

Дәріс 9

Желатинді капсулалардағы дәрілік заттар технологиясы

- Капсулалар (лат. capsula-футляр немесе қабық)- түрлі формадағы және сыйымдылығы қатты немесе жұмсақ қабығы бар қатты дәрілік заттар. Бұл қабыққа салынған дәрілік және қосымша заттардан (ішкі заттан немесе толтырғыштан) тұратын мөлшерленген дәрілік түрі.



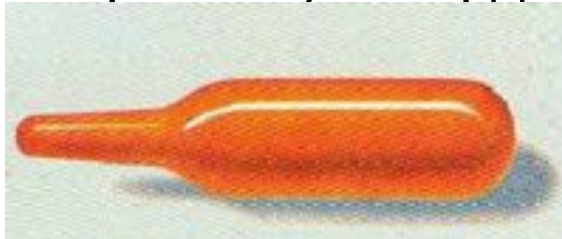
- Капсулалар туралы алғашқы мәліметтер б.з. д. 1500 ж. шамасында" Эберс папирусынан "табылған. Келесі ескерту 1730 жылдан басталады, яғни Венециандық фармацевт де Паули таза терпентиннің" жаман дәмін " жасыру үшін қапталған капсула жасаған кезде.Жүз жылдан кейін (1833) Парижде François Achille Barnabé Mothes (Mote) және Joseph Gérard Auguste Dublanc (Dublan) фармацевтеріне патент берілді, олар желатин ерітіндісіне былғары сынапты дорбаларды батыру арқылы желатин капсулаларын алудың өзіндік әдісін қолданды.1874 жылы Детройттан келген Hubel (Hübel) капсулаларды батыру арқылы алуға арналған өнеркәсіптік аппаратты ойлап тапты және алғаш рет капсулалар көп мөлшерде алынды. Ол сондай-ақ капсула мөлшерін нөмірлеу жүйесін ұсынды. Қазіргі уақытта капсулаланған дәрі-дәрмектер маңызды бола түсуде. Сонымен, шетелде өнеркәсіптік өндірістің дозаланған дәрілік түрлерінің арасында капсуладағы препараттар таблеткалар мен ампулаланған ерітінділерден кейін орын алады.

- ҚАЗІРГІ ЖІКТЕУ ЖӘНЕ ЖАЛПЫ СИПАТТАМА

- Пластификаторлардың құрамына байланысты және технологиялық принцип бойынша капсулалардың екі түрі бөлінеді: қатты (*Capsulae durae operculatae*) және жұмсақ (*Capsulae molles*). Жұмсақ капсулалар бұл атауды алды, себебі толтырғышты оларды жасау кезінде жұмсақ, әлі де серпімді қабыққа енгізеді. Содан кейін капсулалар кейінгі технологиялық процестерге ұшырайды, нәтижесінде қабықтың бастапқы икемділігі бөліктеп немесе толығымен жоғалуы мүмкін. Мұндай капсулаларда серпімді немесе қатты болатын тұтас қабыққа ие. Кейде жұмсақ капсулалардың қабығының құрамына белсенді зат кіруі мүмкін. Қатты капсулалар бүкіл қалыптау процесі толығымен аяқталғаннан кейін толтырылады және олар белгілі бір икемділік пен қаттылыққа ие болады. Қатты капсулалар екі секциялы құрылымға ие және оларды алдын-ала дайындауға болады, ал оларды дәрілік заттармен толтыру қажет болған жағдайда жүзеге асырылады. Капсулалар ауыз құысы арқылы, сирек ректалды, вагинальды және басқа енгізу әдістеріне арналған. Локализацияға байланысты ауыз құысы арқылы қолданылатын капсулалар: сублингвальды; асқазанда-еритін; ішекте-еритін болып бөлінеді

- Жеке топты дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы мен толық босап шығуы реттелетін капсулалар құрайды. Модификацияланған (ұзартылған) босап шығатын капсулалардың құрамында немесе қабығында (немесе сол жерде және сол жерде бір мезгілде) әсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығын немесе орнын өзгертуге арналған арнайы қосымша заттар болады. Ішекте еритін капсулалар да босап шығуы модификацияланған дәрілік заттарға жатады, олар асқазан сөлінің әсеріне төзімді болуы керек және дәрілік заттарды ішекте босатуы қажет. Олар қатты немесе жұмсақ капсулаларды қышқылға төзімді қабықпен қаптау арқылы немесе капсулаларды қышқылға төзімді қабықпен қапталған түйіршіктермен не бөлшектермен толтыру әдісімен жасалуы мүмкін.

- Капсулалардың кейбір түрлерінің тәуелсіз атаулары бар: Тубатиндер-бұл таблеткаларды жұтуды білмейтін жас балаларға арналған "ұзартылған мойны" бар жұмсақ желатинді капсулалар. Мойын тістеген кезде бала капсулалардың ішіндегісін сорып алады. Спансула-бұл ішке қолдануға арналған қатты желатинді капсула, құрамында май қабығы бар микрокапсулалар (микродраже) қоспасы және дәрілік заттардың еру уақыты әртүрлі. Медула-үлдірлі қабықшасы бар микрокапсулалардан тұратын қатты желатинді капсула



- Спансулалар мен медулаларға әр түрлі қабығы бар және ядро шығару уақыты бар микрокапсулалардың үш, төрт және одан да көп бес түрін орналастыруға болады, яғни дәрілік заттардың әсерін ұзартады. Спансулалар мен медулалар белсенді заттардың модификацияланған шығарылуымен капсулаларға жатады. Желатинді капсулаларға деген қызығушылық олардың жоғары биожетімділігімен және бірқатар артықшылықтарымен түсіндіріледі: олардың сыртқы түрі әдемі; оңай жұтылады; ас қорыту шырындарына өтеді; ішіндегілердің емдік әсері енгізілгеннен кейін 5-10 минуттан кейін байқалады; желатин қабығы ұшқыш сұйықтықтарды, газдарды, ауадағы оттегін өткізбейді (бұл оңай тотығатын заттарды сақтау үшін өте маңызды); қабыққа салу бояғыш әсері немесе жағымсыз дәмі мен иісі бар заттарды босату үшін ыңғайлы, өйткені оның бұзылуы және белсенді заттардың шығарылуы асқазан-ішек жүйесінің белгілі бір бөлігінде болады.

- Капсулалардың артықшылығы ретінде олардың көмегімен белсенді заттардың терапиялық белсенділігін жақсарту, соңғыларының ұзаруына ықпал ету, асқазан-ішек жолдарының белгілі бір бөлігінде еруін, сондай-ақ тік ішек арқылы қолдануды қамтамасыз ету мүмкіндігін атап өткен жөн. Капсулаларды ректалды қолдану тік ішектің шырышты қабығының жоғары сіңу қабілетіне байланысты, бұл мембранаға салынған препаратты үнемдеуге әкеледі. Ректокапсулалар ішектің шырышты қабығын тітіркендірместен құрамдастарын тезірек босатады.
- Капсулаланған дәрілік заттарды өндіру кезінде дозалаудың жоғары дәлдігі, өйткені оларды өндіру толығымен механикаландырылған және автоматтандырылған. Жұмсақ және қатты капсулаларда таблеткаларды өндіру жағдайындағыдай, препараттарды ылғалды түйіршіктеуге, жылу әсеріне, қысымға ұшыратпай, өзгеріссіз күйінде капсулалауға болады. Сонымен қатар, капсулалардан дәрілік заттардың шығарылуы мен сіңу процестеріне әсер ететін факторлардың саны басқа дәрілік формаларға қарағанда әлдеқайда аз. Дәрі-дәрмектерді капсула түрінде тағайындаудың кең мүмкіндіктері олардың өндірісі мен тұтынылуының артуына себеп болды. Жыл сайын шығарылатын жұмсақ және қатты капсулалардың саны 250 миллиардтан асты және олар фармацевтика өнеркәсібі дамыған елдердегі препараттар номенклатурасының 9-12% – ын алады. Капсула препараттарының өсу қарқыны басқа дәрілік формалардың ұқсас көрсеткіштерінен едәуір асып түсті.

- НЕГІЗГІ ЖӘНЕ ҚОСЫМША ЗАТТАРДЫҢ СИПАТТАМАСЫ
- Капсулаларды алу үшін серпімді пленкалар түзуге қабілетті және белгілі бір беріктікпен сипатталатын пленка түзетін жоғары молекулалық заттар қолданылады: зеин, парафин, майлар мен балауыз тәрізді заттар, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтилен, поливинилхлорид, натрий алгинаты, акрил қышқылының тұздары және т. б. Капсулаларды өндіруге арналған ең көп таралған форматүзуші материалдардың бірі-желатин. Бұл омыртқалылардың дәнекер тінінің негізгі бөлігін құрайтын коллагеннің ішінара гидролизінің өнімі. Желатиннің ақуыз молекуласының негізі 19 аминқышқылдары түзетін полипептидтік тізбек болып табылады, олардың көпшілігі адам ағзасы үшін қажет. Олардың негізгілері: глицин, пролин, оксипролин, глутамин қышқылы, аргинин, лизин. Желатин асқазан-ішек жолдарының ауыр бұзылуларында да оңай және тез сіңеді, улы емес және жағымсыз реакциялар тудырмайды.

- Тізбектің ұзындығына байланысты желатиннің молекулалық массасы 40 000-нан 100 000-ға дейін. Коллаген гидролизінің қолданылатын әдісі белгілі бір физика-химиялық көрсеткіштер бойынша бір-бірінен ерекшеленетін А маркалы желатин (қышқыл) және В (сілтілі) деп аталатын соңғы өнімнің табиғатын анықтайды. ТМД елдерінде тек В маркалы желатин алынады, ал шетелде – капсула өндірісінде А және В желатиндерінің қоспалары қолданылады, ең оңтайлы реологиялық сипаттамалары бар желатин массасын алады (беріктік, тұтқырлық, рН және т.б. көрсеткіштері бойынша).
- Желатин гетерогенді зат болып табылады және бір-бірімен генетикалық байланысты және әртүрлі күрделілік дәрежесінде ерекшеленетін әртүрлі фракциялар жүйесі болып табылады. Оның макромолекуласы қалыпты жағдайда өзек тәрізді спираль түрінде болады, оның шумақтары сутегі байланыстарымен (α -золь-форма) бекітіледі. Температура жоғарылаған сайын сутегі байланыстары бұзылып, спираль ериді, алдымен икемді жіпке айналады, содан кейін ретсіз шумаққа айналады (β -гель формасы). " α β " (спираль шумақ) ауысуы қайтымды және температура өзгерген кезде пайда болады. 20-25°C температурада болатын желатин макромолекуласының спиральды формасы ерітінділердің құрылымдық тұтқырлығы мен салқындауының себебі болып табылады. Бұл құбылыстар температураның жоғарылауымен жоғалады және 35-40°C-тан бастап желатин ерітінділері Ньютон сұйықтығының қасиеттеріне ие. Осылайша, желатинге тән қасиет (лат. *gelare*-қатаю) қатты гель қалыптастыру, салқындату кезінде оның ерітінділерін қату қабілеті болып табылады. Желатин капсулаларын жасау желатиннің осы қасиетіне негізделген.

- Тұрақты капсула қабығын алу үшін желатин негізіне қолдануға рұқсат етілген түрлі қоспалар кіруі мүмкін: пластификаторлар, тұрақтандырғыштар, консерванттар, хош иістендіргіштер, бояғыштар және пигменттер. Құрылымдық-механикалық қасиеттерін жақсарту және тиісті икемділікті қамтамасыз ету, беріктігін арттыру және мембраналардың сынғыштығын азайту үшін пластификаторлар желатин массасына енгізіледі. Осы мақсатта көптеген заттар пайдаланылады, олардың ішінде ең танымалдары глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, полиэтиленсорбит (3-15%) оксиэтиленмен (4-40%), гексантропол және т.б. Қатты капсулаларды алу үшін желатин массасы аз мөлшерде пластификаторларды қамтиды (0,3 – 1,0%), жұмсақ заттар үшін – олардың саны 20 – 40% дейін артады. Кейбір жағдайларда желатинді капсулалар қабық құрамында глицеринді сорбитпен, ПЭО-400 немесе басқа пластификаторлармен ішінара немесе толық алмастырылған кезде тұрақты болады.

- Желатин капсулаларының кемшіліктерінің арасында ылғалға жоғары сезімталдықты атап өтуге болады. Бұл оларды сақтаудың белгілі бір шарттарын сақтауды талап етеді. Бұл кемшілікті жеңу үшін желатиннің орнына зеин және ылғалға төзімді басқа пленка түзетін заттар қолданылып капсулалар жасау әдісі ұсынылады. Осы мақсатта сонымен бірге желатинді капсулаларға жабындар қолданылады, олар қабықтарды ылғалдан сенімді қорғайды, сонымен бірге олардың асқазанда тез бұзылуына жол бермейді. Мұндай пленка түзушілерге қант парааминобензоаттары, целлюлозаның амин туындылары жатады. Желатин массасы микроорганизмдердің көбеюі үшін тамаша орта болып табылады. Қабықтардың микробқа қарсы тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін масса құрамына консерванттар енгізіледі: салицил қышқылының (0,12% дейін) калий (натрий) метабисульфитімен (0,2% дейін) қоспасы, бензой қышқылы және натрий бензоаты (0,05-0,1%) қоспасы, нипагин (0,1 – 0,5%).

- Капсула негізінің құрамына кейде су сіңіретін агенттер капсула қабығынан инкапсулаланған гигроскопиялық заттармен ылғалдың сіңуіне жол бермеу үшін енгізіледі. Ол үшін полипептидтерді, олигосахаридтерді, крахмал туындыларын және басқа да заттарды қолдану ұсынылады. Капсулаларға тартымды түр беру немесе белсенді заттарды фотохимиялық реакциялардан қорғау үшін желатин негізіне түзеткіш қосымша заттар енгізіледі. Кейде хош иісті заттар (эфир майлары, жеміс эссенциялары, этилванилин 0,1%) желатин негізіне қосылады, бұл капсулаларға жағымды иіс береді. Тәтті дәмді заттарды (қант шәрбаты, сахароза, глюкоза және басқалар) қосу капсулалардың дәмін жұтқан кезде жақсартады. Капсула қабығын бояу үшін медициналық қолдануға рұқсат етілген бояғыштар қолданылады: эозин, эритрозин, қышқыл қызыл 2с, тропеолин 00, индиготин, индиго, боялған қант (руберозум, флаворозум, церулезум), сондай-ақ олардың әртүрлі комбинациясы. Пигментті бояғыштардан темір оксидтері, ақ пигмент қолданылады титан диоксиді, ол капсулаларды ақ түске бояйды, сонымен бірге оларды бір уақытта мөлдір етеді.

- 6.3. ЖЕЛАТИН КАПСУЛАЛАРЫН ӨНДІРУ
- Желатинді капсулаларды өндіру күрделі технологиялық процесс болып табылады және 6.1-суретте көрсетілген сызба бойынша өтеді:



Рис. 6.1. Схема технологического процесса получения различных видов желатиновых капсул

- Желатин капсулаларын өндіруде желатин массасын - капсулалардың негізін дайындауда сапасы мен технологиясына көп көңіл бөлінеді. Ол желатиннің сапасына, капсула негізінің құрамына және оны дайындау әдісіне байланысты белгілі бір физика-химиялық қасиеттерге ие болуы керек. Қазіргі уақытта капсула негізін дайындаудың екі әдісі бар: **алдын-ала ісіну процесі және желатиннің ісінуінсіз**. Бірінші әдіспен реактордағы желатин 1,5 – 2 сағат ішінде ісіну үшін температурасы 15 – 18°C болатын суық сумен құйылады. Ісінген желатинді концентрациясына байланысты 45 – 75°C температурада 1 сағат араластыра отырып, балқытады. Реактор автотермореттеуі бар су қаптамасымен жабдықталуы тиіс. Желатин ерігеннен кейін консерванттар, пластификаторлар және басқа да қосымша заттар қосып, араластыруды 0,5 сағат бойы жалғастырады. Араластырғыш пен қыздырғышты тотқаннан кейін желатин массасын 1,5 – 2 сағатқа реакторда қалдырады және массадан ауа көпіршіктерін шығару үшін вакуумды қосады. Дайындалған массаны сүзеді және 45 – 60°C температурада (желатин концентрациясына байланысты) 2,5 – 3 сағат ұстай отырып, температурасы бақыланатын термостаттаушы ыдысқа тұрақтандыру үшін жібереді. Капсулалауды бастамас бұрын тұтқырлық мөлшерін бақылайды. Бұл технология желатиннің жоғары концентрациясына байланысты және әдетте ол жұмсақ капсулаларды пресстеу арқылы алу үшін қолданылады.

- *Желатин массасын ісінусіз дайындау үшін су қаптамасымен, автоматты температура реттегішімен және қалақты араластырғышпен жабдықталған жабық реакторға тазартылған судың есептелген көлемі құйылады және 70-75°С дейін қыздырылады. Қыздырылған смуда бірінен кейін бірі консерванттарды, пластификаторларды және басқа қосымша заттарды салып, ерітеді, араластыра отырып, желатинді салады. Желатин толық ерігенге дейін араластырады. Әрі қарай, желатиннің ісінуімен масса алу кезіндегідей жүргізеді, желатиннің еруінің уақыт параметрлерін, араластырғыштың жұмысын және желатин массасын тұрақтандыруды бақылайды. Капсулалау процесі 40-45 °С тұрақты температурада желатинді массаны термостаттау жағдайында өтеді.*

Жұмсақ желатинді капсулалар

- Жұмсақ желатинді капсулалар сфералық, сопақ, ұзын немесе цилиндр пішінді, жарты шар тәрізді, тігісі бар және онсыз болуы мүмкін (сурет. 6.2). Капсулалар әртүрлі мөлшерде болуы мүмкін, сыйымдылығы 0,1-ден 1,5 мл-ге дейін. Тігісті жұмсақ капсулаларда 7,5 мл-ге дейін сұйықтық енгізуге болады (ваннаға арналған хош иістендіргіштер). Оларда тұтқыр сұйықтықтарды, майлы ерітінділерді, паста тәрізді дәрілік заттарды, желатинмен өзара әрекеттеспейтін сұйық суспензияларды инкапсуляциялайды. Капсулалардың ішіндегісі медициналық қолдануға рұқсат етілген түрлі қосымша заттарды енгізу мүмкіндігі бар бір немесе бірнеше дәрілік заттардан тұруы мүмкін.



Рис. 6.2. Виды мягких желатиновых капсул:

a – цилиндрические и овальные; *b* – сферические; *v* – тубатины; *z* – специального назначения

- Өнеркәсіптік жағдайда жұмсақ желатин капсулаларын өндіру екі әдіспен жүзеге асырылады: тамшылау және пресстеу.
- Тамшылы әдіс. Жұмсақ желатинді капсулаларды алудың тамшылау әдісін алғаш рет "Globex" ("Глобекс") фирмасы ұсынған. Бұл әдіс екі концентрлік саптаманы (форсунканы) қолдану арқылы қол жеткізілетін сұйық дәрілік затты бір уақытта қосумен желатин тамшысының пайда болу құбылысына негізделген (сурет 6.3)

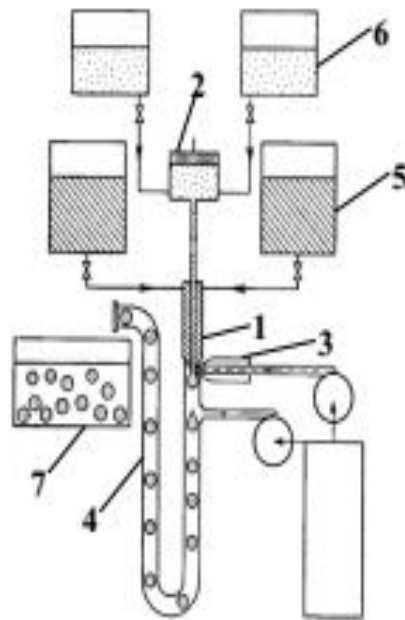


Рис. 6.3. Процесс получения капсул капельным методом на автомате

«Mark». Объяснение в тексте.

- Балқытылған желатинді масса (5) қыздырылған құбыр арқылы жихлер торабына (1) түседі, ол конустық құбырлы саптама болып табылады, ол жерден "қуыс тамшы" түседі. Дозалау құрылғысы (2) арқылы бір мезгілде екі фазалы концентрлік ағын нәтижесінде капсуланы толтыратын дәрілік зат (6) беріледі. Пульсатордың көмегімен (3) тамшылар шығады және салқындатқышқа түседі (4), ол капсулаларды қалыптастыру, салқындату және араластыру үшін айналым жүйесін білдіреді. Қалыптасқан капсулалар салқындатылған вазелин майына түседі (14°C), дөңгелек пульсациядан өтіп, қатаң сфералық пішінді алады (7). Капсулалар майдан бөлініп, жуылады және арнайы камераларда кептіріледі (ауа ағынының жылдамдығы 3 м/с), бұл капсула қабығынан ылғалды тез кетіруге мүмкіндік береді. Әдіс толық автоматтандырумен, жоғары өнімділікпен (28-100 мың капсула/сағ), дәрілік затты мөлшерлеу дәлдігімен ($\pm 3\%$), гигиеналығымен және желатин шығынының үнемділігімен сипатталады.
- Көптеген артықшылықтарға қарамастан, бұл әдіс әмбебап бола алмайды, капсулалардың мөлшерімен – 300 мг-ден микрокапсулаларға дейін және құрамымен (құрамдастың тығыздығы мен тұтқырлығы майға жақын болуы керек) шектеледі. Тамшылау әдісі майда еритін А, Е, D, К дәрумендерін және нитроглицерин, валидол, ментол және басқа сулы емес ерітінділерді капсулалау үшін өте ыңғайлы, тамшылау әдісімен алынған капсулалар дұрыс сфералық пішінмен және оларда тігістің болмауымен оңай танылады. Қазіргі уақытта ТМД елдерінде жұмсақ желатинді алу үшін капсулаларды тамшылап әдіспен "Leiner" (Англия), "Interfarm Bussum" (Голландия), "Lucky Gold Star" (Корея) фирмаларының, ресейлік "Гранула" МАБ кәсіпорнының және т. б. жабдықтарын пайдаланады.

- Пресстеу тәсілі. Әдістің принципі-капсулалар штампталған желатин таспаларын алу. Осылайша алынған капсулалардың көлденең тігісі бар. Американдық "Parke, Davis & Co" компаниясы алғаш рет жұмсақ капсулаларды пресстеу (штамптау) әдісімен шығара бастады. Бастапқы құрылымдар капсуланың жартысына сәйкес келетін матрицалардан тұрады. Дайын желатин таспасы қыздырылған матрицаға орналастырылады. Таспа аздап еріп, дәрілік зат салынатын матрицаның ойығын түзеді. Екінші желатин таспасы үстіне қойылып, жоғарғы матрицамен жабылған. Екі матрица біріктіріліп, пресс астына орналастырылады, онда периметрдің айналасында тігісі бар капсулалар пайда болады (сурет. 6.4). Алайда, мұндай машиналардың бірқатар кемшіліктері бар және өнімділігі төмен.



Виды капсул, полученных методом прессования

Американдық инженер Роберт Шерер көлденең прессті матрицалармен жабдықталған екі қарама-қарсы айналмалы барабанмен алмастыруды ұсынды (сурет.6.5). Салқындатылған роликтер (біліктер) жүйесі арқылы өтетін екі үздіксіз желатинді таспалар айналмалы барабандарға қарама-қарсы жағынан беріледі. Барабандардың бетінде матрицалар бар, оларда алынған капсулалардың жартысы қалыптасады. Желатинді таспалар матрицаның пішінін дәл қайталайды және матрицаның қарама-қарсы формалары біріктірілгенде, капсулалардың ішіндегісін сына тәрізді құрылғыдағы тесіктер арқылы мөлшерлеу жүзеге асырылады. Жұмсақ капсулаларды алу әдісінің бұл модификациясы роторлы матрицалық әдіс деп аталды.

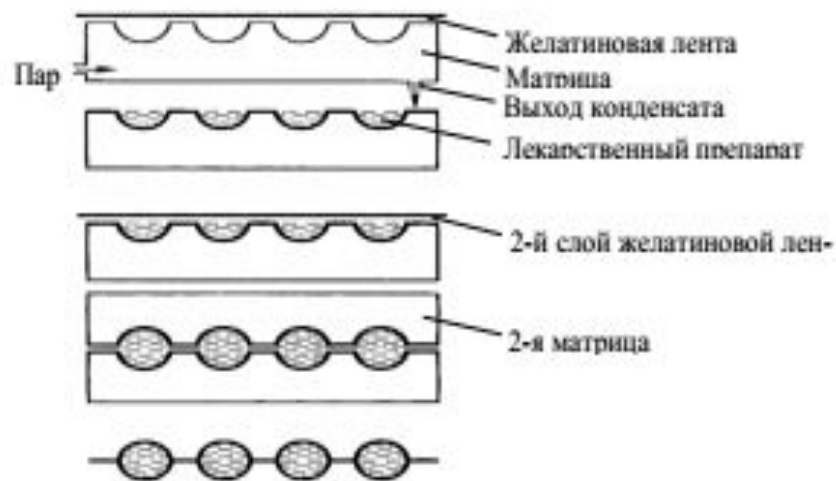


Рис. 6.4. Процесс получения капсул методом прессования.

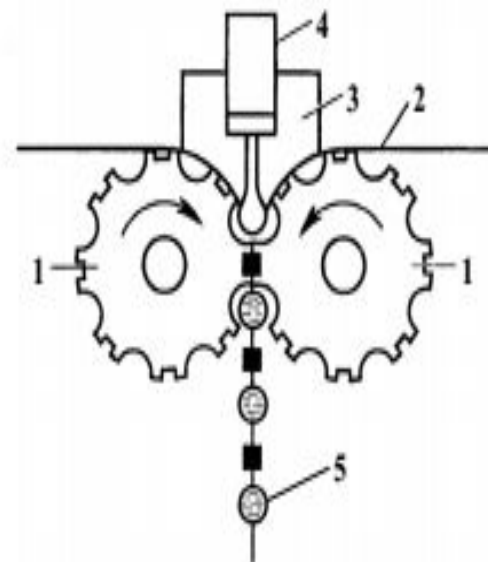


Рис. 6.5. Принцип получения капсул на машинах с вращающимися барабанами:

1 – барабаны с матрицами; 2 – желатиновая лента; 3 – клиновидное устройство; 4 – поршневой дозатор; 5 – готовая капсула

- "Leiner" фирмасы ("Лейнер", Англия) әр түрлі көлемдегі және пішіндегі сұйық және паста тәрізді заттары бар жұмсақ желатинді капсулаларды алуға арналған автоматты желіні құрастырды және жетілдірді. Желі үлкен өнімділікпен және жоғары дозалық дәлдікпен ($\pm 1\%$) капсулаларды қалыптастыру, толтыру және герметизациялау бойынша барлық операцияларды орындайды (сурет. 6.6)

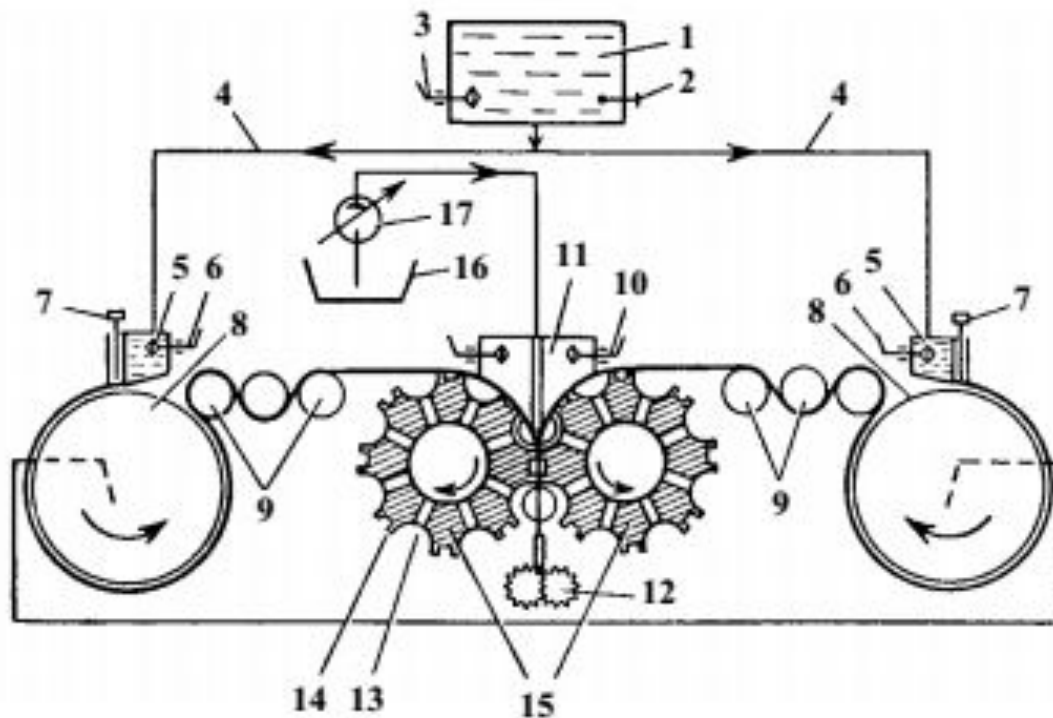
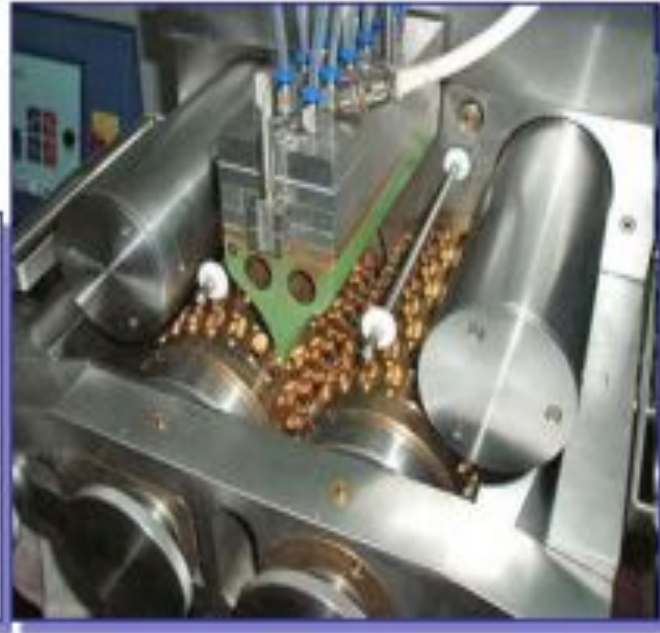


Рис. 6.6. Принцип работы автоматической линии фирмы «Leiner»

- "Leiner" желісіндегі капсулалау процесі желатиннің ісінуімен желатин массасын дайындаудан басталады. Реакторда бу-су қаптамасы, автоматты температура реттегіші, якорлы араластырғышы (25-30 айн/мин), ауа краны және вакуум келтірілген болуы тиіс. Реактор-термостаттан (1) дайын желатинді массаны екі жылытылатын құбыр арқылы (4) оң және сол тарату бункерлеріне (5) береді, ол қыздыру элементтерімен (6) және ысырмалармен (жапқыштармен) (7) жабдықталған. Желатиндеу барабандарына массаны құю үшін саңылаудың биіктігі қақпалармен реттеледі және осыған байланысты белгілі бір қалыңдықтағы желатинді таспалар алынады. Капсула массасы салқындатылған біліктер (роликтер) жүйесі арқылы өтеді (8, 9), қатып таспаны қалыптастырады. Оның екі жағына да вазелин майының қабаты қолданылады (жақсырақ сырғанау үшін) және таспа бір-біріне қарай қозғалатын штамптау барабандарына (15) беріледі. Барабандарға матрицалар (14) қуыстар (13) орналастырылған. Қалыптардың жанасуы кезінде желатинді таспалар поршеньді диспенсерлер тарату сегменті (11) арқылы берілетін дәрілік заттың қысымымен матрицаларға басылады, олар бірден бір-біріне жабысып тұратын капсуланың жартысын құрайды. Капсуланың пішіні матрицаның конфигурациясымен анықталады. Алынған капсулалар изопропил спиртімен жуылады және алдымен барабанды кептіргіште 24°C температурада және 20-35% салыстырмалы ылғалдылықта, содан кейін туннельді кептіргіште 12-18 сағат ішінде қалдық ылғалдылық 10% – дан аспайтын мөлшерде кептіріледі.



<https://www.youtube.com/watch?v=7B-ggFVwfRQ&t=188s>

<https://www.youtube.com/watch?v=kL6Ri8cMDyE>

<https://www.youtube.com/watch?v=DceNIBAlpHg>

- ҚАТТЫ ЖЕЛАТИНДІ КАПСУЛАЛАР

- Қатты желатинді капсулалар сусымалы ұнтақты, түйіршікті және микрокапсулалы заттарды мөлшерлеуге арналған. Олар жарты шар тәрізді цилиндр тәрізді және екі бөліктен тұрады- бос орындар жасамай, бір-біріне еркін кіруі керек корпустар (денелер) және қақпақтар. "Құлыпты" қамтамасыз ету үшін оларда арнайы ойықтар мен шығыңқы жерлер болуы мүмкін. Соңғы жылдары препараттар оңай ағатын толтырғыштары бар қатты желатинді капсулаларда шығарылады.

Капсулаларды қосымша герметизациялау үшін арнайы технологиялық әдістер қолданылады: термомеханикалық немесе ультрадыбыстық дәнекерлеу, күрделі компонентті желатині бар ерітінділерді таңу, төмен молекулалық термиялық герметизация, капсуланың бүкіл бетіне пленка жабыны және т. б.

- Жоғары өнімді толтыру машиналарын енгізу капсулалардың жаңа түрлерін дамытуды қажет етті. 1978 жылы фирма CONI-SNAP™ жетілдірілген капсуласын ұсынды. Жартылардың аздап тарылуы толтыру және жабу кезінде капсулалардың бөлінуіне немесе майыспауына жол бермейді. Ең заманауи жаңалық-Coni-SNAP™ капсуласының одан әрі дамуын білдіретін "шұңқырлары" бар капсула. Мұндай капсулада екі қарапайым ойықтан басқа 4 шұңқыр тәрізді ойықтар болды. Жаңа жабу механизмі тасымалдау және толтыру кезінде бос капсулалардың ашылуын айтарлықтай азайтады.

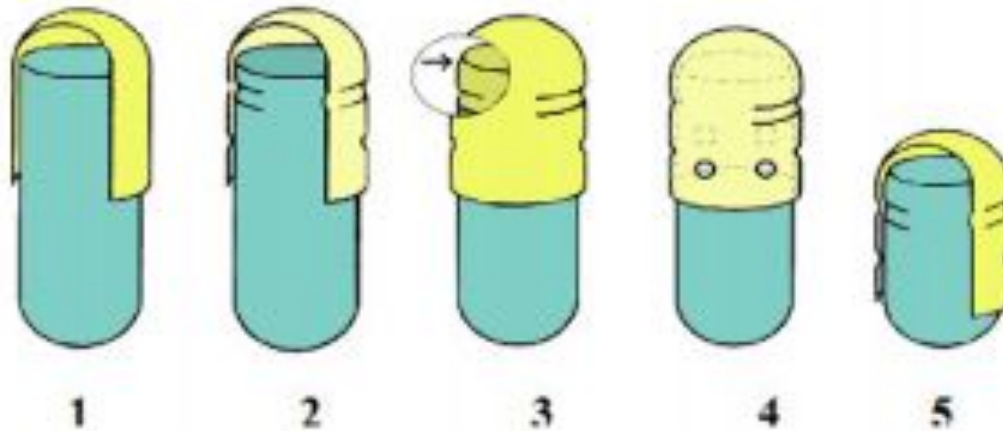
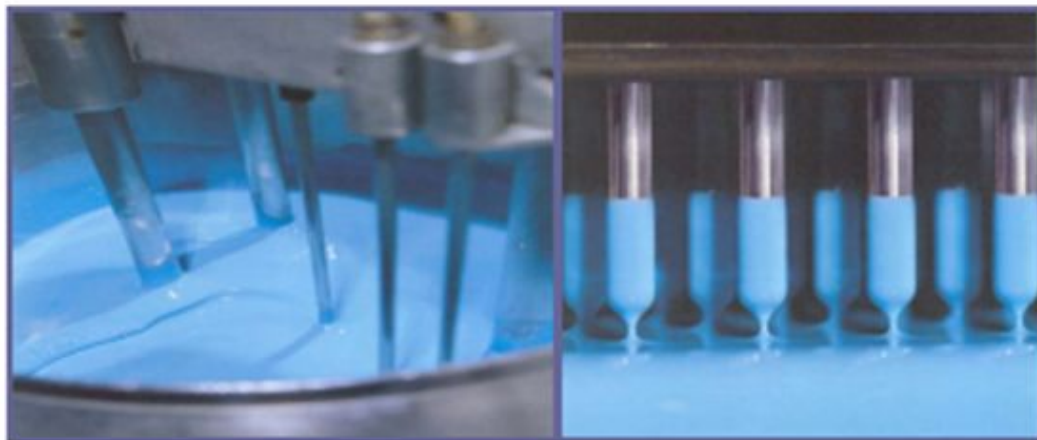


Рис. 6.7. Виды твердых желатиновых капсул:

1 – STANDARD; 2 – SNAP-FIT™; 3 – CONI-SNAP™; 4 – CONI-SNAP™
(с дополнительными 4 ямочками); 5 – CONI-SNAP SUPRO™

- Технологиялық жетілдіруден басқа, одан әрі даму пациенттердің қауіпсіздігі үшін бағытталған, өйткені екі қабатты капсулаларды толтырғаннан кейін ашуға және құрамын өзгертуге, бір нәрсені қосуға немесе ішіндегі затты алуға болады. Зерттеу нәтижесі Coni-SNAP SUPRO™ капсуласы болды. Ол мазмұнды айлашарғы жасау қаупінен құтылады, өйткені оны қолдарыңызбен зақым келтірместен ашу мүмкін емес. Капсула екі бөліктен тұрады, бірақ қақпақ корпусты қатты жабады, сондықтан оның дөңгелек ұшы ғана көрінеді. Капсуланың бұл түрі-дәрі-дәрмек түрінің балалардан жоғары қорғалуы және қос қабырға есебінен капсулалардың қаттылығының артуы саласындағы дәрі-дәрмек қауіпсіздігіндегі жаңа жетістік.

- **Қатты желатинді капсулалар батыру арқылы алынады.** Әдістің мәні мынада, қабықтардың қалыптасуы салқындатылған, маймен майланған рамаларды түйреуіштермен дайын капсула массасына батыру арқылы жүзеге асырылады. Жекелеген механизмдер мен құрылғылардың әртүрлі модификацияларына, сондай-ақ жақтау-ұстағыштардың нысанына және олардың санына байланысты өнімділігі сағатына 36 мыңнан 72 мыңға дейін капсула болатын "Colton", "Parke, Davis&Co", "Elanco", "Elli Lilli" (АҚШ), "Zanazi" (Италия), "Hofliker und Karg" (Германия), "Capsule Technology International" (Канада) фирмалары шығаратын батыру қағидаты бойынша жұмыс істейтін машиналардың әртүрлі конструкциялары бар. Мысал ретінде біз американдық Colton (Колтон) компаниясының жартылай автоматты машинасында қатты капсулаларды жасау процесін қарастырамыз, ол термостатталған қаптамадағы "батырушы ваннасынан" тұрады, түйреуіштері бар батыру механизмі, кептіру қондырғысы, капсулаларды кесуге, алып тастауға және жинауға арналған автоматты қондырғы.



- Рамалық ұстағыштағы цилиндрлік пішіндер автоматты құрылғының көмегімен желатин массасына тегіс батырылады және өз осінің айналасында айналады, артық массаның ағып кетуіне мүмкіндік береді. Желатин пленкасының дұрыс таралуы раманың айналу жылдамдығын, желатиннің тұтқырлығын және батыру тереңдігін дәл реттеумен қамтамасыз етіледі. Нәтижесінде капсулалар белгілі бір қалыңдықтағы біркелкі қабыққа ие болады. Алынған қабықшалар кептіріледі, алдымен ауа температурасы 26 – 27°С және салыстырмалы ылғалдылығы 45-50%, содан кейін 18°С температурада қалдық ылғалдылығы 10-15% дейін кептіріледі. Кептіру қондырғысынан рамалар автоматты түйінге беріледі, онда капсуланың қабықтары алдымен айналымды пышақпен кесіледі, содан кейін механикалық аяқтармен алынып, жинақтау блогына беріледі. Түйреуіштер тазартылады, маймен майланады, содан кейін технологиялық цикл қайталанатын, оның ұзақтығы 45-47 минутты құрайды.

- КАПСУЛАЛАРДЫ ТОЛТЫРУҒА АРНАЛҒАН АВТОМАТТАР
- Жұмсақ желатинді капсулаларды толтыру (инкапсулалау) қалыптастырушы аппараттардың құрамына кіретін дозалаудың үлкен дәлдігімен ($\pm 2-3\%$) ерекшеленетін поршеньді мөлшерлегіш құрылғылардың көмегімен қабықшаларды қалыптастырумен бір мезгілде жүреді.
- Қатты желатин капсулаларын толтыру үшін өнімділігі (20-дан 150 мың/сағ), мөлшерлеу дәлдігі (2-5%) және диспенсер құрылымымен ерекшеленетін әртүрлі компаниялардың машиналары қолданылады. Буып-түйілетін дәрілік заттың сусымалылығына және дисперстік (түйіршіктілік) дәрежесіне байланысты автоматтар шнек, вакуум немесе діріл дозаторларымен жұмыс істейді. Капсула корпусын толтыру-ең маңызды операция, оның көмегімен мөлшерлеу дәлдігі толтырғыштың сипаттамаларына, инкапсуляция әдісіне және толтырғыш машинаның түріне байланысты болады.
- Қатты желатинді капсулаларға инкапсуляциялауға арналған белсенді заттар мынадай талаптарға жауап беруі тиіс:
 - 1. Капсула ішіндегі құрамдастар капсуладан жоғары биожетімділікті қамтамасыз етіп босап шығуы керек.
 - 2. Заттарды автоматты толтыру машиналарын пайдалану кезінде белгілі бір физика-химиялық және технологиялық қасиеттерге ие болуы керек, мысалы:
 - - бөлшектердің белгілі бір мөлшері мен пішіні;
 - - бөлшектер мөлшерінің біркелкілігі;
 - - белгілі бір ағымдылығы (аққыштығы);
 - - ылғал мөлшері;
 - - көпкомпонентті құрамдар қоспасының гомогенділігі;

- Егер толтырғыштың сусымалы қасиеттерін жақсарту қажет болса, онда жылжымалы көмекші заттар қосылады. Мысалы, 0,1 – 0,3% аэросил немесе магний стеаратын 0,5 – 1,0% талькпен бірге енгізу жеткілікті болуы мүмкін. Кейде дезинтегранттар тығыздау кезінде ұнтақ массасының агрегациясын жою үшін инкапсуляцияланған қоспаның құрамына енгізіледі, паста толтырғыштарына белгілі бір тұтқырлық мәндерін беру үшін тиксотроптар және т. б. Көп жағдайда белсенді заттар мөлшері 2 мм-ге дейін ұнтақтар немесе түйіршіктер түрінде инкапсулирленеді. Алайда, микрокапсулалар, түйіршіктер (ұзақ әсер етуге арналған сфералық түйіршіктер), таблеткалар (қабықпен қапталған және жабылмаған), кішкентай желатинді капсулалар, пасталар мен жоғары тұтқыр сұйықтықтар бөлек немесе әртүрлі комбинацияларда көп қиындықсыз толтырылуы мүмкін (сурет. 6.8).

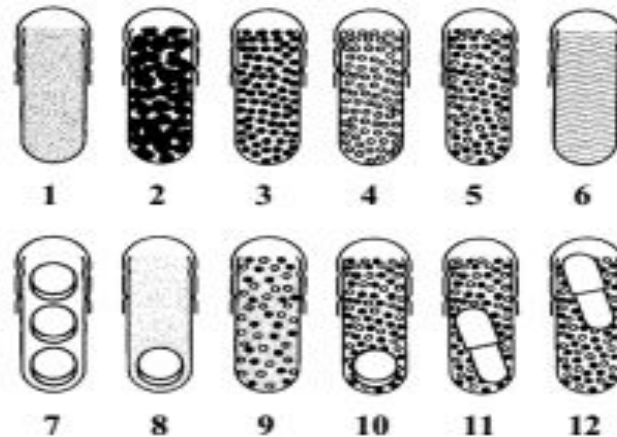


Рис. 6.8. Комбинации наполнителей для твердых желатиновых капсул:

1 – порошок; 2 – гранулы; 3 – микродраже или пеллеты; 4 – микрокапсулы с жидким или газообразным ядром; 5 – комбинация микрокапсул; 6 – паста; 7 – таблетки; 8 – комбинация порошка и таблетки; 9 – комбинация порошка и микрокапсул; 10 – комбинация микрокапсул и таблетки; 11 – комбинация микрокапсул и желатиновой капсулы; 12 – комбинация микрокапсул, порошка и желатиновой капсулы

- Инкапсуляция әдістері
- Қазіргі уақытта әлемдік тәжірибеде қолмен толтырудың бірнеше әдісі қолданылады, жартылай автоматты машиналарда және өнімділігі сағатына 150 мың капсула болатын жоғары жылдамдықты автоматтарда. Инкапсуляция машинасының жұмыс принципіне қарамастан, қатты желатинді капсулаларды толтыру, әдетте, бес операцияда жүзеге асырылады(сур. 6.9):
- 1. Бос капсулаларды бағдарлау (қақпағын жоғары қаратып).
- 2. Бос капсулаларды бөлу (ашу).
- 3. Капсула корпусын толтыру.
- 4. Дене (капсуланың төменгі бөлігі) және капсула қақпақтарын қосу және жабу.
- 5. Толтырылған капсулаларды тастау.

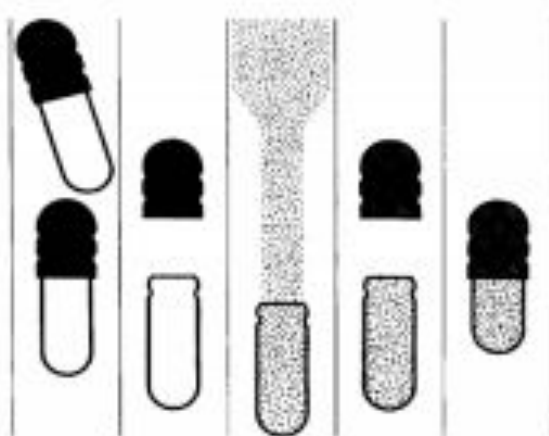


Рис. 6.9. Стадии процесса наполнения твердых желатиновых капсул

- Басу арқылы толтыру. Бұл әдіс капсулаларды қолмен толтырған кезде немесе қарапайым жартылай автоматты машиналарды қолданған кезде қолданылады. Ұнтақ немесе түйіршіктердің өлшенген мөлшері капсула корпусын толтырады, ал қалған толтырғыш арнайы соққылармен капсулалардың қажетті санына басылады (сурет. 6.10). Бұл әдіс зерттеу жобаларында капсулалардың сынақ үлгілерін және препараттардың шағын партияларын толтыру үшін қолданылады.

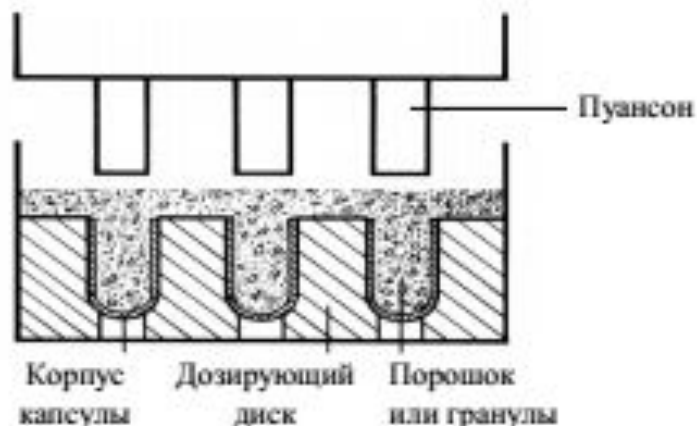


Рис. 6.10. Принципиальная схема метода наполнения вдавливанием

- Поршеньді мөлшерлеу әдістері. Әдістер әртүрлі дизайндағы мөлшерлеу блоктарын пайдалану кезінде көлемді мөлшерлеуге негізделген. Поршеньді сырғу әдісі. Толтырғыш тиеу бункерінен жинағыштан және жинағыштан тығыздағышпен бөлінген он екі параллель мөлшерлеу цилиндрінен тұратын мөлшерлеу блогына беріледі (сурет.6.12). Тығыздағыш қозғалған кезде толтырғыш ондағы тесіктерден өтіп, поршеньдері бар цилиндрлерге енеді. Тығыздағыштың одан әрі қозғалысы жинақтың толтырғышын беруді жабады, содан кейін поршеньдер түсіп, цилиндрлердегі тесіктерді ашады. Осы тесіктер арқылы толтырғыш капсула корпусына жеткізіледі.

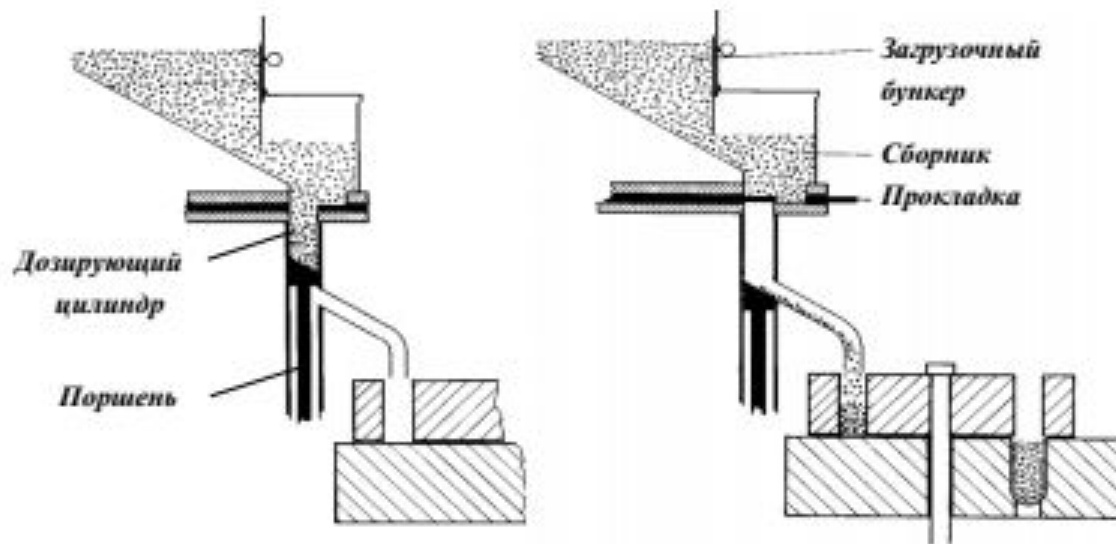


Рис. 6.12. Наполнение поршневым скользящим методом.