

Biopolimery naturalne jako substancje pomocnicze w technologii dawkowanej postaci leku typu kapsułka. Część I. Miękkie kapsułki żelatynowe jako nowoczesna i efektywna forma produktu leczniczego

ŁUKASZ JERZY DOBRZYŃSKI¹,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA²

¹ Medana Pharma S.A.

² Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Żelatynowe kapsułki miękkie (kapsułki miękkie) są nowoczesną i efektywną postacią farmaceutyczną, stosowaną w wielu formacjach produktów leczniczych i suplementów diety.

Prezentowano najważniejsze zalety oraz wady żelatynowych kapsułek miękkich. Omówiono poszczególne etapy wytwarzania, skupiając się na podstawowych technikach i wymaganiach podczas projektowania oraz wytwarzania żelatynowych kapsułek miękkich. Pokazano rolę jaką pełni żelatyna w produkcji kapsułek miękkich przedstawiając jej najważniejsze cechy, sposoby otrzymywania oraz przykłady zastosowania w tej postaci leku. Opisano nowe osiągnięcia w dziedzinie wytwarzania kapsułek żelatynowych miękkich.

Słowa kluczowe: żelatyna, żelatynowa kapsułka miękka, kapsułka miękka

Natural biopolymers as excipients in medicinal product dosage form. Part I. Soft gelatin capsules as a modern and elegant pharmaceutical dosage form

Summary

Soft gelatin capsules (Softgels) are modern and effective pharmaceutical dosage form for the administration of many medicinal products and food supplements formulations.

In this short article major advantages and disadvantages of soft gelatin capsules are reviewed. Each step of manufacturing focused on fundamental techniques and requirements for developing and manufacturing technology for soft gelatin capsules is provided. Main role, characteristics, raw material, manufacturing techniques and applications in dosage form of gelatin is discussed. The review of recent advances in softgels are also included.

Key words: gelatin, soft gelatin capsules, softgels

WSTĘP

Kapsułki miękkie są efektywną, unikalną i zyskującą na popularności formą podania leku lub suplementu diety, która pierwotnie stosowana była tylko do leków niesmacznych lub trudno przyjmowanych. Kapsułki żelatynowe miękkie umożliwiają podanie płynu w stałej postaci leku. Zwiększona biodostępność nie tylko ukazuje kapsułki jako pożądaną postać leku dla nowych substancji nierozpuszczalnych w wodzie, ale także umożliwia przedłużenie cyklu życia produktu, przez zastosowanie nowej postaci dla znanych już substancji czynnych.

Artykuł ten ma na celu przybliżenie podstawowych zasad i technik wytwarzania żelatynowych kapsułek miękkich oraz ukazanie najnowszych trendów takich jak otoczki bezżelatynowe, kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu czy kapsułki do żucia. Kapsułki żelatynowe miękkie znane także pod nazwą kapsułek elastycznych, ze względu na ograniczenia patentowe są mało rozpowszechnioną jeszcze stałą postacią leku, która posiada wiele zalet w porównaniu do tradycyjnych postaci takich jak tabletki, kapsułki twarde czy formy płynne.

WADY I ZALETY ŻELATYNOWYCH KAPSUŁEK MIĘKKICH

Główne zalety kapsułek miękkich:

- zwiększona biodostępność; większość obecnie odkrywanych nowych molekuł posiada doskonałą przenikalność przez błony śluzowe oraz słabą rozpuszczalność w roztworach wodnych [1, 2],
- zwiększona stabilność leku; otoczka żelatynowa może chronić przed fotodegradacją, oksydacją oraz hydrolizą [3],
- doskonałe maskowanie smaku, zapachu oraz nieestetycznego wyglądu [4],
- łatwiejsze połykanie w porównaniu do tabletek czy kapsułek twardych,
- doskonałe zabezpieczenie gwarancyjne; ingerencja w otoczkę doprowadza do widocznych przecieków,
- bezpieczne stosowanie leków silnie działających; dawka substancji czynnej jest identyczna dla każdej kapsułki [5],
- doskonałe zarządzanie cyklem życia produktu; wprowadzenie produktu w nowej postaci o szybszym działaniu [6],
- różnicowanie produktów przez zastosowanie różnych kolorów otoczek, różnych kształtów czy rozmiarów kapsułek,
- preferencje klientów; badania potwierdzają, że kapsułki są preferowane ze względu na nowoczesny wygląd oraz brak nieprzyjemnego smaku czy zapachu [7].

Główne wady kapsułek miękkich:

- wyższy koszt wytworzenia niż tabletek,
- problemy ze stabilnością substancji zdolnych do hydrolizy żelatyny,
- problemy z opracowaniem właściwych metod analiz produktu,
- wymagane specjalistyczne urządzenia oraz ści-

śle kontrolowane warunki środowiska procesu wytwarzania [8],

- kompetentny i dobrze wyszkolony personel.

TECHNOLOGIE WYTWARZANIA KAPSUŁEK MIĘKKICH

Miękkie kapsułki żelatynowe niekoniecznie są bardziej miękkie, niż kapsułki twarde. Nazwa ta wynika głównie z faktu, że powłoka kapsułek miękkich, oprócz udziału w niej żelatyny, zawiera dodatkowo substancje uplastyczniające – zmiękczejące. To czy są one w istocie mniej lub bardziej twarde, zależy od ilości i rodzaju zastosowanej substancji zmiękczejącej. Ponadto pewną rolę pełni również higroskopijność materiału wypełniającego np. PEG, wilgotność resztkowa i grubość powłoki.

Początki kapsułek miękkich sięgają XIX wieku. Kapsułki miękkie wytwarzane były wtedy dwiema metodami. Pierwsza z nich polegała na przygotowaniu pojedynczej otoczki żelatynowej i napełnieniu jej za pomocą strzykawki. Druga metoda pozwalała na wytwarzanie kapsułek w większej skali i dała początek obecnie stosowanej metodzie wytwarzania kapsułek miękkich. Polegała ona na ułożeniu pojedynczej warstwy masy żelatynowej na formie posiadającej zagłębienie, umieszczenie w zagłębieniu wypełnienia i przykryciu drugą warstwą masy żelatynowej. Następnie obie warstwy były ściskane, co łączyło je w kapsułkę oraz wykrawało z formy [8].

Najwcześniej rozpowszechnioną i chyba pierwszą metodą przemysłową była metoda kropłowa, w której wytwarzano kapsułki bezszwowe. Polegała ona na jednoczesnym wkrapianiu do obojętnego płynu (najczęściej ciekłej parafiny) roztworu leku i roztworu żelatyny w taki sposób, żeby żelatyna tworzyła warstwę zewnętrzną. Tworzona kropelka była następnie zamykana przez impuls elektryczny, tworząc okrągłą kapsułkę. Kapsułki takie opadały na dno chłodząc się i zestalając. Następnie gotowe kapsułki obmywało się z parafiny i suszyło. Obecnie prawie każda kapsułka obecna na rynku jest wykonana metodą obrotowych matryc, która została wymyślona i opatentowana przez R. P. Scherer [9]. Pomimo dokonanego postępu technicznego, aktualne technologie produkcyjne nie zmieniły swoich głównych założeń. Kapsułki miękkie są wytwarzane, formowane, napełniane i zamykane w jednym procesie, na który składają się trzy etapy, czasami prowadzone jednocześnie. Przygotowania masy żelatynowej, przygotowania wypełnienia kapsułek oraz wytworzenia mokrej kapsułki.

MASY ŻELATYNOWE

Proces doboru surowców, właściwego przygotowania masy i wykonania taśm żelatynowych jest bardzo ważnym etapem procesu wytwarzania.

Kapsułki miękkie mają grubszą powłokę od kapsułek twardych – 300–400 mikrometrów dla miękkich, ok. 100 dla twardych.

Głównymi składnikami masy służącej do wytwarzania otoczek miękkich kapsułek żelatynowych są: woda (30–50%) – po wysuszeniu kapsułek procentowy udział wody w otoczce spada od (6–10%), żelatyna (40–50%), substancje zmiękczające – plastyfikatory (20–30%).

Ostatnio rozwijają się badania nad opracowaniem technik, dzięki którym będzie można wyprodukować taśmy beżelatynowe z wykorzystaniem takich składników jak skrobia [4]. W produkcji wszystkie te składniki muszą się charakteryzować dużą czystością i jakością, zgodnie z wymogami stawianymi dla leków lub suplementów diety.

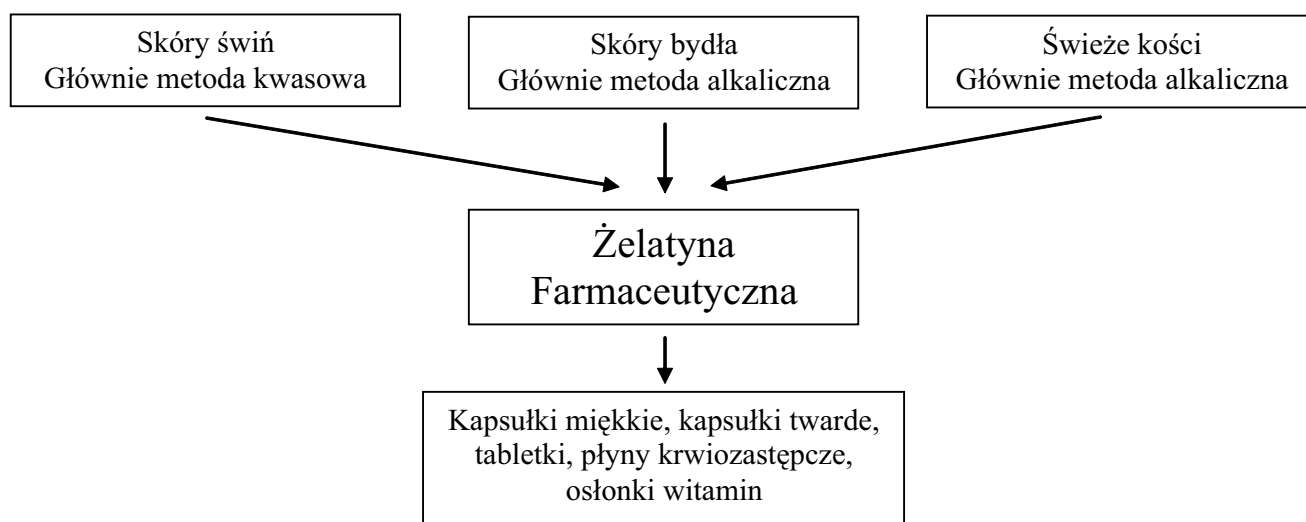
Żelatyna jest biopolimerem bezsmakowym, przezroczystym i nierozpuszczalnym w większości rozpuszczalników organicznych (chloroform, aceton). Żelatyna nie występuje w przyrodzie jako cząsteczka białka, ale jest uzyskiwana na drodze przemian kolagenu, naturalnego składnika tkanki łącznej. W praktyce kolagen uzyskuje się z kości, skór i ścięgien świń, bydła, ryb oraz roślin [10]. Żelatyna nie wytworzona z materiału zwierzęcego (skóra zwierząt) jest jednak znacznie droższa. Surowce, sposoby wytwarzania żelatyny oraz jej zastosowania w farmacji przedstawia rycina 1.

Produkcja żelatyny polega na przekształceniu usieciowanego kolagenu nierozpuszczalnego w wodzie w rozpuszczalną żelatynę. Żelatynę używaną w farmacji dzieli się na typ A – kwasową oraz typ B – zasadową. Wybrane właściwości fizyczne żelatyn przedstawiono w tabeli 1. W tabeli 2 zestawiono wybrane aminokwasy wchodzące w skład kolagenu świńskiego i bydlęcego oraz wybrane aminokwasy, wchodzące w skład poszczególnych typów żelatyn.

W praktyce do produktów, których wartości pH odpowiadają zakresowi kwaśnemu, stosowanie żelatyny typu A daje większą tolerancję na kwasowość wypełnienia, niż żelatyna typu B.

Najistotniejszą cechą żelatyny jest jej zdolność do odwracalnego procesu tworzenia żelu. Ocenia się ją w stopniach Blooma. Surowce dostępne na rynku posiadają moc żelowania w zakresie 80–280° Bloom. Do wytworzenia masy żelatynowej potrzebnej do kapsułkowania, używa się przeważnie żelatyn z zakresu 150–220° Bloom'a. Gatunki o wysokim współczynniku Bloom'a cechuje wyższa wartość temperatury topnienia i krzepnięcia, obojętny zapach i smak oraz jaśniejsza barwa. Przy przygotowaniu mas żelatynowych należy także mieć na uwadze to, iż obciążenie termiczne w czasie może mieć poważny wpływ na późniejszą wytrzymałość masy.

Plastyfikatory dodaje się w celu poprawienia elastyczności i wytrzymałości kapsułek. Najczęściej stosowanymi plastyfikatorami jest gliceryna, sorbitol oraz glikol propylenowy. W przypadkach szczególnych używa się specjalnie przygotowanych plastyfikatorów, takich jak sorbitol odwodniony [11, 12]. Ilość oraz dobór plastyfikatora definiuje twardość



Ryc. 1. Żelatyna Farmaceutyczna – surowce do wytwarzania oraz jej zastosowanie.

FIG. 1. Pharmaceutical gelatin – raw material for manufacture and the applications.

TABELA 1. Wybrane cechy żelatyn stosowanych w technologii kapsułek miękkich [10]

TABLE 1. Selected characteristics of gelatin types used in soft gelatin capsules technology

Cecha	Żelatyna typu A	Żelatyna typu B
Źródło kolagenu użytego do produkcji żelatyny	Skóra świńska	Kość lub skóra bydłęca
Metoda wytwarzania	Depolimeryzacja kolagenu kwasami	Otrzymanie z zastosowaniem zasad
Punkt izoelektryczny	8,0–9,0	4,8–5,4
Zdolności pianotwórcze	Dobre	Niewielkie
Lepkość	Niska	Wysoka
Wartości stopni Blooma	190–220	150–175
Siła żelowania	Większa	Mniejsza
Klarowność	Lepsza	Gorsza
Stabilność w środowisku	Kwasowym	Zasadowym

TABELA 2. Wybrany skład aminokwasowy kolagenu i żelatyny od różnych zwierząt [10]

TABLE 2. Selected amino acids composition in collagen and gelatin from different animals

Aminokwas	Zawartość aminokwasów (reszty/1000 reszty)			
	Kolagen - skóra świńska	Żelatyna typ A	Kolagen - skóra bydłęca	Żelatyna typ B
4-Hydroksyprolina	109	91	92	93
Prolina	113	35	129	33
Glicyna	336	330	334	335
Alanina	107	112	105	117
Kwas asparaginowy	34	29	48	46
Walina	25	26	19	22
Kwas glutaminowy	83	25	72	72

wysuszonej kapsułki, czas rozpadu, fizyczną oraz chemiczną stabilność produktu gotowego. Doboru plastifikatora dokonuje się uwzględniając kompatybilność z wypełnieniem, stabilność, oczekiwaną twardość, a nawet warunki klimatyczne w jakich produkt będzie sprzedawany.

W celu uatrakcyjnienia poprawy wyglądu, smaku czy zapachu, do mas żelatynowych dodaje się w niewielkiej ilości barwniki, aromaty oraz substancje słodzące. Dla roztworów rzeczywistych przeważnie nie dodaje się barwników, pozostawiając naturalny wygląd lub zabarwia się żelatynę pozostawiając przezroczystą. W celu ukrycia nieatrakcyjnego wyglądu wypełnienia używa się dwutlenku tytanu, jako środka zmętniającego oraz barwników. Ogólną zasadą jest, aby kolor otoczki był zbliżony lub ciemniejszy niż wypełnienie, w celu ukrycia ewentualnych

przebarwień na szwach. Aby wytworzyć kapsułki dwukolorowe, każdą taśmę żelatynową barwi się innym kolorem. Dodanie substancji aromatycznych takich jak etylwanilina czy olejki eteryczne, pozwala maskować nieprzyjemny zapach mogący pochodzić z wypełnienia.

PRZYGOTOWANIE MAS ŻELATYNOWYCH

Żelatynę w postaci proszku lub granulatu, dodaje się powoli do bardzo gorącej wody z plastifikatorami stale mieszając. Dla zapobiegnięcia tworzeniu się grudek czy konglomeratów konieczne jest intensywne mieszanie. To jednak powoduje powstawanie pęcherzy powietrza. Po wprowadzeniu do zbiornika

procesowego i rozpuszczeniu żelatyny w roztworze wodnym z plastyfikatorami, pod działaniem wysokiej próżni, przeprowadza się proces „łamania” żelatyny, który polega na podnoszeniu tworzącej się piany do momentu, w którym to podnoszenie ustanie. Mówi się wtedy, że żelatyna jest złamana – żelatyna spęczniała, została odpowietrzona na tyle by nie tworzyła się piana. W tym czasie następuje rozpuszczanie żelatyny w roztworze i uwalnianie zawartego w roztworze powietrza.

Po „złamaniu” temperatura całego roztworu spada i można dodać barwniki i pigmenty. W dalszym ciągu roztwór żelatyny utrzymuje się pod próżnią odbierając z niego wodę, aż do momentu uzyskania odpowiedniej lepkości (9,5–12,0 Pas). Następnie tak otrzymaną masę żelatynową pozostawia się na kilka godzin przed kapsułkowaniem, w celu stabilizacji i ostatecznego odpowietrzenia.

Bardzo ważne jest aby w całym okresie przygotowania stabilizacji oraz magazynowania żelatyny ściśle kontrolować temperaturę; zbyt niska temperatura uniemożliwi spęcznienie i odpowietrzenie żelatyny, a zbyt wysoka spowoduje spadek siły żelowania.

PRZYGOTOWANIE WYPEŁNIENIA KAPSULEK

W praktyce bardzo duża liczba substancji może być zadozowana i zamknięta w kapsułce. Należy pamiętać o pewnych ograniczeniach:

- nie powinno się dozować do kapsułki miękkiej roztworów, które mogą dyfundować przez otoczkę żelatynową oraz substancji silnie higroskopijnych i lotnych,
- procentowa zawartość wody w wypełnieniu nie powinna przekroczyć 5%,
- nie powinno się dozować aldehydów, które mogą mieć wpływ na twardość otoczki,
- nie powinno się dozować roztworów o charakterze mocno kwaśnym lub zasadowym,
- nie powinno się dozować substancji rozpuszczalnych w wodzie, które mogą mieć wpływ na otoczkę żelatynową.

Należy unikać dozowania zawieszin substancji o rozdrobnieniu większym niż 150 mikrometrów. Większa średnica może powodować szybką sedymentację zawiesziny, oraz zapychać precyzyjne mechanizmy dozujące wypełnienie do otoczki żelatynowej.

Jako nośniki stosuje się substancje mieszące się z wodą takie jak glikol polietylenowy 200–600, niejonowe surfaktanty, małe ilości 5–10% glikolu propylenowego oraz etanolu. Do otoczki dozuje się

głównie substancje liofilowe takie jak oleje roślinne, oleje rybne, niektóre alkohole lub ich mieszaniny z witaminami (witamina A + E). Bardzo popularne jest przygotowywanie zawieszin czy past, ekstraktów oraz substancji czynnych nie rozpuszczających się w nośnikach, między innymi aby zapobiec zmianom w polimorfizmie substancji czynnej. Oprócz nośników stosuje się wtedy substancje zawieszające takie jak woski parafinowe czy pszczele, oraz koloidalny dwutlenek silikonu. Podczas przygotowywania i kapsułkowania zawieszin i past, istotne jest aby utrzymać przez cały proces jednorodność masy wypełnienia.

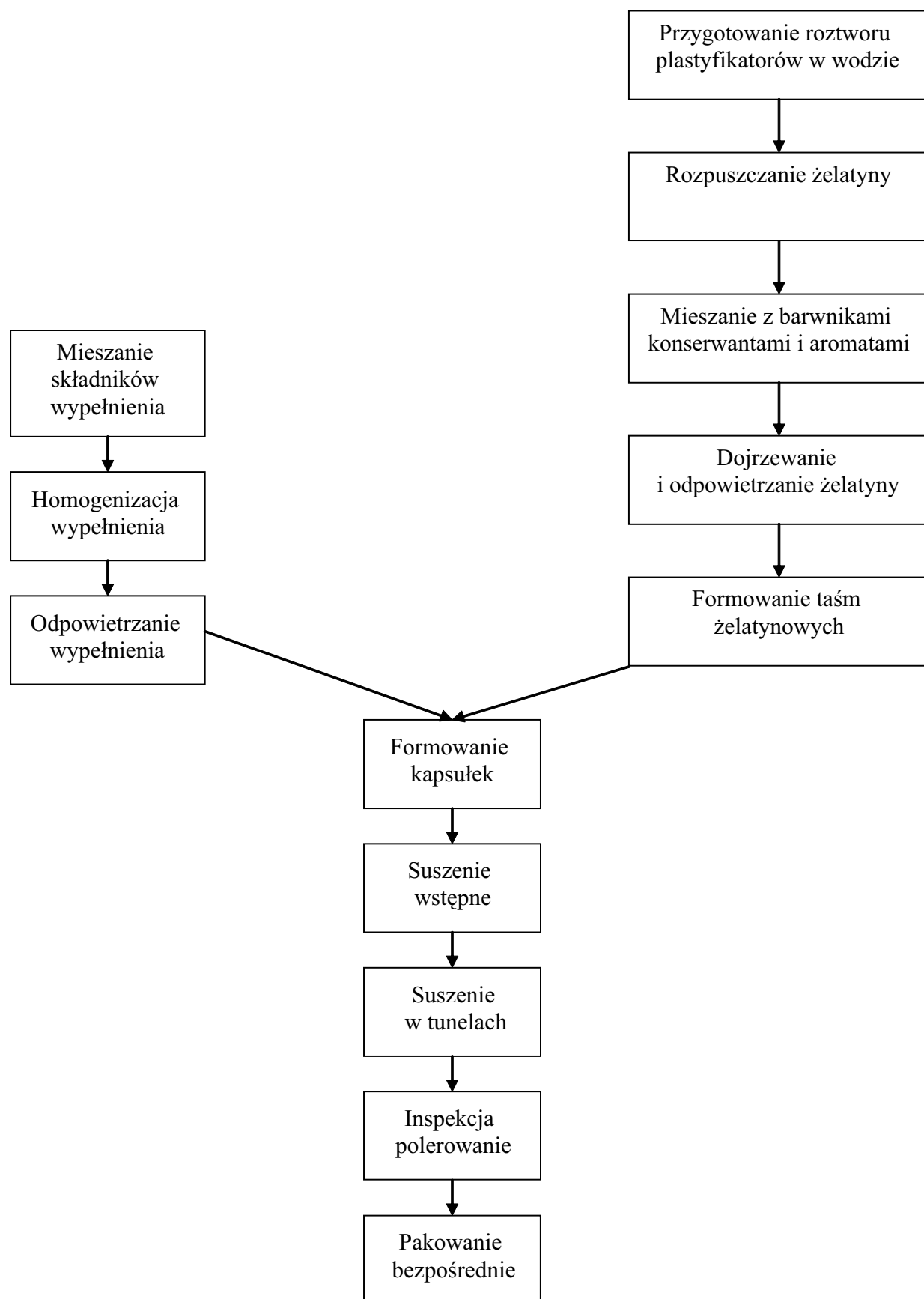
PROCES KAPSUŁKOWANIA

Metoda matrycowa wytwarzania kapsulek miękkich polega na wytworzeniu dwóch tej samej grubości (0,02–0,04 cala) taśm żelatynowych, wprowadzenie ich między matryce formujące, precyzyjne zadozowanie (wstrzyknięcie w formowaną kapsułkę) wypełnienia i wycięcie kapsułki. W dalszej części procesu kapsułki są wstępnie suszone w bębnach, gdzie pozbawiane są ok. 70–80% wilgoci. Ostatni etap to suszenie rozsypanych kapsulek na tacach w tunelach suszących, gdzie kapsułki w ciągu 18–48 godzin dosychają do odpowiedniej twardości. Cały proces kapsułkowania oraz suszenia, odbywa się w ściśle kontrolowanych warunkach temperaturowych oraz wilgotności powietrza.

Po wyschnięciu kapsulek przeprowadza się inspekcję, szukając ewentualnych wycieków mogących pochodzić z nie domkniętych kapsulek. Następnie poleruje się kapsułki w bębnach wyścielonych specjalnym materiałem, w celu usunięcia pozostałości po olejach użytych do smarowania taśm żelatynowych. Kolejnym etapem jest segregacja kapsulek, podczas której oddziela się kapsułki o poprawnym rozmiarze i kształcie od kapsulek zbyt małych lub zbyt dużych. Tak przygotowane kapsułki pakuje się w opakowania zbiorcze typu „Bulk”, lub konfekcjonuje w opakowania bezpośrednie typu blister. Blokowy schemat wytwarzania żelatynowych kapsulek miękkich przedstawiono na rycinie 2.

NOWE OSIĄGNIĘCIA

Ostatnie trendy rozwoju badań nad żelatynowymi kapsułkami miękkimi, skupiały się głównie na udoskonaleniu otoczki żelatynowej. Wynaleziono metodę otrzymywania taśm do produkcji kapsulek miękkich bez użycia żelatyny zastępując ją skrobią



Ryc. 2. Schemat wytwarzania żelatynowych kapsulek miękkich

FIG. 2. Flow-chart of softgel capsule manufacture

[13, 14]. Opracowano także techniki otrzymywania kapsułek żelatynowych do żucia, które mogą znaleźć zastosowanie dla suplementów diety lub leków przeznaczonych dla dzieci. Kiedy otoczka do żucia zostanie połączona z innymi technikami maskowania nieprzyjemnych zapachów czy smaków, staje się bardziej atrakcyjna niż znane dotychczas tabletki do żucia.

Testy konsumenckie prowadzone przez firmę Banner wskazują, iż 75% rodziców podałoby dziecku kapsułkę do żucia chętniej niż tradycyjne postacie leku [15]. W kapsułkach miękkich do żucia stosuje się aromaty zarówno w otoczce żelatynowej, jak i w wypełnieniu. Przy pomocy technik powlekania lipidami, uzyskano także możliwość wytwarzania kap-

sulek miękkich o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnych.

Ostatnie doniesienia naukowe wskazują na coraz intensywniejsze badania nad znalezieniem substytutu dla żelatyny. Udało się opracować kilka syntetycznych polimerów [16] oraz związków pochodzenia roślinnego [13, 14], które zaimplementowano do wytwarzania kapsułek miękkich metodą obrotowych matryc.

Niestety tylko niewiele z nich znalazło komercyjale zastosowanie, ponieważ musiały one sprostać wysokim wymaganiom, stawianym przez specyfikę technologii wytwarzania kapsułek miękkich. Jednym z takich polimerów jest opatentowany VegiCap soft®. Nie tylko skutecznie zastępuje on żelatynę, ale także elimi-

TABELA 3. Aktualne formy dawkowanych postaci leku w formie kapsułki miękkiej wydawane na receptę

TABLE 3. Actual medicinal product dosage form in softgel on prescription

Substancja czynna	Dawka	Składniki otoczek
Alfakalcydol	0,25 µg 0,5 µg 1 µg	żelatyna, glicerol, barwniki, etylu parahydroksybenzo- esan
Amprenawir	50 mg 100 mg	żelatyna, glicerol, sorbitol, TPGS, barwniki
Dutasteryd	0,5 mg	żelatyna, glicerol, dwutlenek tytanu, średniołańcuchowe trójglicerydy kwasów tłuszczowych, lecytyna, barwniki
Witamina A+E	2500 j.m. + 50 mg 30000 j.m. + 70 mg	żelatyna, glicerol
Witamina E	300 mg 400 mg	żelatyna, glicerol, metylu parahydroksybenzo- esan, barwniki,
Izotretynoina	10 mg 20 mg	żelatyna, glicerol, barwniki




TABELA 4. Aktualne rynkowe formy dawkowanych postaci leku w formie kapsułki miękkiej wydawane bez recepty

TABLE 4. Actual OTC medicinal product dosage form in softgel

Substancja czynna	Dawka	Składniki otoczek
Ibuprofen	200 mg 400 mg	żelatyna, maltitol, sorbitol, sorbitol odwodniony, glicerol, TPGS, barwniki
Loratadyna	10 mg	żelatyna, glicerol, barwniki
Kwasy tłuszczowe omega 3	1000 mg	żelatyna, glicerol
Beta-sitosterol	6 mg	żelatyna, glicerol, etylu parahydroksybenzo- esan
Symetykon	80 mg 240 mg	żelatyna, glicerol, barwniki
Paracetamol + chlorowodorek pseudoefedryny+bromowodorek dekstometorfanu + bursztynian doksylaminy	250 mg 30 mg 10 mg 6,25 mg	żelatyna, glicerol, barwniki, PEG 400, powidon, glikol propylenowy, szelak

TABELA 5. Optymalne parametry wybranych kształtów i rozmiarów kapsułek miękkich

TABLE 5. Optimal parameters of softgels selected shapes and sizes

Rozmiar i kształt	Optymalna średnica kapsułki [mm]	Optymalna długość kapsułki [mm]	Optymalne wypełnienie kapsułki [mcl]
			
1 ROUND	5.4		49
2 ROUND	6.7		111
3 ROUND	8.0		221
4 ROUND	8.5		266
5 ROUND	9.2		359
6 ROUND	9.6		418
7 ROUND	10.1		492
110 ROUND	22.8		6841
			
2 OVAL	5.8	7.8	101
4 OVAL	7.5	10.0	248
5 OVAL	7.5	12.1	301
6 OVAL	8.0	12.9	375
7.5 OVAL	8.5	14.8	488
8.5 OVAL	9.0	14.7	548
10 OVAL	9.6	15.1	637
110 OVAL	22.8	26.2	7703
			
2 OBLONG	4.5	11.3	101
3 OBLONG	5.5	12.9	201
5 OBLONG	6.2	16.8	344
6 OBLONG	6.5	19.2	437
8 OBLONG	6.9	19.3	493
8 OBLONG	7.2	19.6	547
9 OBLONG	7.4	19.3	569
190 OBLONG	18.2	54.2	12936

nuje ograniczenia jakim podlegała żelatyna. Otoczka VegiCap soft® pozwala na zadozowanie wypełnienia o wartości pH dochodzącej do 12 [17]. Otoczka ta wykorzystuje jako substytut żelatyny mieszaninę modyfikowanej skrobi oraz karageniny. Wykazuje większą stabilność na czynniki takie jak wilgotność czy temperatura, przez co kapsułki nie skleją się między sobą przy zwiększonej wilgotności.

Najnowsze doniesienia mówią o skutecznym zastosowaniu otoczki do wytworzenia w formie kapsułki formy leku, który charakteryzuje się wysoką hy-

drofilowością oraz $\text{pH} \geq 9$. Przedmiotem aktualnych badań są próby stabilizowania żelatyny tak, aby nie wytwarzała ona między cząsteczkami wiązań (połączeń) krzyżowych, które wydłużają czas dezintegracji otoczki żelatynowej [18, 19]. Dla wytwórcy jest jak najbardziej korzystne, aby wyeliminować szkodliwe działanie temperatury i podwyższonej wilgotności, które sprzyjają tworzeniu się połączeń krzyżowych. Osiąga się to przez dodanie do otoczki żelatynowej lub do wypełnienia kwasu cytrynowego lub związków aminowych oraz siarczanowych.

PODSUMOWANIE

Kapsułki żelatynowe są nowoczesną i efektywną postacią farmaceutyczną, posiadającą zastosowanie w wielu formułacjach zarówno dla produktów leczniczych, jak i suplementów diety. Jednakże każda formułacja wypełnienia i otoczki żelatynowej powinna być dokładnie przemyślana, aby otrzymać odpowiednią jakość produktu.

Szybka biodostępność substancji czynnej oraz nowe odmiany kapsułek miękkich, takich jak kapsułki do żucia, kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu czy kapsułki bezżelatynowe sprawiają, iż technologia ta będzie jeszcze bardziej interesująca dla potencjalnego wytwórcy, choćby ze względu na możliwości wydłużenia cyklu życia produktu, czy preferencji konsumenta lub pacjenta. Mnogość kształtów i kolorów oraz ułatwione połykanie kapsułek sprawiają, iż formułacje w kapsułkach miękkich znajdują stałe miejsce w populacyjnej i uprofilowanej farmakoterapii.

LITERATURA

- [1] FERDINANDO J. C.: Formulation Solution – soft-gels. *Pharmaceutical Manufacturing and Packaging* (2000), 69–73.
- [2] AMIDON G. L., LENNERNAS H., SHAH V. P., CRISON J. R.: A theoretical basis for biopharmaceutical drug classification; the correlation of in vitro drug product dissolution and bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12, (1995), 413–420.
- [3] HU J., KYAD A., KU V., ZHOU P., COUCHON N.: A comparison of dissolution testing on Lipid Soft gelatin capsule using USP Apparatus 2 and Apparatus 4, *Dissolution technologies*, May (2005) 6–9.
- [4] DAMAYANTHI D., NARAYANAN N., ELANGO K., JAYASHREE N., NARENDRA P. R., SADHWANI N.C.: Soft Gelatin Capsules – A Review; *The Pharma Review* (February – March, 2008) 42–46.
- [5] HULL M. W., HARRIS M., LIMA V., GUILLEMI S., HARRIGAN P. R., MONTANER J.S.G.: Lopinavir/Ritonavir Pharmacokinetics in a Substitution of High-Dose Soft-Gelatin Capsule to Tablet Formulation *J. Clin. Pharmacol.* 49 (2009); 155–161.
- [6] DOYLE G., JAYAWARDENA S., ASHARAF E., COOPER S.A.: Efficacy and tolerability of non-prescription ibuprofen versus celecoxib for dental pain. *J. Clin. Pharmacol.* 42, (2002), 912–919.
- [7] OLSON N. Z.: Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg and placebo in the treatment of postoperative dental pain, *J.Clin.Pharmacol* 41, (2001) 1238–1247.
- [8] Red. SWABRICK J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Capsules, Soft*; Informa Healthcare New York (2007) 419–429.
- [9] SCHERER R.P.: US Patent 1,970,396. (1934)
- [10] Red. RUTKOWSKI A.: *Żelatyna. Właściwości – Technologia – Użytkowanie*. Wydawnictwo APEKS, rozdziały 2, 3, 4 (1999) 13–41.
- [11] SPI PHARMA SAS Chemin Du Vallon Du Maire 13240 Septemes Les Vallons, France
- [12] ROQUETTE 62136 LESTREM FRANCE RCS Bétune B 357.200.054.
- [13] TANNER K.E., KEITH E., GETZ J.J., BURNETT S.W.: Film Forming Compositions Comprising Modified Starches and Iota-Carrageenan and Methods for Manufacturing Soft Capsules Using Same. US Patent 6,582,727 (2003).
- [14] TOMKA I., DIETER I.E., BROCKER E.: Method for Manufacturing a Shape body containing a starch, a homogenized mass containing starch and device for manufacturing soft capsules. US Patent 9, 790, 495 (2004).
- [15] DOUWES E., HASSAN E.: *New Soft Gelatin Dosage Forms, Technology and Service* (2003).
- [16] CADE D.: Polymer film compositions for capsules. US Patent 6,517,865 (2003).
- [17] TANNER K.E., TANNER K., SHELLEY R., YOUNGBLOOD E., STROUD N.: Novel gelatin free softgels with improved stability for pharmaceutical fill formulation containing alkaline ingredients, *AAPS presentation* (2004).
- [18] SINGH S.: Alteration In Dissolution Characteristic of Gelatin Containing Formulation: A Review of the Problem, Test Methods, and Solutions, *Pharm.Technol.* 26(4), (2002), 36–58.
- [19] SINGH S., RAMA RAO KAMALA V.: A process for Preparing an Improved Gelatin Composition, Indian patent application 1111/Del/2002 (2002).

Adres autorów

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. 42 677-92-41, w. 241
E-mail: marian.zgoda@umed.lodz.pl

