

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ 3 (LABORATUVAR)

II.DÖNEM TAMAMI

(2011-2012)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

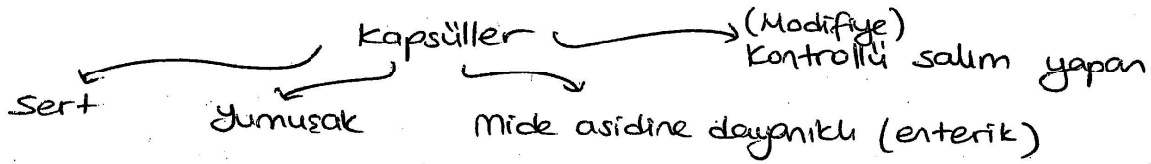
SERT ve YUMUŞAK KAPSÜLLER

* Kapsül = Etkin maddenin geçitli şekil ve kapasitede gözetilebilen bir kap veya kabuk içine

doldurulmasıyla hazırlanan TEK DOZLUK KATI İLAÇ ŞEKİLLERİDİR.

* Kapsül hazırlamanın amacı = Etkin maddenin TADINI ve KOKUSUNU maskelenektir.

* Kapsüller tatsızdır, kolaylıkla yutulabilir, bir veya birden fazla etkin madde içerebilir.



SERT KAPSÜLLER

* Sert kapsül hazırlanmakta kullanılan diğer maddeler = Nişasta
Selüloz türevleri
Polivinilalkol
Polivinilasetat
HPMC

* Sert jelatin kapsüllerin üstünlükleri :

→ Tabletlere göre BIYUYARARLANIMLARI DAHA İYİ

Kapsül duvarının güçlü çözünmesi Sıkıştırma işlemi daha az olması

→ HAZIRLANMASI BASİT ve KOLAY

Daha az yardımcı madde

Daha az imalat ekipmanı

→ VALIDASYON ÖLÇÜTLERİ DAHA AZDIR

→ KAPSÜL İÇİNE KARIŞIK DOLUM YAPILABİLİR

Birbiriyle geçimsiz maddeler ayrı ilaç şekilleri olarak hazırlanıp aynı kapsül içine birlikte doldurulabilir.

* Sert jelatin kapsüllere neler doldurulabilir ? TIKSOTROPİ
PATLAR, KARIŞIML
TOZLAR, GRANÜLLER, PELLETLER, MİKROKAPSÜLLER, BONCUKLAR,
TABLETLER, YARI KATI MADDELER, SICAKLIKLA YUMUŞAYAN KARIŞIMLAR

* Sert jelatin kapsüllerin sakıncaları :

→ % 12-16 oranında su içerirler. Bundan dolayı KOLAY HİDROLİZE UĞRAYAN MADDELER için UYGUN DEĞİLDİR

→ Bazı ilaçlar JELATİN'İN AMİN GRUBU İLE RXNA GİRER
Bunun sonucunda RENK DEĞİŞİKLİĞİ GÖRÜLEBİLİR ve JELATİN MOLEKÜLLERİ ARASINDA CARPAZ BAĞLANMA oluşarak

KAPSÜLÜN
GÖZÜNMESİ
GEÇİKEBİLİR !

→ NEM GEÇEBİLİR veya NEMİNİ KAYBEDER

Bağıl nem Kapsül duvarı ve kapsül içeriği arasında GEÇİŞ YAPABİLİR

Kuru ortamda ise kapsüller nemini kaybedip kırılgan hale gelebilir.

→ I_2 , Cl_2 , Br_2 gibi GÖZÜNÜRLÜĞÜ FAZLA OLAN TUZLAR
Sert jelatin kapsül içinde HAZIRLANMAZLAR.

İLACIN HIZLI SALINIMI SONUCU GASTRİT İRİTASYON görülebilir.

→ Tabletlere göre daha fazla ÖZAFAGUSA YAPISIRILAR
(sert jelatin kapsüllerin bir miktar suyla ayakta alınmaları tavsiye edilir.)

→ Kullanımı kısıtlanmaktadır (dini inanalar ya da vejeteryan diyeti ile critik hayvansal kaynaklı)

SERT HİDROKSİPROPİL METİLSELÜLOZ (HPMC) KAPSÜLLER

Ana maddesi HPMC olan 2 parçalı sert kapsül,

jelleştirme maddesi = Karagen

jelleşmeyi destekleyici madde = Potasyum klorür

fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklıdır.

* Jelatin kapsüllere göre daha düşük miktarda (% 4-6) su içerdikleri için HİDROLİZE HASSAS MADDELER için uygundur.

* Kuru ortamda nemlerini kaybedebilirler, ancak jelatin kapsüller gibi KIRILGAN HALE gelmezler.

* Saklama koşullarından veya aldehytlerden kaynaklanan carparaz bağlama riski yoktur.
İçlerine 80 °C'ye kadar sıvı madde doldurulabilir.

Kapsül büyüklükleri :

000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 → 8 çeşit
 Simetrik, oblong (dikdörtgen) çubuk, mermi şeklinde, Elongated (uzun), köşeli
 ↓ En büyük ↓ En küçük

Kapsül gövdesinin ağırlığının değişmediği ancak daha uzun olduğu → 00el
 ↓ 0el

Veterinerlikte kullanılanlar → 10, 11, 12
 ↓ 30 g ↓ 15 g ↓ 7,5 g

SERT KAPSÜLLERİN ÜRETİMİ

Daldırma (dipping) yöntemi ile hazırlanır.

Paslanmaz çelikten yapılmış çubukların eritilmiş kapsül duvarı çözeltisine (jelatin veya HPMC) batırılarak, bu çubukların yüzeyinde kapsül duvarı filminin oluşturulmasıdır.

* Sert jelatin kapsülde kapsül duvarını oluşturan maddeler :

- Jelatin
- Boyalar
- Koruyucu maddeler
- Su

* Kapsüle formülasyonu doğru dozda doldurulmalıdır.

Etkin madde hastanın tedavisi için kapsülden yeterli miktarda salınmalıdır.

Toz maddelerin dolunu :

→ Etkin madde

→ Dolgu maddeleri (Nişasta ve laktöz)

(inorganik tuzlar = magnezyum karbonat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat)

(modifiye dolgu maddeleri = Prejelatinize nişasta, püskürtülür kurutulmuş laktöz, öğütülmemiş dikalsiyum fosfat dihidrat, mikrokristal selüloz)

→ Akış özelliklerini düzenleyen maddeler = GLİDANTLAR (çok ince kuru tozlar)

* Tozun yüzeyindeki girinti ve çıkıntıları doldurarak yüzeyi daha düzgün hale getirir

* Toz partiküllerini fiziksel olarak ayırıştırarak çekim kuvvetlerini azaltırlar.

* Elektrostatik yükleri modifiye ederler.

* Nemli ortamdan korurlar → Toz partikülleri arasında hiyala değeri sağlarlar.

→ Sürtünmeyi önleyiciler = Lubrifikantlar (Hidrofobik stearatlar
(Kaydırıcılar)
magnezyum stearat
kalsiyum stearat
stearik asit

Fazla miktarda lubrikant kullanımı :

Formülasyonun hidrofobik olmasına → ilağ salınımının gecikmesine
Doz homojenliğini
Toz dengesizliğini
Sıkıştırılmış kitle oluşumunu } olumsuz etkiler

(% 1'den fazla ilave edilmeneli, 2-5 dak. gibi kısa bir süre karıştırılmalı)

→ Doğıtıcılar (Kroscarmeloz sodyum TTP A, Sodyum nişasta glikolat,
Krasporidon)

→ Yüzey etkin maddeler (Sodyum lauril sülfat ve sodyum doksilat)

Toz kitlelerin ıslanabilirliğini ve etkin maddenin çözünme hızını artırmak amacıyla ilave edilirler.

SERT KAPSÜLLERİN DOLDURULMASI

① Doğıtma

② Kapak ve gövdenin ayrılması

③ Doldurma

→ Burgu - Auger yöntemi

→ Vakumla doldurma yöntemi

→ Titreşimle doldurma yöntemi

→ Pistonla sıkıştırarak doldurma yöntemi

④ Kapatma

* Eriyici çözünen ya da higroskopik özellikte olduğundan katı ilağ şeklinde formülasyonları hazırlanamayan veya sorunlu olan bazı etkin maddelerin sıvı veya yarı katı sıvılar içinde sert jelatin kapsül formülasyonları hazırlanmaktadır.

* Sıvı maddelerin doldurduğu sert kapsüllerin O_2 geçirgenliği daha düşüktür.

* Sert kapsüllere sıvı doldurulmasının amaçları :

→ Etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak

→ Biyoyararlanımını artırmak

→ Düşük dozlu etkin maddeler için içerik tekabülünü iyileştirmek

→ Özellikle sitotoksik ve potansi yüksek ilaçlar için daha güvenli ve toz yaratmayan üretim yapmak

→ Uzun etkili veya barsakta çözünen kapsül hazırlamak

* Sıvı doldurulmuş sert jelatin kapsüllerde SİZİMLİ OLANI ENGELLEMELER :

Kapsül çevresinde bağlantı işlemi yapılır %50 su - %50 etanol ile oluşan çözelti kapsüllerin birleşme bölgelerine 1 sn süreyle 50 μ L dozda püskürtülür. Islanan bölgenin ırmı noktası çok az düşer. Daha sonra bu bölgeye çok hafif bir ısıtma işlemi (40-60°C) uygulanır ve kapsüllerin kapak ve gövdesi birbirine yapışarak kapanır.

YUMUŞAK KAPSÜLLER

- * Sıvı bir içeriğin jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesiyle hazırlanırlar
- * Sert kapsüllere göre daha esnektirler.
- * Yuvarlak, oval, oblong (dikdörtgen çubuk) ve tüp şeklinde olabilirler
- * TEK PARÇALAN OLUŞURLAR
- * Genelde GÖZELTİ veya SÜSPANSİYON şeklindeki sıvı ilağ şekilleri doldurulur. Ancak YARI KATI veya TOZLAR DA doldurulabilir.

- Gökünmeyen modeller
 - Dozu düşük etkin maddeler
 - Yüksek aktivite gösteren bileşikler
 - Oksijene duyarlı maddeler
 - Tadı kötü maddeler
- } için uygundur.

* Yumuşak jelatin kapsüllerin üstünlükleri :

→ Etkin madde genelde sıvıdır veya bir sıvı içinde gökzünmüş ya da dağılmıştır. Sıvı ilağıda bir pompa yardımıyla doldurulur.

Böylece toz ve grönül şeklindeki preparatlara göre

→ Sıvı olduğu için etkin madde HIZLI SALINIR, EMİLİMİ YÜKSEK ve BIYUYARARLANIMI İYİDİR.

→ İmalat sırasında HERMENTİK (Sızdırmaz) olarak kapatıldığı için SIVILAR ve UÇUCU İLAĞLAR için UYGUNDUR.

→ Yumuşak duvar oksijene karşı etkili bir engeldir.

OKSİDASYONA DUYARLI OLAN İLAĞLAR İÇİN UYGUNDUR.

* Yumuşak jelatin kapsüllerin sakıncaları :

→ Kısıtlı sayıda doldurma makineleri, pahalı

→ Kapsül duvarı ile sıvı bileşik arasında ETKİLEŞME OLASILIĞI sert jelatin kapsül göre daha FAZLA

Öz: Kloralhidrat, yağlı bir sıvı içinde formüle edilirse jelatin kabuk üzerinde proteolitik etki gösterir. Halbuki yağlı sıvı yerine PEG kullanılırsa bu etki ↓

→ İlağ yağlı sıvıdan kapsül duvarına GÖÇ EDEBİLİR, oradan da aşınma ve yıkılma ile kayba uğrayabilir. Bu olay ilağın su ile nonpolar gökzölçü arasındaki partiyon katkısının ve ilağın sudaki gökzölçülüğüne bağlıdır.

YUMUŞAK KAPSÜLLERİN ÜRETİMİ

* Yumuşak kapsüllerin kapsül duvarını oluşturan maddeler :

- Jelatin
- Boya
- Koruyucu
- Plastifiyan (ESNEKLİK VERİCİ) → Gliserin, sorbitol, propilen glkol