желатиновой массы, предусматривающий смешение желатина со вспомогательными веществами: консервантами, стабилизаторами, красителями, набухание желатина, плавление, охлаждение желатиновой массы, выдерживание под вакуумом и фильтрацию желатиновой массы. Используемую в качестве стабилизатора и консерванта перекись водорода вводят в желатиновую массу на всех технологических этапах в количестве, обеспечивающем значение окислительно-восстановительного потенциала массы 0,30-0,40 В (патент РФ № 2095068, кл. А61К 35/32, 1997).

Основными факторами, ограничивающими применение желатиновых капсул, являются подверженность желатина микробной контаминации, разрушение или изменение формы под действием прямых солнечных лучей, при температуре более 40°C или при влажности более 75%.

Известен способ получения композиции для изготовления капсул, при котором пластификатор добавляют к воде, перемешивают до растворения, далее добавляют агар-агар, оставляют для набухания при 15-40°C на 0,1-10 ч, предпочтительно на 0,5-2 ч, после чего перемешивают полученную смесь при температуре 70-99°C, предпочтительно при температуре 80-98°C до тех пор, пока смесь не станет гомогенной и прозрачной. До добавления агар-агара в воде растворяют цинка лактат или цинка сульфат. В качестве пластификатора используют глицерин. Раствор для капсулирования подают на капсуляторную установку, где формируют капсулы экструзионным способом при температуре 77-99°C, предпочтительно при 82-90°C, скорость капсулирования 1-10 капсул/с, предпочтительно 3-6 капсул/с, температура охлаждающей жидкости 3-15°C. Компоненты берут в следующем соотношении, мас. %: агар-агар - 2-12; глицерин - 1-12; цинка лактат или цинка сульфат - 0,01-1,5; дистиллированная вода - остальное (патент РФ № 2405542, кл. А61К 9/48, 2010).

Недостатком указанной композиции является слабая антимикробная защита, а также отсутствие светозащитной функции, что не позволяет предотвратить разрушение помещенного в капсулу фармацевтического средства от действия света.

Задачей изобретения является создание нового состава агаровых или желатиновых масс для изготовления капсул, заполняемых лекарственными средствами, в том числе маслорастворимыми веществами на гидрофобной основе, диспергированными масляными эмульсиями, а также биологически активной биомассой.

Достижимый результат - повышение качества агаровых или желатиновых капсул за счет улучшения антимикробной защиты и светозащиты ценных биоорганических субстанций (начинки капсул).

Указанный результат достигается тем, что в первом варианте способа получения композиции для изготовления капсул, включающем введение агар-агара в раствор и глицерина и перемешивание полученной смеси при нагревании, при этом количество агар-агара составляет 5,0-8,0 мас. %, согласно изобретению дополнительно вводят гумат натрия в виде 0,5-5,0% раствора, при этом раствор гумата натрия и глицерин вводят в реактор, нагревают до 60-65°C и перемешивают, затем добавляют агар-агар, перемешивают и нагревают до 90-95°C, из расплавленной массы удаляют воздух, а затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-75°C, при следующем соотношении компонентов, мас. %: агар-агар - 5-8; глицерин - 8-13; гумат натрия - 0,5-2,5; вода - остальное.

Второй вариант способа получения композиции для изготовления капсул, включающий введение гелеобразующего агента в раствор глицерина и перемешивание полученной смеси при нагревании, характеризуется тем, что дополнительно вводят гуamat натрия в виде 0,5-5,0% раствора, а в качестве гелеобразующего агента используют желатин, при этом раствор гуамата натрия и глицерин вводят в реактор, нагревают до 60-75°C и перемешивают, затем добавляют желатин, перемешивают и нагревают до 75-80°C, из расплавленной массы удаляют воздух, а затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-70°C, при следующем соотношении компонентов, мас. %: желатин - 30-42; глицерин - 8-13; гуамат натрия - 0,5-2,5; вода - остальное.

В каждом из вариантов способа при приготовлении раствора гуамата натрия проводят стерилизацию воды или готового раствора.

Отличительной особенностью предложенного способа получения композиции для изготовления капсул является введение воды только в виде готового раствора гуамата натрия. С учетом того, что растворы на основе гуаминовых кислот являются растворами высокомолекулярных соединений, то есть полиамфолитами, это делает способ очень функциональным. То есть достигаются востребованные качества капсул.

Включение в состав композиции раствора гуамата натрия обеспечивает антимикробную защиту капсулы и повышает ее светозащитную функцию.

Именно гуамат натрия служит консервантом в составе агаровых или желатиновых масс вместо традиционных сорбата калия, нипагина, нипазола, метабисульфита натрия, салициловой кислоты.

Одновременно гуамат натрия является светозащитным красителем, что особенно важно для содержащихся в капсуле светочувствительных биологически активных веществ, таких как растительные каротиноиды (бета-каротин, фикоцианин, астаксантин), витаминов. Именно светозащита является важным инструментом в сохранности растительных масел, в частности оливкового масла, масла подсолнечника, облепихового масла или масла шиповника.

Раствор гуамата натрия представляет собой экологически чистый продукт природного происхождения и обладает высокой активностью в отношении широкого класса веществ органической и минеральной природы, обладает общеукрепляющим действием, активизирует все виды обмена веществ, углеводный и белковый метаболизм, повышает коэффициент использования питательных веществ продуктов питания, стимулирует жизнедеятельность микрофлоры кишечника, ускоряет рост и развитие организма детей и подростков, повышает естественную резистентность организма. Способствует лучшей реакции синтеза, нормализует кислотный баланс в организме. Гуамат натрия имеет ярко выраженные антимикробные, противогрибковые и противовирусные свойства, что делает его востребованным в производстве агаровых или желатиновых капсул.

Раствор гуамата натрия - это органическая водная композиция гуаминовых и фульвовых кислот. В гидратированном виде они могут образовывать вполне устойчивые коллоидные системы. В щелочной среде происходит ионизация карбоксильной группы, а в области высокой щелочности и гидроксильных групп фенольных фрагментов. Образующуюся при этом системе принято называть гуаматом, а в частном случае, если растворителем выступает водный раствор гидроксида натрия, гуаматом натрия. Учитывая то, что растворы гуаминовых кислот являются полиамфолитами, возможно определение изоэлектрической точки растворов, что важно для понимания многих процессов их взаимодействия с агар-агаром или желатином (Жинжило В.А. Журнал "Успехи современного естествознания", 2017, № 9, стр. 7-12).

Гуамат натрия очень эффективный защитник от фотоповреждения. Изучены процессы детоксикации водных сред в присутствии гуаминовых кислот (Соколова И.В., Чайковская О.Н. Влияние гуаминовых кислот на фотопроцессы в водных средах. Журнал "Вестник Томского государственного педагогического университета" 2008, Выпуск 4 (78) стр. 42-46).

Масла, подходящие для применения в данной разработке, то есть для помещения внутрь гуаминовых капсул из агар-агара или желатина, включают в себя без ограничения оливковое масло, соевое масло, масло канолы, подсолнечное масло, масло макадамии, арахисовое масло, масло из семян винограда, тыквенное масло, льняное масло, кукурузное масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, хвойное масло, конъюгированную линолевою кислоту, миндальное масло, персиковое масло, абрикосовое масло, ореховое масло, рапсовое масло, малиновое масло, черничное масло, масло из семян клюквы, масло из семян граната и масла из семян других фруктов, масло облепихи крушиновой, масло чии, масло периллы, диацилицириновое (DAG) масло, масла, полученные из овощей, источники омега 3, ферментированные источники эйкозапентаеновой кислоты (EPA), ферментированные источники докозагексаеновой кислоты (DHA), ферментированные источники комбинаций EPA, DHA и других омега 3, в том числе жир рыбы и жир криля, жир и пигменты артемий, источники гамма-линоленовой кислоты (GLA) и/или стеариноновой кислоты (SA), фракционированное кокосовое масло и их комбинации. Источники DHA, EPA и GLA из одноклеточных микроводорослей (хлорелла, спирулина, гематококкус). Источники пробиотиков для помещения в капсулы.

Капсулы из предлагаемых вариантов композиции могут быть изготовлены ротационно-матричным методом и иметь различную форму: круглую, овальную, яйцевидную, цилиндрическую. При этом имеется возможность изготовления оболочки из двух половинок, как одинаковых, так и разных по цвету.

Указанное соотношение компонентов является оптимальным. Отклонение от заявленных количеств компонентов состава приводит к получению некачественных капсул, при этом изменяются такие основные показатели, как вязкость и содержание влаги. Оптимальное содержание желатина и глицерина определяет эластичность пленки и технологичность изготовления конечного изделия. При содержании желатина ниже 30% желатиновая масса получается с вязкостью ниже 45 с, что не обеспечивает возможность изготовления качественных капсул. Увеличение содержания желатина выше 42% приводит к получению желатиновой массы с вязкостью более 2 мин, что также не обеспечивает технологической возможности изготовления капсул.

Содержание глицерина в составе желатиновой массы ниже 8% приводит к получению неэластичной пленки, которая непригодна для формообразования оболочки капсулы. Увеличение содержания глицерина более 13% приводит к получению слишком мягкой оболочки, капсулы легко деформируются и не держат форму.

Содержание агар-агара в количестве 5-8% также является оптимальным для получения качественной композиции.

Известно также, что производители стараются содержание консерванта уменьшать, но это приводит к слабому консервирующему эффекту, а увеличение выше 0,25 мас.% вызывает раздражение слизистой оболочки.

У гумата натрия, используемого в качестве консерванта, нет таких ограничений по процентному соотношению в составе композиции. Сам гумат натрия известен как препарат ярко выраженного фармацевтического действия: активные ингредиенты гумата натрия - гуминовые и фульвовые кислоты. Гуминовая кислота (ГК) - это большая, длинная цепь молекул. Комплекс гуминовой и фульвовой кислот - чрезвычайно мощная комбинация для оздоровления организма. Данный комплекс содержит полный спектр минералов, аминокислот и микроэлементов, всего около 70 полезных компонентов. Такое насыщенное полиморфное строение обуславливает многообразие положительных биологических эффектов гуминовых кислот. Благодаря карбоксильным, карбонильным и ароматическим фрагментам гуминовые кислоты вступают в ионные, донорно-акцепторные и гидрофобные взаимодействия, т.е. способны связывать различные классы экотоксикантов, образуя комплексы с металлами и соединения с различными классами органических веществ. Обладают каталитической активностью, которая определяется суммацией ферментативного и неферментативного катализа, что демонстрирует их высокий биохимический потенциал. Имеют противовоспалительное действие - регулируют количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, активизируют синтез интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, индукцию эндогенного интерферона, гамма-глобулинов, что приводит к активации угнетенных функций иммунной системы (кислоты низкого молекулярного веса ингибируют протеазную активность).

Показано положительное влияние гуминовых кислот на иммунную систему человека. Применение производных гуминовых кислот стимулирует Т-лимфоциты как хелперной, так и супрессорной субпопуляции. Усиливаются общий регуляторный механизм иммунного гомеостаза под влиянием нейрогуморально-гуморальных перестроек в организме, особенно систем "гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников", "кора надпочечников - тимус - селезенка - лимфатические узлы", что сопровождается восстановлением ауторегуляции иммунного ответа с тенденцией к нормализации нарушенной кооперации лимфоидных клеток. Способность гуминовых кислот стимулировать неспецифическую резистентность связана с повышением лизоцимной, бактерицидной способности и нейтрофильной активностью крови.

Доказана противовирусная активность гуминовых кислот. Спектр чувствительных к гуминовым кислотам вирусов включает многочисленные ДНК- и РНК-вирусы, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (HSV-1, HSV-2), цито-мегаловирусы, вирус гриппа типов А и В, вирус Коксаки, вирус иммунодефицита человека, вирус геморрагической лихорадки, коронавирус атипичной пневмонии.

Что касается внутреннего применения гуминовых и фульво кислот, то они могут быть полезны в профилактике, лечении и устранении последствий множества желудочных и кишечных заболеваний, таких как повышенная кислотность, диарея, гастрит, дизентерия, гастроэнтерит и колит. Они могут также действовать как детоксиканты и быть использованы против микробных и вирусных инфекций. Было обнаружено, что они могут быть полезны при лечении анемии, как стимулятор иммунной системы и гепатопротектор. Как фактор, сдерживающий рост некоторых раковых клеток, гуминовые и фульво кислоты имеют хорошие перспективы в качестве противоопухолевых средств.

Гуминовые вещества обладают широчайшим спектром биологических свойств, которые уже широко применяются и могут быть использованы в различных областях медицины. В частности, такие препараты оказывают влияние на неспецифическую и специфическую резистентность организма, обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противовирусными, антибактериальными, противогрибковыми, мембранотропными, гепатопротективными свойствами, способностью усиливать активность обменных процессов в организме. Гумат натрия способствует профилактике серотониновых язв, повышает устойчивость организма в условиях гипоксии. Гуминовые вещества нетоксичны, не обладают тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Реализуют способ следующим образом.

Пример 1. Выбранные количественные соотношения желатина и глицерина в сочетании с 1%-ным

раствором гумата натрия позволяют получить мягкие желатиновые капсулы, в частности наполненные диспергированным оливковым маслом и биомассой микроводоросли спирулина ротационно-матричным методом. Желатиновую массу на основе указанных компонентов готовят следующим образом.

В реактор подают 4 л 1%-ного раствора гумата натрия и 2 кг глицерина, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют 5 кг желатина марки П-11 стандарта Халал и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см². Затем массу нагревают до 75-80°C и расплавляют желатин. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 1-2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 65-70°C без вакуума.

Готовую желатиновую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 55-65°C. Полученная масса имеет следующие показатели: содержание влаги - 28-34%; относительная вязкость - от 45 с до 2 мин.

Из приготовленной массы были получены опытные образцы качественных мягких желатиновых капсул черного цвета ротационно-матричным методом, содержащие в качестве активного вещества диспергированную эмульсию оливкового масла и живой биомассы микроводоросли спирулина. Таким образом, применение раствора гумата натрия позволило получить новый состав желатиновых масс для изготовления капсул ротационно-матричным методом.

Пример 2. Изготавливали желатиновые капсулы на ротационно-матричном аппарате автоматического типа (Softgel encapsulator machine /DY-SG150). Эти аппараты могут производить очень широкий диапазон капсул по форме и размеру (Round #3, Round #5, Round #7, Oval #4, Oval #6, Oval #7.5, Oval #10, Oblong #5, Oblong #11, Oblong #16, Oblong #20). Само производство желатиновых капсул разделено на стадии/этапы:

- 1) приготовление желатиновой массы;
- 2) изготовление (формование) желатиновых лент (оболочек);
- 3) наполнение капсул;
- 4) их обработка;
- 5) контроль качества/стандартизация.

В производстве желатиновых капсул самая основная часть (от которой зависит вся остальная работа) - это обеспечение качества и технологии приготовления желатиновой массы, основы для получения капсул. Желатиновая масса должна обладать определенными физико-химическими свойствами, которые зависят от качества желатина и ингредиентов (пластификаторов, глицерина, антимикробных препаратов, консервантов и воды).

По одному из процессов приготовления композиции в желатиновый термостатируемый реактор заливают стерильный холодный 2%-ный раствор гумата натрия с температурой 15-18°C, добавляют пищевой глицерин растительного происхождения (сопутствующий продукт при производства биодизеля в Германии) и доводят температуру до 75°C, после чего в реактор добавляют желатин (марки К-13 стандарта Халал) при работающей мешалке и оставляют процесс перемешивания в рабочем режиме на 1 или 2 ч. Реактор должен быть снабжен водяным кожухом с автотерморегулированием (индикация температуры на цифровом дисплее).

После отключения мешалки обогрев снижают с температуры 75-80°C до 60°C и оставляют в течение 10-12 ч для удаления из массы пузырьков воздуха. При наличии вакуумного приспособления (за счет насоса) этот же процесс (удаления из массы пузырьков воздуха) может быть осуществлен за период 2-4 ч. Перед началом капсулирования контролируют величину вязкости желатиновой массы. Такая технология связана с высокой концентрацией желатина и обычно применяется для получения капсул методом пресования.

Пример 3. Для приготовления желатиновой массы без процесса набухания в закрытый реактор, снабженный водяной рубашкой, автоматическим регулятором температур и лопастной мешалкой, вносят рассчитанный объем очищенной воды и нагревают до 70-75°C. В нагретом 2% растворе гумата натрия последовательно растворяют глицерин, после чего загружают желатин марки К13 при включенной мешалке. Перемешивают до его полного растворения. Далее поступают так же, как при получении массы с процессом набухания желатина, контролируют временные параметры растворения желатина, работы мешалки и стабилизации желатиновой массы.

Процесс капсулирования проходит в условиях термостатирования желатиновой массы при температуре не менее 40-45°C.

Выбранные количественные соотношения желатина и глицерина в сочетании с 2%-ным раствором гумата натрия позволяют получить мягкие желатиновые капсулы черного цвета, в частности наполненные диспергированным оливковым маслом и биомассой микроводоросли хлорелла ротационно-матричным методом. Желатиновую массу на основе указанных компонентов готовят следующим образом.

В реактор подают 8 л 2%-ного раствора гумата натрия и 4 кг глицерина, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют 10 кг желатина марки К-13 и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см². Затем массу нагревают до 75-80°C и расплавляют желатин. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 1-2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 65-70°C без вакуума.

Готовую желатиновую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 55-65°C. Полученная масса имеет следующие показатели: содержание влаги - 28-34%; относительная вязкость - от 45 с до 2 мин.

Из приготовленной массы были получены опытные образцы мягких желатиновых капсул черного цвета ротационно-матричным методом, содержащие в качестве активного вещества диспергированным оливковым маслом и биомассой микроводоросли хлорелла. Таким образом, применение раствора гумата натрия позволило получить новый состав желатиновых масс для изготовления капсул ротационно-матричным методом, содержащих в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и биомассу микроводоросли хлорелла.

Пример 4. Желатиновую массу готовят следующим образом.

В реактор подают 3%-ный раствор гумата натрия и глицерин, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют желатин марки П-11 стандарта Халал и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кгс/см². Затем массу нагревают до 75-80°C и расплавляют желатин. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 1-2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 65-70°C без вакуума.

Готовую желатиновую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 55-65°C. Полученная масса имеет следующие показатели: содержание влаги - 28-34%; относительная вязкость - от 45 с до 2 мин.

Из приготовленной массы были получены опытные образцы мягких желатиновых капсул черного цвета ротационно-матричным методом, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и гумат натрия.

Пример 5. В реактор подают 4 л 1%-ного раствора гумата натрия и 2 кг глицерина, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют 5 кг желатина марки К13 стандарта Халал и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кгс/см². Затем массу нагревают до 75-80°C и расплавляют желатин. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 1-2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 65-70°C без вакуума.

Готовую желатиновую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 55-65°C. Полученная масса имеет следующие показатели: содержание влаги - 28-34%; относительная вязкость - от 45 с до 2 мин. Расплавленная желатиновая масса поступает по обогреваемому трубопроводу в жиклерный узел, представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается одновременно с подачей через дозирующее устройство лекарственного средства (диспергированная биомасса артемии в оливковом масле), заполняющего капсулу в результате двухфазного концентрического потока. С помощью пульсатора капли отрываются и поступают в охладитель, представляющий циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул.

Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C), претерпевая круговую пульсацию, приобретают строго шарообразную форму. Капсулы отделяют от масла, промывают в 96%-ном этиловом спирте и сушат в специальных камерах (скорость воздушного потока 3 м/с), что позволяет быстро удалять влагу из оболочки капсулы. Способ характеризуется полной автоматизацией, высокой производительностью (28-100 тыс. капсул/ч), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина. Этот капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминных комплексов. Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по отсутствию на них шва. Из приготовленной массы были получены опытные образцы мягких бесшовных желатиновых капсул черного цвета сферической формы, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и биомассу артемии.

Пример 6. В реактор подают 4 л 1%-ного раствора гумата натрия и 2 кг глицерина, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют 5 кг желатина марки К13 стандарта Халал и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кгс/см². Затем массу нагревают до 75-80°C и расплавляют желатин. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 1-2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 65-70°C без вакуума.

Готовую желатиновую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 55-65°C.

В жиклерный узел капсулятора под давлением воздуха подают разогретую до температуры 40-70°C желатиновую массу (наружной струей) и наполнитель (внутренней струей). Формирование капсул происходит непосредственно на выходе из жиклерного узла: струя разделяется под воздействием пульсирующего масла, и отделившаяся часть благодаря силе поверхностного натяжения желатиновой массы, плавно приобретает шарообразную форму. В слабом потоке охлажденного до температуры 5-12°C растительного масла оболочки сформированных капсул постепенно застывают. Регулируется расход желатиновой массы и наполнителя при помощи изменения давления воздуха (или азота). Результатом этого процесса являются готовые желатиновые капсулы, имеющие массу наполнителя 0,03-0,8 г, а диаметр варьируется от 4 до 13 мм. Воздух на участке капсулирования должен иметь температуру 20-21°C и относительную влажность 50-75%. Через 20-30 мин после включения транспортное масло в системе капсулятора охлаждается до 5-10°C. Для предупреждения контакта капсул с воздухом в емкость заливают порядка 2-2,5 л растительного масла. По завершении капсулирования емкости с капсулами перемещают в

холодильную камеру (влажность 55-65% и температура воздуха 10-12°C). В холодильной камере капсулы выдерживают от 12 до 24 ч. Следующий этап - отжим остатков растительного масла (на центрифуге). В центрифугу можно загрузить для отжима 3-5 кг мягких желатиновых капсул. Для процесса сушки капсул необходимо поддерживать температуру воздуха в помещении в пределах 18-20°C, относительная влажность может изменяться в пределах 40-55%. Из приготовленной массы были получены опытные образцы мягких бесшовных желатиновых капсул черного цвета сферической формы, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и биомассу артемии.

Пример 7. В реактор подают 9 л 1%-ного раствора гумата натрия и 0,5 кг глицерина, доводят смесь до 60-65°C и перемешивают. Затем добавляют 0,5 кг агар-агара (Е-406) и перемешивают под вакуумом при остаточном давлении 0,2-0,3 кгс/см². Затем массу нагревают до 95°C и расплавляют агар-агар. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 70-75°C без вакуума. Готовую агаровую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 70-75°C.

В жиклерный узел капсулятора под давлением воздуха подаются разогретая до температуры 80°C агаровая масса (наружной струей) и наполнитель (внутренней струей). Формирование капсул происходит непосредственно на выходе из жиклерного узла: струя разделяется под воздействием пульсирующего масла, и отделившаяся часть благодаря силе поверхностного натяжения агаровой массы плавно приобретает шарообразную форму. В слабом потоке охлажденного до температуры 20-25°C растительного масла оболочки сформированных капсул постепенно застывают. Регулируется расход агаровой массы и наполнителя при помощи изменения давления воздуха (или азота). Результатом этого процесса являются готовые агаровые капсулы, имеющие массу наполнителя 0,03-0,8 г, а диаметр варьируется от 4 до 13 мм. Воздух на участке капсулирования должен иметь температуру 20-25°C и относительную влажность 50-75%. Через 20-30 мин после включения транспортное масло в системе капсулятора охлаждается до 20°C. Для предупреждения контакта капсул с воздухом в емкость заливают порядка 2-2,5 л растительного масла. По завершении капсулирования емкости с капсулами перемещают в холодильную камеру (влажность 55-65% и температура воздуха 20-21°C). В холодильной камере капсулы выдерживают от 12 до 24 ч. Следующий этап - отжим остатков растительного масла (на центрифуге).

В центрифугу можно загрузить для отжима 3-5 кг мягких агаровых капсул. Для процесса сушки капсул необходимо поддерживать температуру воздуха в помещении в пределах 18-20°C, относительная влажность может изменяться в пределах 40-55%. Из приготовленной массы были получены опытные образцы мягких бесшовных агаровых капсул черного цвета сферической формы, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и биомассу спирулины.

Могут быть также изготовлены капсулы с биоактивной органической начинкой из диспергированной эмульсии оливкового масла и биомассы хлореллы, или из диспергированной эмульсии оливкового масла и биомассы артемии, или из диспергированной эмульсии оливкового масла и астасантина (биомассы гематококкуса).

Пример 8. В гелевый реактор (объемом 20 л) подают 1 кг агар-агара (Е-406), заливают 2% раствором гумата натрия (18 л) и оставляют на 30 мин. После чего доводят смесь до 95°C, перемешивают до полного расплавления агара. В горячую агаровую/гелевую смесь добавляют последовательно глицерин - 1800 г, цитрат натрия - 340 г, поваренную (морскую соль) - 60 г, лимонную кислоту - 40 г.

Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 90°C без вакуума. Готовую агаровую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 90°C.

Агаровый гель для изготовления капсул состоит (в мас.%): агар-агар - 5; глицерин - 9,0; гумат натрия - 1,8; цитрат натрия - 1,7; хлорид натрия (пищевая соль/морская соль не йодированная) - 0,2; лимонная кислота - 0,25; вода - остальное (до 100 %).

В жиклерный узел капсулятора под давлением воздуха подают разогретую до температуры 90°C агаровую массу (наружной струей) и наполнитель (внутренней струей). Формирование сферических бесшовных капсул происходит непосредственно на выходе из жиклерного узла: струя разделяется под воздействием пульсирующего масла, и отделившаяся часть благодаря силе поверхностного натяжения агаровой массы плавно приобретает шарообразную форму. В слабом потоке охлажденного до температуры 20-25°C растительного масла оболочки сформированных капсул постепенно застывают. Регулируется расход агаровой массы и наполнителя (диспергированное оливковое масло с биомассой спирулины) при помощи изменения давления воздуха (или азота). Результатом этого процесса являются готовые агаровые капсулы, имеющие массу наполнителя 0,03-0,8 г, а диаметр варьируется от 4 до 13 мм. Воздух на участке капсулирования должен иметь температуру 20-25°C и относительную влажность 50-75%. Через 20-30 мин после включения капсулятора транспортное масло в его системе охлаждается до 20°C. Для предупреждения контакта капсул с воздухом в емкость заливают порядка 2-2,5 л растительного масла. По завершении капсулирования емкости с капсулами перемещают в холодильную камеру (влажность 55-65% и температура воздуха 20-21°C). В холодильной камере капсулы выдерживают от 12 до 24 ч. Следующий этап - отжим остатков растительного масла на центрифуге.

В центрифугу можно загрузить для отжима 3-5 кг мягких агаровых капсул. Для процесса сушки

капсул необходимо поддерживать температуру воздуха в помещении в пределах 18-20°C, относительная влажность может изменяться в пределах 40-55%. Затем производят шлифовку капсул. Процесс шлифовки агаровых капсул необходим для удаления масел и других загрязнений с поверхности капсул. Для этого агаровые капсулы помещают в емкость, заливают изопропиловым или этиловым спиртом, выдерживая при постоянном перемешивании 10-15 мин. Затем капсулы выгружают в сетку, дают стечь жидкости, пересыпают на сетку, выстланную пергаментом, и сушат в шкафу. Проводится и дополнительная вторая сушка для удаления растворителя в течение 3 ч воздухом при 22-25°C. После этого снова капсулы заливают этиловым или изопропиловым спиртом и 5 мин перемешивают. Затем капсулы высыпают на поддоны (решетки), выстланные чистым пергаментом, и сушат при 20-22°C воздухом в течение 2 ч для доведения влажности оболочек до 8-10%. После чего высушенные агаровые капсулы фасуют в баночки.

Для регенерации отбракованных капсул их разрезают и отделяют оболочки от раствора препарата с помощью центрифуги. Оболочки регенерируют и пускают в производство капсул отдельно.

Из приготовленной агаровой массы были получены опытные образцы мягких бесшовных агаровых капсул черного цвета сферической формы, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло и биомассу спирулины.

Пример 9. В гелевый реактор (объемом 20 л) подают 1 кг агара (E-406), заливают 1,5%-ным раствором гумата натрия (18 л) и оставляют на 30 мин. После чего доводят смесь до 95°C, перемешивают до полного расплавления агара. В горячую агаровую гелевую смесь добавляют последовательно глицерин - 1500 г, цитрат натрия - 500 г, поваренную или морскую соль - 120 г, лимонную кислоту - 80 г. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 90°C без вакуума. Готовую агаровую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 90°C. Агаровый гель для изготовления капсул состоит (мас.%): агар-агар (E-406) - 5; глицерин - 8,0; гумат натрия - 1,35; цитрат натрия - 2,5; хлорид натрия - 0,4; лимонная кислота - 0,5; вода - остальное.

В жиклерный узел капсулятора под давлением воздуха подают разогретую до температуры 90°C агаровую массу (наружной струей) и наполнитель (внутренней струей). Формирование сферических бесшовных капсул происходит непосредственно на выходе из жиклерного узла: струя разделяется под воздействием пульсирующего масла, и отделившаяся часть благодаря силе поверхностного натяжения агаровой массы плавно приобретает шарообразную форму. В слабом потоке охлажденного до температуры 20-25°C растительного масла оболочки сформированных капсул постепенно застывают. Регулируется расход агаровой массы и наполнителя (диспергированное оливковое масло с биомассой артемии) при помощи изменения давления воздуха (или азота). Результатом этого процесса являются готовые агаровые капсулы, имеющие массу наполнителя 0,03-0,8 г, а диаметр варьируется от 4 до 13 мм. Воздух на участке капсулирования должен иметь температуру 20-25°C и относительную влажность 50-75%. Для предупреждения контакта капсул с воздухом в емкость заливают порядка 2-2,5 л растительного масла. По завершении капсулирования емкости с капсулами перемещают в холодильную камеру (влажность 55-65% и температура воздуха 20-21°C). В холодильной камере капсулы выдерживают от 12 до 24 ч. После отжима остатков растительного масла на центрифуге, шлифовки капсул и дополнительной сушки готовые капсулы фасуют в баночки.

Пример 10. В гелевый реактор объемом 20 л подают 1 кг агар-агара, заливают 1,5%-ным раствором гумата натрия (18 л) и оставляют на 30 мин. После чего доводят смесь до 95°C, перемешивают до полного расплавления агар-агара. В горячую агаровую гелевую смесь добавляют последовательно глицерин - 2000 г, цитрат натрия - 500 г, поваренную или морскую соль - 120 г, лимонную кислоту - 80 г. Расплавленную массу вакуумируют для удаления воздуха при остаточном давлении 0,2-0,3 кг/см² и температуре 75-80°C в течение 2,5 ч. Затем массу выдерживают 12 ч при 90°C без вакуума. Готовую агаровую массу направляют в термостат, где поддерживают температуру 90°C.

Агаровый гель для изготовления капсул состоит (мас.%): агар-агар (E-406) - 5; глицерин - 10,0; гумат натрия - 1,35; цитрат натрия - 2,5; хлорид натрия - 0,4; лимонная кислота - 0,5; вода - остальное.

В жиклерный узел капсулятора под давлением воздуха подают разогретую до температуры 90°C агаровую массу (наружной струей) и наполнитель (внутренней струей). Формирование сферических бесшовных капсул происходит непосредственно на выходе из жиклерного узла: струя разделяется под воздействием пульсирующего масла, и отделившаяся часть благодаря силе поверхностного натяжения агаровой массы плавно приобретает шарообразную форму. В слабом потоке охлажденного до температуры 20-25°C растительного масла оболочки сформированных капсул постепенно застывают. Регулируется расход агаровой массы и наполнителя (диспергированное оливковое масло с гуматом натрия и пробиотиком *B.subtilis*, данный пробиотик выдерживает нагревание и не теряет своей активности при высокой температуре и в желудочном соке) при помощи изменения давления воздуха (или азота). Результатом этого процесса являются готовые агаровые капсулы, имеющие массу наполнителя 0,03-0,8 г, а диаметр варьируется от 4 до 13 мм. Дальнейшую обработку капсул проводят по примерам 8, 9.

Из приготовленной агаровой массы были получены опытные образцы мягких бесшовных агаровых капсул черного цвета сферической формы, содержащие в качестве активного вещества диспергированное оливковое масло, гумат натрия и пробиотик *B.subtilis*.

Бактерия *B.subtilis* является одним из наиболее перспективных пробиотиков, изученных в последние десятилетия. Механизмы ее пробиотического действия связаны с синтезом противомикробных веществ, усилением неспецифического и специфического иммунитета, стимуляцией роста нормальной микрофлоры кишечника и выделением пищеварительных ферментов. Перечисленные механизмы действия делают обоснованным применение *B.subtilis* в составе комплексной терапии для борьбы с кишечными инфекциями; профилактики респираторных инфекций в холодное время года; профилактики антибиотикассоциированной диареи; для коррекции нарушений переваривания и продвижения пищи различного генеза (погрешности в диете, изменение рациона питания, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения вегетативной нервной системы) *B.subtilis* обычно не вызывает побочных эффектов. Для данного пробиотика характерно высокое соотношение эффективности и безопасности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения композиции для изготовления капсул, включающий введение агар-агара в раствор глицерина и перемешивание полученной смеси при нагревании, при этом количество агар-агара составляет 5,0-8,0 мас.%, отличающийся тем, что дополнительно вводят гуamat натрия в виде 0,5-5,0% раствора, при этом раствор гуамата натрия и глицерин вводят в реактор., нагревают до 60-65°C и перемешивают, затем добавляют агар-агар, перемешивают и нагревают до 90-95°C, из расплавленной массы удаляют воздух, а затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-75°C, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

агар-агар - 5-8;
глицерин - 8-13;
гуamat натрия - 0,5-2,5;
вода - остальное.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что при приготовлении раствора гуамата натрия проводят стерилизацию воды или готового раствора.

3. Способ получения композиции для изготовления капсул, включающий введение гелеобразующего агента в раствор глицерина и перемешивание полученной смеси при нагревании, отличающийся тем, что дополнительно вводят гуamat натрия в виде 0,5-5,0% раствора, а в качестве гелеобразующего агента используют желатин, при этом раствор гуамата натрия и глицерин вводят в реактор, нагревают до 60-75°C и перемешивают, затем добавляют желатин, перемешивают и нагревают до 75-80°C, из расплавленной массы удаляют воздух, а затем выдерживают при атмосферном давлении до 12 ч при температуре 65-70°C, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

желатин - 30-42;
глицерин - 8-13;
гуamat натрия - 0,5-2,5;
вода - остальное.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что при приготовлении раствора гуамата натрия проводят стерилизацию воды или готового раствора.

