

ماشین آلات مورد استفاده در تولید سافت ژل

دکتر سعید اله دینی

رئیس بخش سافت ژل، شرکت داروسازی جابرین حیان

بیشتر، زمان اثربخشی سریع تر، تمایل بالاتر مشتریان به آن، یکنواختی عالی محتویات و تنوع محصول از لحاظ رنگ، شکل و اندازه. علیرغم این مزایا، میزان تولید قرص از کپسول بیشتر ولی میزان علاقه مصرف کنندگان به کپسول ژلاتینی نرم بیش از قرص می باشد. یکی از علل اصلی کم بودن تولید این شکل دارویی نیاز فرآیند تولید

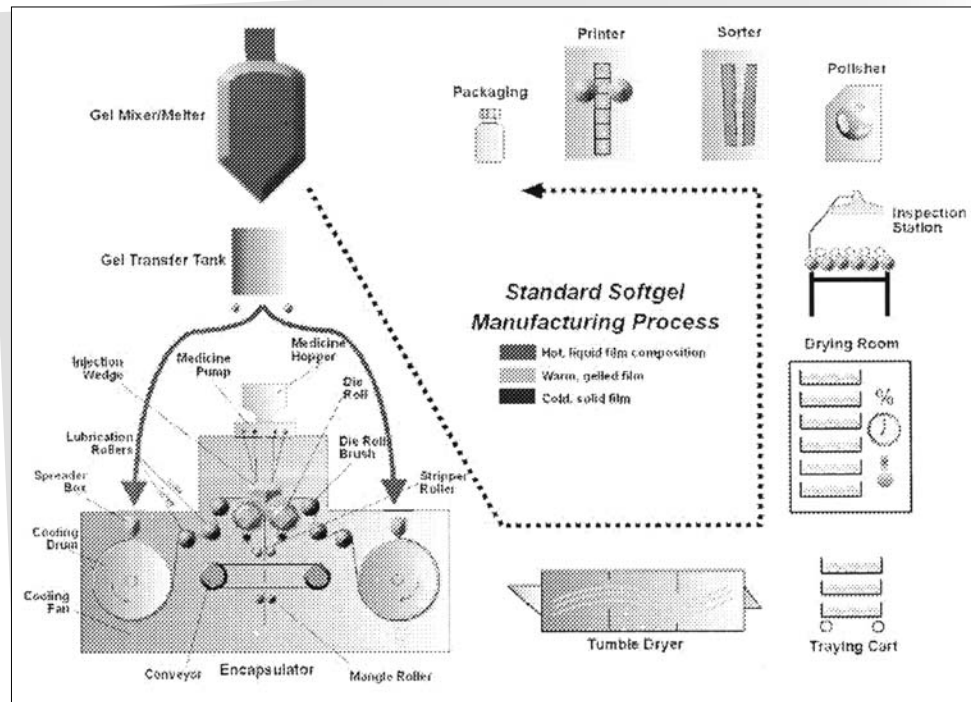
کپسول های ژلاتینی نرم موسوم به سافت ژل این امکان را فراهم ساخته اند که یک مایع در یک شکل دارویی خوراکی جامد قرار داده شود. علی رغم فرآیند تولید اختصاصی، سافت ژل یک سیستم دارورسانی کارآمد و فوق العاده را با مزایایی مشخص و بارز در مقایسه با سایر اشکال دارویی فراهم می آورد که عبارتند از: فراهمی زیستی بالاتر، پایداری دارویی

شکل دارویی	قرص	کپسول ژلاتینی سخت	کپسول ژلاتینی نرم
میران تولید	۷۵ درصد	۲۳ درصد	۲ درصد
میزان علاقه مصرف کنندگان	۳۹/۶ درصد	۱۶/۲ درصد	۴۴/۲ درصد

از دهه ۱۸۳۰، سافت‌ژل‌ها به‌عنوان یک روش دارورسانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تولیدات اولیه شامل بهره‌گیری از دو روش پرکنی دستی و روش پرس صفحه‌ای بود. در روش پرکنی دستی پوسته‌های سافت‌ژل به‌طور جداگانه ساخته شده به‌طوری که یک سمت آن سوراخی برای تزریق محتویات دارویی داشت. سپس توسط یک سرنگ یا قطره‌چکان محتویات به داخل آن وارد می‌شد و با ژلاتین مذاب سوراخ ورود محتویات مسدود می‌گردید. روش پرس صفحه‌ای یک فرآیند صنعتی بود که

سافت‌ژل به تجهیزات اختصاصی و مهارت بسیار بالای اپراتوری تولید و مسایل تکنیکی می‌باشد. از جمله ملزومات کاری که برای یک خط کپسول پرکنی مدرن و مجهز ضروری است، دارا بودن سیستم تهویه هوا می‌باشد، زیرا لازمه حتمی برای ساخت سافت‌ژل ایجاد هوا با دما و رطوبت نسبی مناسب است.

این مقاله مروری است کلی بر تجهیزات اساسی و تکنیک‌های به کار گرفته شده در تولید این شکل دارویی. شکل (۱) به‌طور شماتیک مراحل تولید این محصول را نشان می‌دهد.



شکل ۱

ابداع گردید و دستگاه نیز به همین نام شهرت یافت. فرآیند تولید و دستگاه‌های تولیدی سافت‌ژل طی سال‌ها تغییرات عمده‌ای کرده اما اصول اولیه تولید همچنان ثابت و بدون تغییر باقی مانده‌اند. به‌طور خلاصه در ابتدای کار، دو فرآیند مستقل و اغلب همزمان انجام می‌گیرد که طی آن دو ماده مختلف ایجاد می‌گردد: توده ژلاتینی و محتویات دارویی. سپس هر دو، یعنی ژلاتین و دارو، طی فرآیندی به نام انکپسولیشن با هم یکی شده و سافت‌ژل خیس تولید می‌شود.

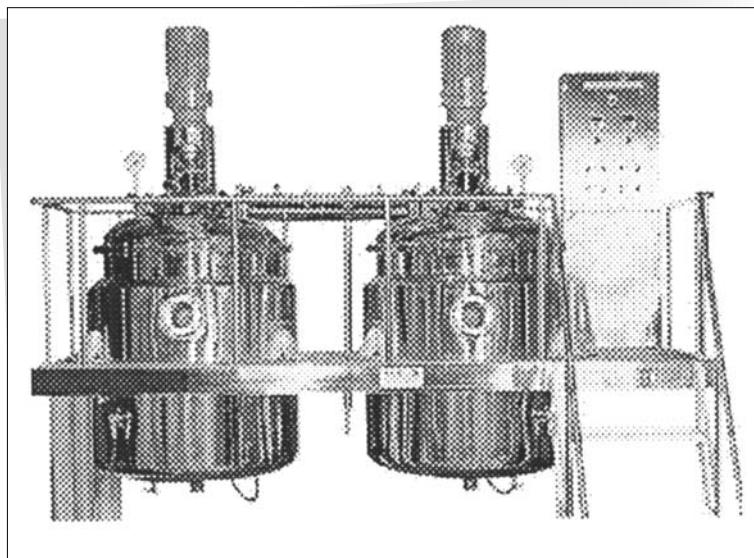
■ فرآیند تولید توده ژلاتینی

(Gelatin preparation)

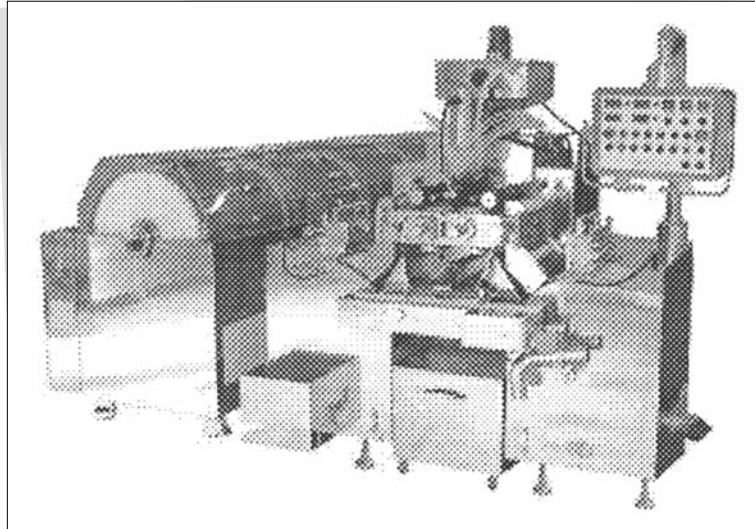
توده ژلاتینی خیس به وسیله اختلاط، ذوب، و در نهایت حباب‌گیری اجزا تشکیل‌دهنده پوسته

طی آن دو صفحه ژلاتینی خیس مابین دو قالب پرس می‌گردید. این قالب‌ها حفراتی را در یکی از صفحات ژلاتین ایجاد می‌کردند تا بعداً محتویات دارویی داخل آن حفره وارد شود. به دنبال آن دومین صفحه ژلاتینی روی صفحه اول قرار داده شده و هر دو صفحه در حالی که محتویات بین آن‌ها قرار داده شده بود روی یکدیگر پرس می‌گردیدند. این فشار صفحات قالب، ناشی از پرس، دو صفحه بالا و پایینی ژلاتین را به یکدیگر چسبانیده و ژلاتین اضافه بعد از خشک شدن از اطراف سافت‌ژل‌های تولیدی جدا می‌گردید.

اما امروزه تقریباً همه سافت‌ژل‌های موجود در بازار با استفاده از فرآیند ماتریس چرخان (Rotary die process) تولید می‌شوند که در سال ۱۹۳۳ به وسیله رابرت پی شرر (Robert P. Scherer)



شکل ۲



شکل ۳

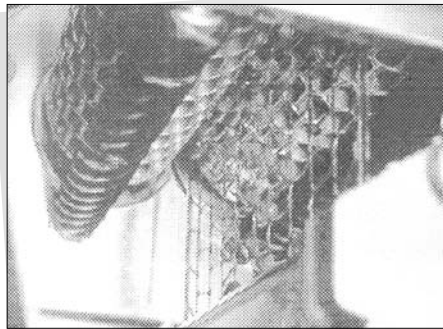
■ فرآیند انکپسولیشن (Encapsulation)

در ماشین انکپسولیشن (شکل ۳) توده ژلاتینی مذاب از داخل لوله‌های انتقال‌دهنده که به وسیله المنت گرم نگه داشته می‌شوند، عبور کرده و سپس بر روی استوانه‌های فلزی سرد، شکل گرفته و دو نوار جداگانه را که بسته به اندازه دستگاه عرض متفاوت خواهد داشت را ایجاد می‌کنند. ضخامت این نوار به دقت کنترل شده و طی تولید به‌طور مداوم چک می‌شود. این نوار ژلاتینی از بین تعدادی غلطک عبور داده شده که باعث می‌گردند هم نوارها تنظیم شوند و هم دو طرف نوار با ماده لوبریکانت، مانند پارافین خوراکی، لغزنده گردد. هر نوار ژلاتینی

شامل ژلاتین، پلاستی‌سایزر، آب، رنگ و گاهی مواد مات‌کننده، طعم‌دهنده و مواد محافظ میکروبی در داخل راکتور یا تانک ساخت ژلاتین ساخته می‌شود (شکل ۲).

■ فرآیند تولید محتویات دارویی (Medicine preparation)

ماده دارویی پر شده داخل کپسول طی فرآیند جداگانه‌ای از فرآیند تولید توده ژلاتینی تهیه می‌گردد. خصوصیات فیزی‌کوشیمیایی ماده تشکیل دهنده محتویات، عامل مهمی است که طی مرحله فرمولاسیون تثبیت شده و طی فرآیند تولید نیز کنترل می‌گردند.



شکل ۵

آن نوار ژلاتینی خارج شده از بین دو قالب در حال خروج از دستگاه بوده و کیپسول‌های ژلاتینی ساخته شده در حال جدا شدن از باقیمانده نوار ژلاتینی هستند.

در این جا شاید این سؤال پیش بیاید که نوار ژلاتینی چگونه محتویات دارویی را درون خود جا می‌دهد. در حقیقت قسمت واقع بین نوار و قالب‌های چرخان که در شکل‌های (۶) و (۷) نشان داده شده است، گوه یا wedge دستگاه می‌باشد که سه عملکرد جداگانه در فرآیند انکیپسولیشن انجام می‌دهد.

■ گرم کردن نوار ژلاتینی تا دمای مشخص به منظور انعطاف‌پذیر شدن آن و نیز جوش خوردن مناسب دو نوار به یکدیگر در زمان پرس شدن آن‌ها بین دو قالب؛

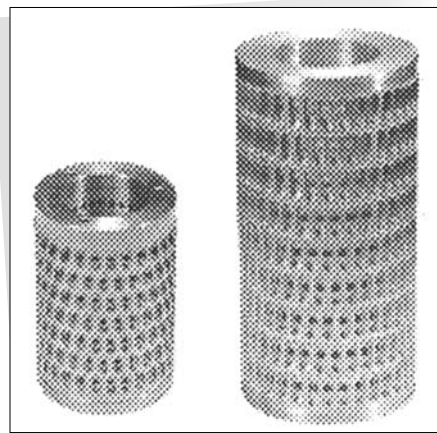
■ تزریق محتویات دارویی به داخل حفرات قالب؛

■ حذف لایه هوا بین ماده دارویی تزریق شده و نوار ژلاتینی در هنگام تزریق دارو به داخل پوسته به کمک ماده لغزنده.

نصف سافت‌ژل را تشکیل می‌دهد. سافت‌ژل‌های دو رنگ با استفاده از نوارهای ژلاتینی با رنگ‌های مختلف ساخته می‌شوند، که هر یک از این نوارها از طریق یک مخزن نگهداری ژلاتین مذاب مجزا تأمین می‌گردد.

سافت‌ژل‌ها در خلال مرحله انکیپسولیشن با استفاده از دو نوار ژلاتینی و محتویات داخلی تولید می‌گردند. نوارهای ژلاتینی لغزنده شده از بین یک جفت قالب چرخان عبور می‌کنند که سطح هر یک از این قالب‌ها حفراتی با شکل و اندازه مشخص داشته (شکل ۴) و زمان قرار گرفتن این دو قالب در کنار هم کاملاً با یکدیگر جفت هستند و قالب‌هایی را برای تشکیل سافت‌ژل ایجاد می‌کنند. هم‌چنین حفرات قالب‌ها دو لبه دو نوار ژلاتینی را به یکدیگر چسبانده و در محل مخصوصی خارج از قالب، سافت‌ژل شکل گرفته، از باقیمانده نوار ژلاتینی جدا می‌شود.

شکل (۵) مرحله‌ای را نشان می‌دهد که در طی

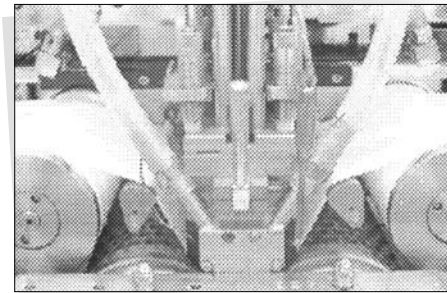


شکل ۴

حمل و نقل و نیز پایداری فیزیکی طولانی مدت مناسب را داشته باشند. خشک کردن در دو مرحله انجام می‌گیرد:

■ خشک کردن اولیه در خشک‌کن‌هایی مشبک و چرخان موسوم به تاملر (Tumbler) یا تامبل درایر (Tumble Dryer) انجام می‌شود که طی آن سافت‌ژل‌ها در دما و هوای با رطوبت کنترل شده روی یکدیگر سر می‌خورند. این عمل قسمتی از آب اضافی فرمول را تبخیر کرده و سافت‌ژل شکل و حالت اولیه را به خود گرفته، به طوری که باعث جلوگیری از دفرمه شدن شکل کپسول‌ها در مرحله بعدی خشک‌کنی یعنی خشک شدن نهایی درون سینی‌ها می‌گردد.

■ در مرحله دوم خشک‌کنی، باقیمانده آب اضافی فرمول، با قرار دادن سافت‌ژل‌ها درون سینی‌های کم عمق به صورت یک لایه کپسول داخل هر

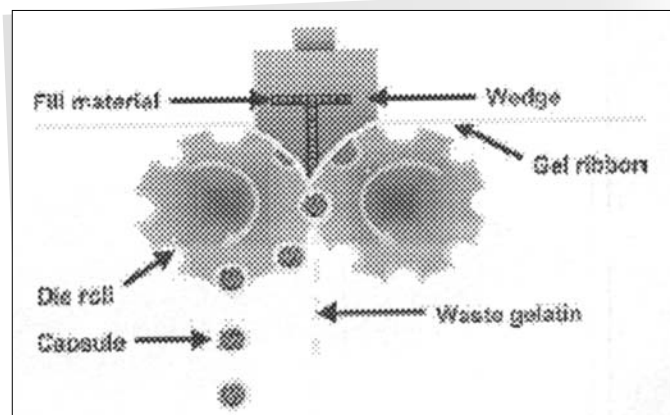


شکل ۶

■ خشک کردن

(Drying)

برای تولید مناسب توده ژلاتینی و نوار ژلاتین فرمولاسیون توده ژلاتینی حاوی مقدار مضاعفی آب است. به دنبال انکپسولیشن، سافت‌ژل‌ها باید خشک شوند تا محصول نهایی به دست آید که دوام کافی برای مراحل بعدی شامل بسته‌بندی،



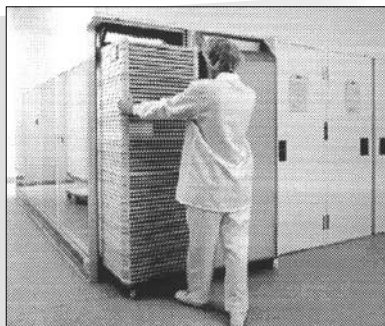
شکل ۷

برای جلوگیری از خشک شدن بیش از حد، درون ظروف نگهداری مخصوص ریخته شده و نگهداری می‌گردند.

■ کنترل چشمی

(Visual inspection)

کنترل چشمی گام بعدی در تولید این محصول می‌باشد که طی آن کپسول‌های بی کیفیت از لحاظ شکل ظاهری و کپسول‌هایی که از محل جوش خوردن دو ورقه ژلاتینی از یکدیگر جدا شده‌اند و محتویات از کپسول به بیرون ریخته است و نیز کپسول‌هایی که به‌طور کامل پر نشده‌اند و به‌طور کلی هر نوع نقص در ظاهر سافت‌ژل، بر روی میزهای بازبینی، جداسازی شده و سافت‌ژل‌های سالم برای مرحله بعد آماده می‌گردند (شکل ۹).



شکل ۸

■ sort کردن

(Sorting)

sort کردن (شکل ۱۰) عملیاتی است که با انجام آن ساینبدی کپسول‌ها انجام شده و تغییرات کمی



شکل ۹

سینی، تبخیر می‌گردد. طراحی سینی‌ها و چیدمان آن‌ها بر روی یکدیگر به‌گونه‌ای است که جریان هوا از بین ردیف‌ها و اطراف سافت‌ژل‌ها عبور می‌کند. این مرحله می‌تواند در اتاق‌های مخصوص خشک‌کنی و یا در دستگاه‌های مخصوص انجام گیرد (شکل ۸).

مرحله دوم خشک‌کنی تحت شرایط کنترل شده دما و رطوبت صورت می‌پذیرد تا سختی مناسب و یا رطوبت کلی مطلوب به دست آید.

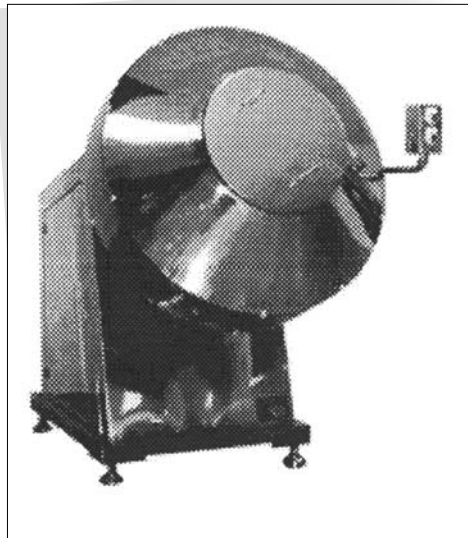
خشک شدن کامل بستگی به فرمولاسیون پوسته و محتویات و اندازه سافت‌ژل دارد و می‌تواند از ۳ روز تا سه هفته به طول انجامد. زمانی که سافت‌ژل‌ها به نقطه نهایی خشک شدن رسیدند

یا محتویات ریخته شده بر روی کپسول‌ها تمیز شده و حرکت کپسول‌ها در مراحل بعدی تولید روی یکدیگر سهل‌تر انجام شود و نیز کپسول‌ها در مرحله نگهداری قبل از بسته‌بندی اولیه کمتر به یکدیگر بچسبند.

■ چاپ کردن

(Printing)

در صورت نیاز به چاپ روی سافت‌ژل‌ها (شکل ۱۲) این عمل توسط پرینترهای مخصوصی که جوهر خوراکی را بر روی تک‌تک کپسول‌ها چاپ می‌کنند، انجام می‌گیرد. چاپ کردن به منظور جلوگیری از دستکاری و تقلب و نیز اختصاصی کردن و بالا بردن اعتبار محصول انجام می‌شود.



شکل ۱۱



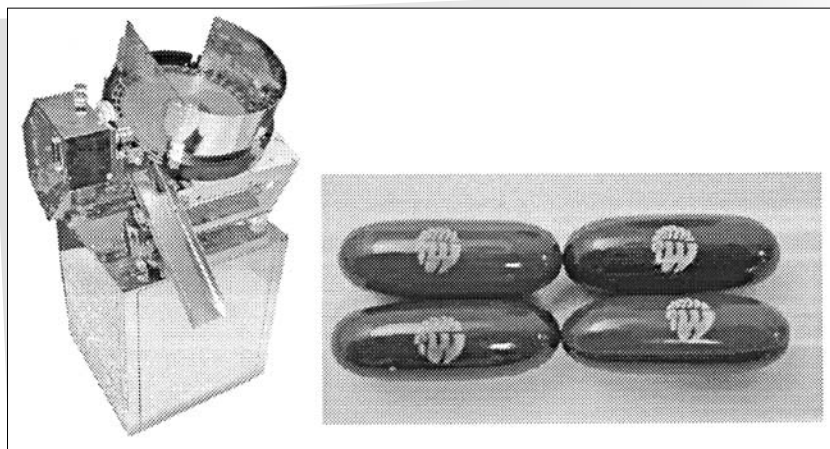
شکل ۱۰

که در اندازه و ابعاد کپسول ایجاد می‌شود، به این طریق به حداقل رسیده و محصول یکنواخت‌تری از نظر شکل ظاهری تولید می‌شود. هم‌چنین می‌توان با انجام این عمل در مواردی مرحله کنترل چشمی را حذف و یا تکمیل نمود و با سرعت بالاتر و به کمک دستگاه‌های پیشرفته عمل جداسازی کپسول‌های معیوب، شکسته، دفرمه و کم وزن را انجام داد.

■ پولیش کردن

(Polishing)

پولیش کردن مرحله‌ای است که روی کپسول‌ها به منظور ایجاد ظاهری شفاف انجام می‌گیرد (شکل ۱۱). علاوه بر این، پولیش سبب می‌گردد تا آلودگی احتمالی ناشی از ماده لغزنده اضافی



شکل ۱۲

گرفته پر شده و ورقه ژلاتینی شکل گرفته، حاوی دارو به یکدیگر جوش داده شده و یک کپسول ژلاتینی نرم را تولید می‌کند. به‌طور کلی، ساخت و ان‌کپسولیشن در تولید این محصول به تکنولوژی و دانش فنی بالا و نیز کارگران متبحر در زمینه تولید سافت‌ژل نیاز دارد.

■ بسته‌بندی

(Packaging)

مراحل بسته‌بندی اولیه و ثانویه نیز در ادامه و به‌عنوان مراحل پایانی تولید سافت‌ژل انجام می‌گیرد.

■ نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، خط تولید سافت‌ژل شامل ماشین‌های ساخت دارو و ژلاتین، پرکنی به وسیله دستگاه‌های ان‌کپسولیشن قالب چرخان و به دنبال آن فرم‌دهی و خشک کردن در داخل خشک‌کن‌های تامبلر و اتاق‌های خشک‌کن، سپس کنترل چشمی، sort کردن، پولیش نمودن و در نهایت چاپ و بسته‌بندی می‌باشد. در تولید سافت‌ژل به هنگام ان‌کپسولیشن، هم‌زمان به ورقه ژلاتینی شکل داده، دارو داخل ژلاتین شکل

منابع

1. Bergstrom DH. Tindal S. Dang W. Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Capsules, Soft. Informa Healthcare. Somerset: New Jersey; 2007: 419-430.
2. Steele W. Gregory Dietel M. Softgel manufacturing process. United State Patent, 1993; 5: 191-200.
3. مهدی‌زاده ا. مجذوب زنجانی س. داروسازی صنعتی: جلد اول. چاپ اول. تهران: انتشارات افروز؛ ۱۳۸۸: ۲۰۴-۱۹۶.