

Farmasötik Teknoloji IV

KAPSÜLLER

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Ozan TOKSOY

Kapsüller

- Sert veya yumuşak kabukları olan çeşitli şekillerde ve kapasitede, çoğunlukla tek dozluk etkin madde içeren katı preparatlardır. Genelde ağız yolu ile uygulama amacı ile geliştirilirler. (EP)
- Sert ve yumuşak çözünür bir kabuk içinde ilacın kapatıldığı katı dozaj şekilleridir. (USP)

Kapsüller

➤ Sert

➤ Yumuşak

❖ Mide Asidine Dayanıklı (Enterik kaplı)

❖ Modifiye Salım Yapan

Kapsül hazırlamakta kullanılan maddeler

- Jelatin
- Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC)
- Aljinik asit/aljinat

Sert Jelatin Kapsüller

- Hayvansal kaynaklı (Doku, deri, kemik) kolajenin hidrolizi ile elde edilir. A ve B tipleri vardır.
- A tipi- hayvanın derisinden asit hidrolizi ile elde edilir. İzoelektrik noktası 7.0-9.0
- B tipi- hayvan kemiklerinden alkali hidroliz ile elde edilir. İzoelektrik noktası 4.8-5.0

Sert Jelatin Kapsüller

- A tipi jelatin ve B tipi jelatin ayrı ayrı kullanıldığı gibi, birlikte de kullanılabilirler.
- Kapsül kabuğuna, A tipi esneklik, şeffaflık, B tipi sağlamlık ve dayanıklılık özelliği sağlar
- Sert jelatin kapsüllerin üretiminde jelatinin jel kuvveti (bloom strength) ve viskozitesi önemlidir.

Jelatinin Bloom Kuvveti (Jel kuvveti):

Bloom değeri, jelatin jel sertliğinin veya direncinin bir ifadesi olup endüstriyel olarak jelatinin sınıflandırılmasına yarayan en önemli kalite özelliği olarak gösterilmektedir.

Jelatin molekülleri arasında oluşan çapraz bağın kohezif kuvvetinin bir ölçüsüdür ve jelatinin molekül ağırlığı ile orantılıdır.

Bloom Kuvveti = 150-250 g

Jelatinin Viskozitesi

Jelatinin en önemli ikinci kalite özelliğidir. Jelatin solüsyonunun viskozitesi, jelatin molekülleri arasındaki hidrodinamik etkileşimlere bağlıdır.

25-45 milipoise

Sert Jelatin Kapsüller

- Sert kapsüller kapak ve gövde olmak üzere iki parçadan oluşur. Renkleri genellikle ayrı olan kapsüllerin üst parçasının çapı alt kısımdan daha geniş yüksekliği ise alt kısımdan daha kısadır.
- Büyüklükleri hacimlerinin alabileceği distile su miktarına göre numaralandırılmıştır.

Kapsüllerin Numaralandırılması

<u>Kapsül no</u>	<u>Dolum hacmi</u>
000	1.37 mL
00	0.95 mL
0	0.68 mL
1	0.50 mL
2	0.37 mL
3	0.30 mL
4	0.21 mL
5	0.13 mL

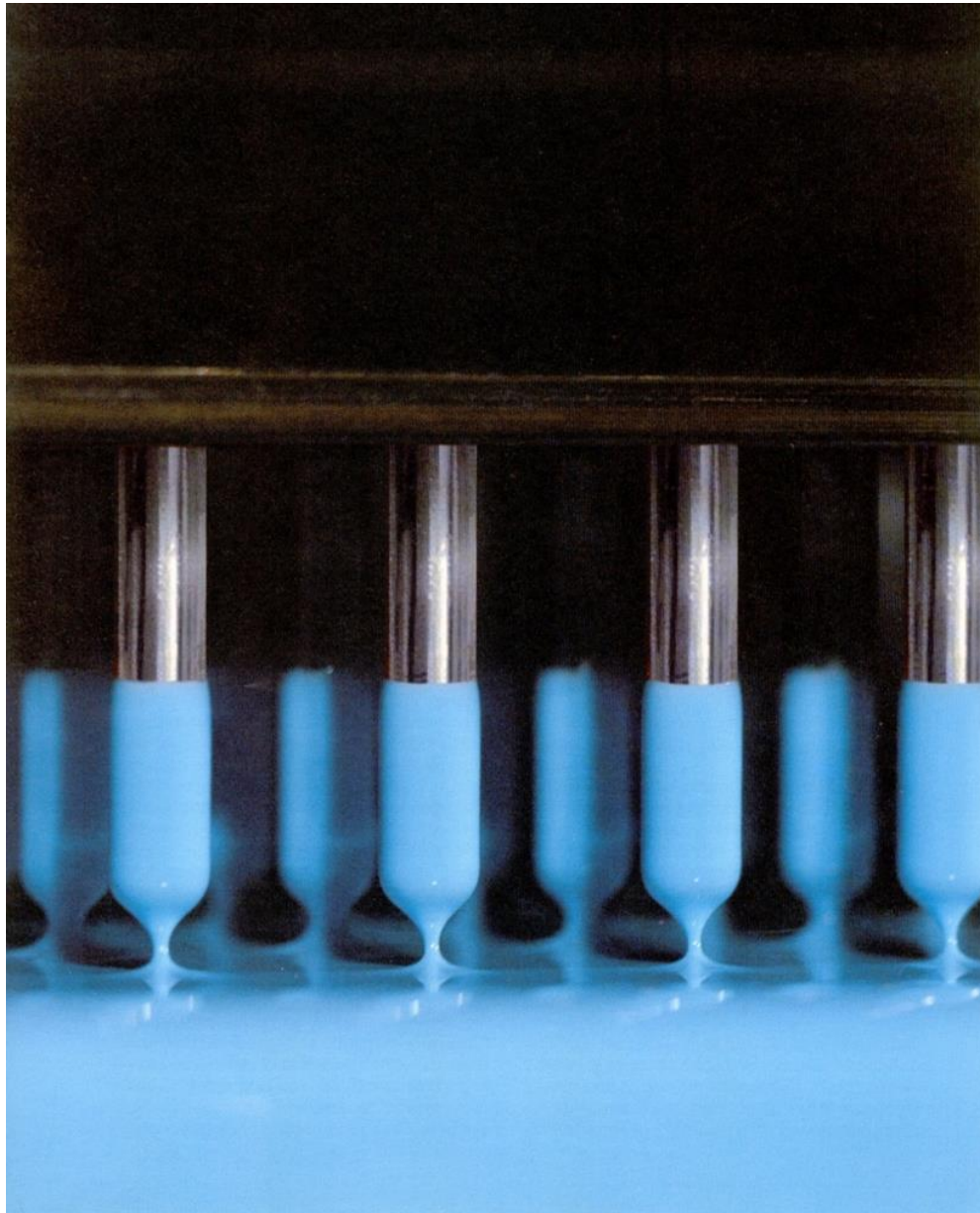


Veterinerlikte
10,11,12 numaralı
kapsüller kullanılır.

Sert Jelatin Kapsüller

HAZIRLANMALARI

- Sert kapsüller daldırma (dipping) yöntemi ile hazırlanır.
- Bu yöntemin prensibi paslanmaz çelikten yapılmış çubukların eritilmiş kapsül duvarı çözeltisine batırılarak bu çubukların yüzeyinde kapsül duvarı filminin oluşturulmasıdır.
- Jelatin, boyalar, koruyucu maddeler ve su sert jelatin kapsül duvarını oluşturan maddelerdir.

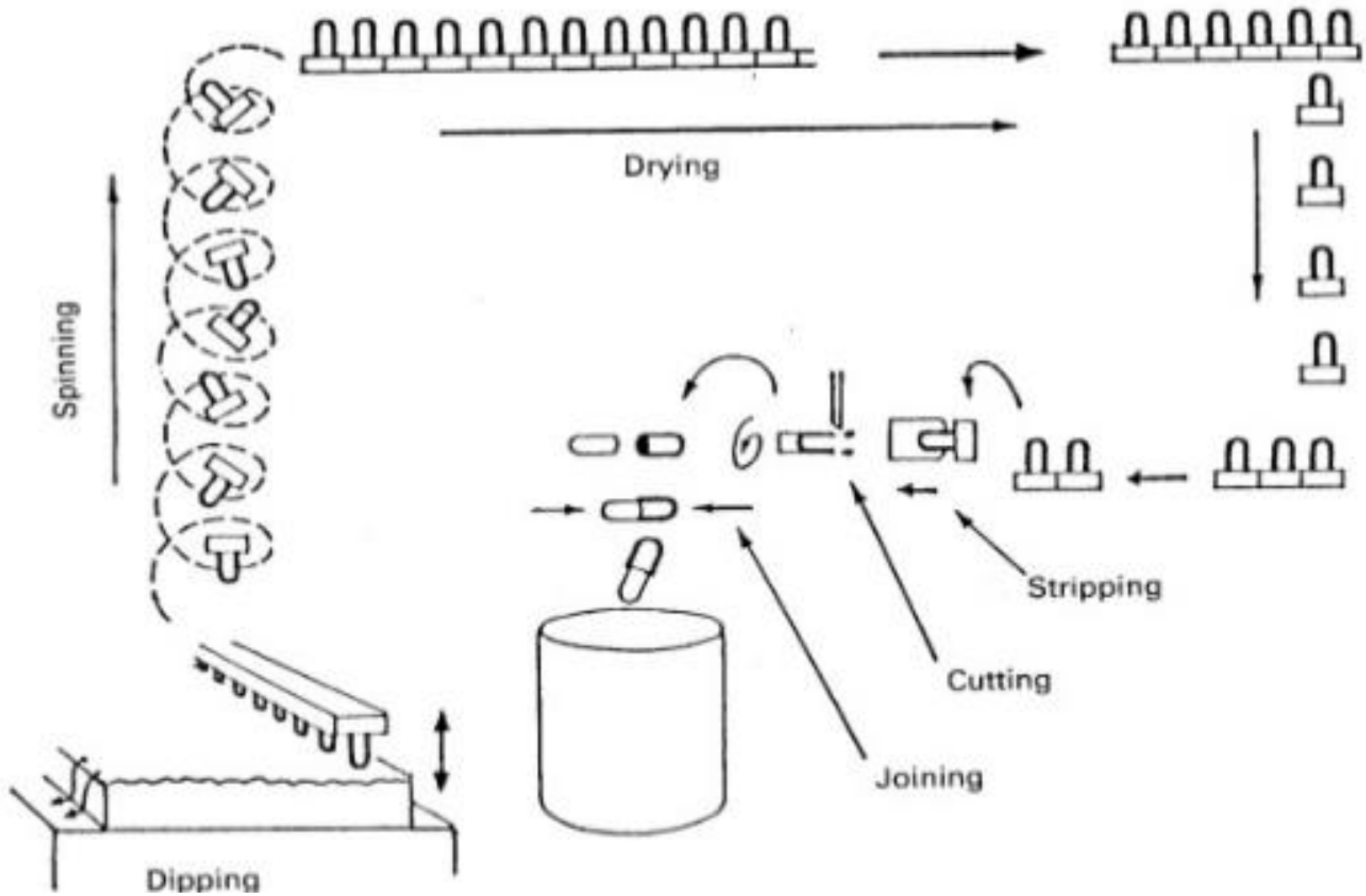


Sert jelatin kapsül kabukları gövde ve kapak olmak üzere iki ayrı parça olarak üretilir.

Önce jelatin çözeltisi hazırlanır. Çözeltinin havası vakumla alınır. Boya ve koruyucu maddelerle karıştırılır. Çözeltinin viskozitesi ölçülür ve gerekiyorsa ayarlanır. Kapsül gövdeleri aşağıdaki aşamalardan geçerek üretilir.

- **Daldırma:** Metal tablalar üzerine yerleştirilmiş metal çubuklar, kapsül gövdesi ve kapağı oluşturmak üzere, belirli viskozitedeki erimiş jelatin çözeltisine daldırılır. Metal çubuklar yaklaşık 22°C jelatin çözeltisinin sıcaklığı ise 50 – 55°C' dir. Metal çubukların üzerinde yaklaşık 12 saniyede film tabakası oluşur.
- **Döndürme:** Metal çubuklar jelatin çözeltisinden geri çekilir ve kendi etrafında döndürülür. Böylece jelatinin çubukların üzerinde homojen dağılımı ve kapsüllerin ucunda baloncuk oluşumu engellenmiş olur. Bu işlemden sonra oluşan film üzerine soğuk hava üflenir.

- **Kurutma:** Jelatin filmle kaplanmış olan metal çubuklar kurutma fırınında kurutulur. Kurutma işlemi çok hızlı ve aşırı olmamalıdır. Kapsül duvarının erimesi veya sertleşmesine izin verilmemelidir.
- **Kesme:** Bronz bıçaklar kullanılarak kapsüllerin gövde ve kapak kısımları metal çubuklardan kesilir.
- **Tıraşlama:** Kesilen kapsül gövdeleri ve kapaklar tıraşlanarak düzeltilir.
- **Birleştirme:** Kapsül gövdeleri ve kapaklar bir kanalda dizilerek, iki parça birleştirilir.



<https://www.youtube.com/watch?v=k3jPEenadwA>

- ❖ Üretilen kapsüllerin nem içeriği % 12-16 arasındadır.
- ❖ Bu nem içeriği kapsül kabuğunun fiziksel özellikleri açısından önem taşır.
- ❖ Düşük nem koşullarında (< %12) kapsüller çok kırılgan hale gelir.
- ❖ Yüksek nemde ise (>%17) kapsüller yumuşar.

Sert Jelatin Kapsüller

ÜSTÜNLÜKLERİ

- Tabletlerle göre BY daha iyi
- Formülasyonlarının hazırlanması daha kolay
- Daha az yardımcı madde ve ekipman kullanılması
- Proses validasyonunda kritik basamaklar daha az
- Ölçek büyütme daha kolay

Sert Jelatin Kapsüller

ÜSTÜNLÜKLERİ (devam)

- Klinik çalışmalarda kullanılır.
- Modern kapsül doldurma makinaları kullanılarak kapsül içine karışık dolum yapılabilir.
- Birbiri ile geçimsiz maddeler ayrı ilaç şekilleri olarak hazırlanıp, aynı kapsül içine birlikte doldurulabilir.

Sert Jelatin Kapsüller

SAKINCALARI

- Sert jelatin kapsüller %12 -16 oranında su içerirler, bundan dolayı kolay hidrolize uğrayan maddeler için uygun değildirler.
- Sert jelatin kapsüller çevresel koşullara bağlı olarak nem çekebilir veya nemini kaybeder. Nem ile çabuk bozunan etkin maddelerin kapsül içine konması sakınca yaratabilir. Kuru ortamda ise kapsüller nemini kaybederek kırılgan hale gelebilirler.

Sert Jelatin Kapsüller

SAKINCALARI (devam)

- Bazı ilaçlar, jelatinin amin grupları ile reaksiyona girer. Bunun sonucu renk değişikliği görülebilir veya jelatin molekülleri arasında çapraz bağlanma oluşarak kapsülün çözünmesi gecikebilir.
- Kapsüllerin özofagusa yapışma riski tabletlere göre daha fazladır.
- İyodür, bromür ve klorür gibi çözünürlüğü fazla olan tuz maddeler konamaz. İlacın hızlı salımı sonucu gastrik irritasyon görülebilir.

Sert Jelatin Kapsüller

- Tozlar
- Yarı-katı maddeler (sıcaklıkla yumuşayan, tiksotropik karışımlar)
- Patlar

Sert jelatin kapsül içine konabilir.

Kapsül Formülasyonları

- Etkin madde,
- Dolgu maddeleri,
- Akış özelliklerini düzelten maddeler (glidanlar)
- Sürtünmeyi önleyiciler (lubrikanlar),
- Dağıtıcılar,
- Yüzey etkin maddeler kullanılır.

Etkin madde

- Etkin maddenin dozu ve çözünürlüğü formülasyon tasarımında en önemli faktörlerdir
- Etkin maddenin tipi ve miktarı seçilecek kapsül büyüklüğünü ve ilave edilecek yardımcı madde tiplerini ve miktarlarını belirler
- E.M. partikül büyüklüğü formülasyon açısından önem taşır.

Dolgu maddeleri

Formülasyonun kütlesini artırmak amacıyla kullanılır.

- ✓ Nişasta
- ✓ Laktoz
- ✓ Mg karbonat, Ca karbonat, Ca sülfat
- ✓ Mikrokristal selüloz (Avicel PH101, PH102)

Modifiye Dolgu maddeleri

Dolgu maddelerinin akış ve sıkıştırılabilirlik özellikleri iyileştirilmiştir.

- ✓ Prejelatinize nişasta (Starch 1500®)
- ✓ Püskürterek kurutulmuş laktoz (Fast-Flo laktoz®)
- ✓ Öğütülmüş dikalsiyum fosfat (Ditab®, Emcompress®)

Glidanlar

- Toz kütlenin akışını düzeltirler.
- Çok ince tozlar
- Çok düşük oranlarda kullanılır

Kolloidal silika (Aerosil®)
Talk
Mg stearat

Akışı artırma mekanizmaları:

- ✓ Tozun yüzeyindeki girintileri doldurarak yüzeyi pürüzsüzleştirme
- ✓ Toz partikülleri fiziksel olarak ayrıştıran çekim kuvvetini azaltma - Elektrostatik yükleri modifiye etme
- ✓ Nemi ortadan kaldırma
- ✓ Toz partiküller arasında bilya görevi yapma

Lubrikanlar

- Sürtünmeyi önlerler
- Dolum sırasında pistonlar üzerinde film oluşumunu azaltırlar
- Tozun doldurma makinalarının metal yüzeyine yapışmalarını önlerler
- Düşük miktarda kullanılsalar da karıştırma süresi arttıkça partiküllerin ıslanmasını önleyerek çözünmesini azaltırlar
- 2-5 dk karıştırma ideal
- Hidrofobik stearatlar (Mg stearat, Ca stearat, Stearik asit)

Dağıtıcılar

- Bazı kapsül makinalarında sıkıştırarak dolum yapılır. Dağıtıcılar bu toz kümesini dağıtır. Ör. Nişasta
- Süper dağıtıcılar:
 - ✓ Kroskarmeloz sodyum (AcDiSol®)
 - ✓ Sodyum nişasta glikolat (Primojel®, Exotab®)
 - ✓ Krospovidon (Polyplasdone®)

Sürfaktanlar

- Toz kütlesinin ıslanmasını ve çözünmesini artırır
- Hidrofobik lubrikanların olumsuz etkilerini bertaraf ederler.
- Çok düşük oranda (%0.1-0.5) kullanılırlar
 - ✓ Sodyum lauril sülfat
 - ✓ Sodyum doküsat

Sıvı ve yarı katı matriks tipi formülasyonda kullanılan yağlar ve mumlar

- ❑ Bitkisel yağlar; zeytin yağı, pamuk yağı, mısır yağı, soya yağı, fındık yağı
- ❑ Hidrojene bitkisel yağlar; hidrojene soya, yerfıstığı, hint, hindistan cevizi yağları
- ❑ Bitkisel katı yağlar; karnauba mumu, kakao yağı
- ❑ Hayvansal katı yağlar; balmumu, lanolin, balık nefsi

Sıvı ve yarı katı matriks tipi formülasyonda kullanılan yağlar ve mumlar

- ☐ Hidrokarbonlar; sıvı parafin, vazelin
- ☐ Yağ asidi alkoller; setil alkol, stearil alkol
- ☐ Yağ asitleri; stearik asit, laurik, miristik asit
- ☐ Silikonlar
- ☐ PEG (M.A. 400 - 20.000 arasında olanlar)
- ☐ Witepsol, suppocire

Sert jelatin kapsül müstahzar örnekleri

Takrolimus

Kapsül bileşimi:
jelatin, TiO_2 , SLS, sorbitan
monooleat, demir oksit,

formülasyon bileşimi:
HPMC
Laktoz
Kroskarmeloz
Mg stearat



Sert jelatin kapsül müstahzar örnekleri



pregabalin

Laktoz

nişasta

Talk

silika

şellak

potasyum hidroksit

propilen glikol

Sert jelatin kapsül müstahzar örnekleri



Atomoksetin:

Nişasta

Mg stearat

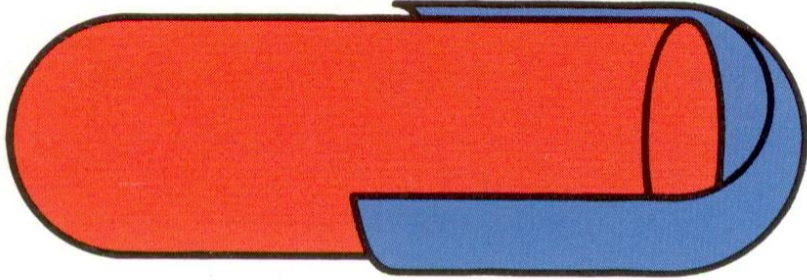
Şellak

siyah demir oksit,

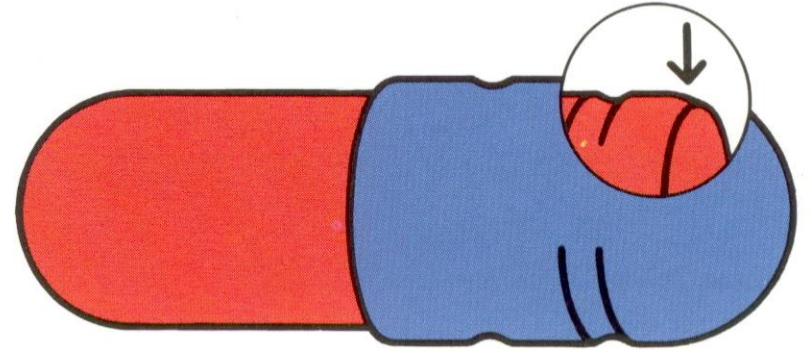
ppg

amonyum hidroksit

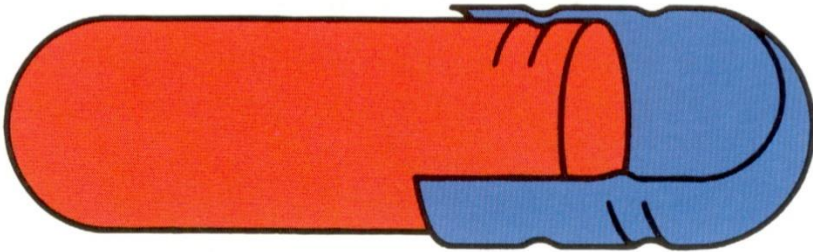
Sert jelatin kapsül örnekleri



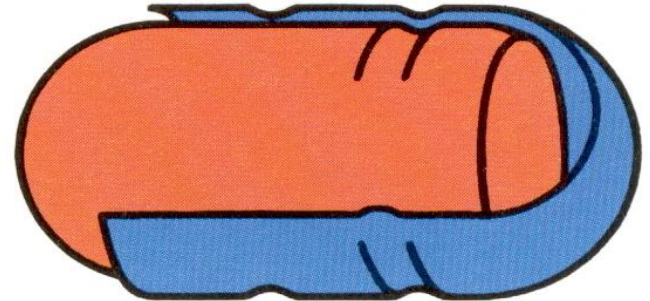
STANDARD



CONI-SNAP™

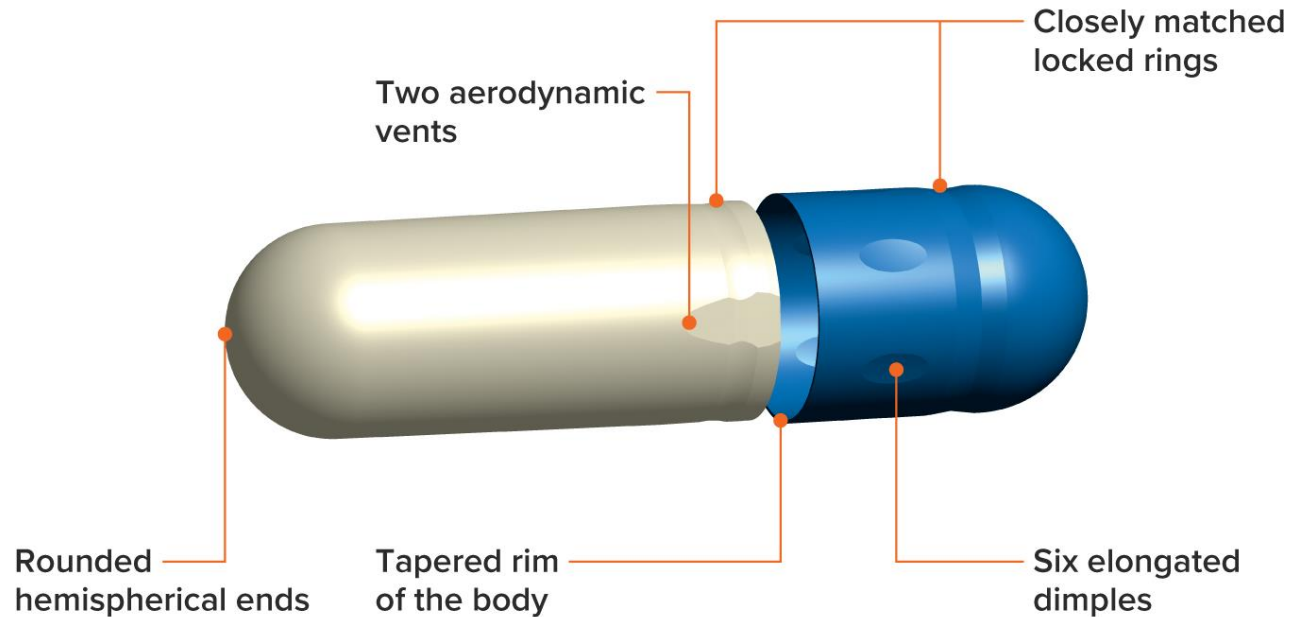


SNAP-FIT™



CONI-SNAP SUPRO™

Ticari sert jelatin kapsül örnekleri

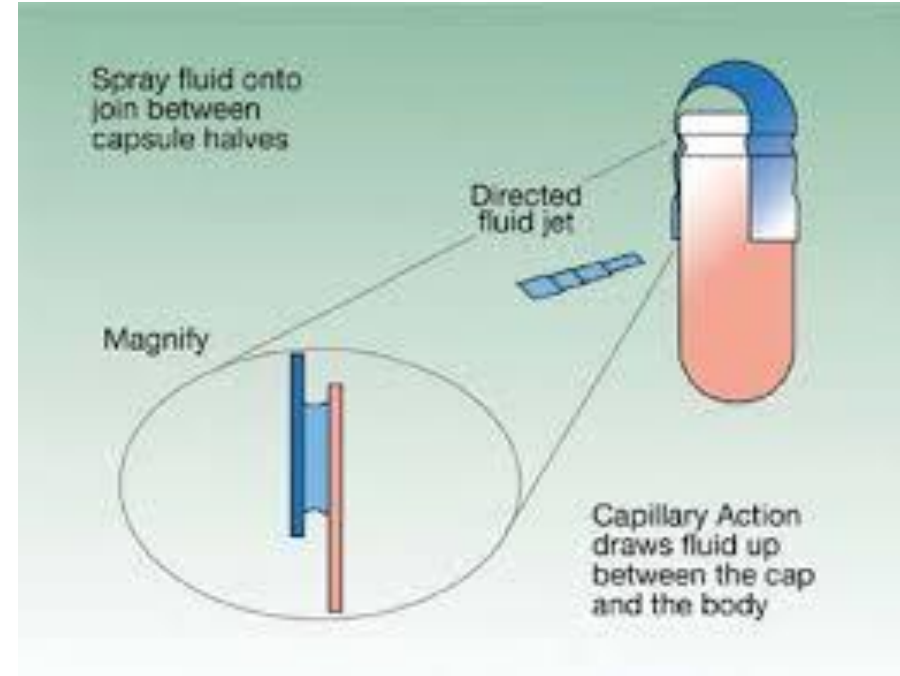


Coni-Snap® Capsules (Capsugel)

- ✓ Dünyada ve Türkiye’de en çok kullanılan **Capsugel** ürünü olan Coni-Snap, iki parçadan oluşan sert jelatin kapsül formudur.
- ✓ Hayvansal jelatin bazlı bu kapsüller, Türk ilaç endüstrisince uzun yıllardan beri güvenle tercih edilmektedir.



Ticari sert jelatin kapsül örnekleri



Licaps® Liquid-Filled Hard Gelatin Capsules (Capsugel)

- ✓ Capsugel firmasının özel patentli formu olan Licaps, sert jelatin kapsülün içine enjekte edilmiş olan bitkisel veya farmasötik içeriğin özel bir sistem ile kapatılması ve yalıtılması sonucunda meydana gelmektedir.
- ✓ Licaps, özel sızdırmazlık ve yapıştırma prosesi ile hazırlanmaktadır.



Sert HPMC Kapsüller

- ❑ İki parçalı sert kapsüllerde jelleşme maddesi karagen, jelleşmeyi destekleyici madde KCl kullanılmaktadır.
- ❑ Fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklıdır.
- ❑ Daha düşük miktarda nem (%4-6) içerdikleri için hidrolize hassas maddeler için daha uygundur.

Sert HPMC Kapsüller

- ☐ Kuru ortamda nemlerini kaybederler ancak kırılgan hale gelmezler.
- ☐ Jelatin kapsüllere göre statik elektriklenmeye karşı daha az hassastırlar.
- ☐ 80°C'ye kadar sıvı madde doldurabilirler.
- ☐ Koruyucu madde içermezler.

Ticari sert HPMC kapsül örnekleri



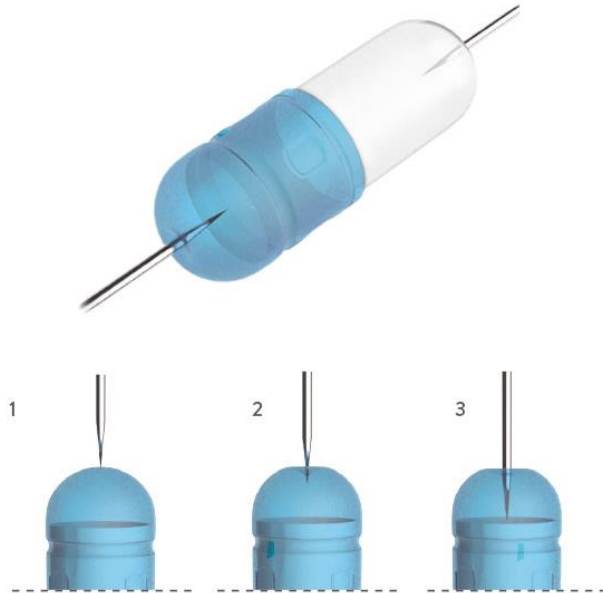
Vcaps® Vegetarian Capsules (Capsugel)

- ✓ Vcaps Bitkisel kapsül formu, ana madde olarak HPMC maddesinden elde edilmektedir.
- ✓ %100 doğal içeriği ile Vcaps, özellikle gıda destekleyicileri, gıda takviyeleri ve doğal ürünler sektöründeki lider firmalar tarafından tercih edilmekte ve kullanılmaktadır.



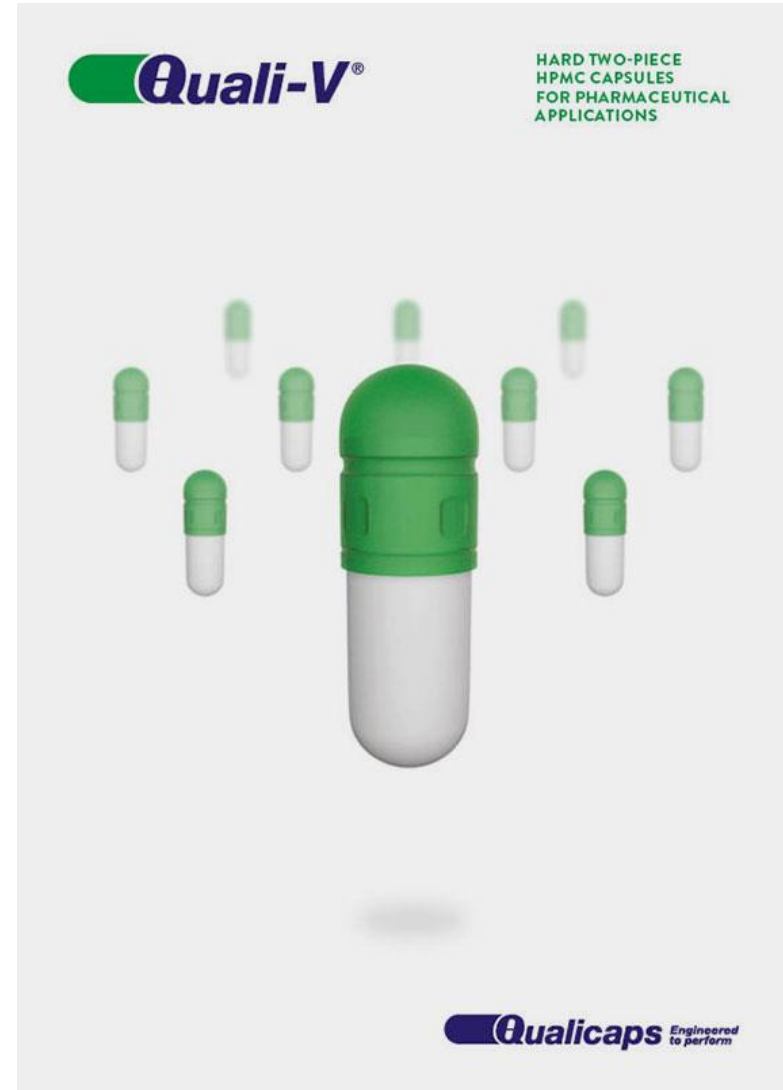
Ticari sert HPMC kapsül örnekleri

STAGES IN CAPSULE PUNCTURING



1. Pin comes in contact with capsule, cap or body.
2. Depression forms in dome of capsule.
3. Pin penetrates shell.

Qualicaps® (Capsugel)



- ✓ Qualicaps HPMC'den elde edilmektedir.
- ✓ Oral katı dozaj formu olarak veya Kuru toz inhaler sistemlere uygun olarak üretilmektedir.



Sert kapsüllerin doldurulması

Sert kapsüllerin doldurulması amacıyla farklı tipte dolum makineleri kullanılmaktadır.

Temel olarak makineler aşağıdaki işlemleri yapar:

- Doğrultma: Kapsüller, kapakları yukarı, gövdeleri aşağı gelecek şekilde kalıpların yuvalarına yerleşir.
- Kapak ve gövdenin ayrılması: . Üst kalıp kaldırılır, alt kalıp ise toz maddenin doldurulması için dozlama bölümünün altına gelir.
- Doldurma
- Kapatma

Sert kapsüllerin doldurulması

Kapsül doldurma makinelerinin dolum yöntemleri genel olarak dörde ayrılır.

1. Burgu Auger Yöntemi

Bu tip kapsül makinelerinde toz, kapsül içine dönen bir burgu yardımıyla itilir ve belirli debide, aşağı doğru tozun akması sağlanır. Tozun kapsüle dolumu hacimsel olmaktadır. Bu yöntemle akıcılığı kolay olan tozlar doldurulur.

Sert kapsüllerin doldurulması

2. Vakum Yöntemi

Dozlama ünitesi delikli bir piston içeren bir silindirden oluşmaktadır. Silindir tozun içine batırılır ve pistonun içine vakum uygulanarak toz maddenin dolması sağlanır. Daha sonra silindir kapsül gövdelerinin üzerine yerleştirilir ve basınçlı hava ile pistonların içindeki toz kapsülün içine itilir.

Sert kapsüllerin doldurulması

3. Titreşim Yöntemi

Toz kütlesinin içine delikli bir plaka yerleştirilir. Bu plaka bir vibratörle bağlantılıdır. Plakanın titreşimi yardımıyla plaka üzerindeki deliklerden toz alttaki kapsül gövdelerine akar. Dolum hacmi vibratör yardımıyla kontrol edilir.

Sert kapsüllerin doldurulması

4. Pistonla Sıkıştırma Yöntemi

Pistonlar vasıtasıyla yapılır. Pistonlar doldurma hunisinden alınan toz maddeyi sıkıştırarak ağırlık ve şekil verilmiş olan toz kütlelerini kapsüllerin içine iterek doldururlar. Genelde uygulanan sıkıştırma kuvveti 50-200 N arasındadır.

Sert kapsüllerin doldurulması

Sıvı ve Yarı Katı Kapsüllerin Dolumu

Güç çözünen veya higroskopik özellikte olduğundan katı ilaç şeklinde formülasyonları hazırlanamayan veya sorunlu olan bazı etkin maddelerin, sıvı veya yarı katı sıvağlar içinde sert jelatin kapsül formülasyonları hazırlanmaktadır.

Sıvı maddelerin doldurulduğu sert kapsüllerin oksijen geçirgenliği daha düşüktür ve 70°C'ye kadar yükselen sıcaklıkta dolum yapılabilir.

Sıvı ve Yarı Katı Kapsüllerin Dolumu

➤ Tiksokap yöntemi:

Etkin maddelerin yardımcı maddelerle birlikte tiksotropik özelliğe sahip dispersiyonları hazırlanır ve **kariştirilerek** akıcı hale getirilir.

Kapsüllere doldurulan dispersiyon bir süre sonra katılaşılarak sızmayan ve akmayan jel oluşturur.

Faktörler:

Viskozite : 1000-3000 cp

Yüzey gerilim : 30 dyn/cm (20°C)

Sıvı ve Yarı Katı Kapsüllerin Dolumu

➤ Termokap yöntemi:

Akışkan sistemin viskozluğunun sıcaklıkla değişmesinden yararlanılarak dolum yapılabilir.

Yardımcı maddeler eritildikten sonra etkin madde ilave edilir. Karışım katılaşmaya yakın bir sıcaklığa gelince kapsüllere doldurulur.

Kapsül Dolum Makinaları

Manuel Kapsül Dolum Makinesi

Küçük ölçekli araştırma laboratuvarları için uygun



Profiller (Capsugel)

MANUAL CAPSULE MACHINE:CN-300 **GMP**



MANUAL CAPSULE MACHINE:CN-50 **GMP**



MANUAL CAPSULE MACHINE:CN-209 **GMP**



WHOLE SET MACHINE:CN-209 **GMP**



MANUAL CAPSULE MACHINE:CN-400 **GMP**



WHOLE SET MACHINE:CN-100 **GMP**



Kapsül Dolum Makinaları

Yarı Otomatik Kapsül Dolum Makinesi

Kullanıcılara kullanım kolaylığı, yüksek dolum başarısı ve kapasitesiyle üretim hatları için uygun bir ekipmandır.

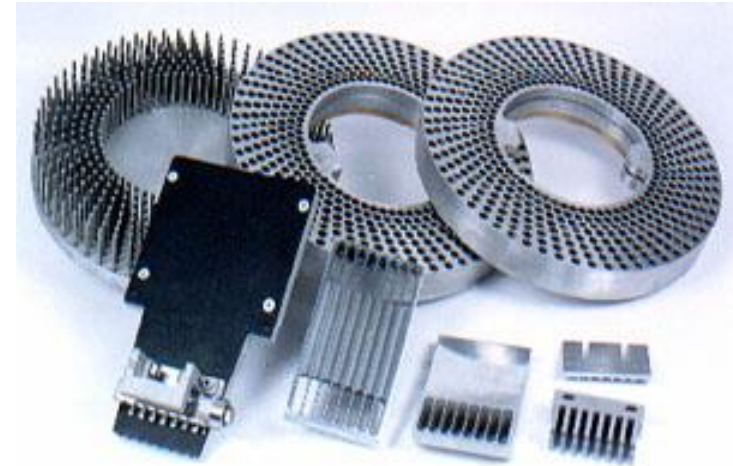


CAP 8 (Capsugel)

<https://www.youtube.com/watch?v=mch0HliEEic>

CAPSUGEL

ultra™ III



Ultra III (Capsugel)

<https://www.youtube.com/watch?v=rRHbq-DcOjI>

Kapsül Dolum Makinaları

Otomatik Kapsül Dolum Makinesi

Profesyonel kullanım, büyük ölçekli üretim.



GKF Capsylon (Bosch)

<https://www.youtube.com/watch?v=HoKjepJ4osU>



In Cap HS (Dott Bonapace)

https://www.youtube.com/watch?v=yk9_kK1G-zQ



Zanasi Plus (IMA)

Sert Kapsüllerde Yapılan Kontroller(Shell'de)

- Film kalınlığı
- Jelatin solüsyonunun viskozitesi
- Daldırma hızı ve süresi
- Renk
- Nem içeriği

Sert Kapsüllerde Yapılan Kontroller(Bitmiş Ürün)

- Ağırlık sapması
- İçerik tekdüzeliği testi
- Dağılma testi
- Çözünme testi
- Etkin madde miktar tayini



Yumuşak Jelatin Kapsüller

- Yumuşak kapsüller, sıvı bir içeriğin jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesi ile hazırlanır.
- Sert kapsüllere göre daha esnektirler.
- Tek parçadan oluşurlar.
- Yumuşak jelatin kapsüllere genelde çözelti veya süspansiyon şeklindeki sıvı ilaç şekilleri doldurulur. Ancak nadiren yarı katı ve tozlar da doldurulabilir.

Yumuşak Jelatin Kapsüller

- Gıda takviyeleri ve doğal ürünler sektörlerine yönelik tasarlanmış olan Softgel kapsül formları, içerdikleri standart doğal veya isteğe göre bir araya getirilen hammaddeler ile özel üretilmektedir.
- Tercihe göre balık veya sığır jelatini seçenekleri bulunmaktadır.



Yumuşak Jelatin Kapsüller

Avantajları

- ✓ Üretimi kolay ve kullanımı kolay
- ✓ Absorpsiyonu artırır
- ✓ Düşük dozlu ilaçlarda dozajın ayarlanması kolaylığı
- ✓ Suda çözünmeyen sıvılar doldurulabilir
- ✓ Koku ya da tat maskeleyebilir
- ✓ Oksijen ve UV koruma ,stabilitesini artırır
- ✓ Tablet ve sert jelatin kapsül formlarına göre mide irritasyonu daha azdır.
- ✓ Çeşitli yollardan uygulanabilirler.



Softgel Suppositories – Rectal or Vaginal Applications



6 Supp
CC: 0.169 - 0.246



10 Supp
CC: 0.166 - 0.306



17 Supp
CC: 0.306 - 0.369



40 Supp
CC: 0.368 - 0.400



80 Supp
CC: 0.934 - 1.047



80 Supp
CC: 2.25 - 2.75

Softgel Single Dosage – Topical or Liquid Oral Applications



4 Tube
CC: 0.169 - 0.246



5 Tube
CC: 0.155 - 0.306



8 Tube
CC: 0.370 - 0.493



17.5 Tube
CC: 0.924 - 1.047



5 Twist Off
CC: 0.326 - 0.458



8 Twist Off
CC: 0.386 - 0.500



12 Twist Off
CC: 0.579 - 0.764



120 Twist Off
CC: 5.548 - 7.323

Yumuşak Jelatin Kapsüller

Dezavantajları

- ✓ Birbirlerine yapışma riski
- ✓ Daha pahalı
- ✓ İlaç ve kabuk etkileşimi daha fazla



Yumuşak Jelatin Kapsül Üretimi

Yumuşak kapsüllerin imalatı,

- ❖ çözünmeyen maddeler,
- ❖ dozu düşük etkin maddeler,
- ❖ yüksek aktivite gösteren bileşikler,
- ❖ oksijene duyarlı maddeler,
- ❖ tadı kötü maddeler için uygundur.

Yumuşak kapsül shell'inde bulunan maddeler

❖ Jelatin

❖ Boya

❖ Koruyucu

❖ Plastifiyan (esneklik verici) 

❖ Su

Plastifiyan/Jelatin oranıyla kapsülün sertliği, esnekliği ayarlanır.

Kabuk Sertlik Oranları ve Kullanımları

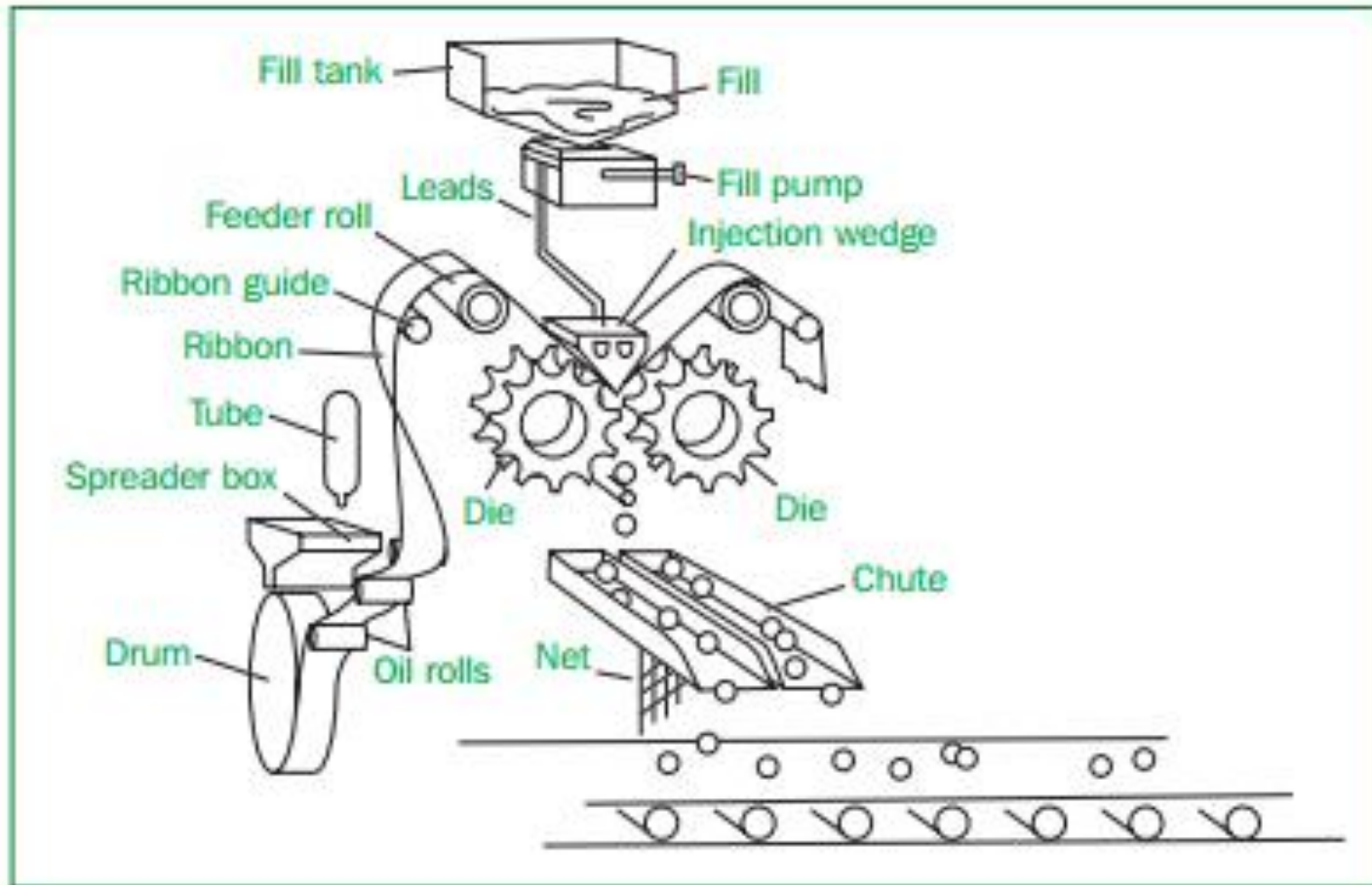
SERTLİK	GLİSERİN / JELATİN ORANI	KULLANIMI
Sert	0.4/1	<ul style="list-style-type: none">■ Oral olarak kullanılır■ Yağ bazlı veya kapsül kabuğu yumuşatan ürünler içerir■ Sıcak ve nemli alanlarda kullanımları uygundur.
Orta	0.6/1	<ul style="list-style-type: none">■ Oral ve tüp şeklinde vajinal olarak uygulanır■ Yağ bazlı su ile karışabilen sıvı esaslı veya kabuğu sertleştiren ürünler içerir
Yumuşak	0.8/1	<ul style="list-style-type: none">■ Tüp şeklinde vajinal olarak uygulanır■ Su ile karışabilen sıvı esaslı veya kabuk sertleştiren ürünler içerir■ Soğuk ve kuru alanlarda kullanımları uygundur.

Yumuşak Jelatin Kapsül Üretimi

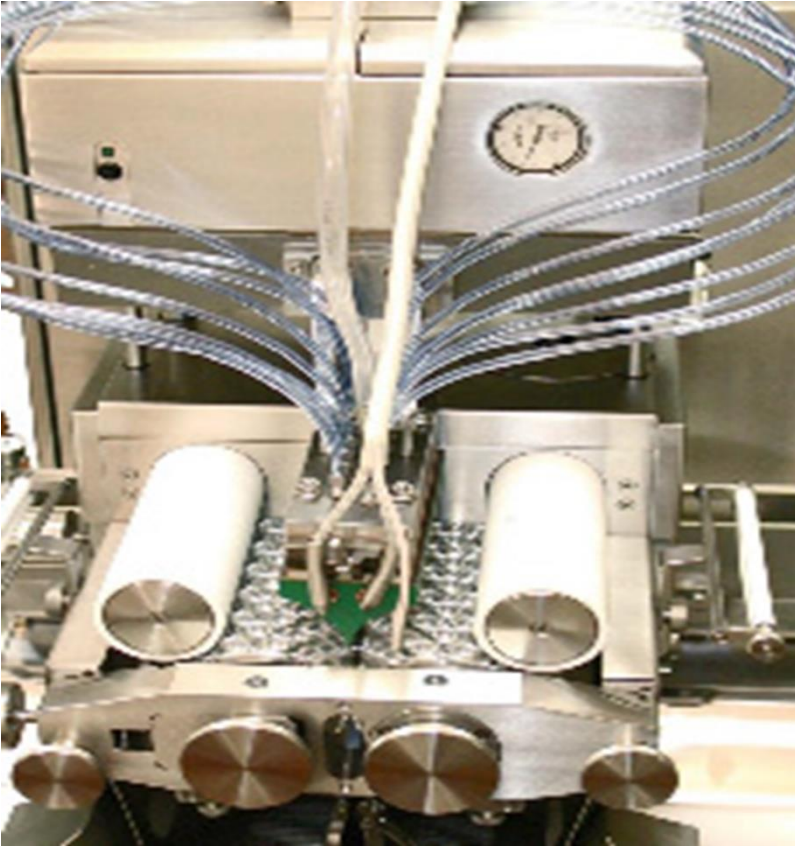
- Yumuşak jelatin kapsüllerin üretiminde, kapsül duvarının hazırlanması, materyalin doldurulması ve kapsülün kapatılması birbirini takip eden bir dizi işlemden oluşur.
- Tüm bu işlemler tek makinada bir arada gerçekleştirilmektedir.

<https://www.youtube.com/watch?v=pu9bvGICxVc>

Yumuşak Jelatin Kapsül Üretimi



Yumuşak Jelatin Kapsül Üretimi



Kapsüle edilebilen içerik:

- ✓ Sıvı ya da sıvıların birleşimi
- ✓ Sıvı(lar)da katı(lar)ın çözeltisi
- ✓ Sıvı(lar)da katı(lar)ın süspansiyonu



Kapsüle edilemeyen içerik:

- Su ile karışabilen uçucu sıvılar
- Su, etil alkol ve emülsiyonlar (kabuk yumuşar)
- Gliserin ve propilen glikol (kabuğu yumuşatır)

Su ve alkol

Kapsül içeriğinin yaklaşık %5'ne kadar, çözeltilerin hazırlanmasında kosolvan olarak kullanılabilir.



Gliserin ve/veya propilen glikol

Kabuğu sertleştirmek için PEG veya diğer sıvılarla beraber kosolvan olarak kullanılabilir.

Yumuşak Jelatin Kapsül Formülasyonlarında;

- pH'sı 2.5-7.5 arasında olmalı. Oral kullanımda ilaç çözücü sisteminde yeteri kadar çözünmeli
- Suda çok çözünen yüksek konsantrasyonda katı madde kullanımı yerine suda az çözünen bazlar kullanılabilir (penisilin potasyum tuzu yerine prokain tuzu kullanılması)
- Madde kaplanabilir (Vitamin B12'nin jelatinle kaplanması)
- İstenilen fizyolojik sonuçların elde edilebilmesi için karışabilen sıvı kombinasyonların kullanılabileceği düşünülmeli

Yumuşak Kapsüllerde Yapılan Kontroller (Shell'de)

- Jel kuvveti
- Viskozite
- Demir içeriği
- Nem içeriği
- Mikrobiyolojik kontroller

Yumuşak Kapsüllerde Yapılan Kontroller

- Sızdırmazlık
- Kapsül kabuğu kalınlığı
- Dağılma testi
- Ağırlık sapması
- Miktar tayini
- Dissolüsyon
- İçerik tekdüzeliği testi
- İçerik ve kabuğun nem miktarı

Sert jelatin ile yumuşak jelatin kapsülün karşılaştırılması

Kriter	Sert jelatin kapsül	Yumuşak jelatin kapsül
Kapsülün dış kısmı(shell)	Plastizer gerekmez	Plastizer bulunur (sorbitol, gliserin, propilen glikol)
Nem	12-16%	6-10%
Boyut	Belirli boyutta üretilir-2 parçalı	Belirli boyutlarda üretilir-tek parça
Şekil	Silindirik	Silindir, oval, yuvarlak vs.
İçerik	Sıklıkla kuru katı dozaj şekilleri	Sıvılar ve süspansiyonlar
Üretim	Shell kısmı üretilir sonra doldurulur	Doldurma ve shell üretimi birlikte yapılır
Kapatma	Geleneksel friksiyon (uygun boyutların birleşimi) mekanik kapanma	Hava ve nem geçirmeyecek şekilde kapanmıştır

Kaplı Kapsüller

Kapsüllerin çözünmesini geciktirmek için

❖ Uzun etkili kapsüller

❖ Enterik kapsüller

Koruyucu Kaplama

Kapsüllerde koruyucu kaplamanın nedenleri:

- Stabilitayı iyileştirmek
- Neme dayanıklılığı arttırmak
- Nakliye sırasında deformasyonu engellemek
- Yumuşak kapsüllerin yapışmasını engellemek
- İçeriğin kapsül kabuğunu etkilemesini önlemek

Uzun Etkili Kapsüller

- Partiküllerin/granüllerin yavaş çözünen bir materyalle kaplanması ve kapsüllere konması ile elde edilir.
- İlaç içeren boncuklar inert, esnek çözünmeyen yarı geçirgen bir polimer ile kaplanır ve kapsüllere doldurulur.
- İlaç ile yüklü iyon değiştirici reçineler kapsüllere doldurulur.

Tüm kaplamalarda kaplama kalınlığı pelletlerin veya boncukların ağırlığının %5-15'i olmalıdır.

Kaplama Maddeleri

Lipit madde-Selülozik madde (1:1), (9:1)

- Hidrojene edilmiş hint yağı:etil selüloz (1:1)

Etil selüloz/kloroform - absolü alkol
karışımı(1:1)

Şellak/PEG 6000 (10:1) – alkol

Mum – Yağ karışımı

- MCC mumu:gliseril distearat

Enterik Kaplı Kapsüller

Hazırlanma Yöntemleri:

- Jelatin kabuğunun çözünürlüğü değiştirilerek
- Jelatin kabuklara bazı maddeler ilave edilerek Selüloz türevleri, akrilik kopolimerler vb.
- Jelatin kapsüllerini mide ortamına dayanıklı kaplama maddeleri ile kaplayarak
- Kapsül içeriğini enterik maddelerle kaplayarak

Enterik Kaplı Kapsüller

Jelatin kapsüller çeşitli kaplama maddeleri ile kaplanarak enterik kapsüller hazırlanabilir.

Örnekler:

- Selüloz asetat, Selüloz asetat ftalat, Şellak, Metakrilik asit polimerleri, Hipromellas ftalat

Bu kaplama maddelerinin uçucu organik çözücülerdeki çözeltileri kullanılır.

Enterik Kaplama Çözeltilerine Örnekler

Selüloz asetat ftalat	% 3
Dietil ftalat	% 1
Silikon	% 1
Etil asetat	% 30
Aseton k.m.	100 mL

Eudragit L	% 32
Dibutil ftalat	% 3.9
Su k.m.	100 g

Selüloz asetat ftalat	% 4.8
Dietil ftalat	% 1.2
Aseton k.m.	100 g

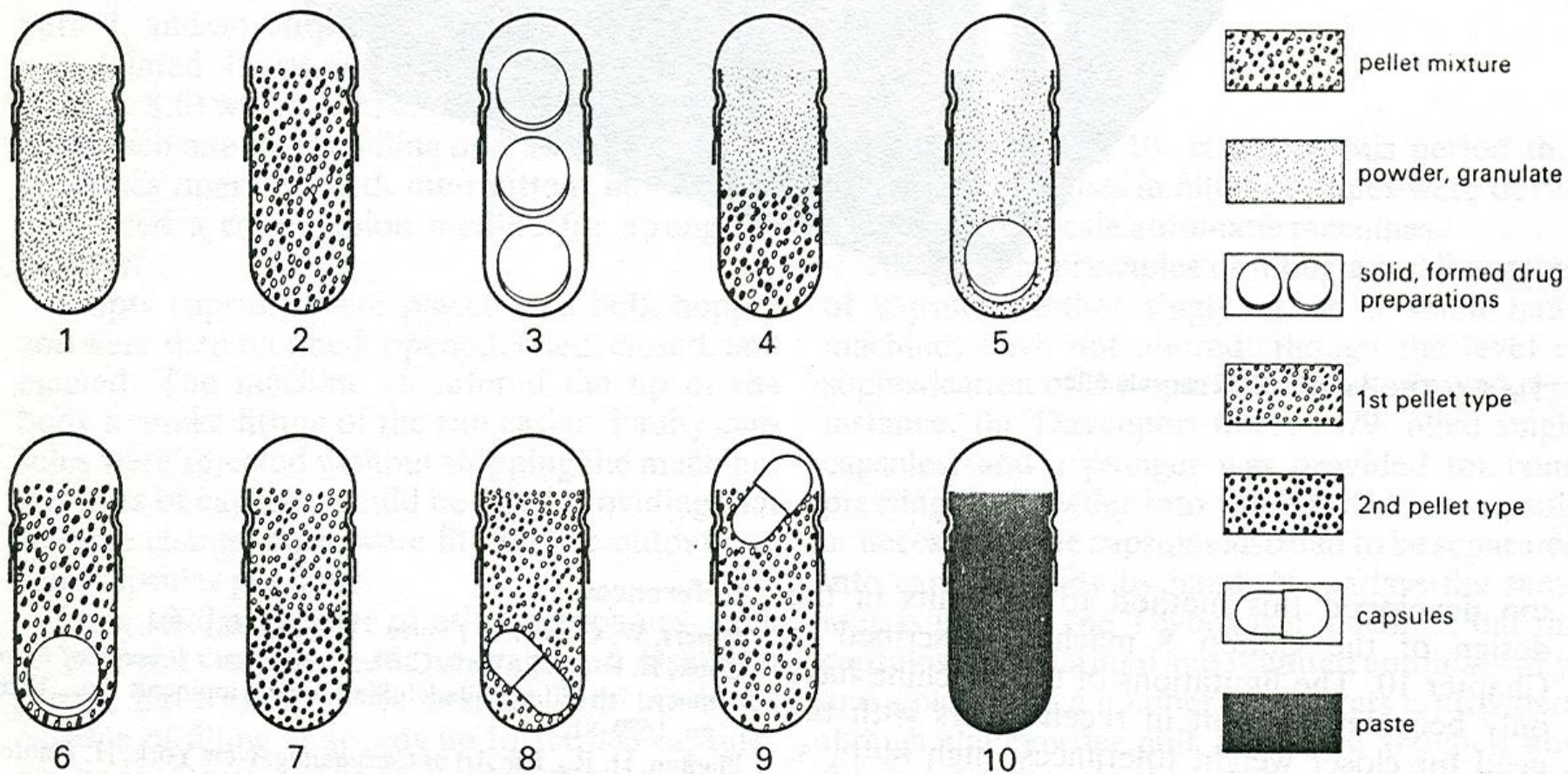
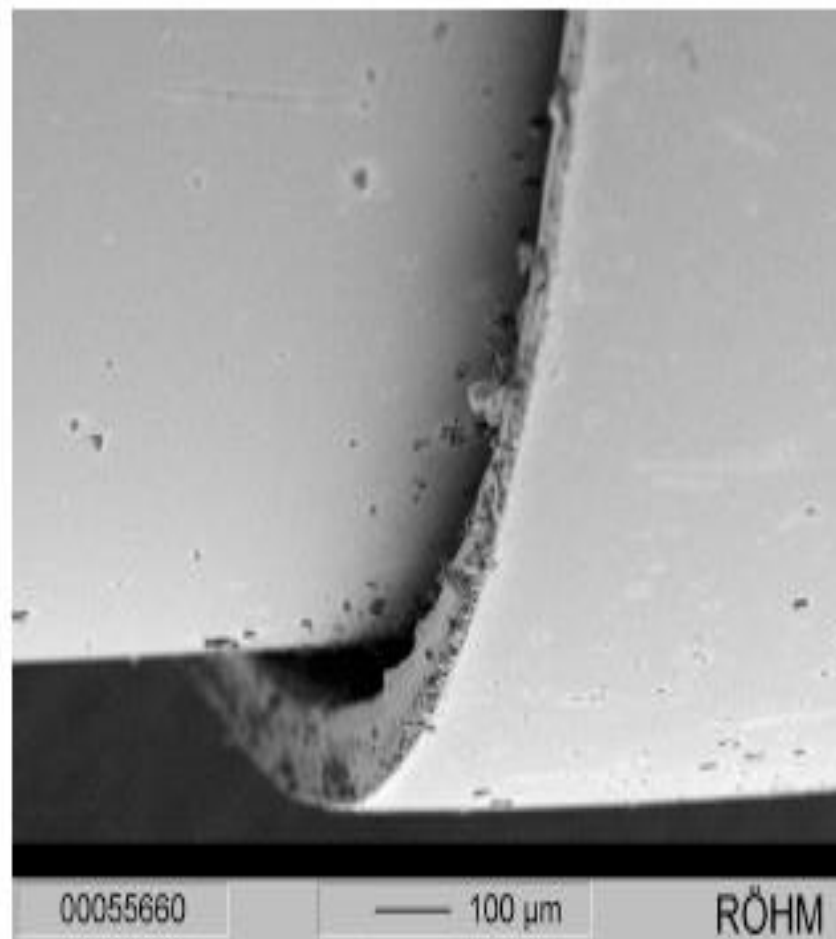


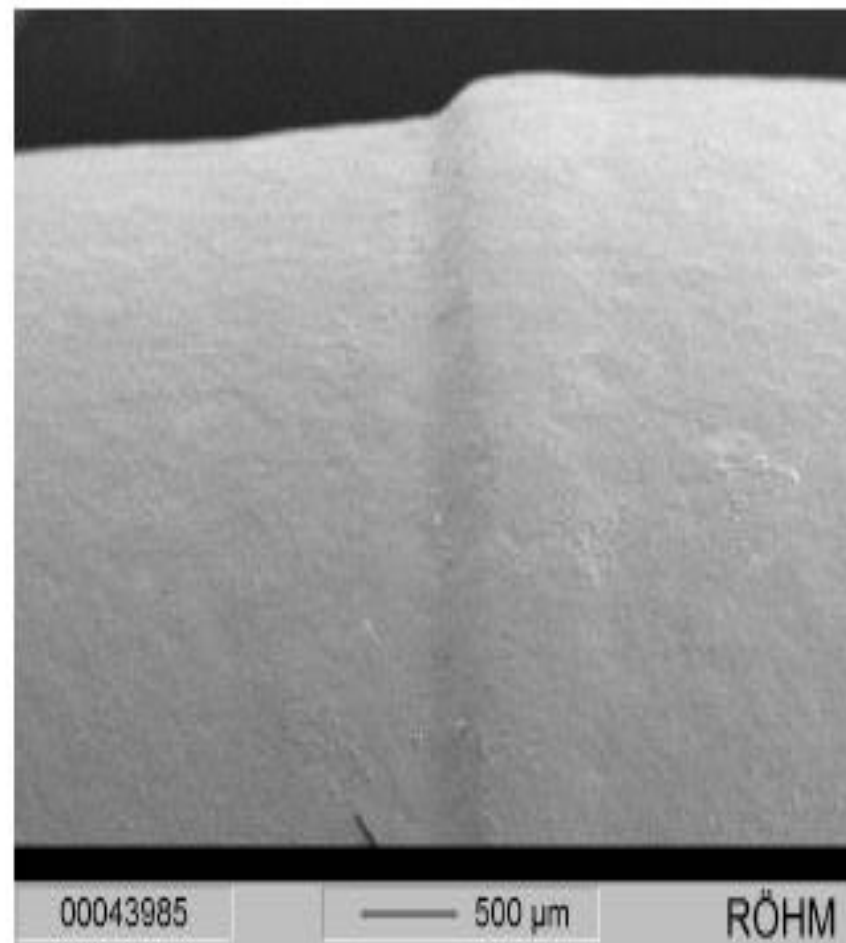
Fig. 9.1. Various combinations of different drug formulations in capsules.

(4) Analytical results

SEM pictures of hard gelatin capsules



Uncoated capsule



capsule coated with EUDRAGIT® L 30 D-55

Sert Aljinat Kapsüller

- Temel bileşenleri deniz yosunlarından elde edilen aljinatlardır.
- Hayvansal olmadığından tüketici açısından daha güvenli
- Raf ömrü boyunca daha stabil (yüksek sıcaklık ve neme daha dayanıklı)
- Jelatin kapsüllerden daha ucuz

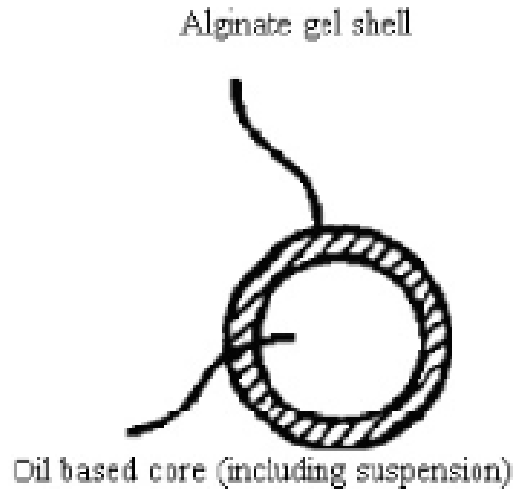


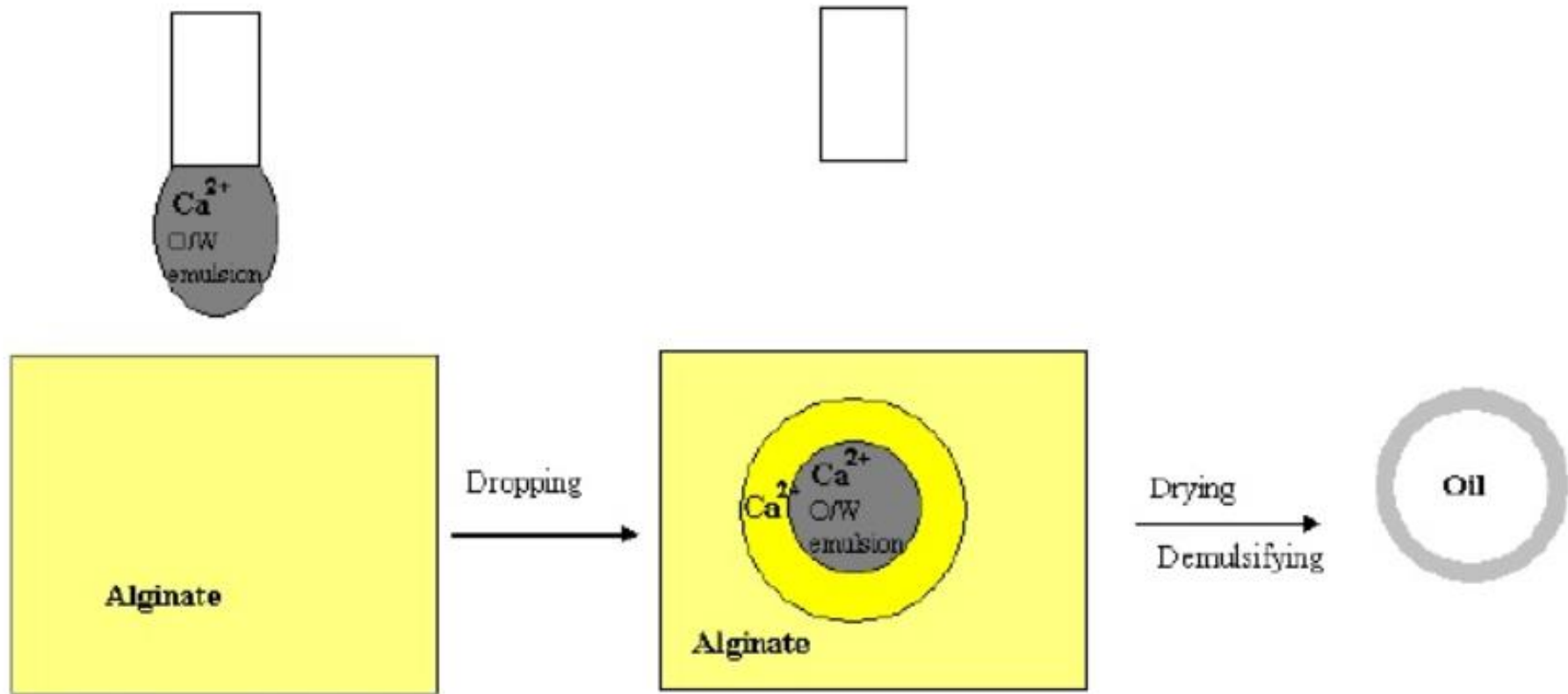
Sert Aljinat Kapsüller

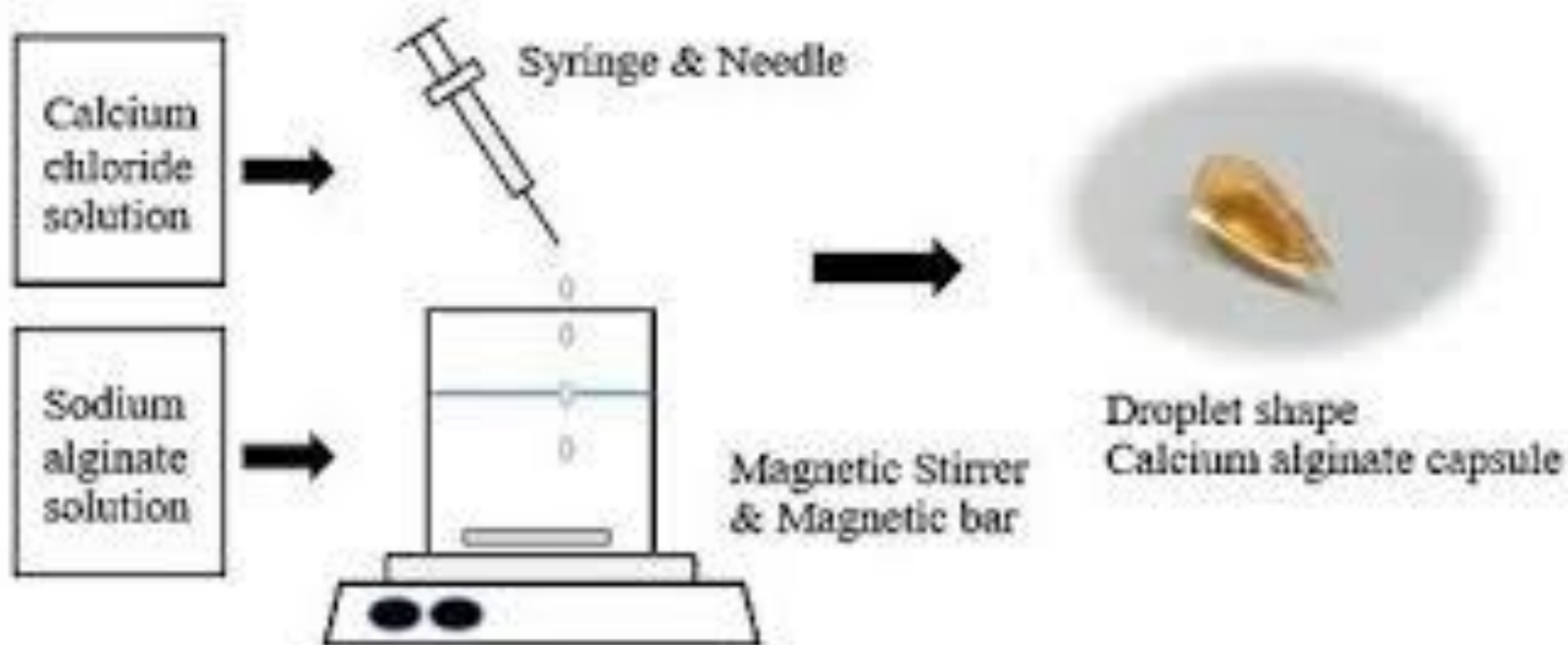
- Hazırlanmaları sert jelatin kapsüllere benzer
- Aljinat inert bir polimer olup etkin madde ile fiziksel veya kimyasal bir etkileşime girmez.
- Aljinat bileşeninin kendisi antibakteriyel etkiye sahip olduğundan bileşiminde koruyucuya gerek yoktur.
- Vejeteryanlar ve müslümanlar için uygun

Yumuşak Aljinat Kapsüller

Kapsülün kabuğunu (shell) aljinat jeli, çekirdeğini ise yağ bazı oluşturur.





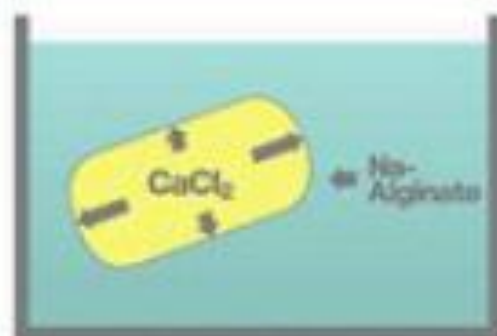


Alginate Capsules Process Overview

Extrude fragments of emulsion



Introduce emulsion fragment into alginate bath



CaCl_2 diffuses through the emulsion and reacts with sodium alginate at the interface



Dry capsule with transparent shell and transparent core

Washing and drying



The capsule wall is formed with the same thickness all around



Kaynaklar

- Prof. Dr. Füsün Acartürk'ün ders notları, Gazi Üni., 2011.
- Prof. Dr. Melike Üner'in ders notları, İstanbul Üni., 2016.
- Prof. Dr. Betül Arıca'nın ders notları, Hacettepe Üni.
- Prof. Dr. Sibel Pehlivan'ın ders notları, Hacettepe Üni.
- Erge, A. ve Zorba, Ö. Jelatin ve fizikokimyasal özellikleri, Akademik Gıda, 2016; 14(4):431-40.
- Dr. Derya Bektaş'ın seminer notları, 2016.
- Zhang, W.H. Alginate capsules (hard and soft capsules), the technology that can replace gelatin capsules. 2012.
- Görseller/Videolar için çeşitli web siteleri.