



اشکال دارویی جامد: کپسول‌ها (۱)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

مقدمه

کپسول‌ها، اشکال دارویی جامدی هستند که پوسته آن‌ها عمدتاً از ژلاتین تشکیل شده و به گونه‌ای فرمول طراحی شده است که درون کپسول محتوی دارو باشد. دو نوع کپسول در بازار دارویی موجود می‌باشد که تحت عنوان کپسول‌های ژلاتینی سخت و نرم می‌باشند و تفاوت آن‌ها در خواص مکانیکی مواد به کار گرفته شده و طراحی آن‌ها است. کپسول‌های ژلاتینی سخت از انعطاف‌پذیری کمی برخوردار بوده و از دو بخش تشکیل شده‌اند که تحت عنوان سر (cap) و بدنه

بررسی اجمالی

در این بخش موارد زیر مورد بحث قرار خواهد گرفت:

- نگاه اجمالی به انواع مختلف کپسول‌ها، روش ساخت و موارد استفاده
- راهبردهای فرمولاسیونی جهت تهیه کپسول‌های سخت و نرم
- نگاه مروری به روش ساخت کپسول‌های سخت و نرم
- مزایا و معایب استفاده از کپسول‌ها
- شرح کاملی از مواد جانبی (excipients) مورد استفاده در فرمولاسیون و ساخت کپسول‌ها

(body) نامیده شده، در صورتی که کپسول‌های ژلاتینی نرم از انعطاف‌پذیری بیشتری برخوردار بوده و از یک پوسته (shell) تشکیل شده‌اند. طیف گسترده‌ای از انواع فرمولاسیون می‌تواند در داخل کپسول‌های سخت گنجانده شود که می‌توان به پودرها، قرص‌ها، نیمه جامدات و مایعات غیرمایه/ژل‌ها اشاره نمود که از میان تمامی موارد فوق، پرشدن کپسول با پودر رایج‌ترین نوع فرمولاسیون محسوب می‌گردد. کپسول‌های ژلاتینی نرم معمولاً با مایعات غیرمایه پر می‌شوند که در این مایعات، ماده موثره (دارو) در این حامل‌ها پراکنده یا حل می‌شوند. فرمولاسیون کپسول‌ها به محققان دارویی، یک روش جایگزین جهت فرمولاسیون اشکال دارویی جامد را ارائه می‌دهد.

مزایا و معایب فرمولاسیون کپسول‌ها

مزایا

فرمولاسیون کپسول‌ها ممکن است به دلایل متعددی ترجیح داده شوند:

◀ استفاده از کپسول‌ها منجر به کاهش بسیاری از مراحل ساخت که در هنگام تهیه قرص‌ها نظیر فرآیندهای پرس، گرانول‌سازی و خشک شدن می‌گردد، خواهد شد.

◀ کپسول‌ها (معمولاً کپسول‌های ژلاتینی نرم) برای افزایش فراهمی زیستی خوراکی آن دسته از مواد دارویی که محلولیت کمی دارند، به کار گرفته می‌شوند. این مساله خصوصاً در مواردی است که محتویات

مایع فرمولاسیون درون کپسول‌های ژلاتینی سخت یا نرم قرار می‌گیرد.

◀ کپسول‌ها روشی مناسب محسوب می‌گردند که به وسیله آن مایعات به صورت شکل دارویی واحد و به صورت خوراکی به بیماران تجویز می‌شوند.

◀ تقلب در کپسول‌ها، کار بسیار دشواری است.

◀ پایداری ماده موثره در فرمولاسیون

کپسول‌ها ممکن است بیشتر باشد.

◀ کپسول‌ها روش مناسبی برای

فرمولاسیون مواد سوء مصرف (روان گردان‌ها) نظیر تمازپام محسوب می‌گردند.

معایب

◀ از معایب فرمولاسیون کپسول‌ها

می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

◀ ساخت کپسول‌ها نیاز به تجهیزات

تخصصی تولیدی دارد.

◀ مشکلات بالقوه پایداری در

کپسول‌هایی که محتویات آن مایع باشد.

◀ مشکلات مربوط به یکنواختی وزن پر شده

و یکنواختی محتویات (content uniformity)

کپسول‌ها ممکن است در این نوع شکل

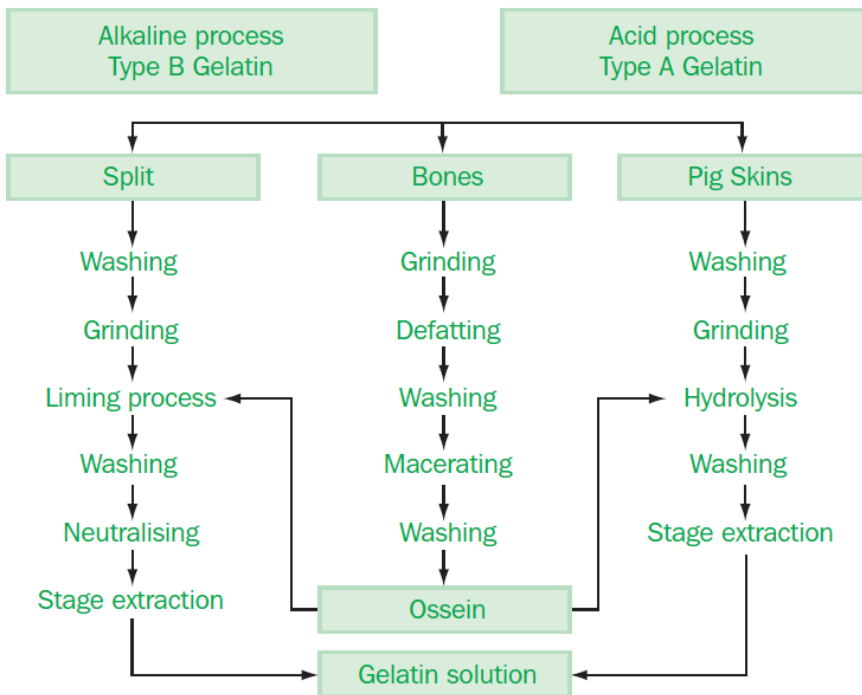
دارویی رخ دهد.

مواد مورد نیاز در ساخت کپسول‌ها

کپسول‌ها در درجه اول (اما نه به صورت انحصاری) توسط ژلاتین ساخته می‌شوند. با این وجود، مناسب بودن مواد دیگری نظیر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و نشاسته

اسید کلریدریک، سولفوریک، سولفورو یا فسفریک با 3-1 pH) به دست می‌آید، درحالی که نوع B توسط یک واکنش قلیایی از استخوان‌هایی که مواد معدنی آن حذف شده است (قرار گرفته شده در دوغاب هیدروکسید کلسیم) به مدت ۳-۱ ماه به دست می‌آید. در هر صورت، پس از واکنش در هریک از محیط‌ها، ژلاتین از شستشوی مکرر با آب گرم (افزایش متوالی دما) استخراج می‌گردد. محلول‌های ژلاتینی سپس سرد گردیده تا شکل ژل را بخود گرفته و

به‌عنوان جایگزین، مورد بررسی قرار گرفته است. ژلاتین یک مخلوط پروتئینی بوده که از کلاژن حیوانات (گرفته شده از پوست حیوانات و یا استخوان‌های گاو) به وسیله هیدرولیز جزئی محیط اسیدی یا قلیایی استخراج می‌شود. در نتیجه، در این فرآیند دو نوع ژلاتین به دست می‌آید، که به نام‌های A و B شناخته می‌شوند. ژلاتین نوع A توسط یک واکنش اسیدی (تقریباً به مدت یک روز) از پوست خوک (توسط



شکل ۱- نمودار تولید ژلاتین

نوع ژلاتین توسط قدرت آن برحسب واحد بلوم (Bloom) تعیین می‌شود، که تحت عنوان وزن (بر حسب گرم) مورد نیاز برای فشار دادن میله پیستونی (با قطر مشخص، ۱۲/۷ میلی‌متر) به سمت پایین تا عمق مشخص (۴ میلی‌متر) در درون یک ژل ژلاتینی تهیه شده (با غلظت ۶/۶۶ درصد وزنی / وزنی در آب) تعریف می‌گردد. استفاده از ژلاتین به عنوان ماده سازنده کپسول عمدتاً به خواص فیزیکی و شیمیایی این ماده بستگی داشته که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

با تبخیر، ژلاتین خشک تهیه خواهد شد. نقاط ایزوالکتریک ژلاتین برای نوع A و B متفاوت از یکدیگر بوده (به ترتیب بین ۷-۹ و ۳-۵/۴) و در نتیجه، محلولیت هریک از انواع ژلاتین در مقابل pH متفاوت خواهد بود. به‌طور کلی، محدوده وزن مولکولی برای ژلاتین بین ۲۵۰۰۰-۱۵۰۰۰ است و اگرچه هر دو نوع ژلاتین اغلب به‌طور جداگانه مورد استفاده قرار می‌گیرند، مخلوط هر دو نوع به‌صورت تجاری در دسترس می‌باشد. روش ساخت هر دو نوع ژلاتین به‌طور مختصر در شکل (۱) مشخص شده است.

آیا می‌دانستید؟

- ◀ کپسول‌های تلسکوپی شکل عمدتاً از مخلوط‌های ژلاتین تهیه شده‌اند و ممکن است حاوی مقادیر کمی رنگ‌های تایید شده، مواد مات‌کننده، عامل نرم‌کننده (plasticizer) و مواد نگهدارنده باشند.
- ◀ به‌طور کلی، خواص فیزیکی و شیمیایی ژلاتین تابعی از نوع کلاژن، روش استخراج، مقدار pH، تخریب حرارتی و محتوای الکترولیت آن است.
- ◀ معمولاً مخلوطی از ژلاتین‌های به دست آمده از استخوان و پوست خوک با استحکام ژل نسبتاً بالا برای تولید کپسول‌های سخت مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- ◀ روش استخراج اسیدی از استخوان‌ها به دلیل کاهش زمان استخراج مورد نیاز جهت فرآیند تهیه ژلاتین ارزشمند است.
- ◀ از دستگاه‌های کاملاً اتوماتیک برای تولید کپسول در مقیاس صنعتی استفاده شده که از مکانیسم‌های غوطه‌ور نمودن خودکار (dipping)، چرخاندن (spinning)، خشک کردن، جدا کردن و اتصال کپسول‌ها در فرآیند استفاده شده است.
- ◀ ضخامت دیواره کپسول توسط ویسکوزیته محلول ژلاتین و سرعت و زمان غوطه‌وری کنترل می‌شود.

محلول‌های مایه با دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد حل نگردیده ولی متورم می‌شوند) می‌باشد. **◀ خواص مکانیکی عالی ژلاتین، که باعث تشکیل یک لایه نازک مناسب و بهبود در خصوصیات شکل‌گیری کپسول می‌گردد. ◀ خواص رئولوژیکی عالی ژلاتین در دمای بالا که در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد، این ماده به‌صورت یک مایع سیال عمل نموده (در اصطلاح به آن sol یا حالت محلول می‌گویند). بنابراین، امکان تولید کپسول توسط فرآیند غوطه‌وری را فراهم می‌سازد (در ادامه توضیح داده می‌شود). ◀ در دمای نسبتاً پایین، ژلاتین تحت فرآیند انتقالی sol-gel قرار گرفته و بنابراین،**

◀ غیرسمی بودن این ماده که به‌طور گسترده‌ای در صنایع غذایی به‌عنوان یک جزء غذایی استفاده می‌شود. اخیراً تولید ژلاتین با استفاده از منابع گاوی، به دلیل انتقال احتمالی انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) مورد توجه بسیاری قرار گرفته شده است. بنابراین، اگر ژلاتینی از منابع گاوی تولید شده باشد این نکته حائز اهمیت است که این ژلاتین از کشورهایی که امکان وجود BSE در آن‌ها کم است، درجه ۱ (بسیار بعید) یا ۲ (بعید است اما غیرممکن نیست) خریداری شده باشد. ◀ ژلاتین محلول در مایعات بیولوژیکی در دمای اتاق (توجه: کپسول‌های ژلاتینی در

نکات

◀ کپسول‌ها اشکال دارویی جامدی هستند که به دو نوع مختلف: سخت (دو قسمتی) و نرم (یک قسمتی) موجود می‌باشند. ژلاتین جزء اصلی تشکیل‌دهنده پوسته کپسول‌ها بوده، اگرچه سایر پلیمرها نیز نظیر نشاسته، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز نیز به‌عنوان پوسته کپسول مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ◀ کپسول‌ها می‌توانند با انواع مختلف فرمولاسیون‌ها شامل پودرها، قرص‌ها، نیمه جامدات (در کپسول‌های سخت) و مایعات (در کپسول‌های نرم) پر شوند. ◀ مشابه قرص‌ها، فرمولاسیون کپسول‌ها نیز شامل اجزای متعددی هستند که هر یک از این مواد جانبی، فرآیند ساخت را تسهیل نموده و یا عملکرد بیولوژیکی این شکل دارویی را کنترل می‌نمایند. ◀ از کنترل‌های حین فرآیند تولید می‌توان به پایش دوره‌ای و تنظیم (در صورت لزوم) مواردی از قبیل ضخامت لایه، طول برش کلاهدک و بدنه، رنگ و میزان رطوبت پوسته کپسول اشاره نمود.

با خنک شدن محلول‌های گرم ژلاتینی، این ماده به راحتی به حالت سفت (ژل) تبدیل می‌شود. در مقاله آینده، در خصوص توصیف و روش ساخت کپسول‌های ژلاتینی سخت صحبت خواهد شد.

منابع

1. Jones SD. Pharmaceutics: dosage form and design. First ed. London: Pharmaceutical Press;2008: 255-270.
2. Lachman L. Lieberman HA. Kanig JL. The theory and practice of industrial pharmacy.3rd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger;1986: 374-411