10-дәріс

КАПСУЛАЛАР: ОЛАРДЫ ДАЙЫНДАУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ, ТҮРЛЕРІ, ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

Дәріскер: х.ғ.д., профессор Жумагалиева Ш.Н

Жоспар

1. Кіріспе
2. Мақсаты мен міндеттері
3. Капсулалардың тарихы
4. Артықшылықтары мен кемшіліктері
5. Капсулалардың түрлері
6. Қабық құрамы, көмекші заттар
7. Дайындау технологиясы
8. Салыстырмалы талдау
9. Талдау әдістері, сапа бақылау
10. Қорытынды

КІРІСПЕ



Капсула – дәрілік затты арнайы қабықшаға салып қолдануға арналған қатты немесе жұмсақ дәрілік түр. Қазіргі кезде капсулалар фармацевтикада кеңінен қолданылады және олардың құрамына ұнтақ, түйіршік, сұйықтық немесе паста тәрізді дәрілік заттар енгізілуі мүмкін. Капсуланың қабығы көбінесе желатиннен, ал кей жағдайда өсімдік тектес полимерлерден дайындалады. Капсулалар құрылысы мен құрамына қарай бірнеше түрге бөлінеді, сондықтан оларды дайындау технологиясы бір-бірінен ерекшеленеді. Осыған байланысты капсулалардың түрлерін, құрамын, дайындалу тәсілдерін және сапасын бақылау әдістерін қарастыру фармацевтикалық технологияда маңызды болып табылады.

Мақсаты мен міндеттері

Мақсаты: капсулалардың түрлерін, дайындау технологиясын және сапасын талдау әдістерін зерттеп, жүйелеу.

Міндет 1
Капсулаларды жіктеп, түрлерін салыстыру

Міндет 2
Қабық құрамы мен көмекші заттарды сипаттау

Міндет 3
Қатты және жұмсақ капсуланы алу схемаларын қарастыру

Міндет 4
Сапаны бағалау әдістерін талдау

Капсулалардың даму тарихы

1834

Французиядағы Мот пен Дюблан жұмсақ желатин капсуланы патенттеді

1846

Лебюи екі бөлікті қатты капсуланы ұсынды

1931

Шерер ротациялық матрицалы машинаны жасады

Қазіргі уақыт

Автоматты толтыру, өсімдік қабықтары, модификацияланған босатылу

Артықшылықтары мен кемшіліктері

Артықшылықтары

- Дәл дозалау
- Дәм мен иісті жасырады Жарық
- пен ылғалдан қорғайды Жылдам
- сіңеді, биожетімділігі жоғары Қабылдауға ыңғайлы

Кемшіліктері

- Желатин ылғалға сезімтал
- Ақуызға аллергия қаупі
- Суда еритін және гигроскопиялық заттарға жарамайды
- Жұмсақ капсуланың өндірісі қымбат
- Діни, вегетариандық шектеулер







Капсулалардың жіктелуі

КАПСУЛАЛАР

Қатты
екі бөлікті, ұнтақ/түйіршік



Жұмсақ
біртұтас, сұйық/паста



Микро
1-1000 мкм бөлшек



Ішекте еритін
энтеросолюбилді қабық



Қатты капсулалар

Сипаттамасы

Қатты капсулалар – желатиннен немесе басқа полимерлі материалдардан жасалған, екі бөліктен тұратын қатты қабықшалы дәрілік түр. Ішіне ұнтақ, түйіршік немесе микрогранула салынады.

Артықшылықтары

• Дәрілік затты дәл мөлшерде дозалауға мүмкіндік береді.
• Асқазан-ішек жолында тез ериді және босап шығады.
• Дәмі мен иісін бүркемелеуге мүмкіндік береді.
• Өндіріс технологиясы салыстырмалы түрде қарапайым әрі қолжетімді.

Кемшіліктері

• Ылғалға сезімтал болуы мүмкін.
• Кейбір науқастарға жұту қиын.



Қолданылуы: таблеткаға балама ретінде ауыз арқылы қабылданатын дәрілерде.

Жұмсақ капсулалар

Сипаттамасы

Жұмсақ капсулалар – желатиннен немесе басқа икемді полимерлерден жасалған біртұтас жұмсақ қабықшалы дәрілік түр. Құрамында майлы ерітінді, суспензия немесе сұйық дәрілік зат болады.

Артықшылықтары

- Майда еритін заттарды жақсы ерітеді және сіңуін жақсартады.
- Жоғары биожетімділікке қол жеткізуге болады.
- Жұтуға ыңғайлы, дәмі мен иісін бүркемелейді.
- Дәрілік затты тотығудан және сыртқы әсерден қорғайды.

Кемшіліктері

- Жоғары температура мен ылғалға сезімтал.
- Өндіріс технологиясы күрделірек.
- Кейбір еріткіштермен үйлесімділігі шектеулі.



Қолданылатын заттар

- Майлы ерітінділер және омега-3
- Майда еритін дәрумендер A, D, E, K
- Өсімдік майлары және сұйық экстракттар

Негізгі ерекшелігі: сұйық немесе майлы дәрілік заттарды тиімді капсулалау.

Микрокапсулалар

Сипаттамасы

Микрокапсулалар – белсенді дәрілік заттың өте ұсақ бөлшектерін арнайы қабықшамен қаптау арқылы алынатын жүйе. Өлшемі көбіне микрометр диапазонында болады және дәрілік заттың босап шығуын басқаруға мүмкіндік береді.

Артықшылықтары

- Белсенді затты сыртқы орта әсерінен қорғайды.
- Дәмі мен иісін жасыруға мүмкіндік береді.
- Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын реттеуге болады.
- Белсенді затты белгілі бір аймаққа жеткізуге мүмкіндік береді.

Кемшіліктері

- Өндіріс технологиясы күрделі және қымбат.
- Қабықша материалы дәрілік затпен үйлесімді болуы қажет.



Микрокапсулалардың электрондық микроскоппен көрінісі

Құрылымы

- Қабықша – полимерлі материал
- Ядро – белсенді дәрілік зат
- Қабықша қалыңдығы босап шығуға әсер етеді

Нәтижесі: тұрақтылықты арттыру, босап шығуды бақылау және тиімді жеткізу.

Энтеросолюбильді капсулалар

Сипаттамасы

Энтеросолюбильді капсулалар – асқазанның қышқыл ортасында ерімей, ішекте еритін арнайы қабықшамен қапталған дәрілік түр. Мұндай капсулалар белсенді затты асқазанның қышқылынан қорғауға мүмкіндік береді.

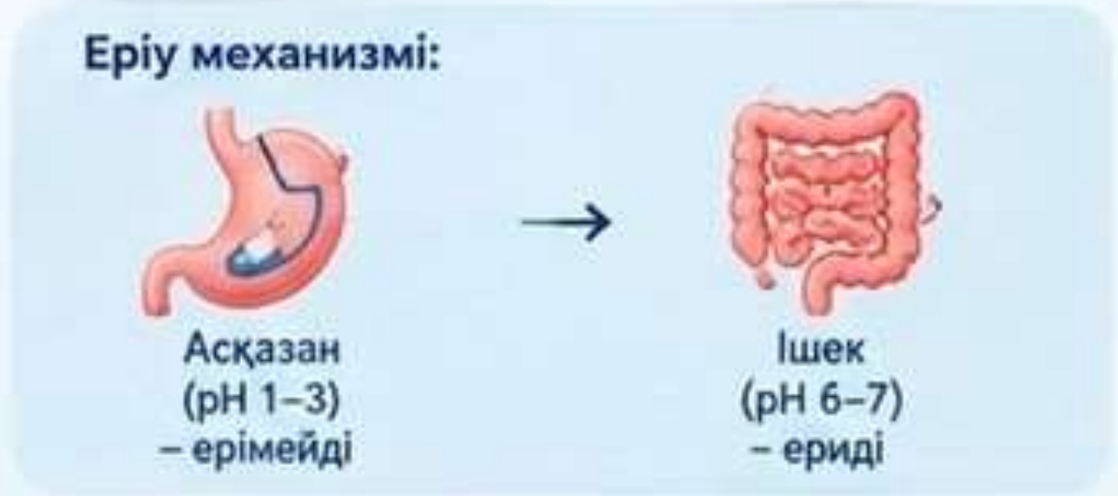
Артықшылықтары

- Асқазанның қышқыл ортасында дәрілік затты қорғайды.
- Белсенді заттың ішекте босап шығуын қамтамасыз етеді.
- Асқазанның шырышты қабығын тітіркендіру қаупін азайтады.
- Қышқылға сезімтал заттарды тиімді жеткізуге мүмкіндік береді.

Кемшіліктері

- Өндіріс технологиясы күрделірек.
- Қабықша қасиеті pH-қа тәуелді.
- Барлық дәрілік заттарға бірдей қолайлы емес.





Қолданылуы: асқазан қышқылынан қорғауды қажет ететін немесе ішекте әсер етуі тиіс дәрілік заттар.

Капсула қабығының құрамы

Капсула қабығының негізгі құрамы

Желатин (60–70%)

- Жануар текті ақуыз.
- Қаптаманың негізгі құрылымын түзеді, серпімділік береді.
- Асқазан сөлінде оңай ериді.



Желатин (қаптама материалы)

Пластификаторлар (10–20%)

- Қабығының икемділігін арттырады.
- Сыну мен жарылуды болдырмайды.
- Ең жиі қолданылатындары:
  - глицерин;
  - сорбитол;
  - пропиленгликоль.



Глицерин (пластификатор)

Бояғыш заттар (0,1–2%)

- Қаптаманың түсін береді.
- Дәрілік заттың ұқсастығын жасыруы мүмкін.
- Мысалдар: титанды диоксид (ақ), темір оксидтері (қызыл, сары), индигокармин (көк).



Консерванттар (0,1–0,5%)

- Микроорганизмдердің өсуін тежейді.
- Көбіне қолданылатындары:
  - бензой қышқылының тұздары;
  - сорбин қышқылы;
  - парабендер.



Бензой қыщқылының натрий тұзы (консервант)

Капсула қабығының құрылымы

Сыртқы қабат
Түсіруші заттар, ультракүлгін сәуледен қорғаыштар.



Ішкі қабат
Желатин, пластификатор, консервант.

Қабықтың қалыңдығы: 0,05–0,15 мм (түріне байланысты өзгереді).



Қабықтың көмекші заттары

Көмекші зат	Қызметі	Мысал
Толтырғыштар	• Капсуланың көлемін арттырады. • Қоспа массасын қалыптастырады.	Лактоза, крахмал, микрокристалды целлюлоза
Байланыстырғыштар	• Бөлшектерді біріктіреді. • Қатты капсулаларда масса беріктігін арттырады.	Крахмал, повидон, полиэтиленгликоль
Ылғалдандырғыштар	• Қоспаның ылғалдылығын сақтайды. • Қоспаның біркелкі болуын қамтамасыз етеді.	Глицерин, сорбитол, пропиленгликоль
Сіңіргіштер	• Артық ылғалды сіңіреді. • Құрғақтықты сақтайды.	Аэросил, тальк, кремний диоксиді
Жанама заттар	• Қаптаманың тұрақтылығын арттырады. • Сақтау мерзімін ұзартады.	Антиоксиданттар, стабилизаторлар

Капсула дайындау технологисы

1 Шикізатты дайындау



- Желатин (каптама материалы)
- Пластификатор (глицерин, сорбитол)
- Тазартылған су
- Қосымша заттар (консерванттар, бояулар)

Қоспаның температурасы: 50–60 °C
Араластыру уақыты: 30–60 мин
pH: 5,5–6,5

2 Қаптама ерітіндісін дайындау



- Желатинді суда еріту
- Пластификаторды қосу
- Қажетті қоюлыққа дейін араластыру
- Сүзу (механикалық қоспаларды жою)

Еріту температурасы: 55–60 °C
Араластыру уақыты: 30–45 мин
Қоюлығы: 12–18 °Bé

3 Капсула қабығын өндіру



- Қабық массасын қалыптау
- Құрғату
- Ылғалдылықты реттеу
- Қабықты кесу және өлшемге келтіру

Құрғату температурасы: 40–50 °C
Ылғалдылық: 12–15%
Қабық қалыңдығы: 0,05–0,1 мм

4 Дәрілік затты толтыру



- Капсула жартылай бөліктерін орналастыру
- Ұнтақ немесе сұйық дәрілік затты дозалау
- Капсуланы жабу

Дозалау дәлдігі: ±5%
Толтыру жылдамдығы: 10 000–30 000 капсула/сағ
Дозалау мөлшері: 200–1000 мг

5 Дайын капсулаларды өңдеу



- Беттік қабатын жылтырату
- Артық шаңды кетіру
- Кептіру және тұрақтандыру

Өңдеу уақыты: 10–20 мин
Температура: 20–25 °C
Ылғалдылық: 8–12%

6 Сапаны бақылау және қаптау



- Сапасын тексеру
- Сыртқы түрін бағалау
- Микробиологиялық бақылау
- Қаптамаға салу (блистер, флакон)

Салмағының ауытқуы: ±7,5%
Сақтау температурасы: 15–25 °C
Жарамдылық мерзімі: 2–3 жыл

Капсула дайындау технологисы

Технологиялық сызба

Шикізатты дайындау



Қаптама ерітіндісін дайындау



Капсула қабығын өндіру



Дәрілік затты толтыру



Кептіру және өңдеу



Сапаны бақылау



Қаптамаға салу



Дайын өнім



Капсула түрлерін салыстыру

	 Қатты капсулалар	 Жұмсақ капсулалар	 Микрокапсулалар	 Энтеросолюбильді капсулалар
Құрамы (қабық)	Желатин (көбіне), кейде пуллулан, өсімдік тектес полимерлер.	Желатин + пластификатор (глицерин, сорбитол), қосымша майлау заттары.	Желатин, альгинат, целлюлоза, синтетикалық полимерлер (полиэтилен, полипропилен және т.б.).	Желатин немесе модификацияланған полимерлер (целлюлоза ацетаты, поливинил ацетаты, метакрил қышқылы полимерлері және т.б.).
Қабықтың құрамы	Желатин – 60–70% Су – 10–16% Пластификатор (глицерин) – 10–20% Қоспалар – 1–5%	Желатин – 40–55% Су – 20–30% Глицерин (пластификатор) – 20–30% Басқа қоспалар – 1–5%	Желатин/полимер – 50–80% Пластификатор – 5–15% Стабилизатор – 1–5% Қосымша заттар – 1–5%	Полимер – 70–90% Пластификатор – 5–15% Қоспалар – 1–5%
Ішкі құрамы	Ұнтақ, түйіршік, гранула, сұйықтық (майлы немесе су негізді).	Майлы ерітінді, суспензия, эмульсия, жұмсақ гель, сұйықтық.	Микрогранулалар, микрокапсулалар (қатты немесе сұйық ядро).	Қышқылға төзімді дәрілік зат, микрогранулалар немесе сұйықтық.
Артықшылықтары	• Дайындау оңай және арзан. • Сақтау мерзімі ұзақ. • Жоғары дозалар енгізуге болады. • Дәрілік заттың тұрақтылығы жақсы.	• Жоғары сіңімділік. • Майлы заттарды жақсы ерітеді. • Ішекте тез ериді. • Дәмі мен иісі жақсырақ жасырылады.	• Дәріні мақсатты жеткізу. • Биожетімділікті арттыру. • Ұзақ әсер ету. • Дәрінің тітіркендіргіш әсерін азайту.	• Асқазанның қышқыл ортасында ерімейді. • Ішекте ғана ериді. • Дәрінің бұзылуын алдын алады. • Жанама әсерлерді азайтады.
Кемшіліктері	• Ірі өлшемдер үшін қолайсыз. • Ылғалданғанда жұмсарады. • Кейбір дәрілермен үйлесімсіз.	• Сақтау мерзімі қысқа. • Жоғары температураға сезімтал. • Өндіруі қымбат.	• Дайындау технологиясы күрделі. • Бағасы жоғары. • Кейбір заттармен тұрақсыз болуы мүмкін.	• Ішекте еруі баяу болуы мүмкін. • Құны жоғары. • Жұту қиындықтары болуы мүмкін.
Қолдану саласы	Көптеген дәрілік заттар: антибиотиктер, витаминдер, минералдар, таблетка түріндегі дәрілерге балама.	Майлы дәрумендер (A, D, E, K), омега-3, өсімдік майлары, гормондар, антиоксиданттар.	Антибиотиктер, гормондар, цитостатиктер, пептидтер, биологиясық белсенді заттар.	Қышқылға сезімтал дәрілер (омепразол, пантопразол), ішек микрофлорасына әсер ететін препараттар, қабынуға қарсы дәрілер.
Ерекшелігі	Қабықтың тығыздығы жоғары, механикалық беріктігі жақсы.	Гель тәрізді, икемді қабық, майлы заттарды ерітеді.	Микродеңгейде бөлшектеу арқылы дәл жеткізу және босап шығу.	pH-қа тәуелді ерігіштік, қышқылда тұрақты, ішекте ериді.

Талдау әдістері

1.Визуалды талдау

Капсулалардың сыртқы түрі мен сапасын алғаш бағалау үшін қолданылады.



- Түсін, пішінін, өлшемін бағалау
- Беткі қабатының біртектілігі
- Жарық, дақтар, ақаулардың болмауы

Қолданылатын жабдықтар:

- Бақылау визуалды әдісі
- Лупа (10–40 есе)
- Микроскоп (оптикалық)

2. Масса және өлшемін анықтау

Капсулалардың біркелкілігі мен дозаланған массасын бақылау үшін жүргізіледі.



- Жалпы масса (толтырылған капсула)
- Қабығының массасы (бос капсула)
- Ұзындығы, диаметрі, көлемі

Қолданылатын жабдықтар:

- Электрондық таразы (0,1 мг дәлдік)
- Штангенциркуль (0,01 мм дәлдік)
- Микрометр (өлшемдік)

3. Физика-химиялық талдау

Капсуланың құрамын, белсенді заттың мөлшерін және құрылымын анықтауға мүмкіндік береді.

Ультракүлгін- көрінетін спектрофотометрия (УК-Vis)

- Белсенді заттың мөлшерін анықтау
- Сапалық және сандық талдау

Негізі: ерітіндідегі жарық жұту қабілеті.



Жоғары тиімділікті сұйықтық хроматография (ЖТСХ/ЖЖХ)

- Қоспаларды анықтау
- Құрамы мен тазалығын бақылау

Негізі: заттардың әртүрлілігіне байланысты жылжымалылық.



Инфрақызыл спектроскопия (ИҚ)

- Полимерлік қабықтың құрамын анықтау
- Функционалдық топтарды талдау

Негізі: молекулалардың тербеліс жиілігі.



Сканерлеуші электрондық микроскопия (СЭМ)

- Қабықтың құрылымын зерттеу
- Беткі морфологиясын бағалау

Негізі: жоғары үлкейту қабілеті.



> «Спектрофотометрия әдісі арқылы капсулалардағы белсенді заттың мөлшері жоғары дәлдікпен анықталуы мүмкін.» — (мақаладан)

4. Еріткішітік және еруін анықтау

Капсуланың қабығы мен ішкі мазмұнының еру жылдамдығы мен толықтығын бағалау үшін қолданылады.



- Еру уақыты
- Еру дәрежесі
- Ерітіндідегі заттың концентрациясы

Қолданылатын жабдықтар:

- Еруді зерттейтін аппарат (USP)
- Спектрофотометр (УК-Vis)
- Термостат (37°C)

5. Микробиологиялық талдау

Капсулалардың микробиологиялық тазалығын және санитарлық талаптарға сәйкестігін анықтайды.



- Жалпы микробтық сан
- Патогенді микроорганизмдер (Salmonella, E. coli т.б.)
- Саңырауқұлақтар мен ашытқылар

Қолданылатын әдістер:

- Қоректік ортада өсіндіру
- Микроскопия
- ПТР (қажет болған жағдайда)

Капсула сапасын бақылау

№	Бақылау көрсеткіші	Мақсаты	Нормативтік құжат	Қабылдау критерийі
1	**Сыртқы түрі**	Капсулалардың пішіні, түсі, бетінің тұтастығы және ақауларын анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Біртекті түс, пішін, өлшем; жарықтар, деформация, дақтар болмауы.
2	**Жалпы массасы**	Капсулалардың орташа массасын және оның ауытқу шегін анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Орташа массаға сәйкес; рұқсат етілген ауытқу шегінен аспауы.
3	**Өлшемдері (ұзындығы, диаметрі, қалыңдығы)**	Капсулалардың геометриялық өлшемдерін анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Нормативтік талаптарға сәйкес; рұқсат етілген шектерде болуы.
4	**Қабықтың беріктігі**	Қабықтың механикалық қасиеттерін (жарылуға төзімділік) бағалау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Минималды беріктік көрсеткішінен төмен болмауы.
5	**Ерігіштік және еру уақыты**	Капсуланың белгілі ортада еру уақытын және еру дәрежесін анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Нормативтік талаптарға сәйкес; белгіленген уақыт ішінде толық еруі.
6	**Ішкі құрамы**	Капсуланың ішіндегі дәрілік заттың біркелкілігін және массалық ауытқуын анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Біркелкі таралуы; рұқсат етілген шектерде болуы.
7	**Бөгде қоспалар**	Капсуладағы бөгде қоспалардың болуын анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Металл, шыны, пластик және басқа бөгде бөлшектердің болмауы.
8	**Микробиологиялық тазалығы**	Микроорганизмдердің жалпы санын және патогенді түрлердің болуын анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Микробтық ластану нормадан аспауы; патогенді микроорганизмдер болмауы.
9	**Ылғалдылығы**	Капсула қабығындағы және ішіндегі ылғалдылық мөлшерін анықтау.	Фармакопея (Ph. Eur.) ҚР ДСМ бұйрығы №248	Нормативтік мәндерге сәйкес болуы (әдетте 6–13%).
10	**Қаптаманың тұтастығы және таңбалануы**	Капсулалардың сапасын сақтайтын қаптаманың тұтастығын және таңбалануын дұрыстығын тексеру.	ҚР ДСМ бұйрығы №248 Жалпы фармакопеялық талаптар	Қаптама бүтін, ақаусыз; таңбалау талаптарға сәйкес болуы.

Қорытынды

Капсулалар — әсер етуші заттарды қабықшаға (желатин, HPMC) енгізу арқылы алынатын қатты, жұмсақ және микрокапсулалы дәрілік түрлер. Қатты капсулалар ұнтақ немесе түйіршікпен толтырылады, жұмсақ капсулалар роторлы-матрицалық әдіспен қалыптасады. Сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес сыртқы түрі, орташа массасы, дозаның біркелкілігі, ыдырауы, еруі және әсер етуші заттың сандық мөлшері бойынша бағаланады. Осылайша, технологиялық процесті бақылау мен талдау әдістері капсулалардың тұрақтылығын, қауіпсіздігі мен биологиялық қолжетімділігін қамтамасыз етеді.

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» ҚР Кодексі, 07.07.2020 ж. № 360-VI ҚРЗ.
2. ҚР ДСМ 20.12.2020 ж. № ҚР ДСМ-282/2020 бұйрығы «Тіркелген дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың сапасын бағалау қағидалары».
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Алматы: «Жибек жолы».
4. European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe.
5. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. (ред.). Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. М.: Медицина, 1980.
7. Podczeck F., Jones B.E. Pharmaceutical Capsules. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press, 2004.
8. Aulton M.E., Taylor K.M.G. Aulton's Pharmaceutics. 5th ed. Elsevier, 2018.
9. Allen L.V., Popovich N.G., Ansel H.C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 11th ed. Wolters Kluwer, 2018.
10. Adejare A. (ed.). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 23rd ed. Academic Press, 2020.

НАЗАРЛАРЫҢЫЗҒА РАХМЕТ!