

Postęp w technologii kapsułek



mgr TOMASZ SŁODOWNIK
Zakład Farmacji Stosowanej
Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie:

Rozwój technologii leku w kierunku postaci o modyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej obejmuje także kapsułki. Uzyskanie takich preparatów jest możliwe dzięki zastosowaniu odpowiednich substancji pomocniczych w mieszaninie proszków wypełniających kapsułki lub zmianom dotyczącym samej otoczki. Elementem kontrolującym uwalnianie może być jej skład oraz budowa. Na rynku farmaceutycznym pojawiają się kapsułki wykonane z materiałów innych niż żelatyna. Zastosowane rozwiązania technologiczne sprawiają, że na rynku farmaceutycznym pojawi się jeszcze więcej kapsułek o modyfikowanym i kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej.

Słowa kluczowe:

kapsułki, niemodyfikowane uwalnianie, modyfikowane uwalnianie, żelatyna, skrobia, alkohol poliwinylowy.

Summary:

The release of capsules can be determined by the type of capsule. The development of technology trends to search material, which can effectively replace gelatine capsules. Popular, multifunctional two-piece hard shell gelatine capsules, hypromellose (HPMC) capsules and new capsules from PVA/Starch blend are describe in this study.

Key words:

capsules, non-modified release, modified release, gelatine, starch, polyvinyl alcohol

Z przeprowadzonych badań wynika, że spośród stałych postaci leków 54 proc. pacjentów najbardziej akceptuje kapsułki, 29 proc. tabletki powlekane, zaś tylko 13 proc. zwykłe tabletki niepowlekane [1]. Wielu pacjentów wybierając tę postać leku, wskazuje jako podstawowe zalety: łatwość połykania oraz zamaskowanie nieprzyjemnego zapachu lub smaku zastosowanych substancji. Ponadto kapsułki dostępne są w szerokiej gamie kolorów, co jest istotne w przypadku identyfikowania leku przez starsze osoby przyjmujące jednocześnie kilka preparatów. Obecnie popularność kapsułek żelatynowych jest

bardzo duża. Wykorzystuje je prawie każda większa firma farmaceutyczna, produkująca formy stałe doustnych postaci leku.

Kapsułki posiadają wielokierunkowe zastosowanie. Są podawane głównie doustnie, ale także doodbytniczo i dopochwowo. Stanowią postać leku *per se*, jak również mogą być formą opakowania dla substancji leczniczej przeznaczonej do aplikacji na skórę lub rozpylania (kapsułki umieszczane w inhalatorach suchego proszku typu Aerolizer lub Spinhaler) [2]. W porównaniu do tabletek, kapsułki mogą zawierać mniej substancji pomocniczych niezbędnych do przygotowania właściwej postaci leku. Podczas ich produkcji nie stosuje się nacisku jak przy tabletkowaniu, co ma znaczenie m.in. przy formach leku z materiałem biologicznym (kapsułki z bakteriami saprofitycznymi *Lactobacillus*) [3].

Kapsułki mają kształt kulisty, owalny lub cylindryczny. Ich wypełnienie może mieć **formę stałą**, najczęściej proszku, granulatu lub peletek, ewentualnie mikrokapsułek, bądź mikrotabletek, **formę płynną** lub stanowić masę o konsystencji **pasty**. Formy stałe stanowią najczęściej wypełnienie dwuczęściowych kapsułek twardych (*Capsulae durae*), natomiast roztwory olejowe, zawiesiny, emulsje lub masy o konsystencji pasty przeważnie występują w jednoczęściowych, żelatynowych kapsułkach miękkich (*Capsulae elasticae*). Z przyczyn oczywistych, kapsułek nie można napełniać roztworami wodnymi oraz upłynniającymi żelatynę [2,4].

Kapsułki żelatynowe

Najbardziej popularne i najszerzej dostępne są kapsułki żelatynowe (*Capsulae gelatinosae*). Pierwsze, dwuczęściowe, twarde kapsułki żelatynowe, jako formę do napełniania płynem lub materiałem stałym, opatentowano w 1834 r., jednak spopularyzowane zostały dopiero w latach sześćdziesiątych XX wieku. Wśród największych zalet kapsułek

żelatynowych wymienia się: obojętność fizjologiczną substancji tworzących otoczkę, trwałość i wytrzymałość mechaniczną, dobre zabezpieczenie substancji leczniczych przed działaniem powietrza, światła i wilgoci, możliwość zamaskowania nieprzyjemnego smaku i zapachu substancji, a także dokładność dozowania i niewielką, w porównaniu z tabletkami, zastosowaną ilość substancji pomocniczych. Za istotną wadę kapsułek żelatynowych uważa się ich podatność na skażenia mikrobiologiczne oraz mięknięcie pod wpływem wilgoci [2, 4].

Wypełnienie kapsułki stanowi mieszanina substancji leczniczych z odpowiednimi substancjami pomocniczymi, które w zastosowanych ilościach, nie powinny wywierać własnego działania farmakologicznego, ani wpływać negatywnie na trwałość postaci leku i dostępność biologiczną substancji leczniczej [5]. Ich dodanie do masy wypełniającej kapsułkę nadaje tej postaci leku odpowiednie właściwości farmakokinetyczne, zwiększa jej trwałość, poprawia wygląd i smak [6]. Substancje pomocnicze ułatwiają proces kapsułkowania oraz nadają odpowiednie właściwości fizyczne masie nasypowej. Rodzaj i ilość wprowadzonych substancji pomocniczych zależy od właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej i pomocniczych, oraz od przeznaczenia gotowych postaci leków.

Większość kapsułek dostępnych na rynku farmaceutycznym są to preparaty o niemodyfikowanym uwalnianiu. W tym przypadku całkowite rozpuszczenie otoczki następuje w ciągu kilku do kilkunastu minut, a uwalnianie substancji leczniczej jest bardzo szybkie. Farmakopea Polska VII wymaga, aby z preparatów tego typu, w ciągu 45 minut, uwolniło się minimum 75 proc. substancji [5]. W przypadku preparatów szybko uwalniających, wytwórcy leków dążą do uzyskania takiego profilu uwalniania, który wskazywałby na uwolnienie co najmniej 80 proc. sub-

stancji leczniczej w czasie krótszym niż 15 min. Spełnienie tego parametru zwalnia producenta z obowiązku analizy matematycznej zgodności profili uwalniania dla preparatu wprowadzanego do obrotu i preparatu referencyjnego. Uzyskanie postaci leku o innym profilu uwalniania jest możliwe dzięki odpowiedniej modyfikacji wypełnienia kapsułki lub zmianom dotyczącym samej otoczki.

Hydrożele

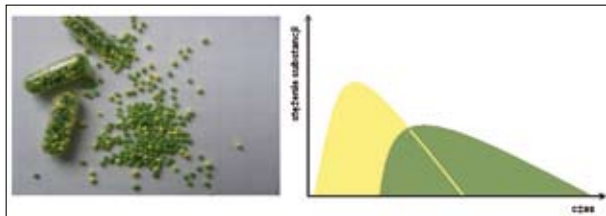
Pierwszy z wymienionych sposobów został zastosowany w preparatach typu HBS (*Hydrodynamically Balanced System*). Kapsułka jest wypełniona mieszaniną substancji leczniczej i substancji pomocniczych tworzących hydrożel, utrudniający dyfuzję wody do wnętrza pęczniejącej masy. W wytworzonym hydrożelu zamykane są pęcherzyki powietrza, którym powstała masa zawdzięcza flotację. Dodatkowo flotację może wzmacniać CO₂ (powstający z wodorowęglanu sodu w kwaśnym środowisku żołądka), którego pęcherzyki adsorbują się na powierzchni powstałej masy przyczyniając się do jej unoszenia. Dzięki takiemu rozwiązaniu substancja lecznicza zostaje dłużej zatrzymana w kwaśnej treści żołądka, skąd uwalnia się stopniowo.

Modyfikowane uwalnianie

Leki dojelitowe oraz preparaty o przedłużonym lub zmodyfikowanym uwalnianiu można uzyskać umieszczając w twardej kapsułce żelatynowej powlekane granulaty lub powlekane peletki. Przykładowo, omeprazol, sprzedawany w Polsce przez kilkanaście firm farmaceutycznych, jest dostępny wyłącznie w postaci kapsułek. Ich wypełnienie stanowią peletki z naniesioną substancją czynną i powleczone odpowiednim polimerem nierozpuszczalnym w środowisku kwaśnym (najczęściej kopolimerem kwasu metakrylowego z akrylanem etylu). Otoczka żelatynowa tych preparatów rozpuszcza się w ciągu kilku minut, natomiast uwalnianie nietrwałego w środowisku kwaśnym omeprazolu następuje w jelicie cienkim.

Zmodyfikowanym profilem uwalniania charakteryzują się np. niektóre preparaty diklofenaku sodowego. W kapsułce żelatynowej umieszczono dwa typy peletek – szybko uwalniające i peletki o przedłużonym uwal-

nianiu (powleczone np. Eudragitem L – kopolimerem kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu). Dzięki temu efekt działania tych preparatów pojawia się szybko i utrzymuje długo (Ryc. 1).



Ryc. 1. Uzyskanie modyfikowanego uwalniania substancji poprzez umieszczenie w kapsułce peletek uwalniających substancję szybko (kolor żółty) i powlekanych peletek o przedłużonym uwalnianiu (kolor zielony). Efekt działania pojawia się szybko i utrzymuje długo.

Uzyskanie kapsułek o zmienionym profilu uwalniania jest również możliwe dzięki modyfikacji składu otoczki lub powlekania jej wielkocząsteczkowymi substancjami odpornymi na działanie kwasu żołądkowego np. ftalanami, kopolimerami kwasu akrylowego i metakrylowego, etylocelulozą, itp.). Kapsułka powleczona taką otoczką opuszcza żołądek w stanie niezmiennym, ponieważ polimer ją chroniący występuje w formie kwasowej – nierozpuszczalnej w wodzie. Gdy znajdzie się w płynie jelitowym (pH powyżej 5), dochodzi do dysocjacji grup kwasowych polimeru, który w ten sposób rozpuszcza się szybko, a substancja lecznicza ulega uwolnieniu.

Można również dokonywać zmian w składzie samej kapsułki. Związki nierozpuszczalne w środowisku kwaśnym (np. sól sodową octanoftalanu celulozy) wprowadza się do roztworu żelatyny, z którego otrzymuje się kapsułki. Po aplikacji preparatu, sól sodowa przechodzi w octanoftalan celulozy, który nie rozpuszcza się w kwaśnej treści żołądkowej, a rozpuszcza dopiero w soku jelitowym. Obecnie jednak, kapsułki o zmodyfikowanym profilu uwalniania tworzy się najczęściej przez powlekanie lub umieszczenie w nich powlekanych peletek.

Hypromeloza

Ze względu na istniejące ryzyko skażenia żelatyny prionami, coraz większego znaczenia nabierają kapsułki wykonane z innych niż żelatyna, naturalnych materiałów. Znajdują one zastosowanie m.in. w bardzo popularnych obecnie suplementach diety. Coraz częściej używanym materiałem do produkcji twardych kapsułek jest hypromeloza

(HPMC). Kapsułki wykonane z HPMC dostępne są w tych samych wielkościach, co kapsułki żelatynowe, w szerokiej gamie kolorów lub całkowicie pozbawione barwników. Są bezwonne, bezsmakowe i charakteryzują się niskim poziomem wilgotności (ok. 5-6 proc. przy 50 proc. RH). Są również pozbawione ryzyka utwardzania ostłonki podczas przechowywania, a profil uwalniania z kapsułek wykonanych z hypromelozy jest zbliżony do

kapsułek żelatynowych. HPMC nie oddziałuje z większością składników i jest odpowiednia dla substancji higroskopijnych [7-9].

Innym, naturalnym materiałem, wykorzystywanym do wytwarzania kapsułek jest pullulan. Jest on rozpuszczalnym w wodzie polisacharydem wytwarzanym ze skrobi przez grzyby *Aureobasidium pullulans*. Posiada właściwości zbliżone do żelatyny, jednak jego słaba dostępność, wysoka cena i brak przeważających korzyści nad HPMC sprawiły, że zastosowanie tej substancji jako materiału do produkcji kapsułek jest niewielkie.

Kapsułki polimerowe

Alternatywnym materiałem wykorzystywanym do sporządzania kapsułek jest mieszanina skrobi z alkoholem poliwinylowym. Kapsułki wykonane z takiego materiału są odporne na wilgoć i wyższą temperaturę. Są dostępne w standardowych wielkościach, w szerokiej gamie kolorów lub całkowicie pozbawione barwników. Wykorzystane polimery są całkowicie biodegradowalne do dwutlenku węgla i wody. Chociaż obecnie na rynku farmaceutycznym nie ma jeszcze preparatów wykorzystujących kapsułki tego typu, jednakże niebawem, ze względu na ich szeroki wachlarz możliwości, mogą być powszechnie wykorzystywane, szczególnie w preparatach dojelitowych, o przedłużonym lub kontrolowanym uwalnianiu. Są produkowane w trzech typach przeznaczonych do różnych zastosowań.

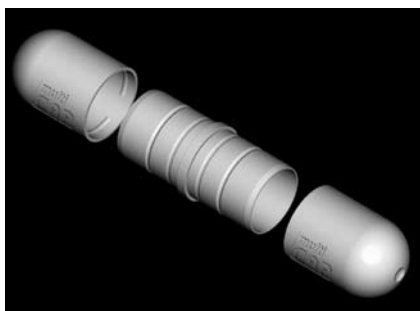
• Najprostszym typem omawianych kapsułek jest **Logic Cap** (Ryc. 2.), zaproponowany przez producenta jako alternatywa wobec kapsułek żelatynowych.

Kapsułki wykonane są z mieszaniny alkoholu poliwinylowego i termoplastycznej skrobi (75 proc. PVA / 25 proc. TPS, 50 proc. PVA / 50 proc. TPS, 25 proc. PVA / 75 proc. TPS) lub wyłącznie z alkoholu poliwinylowego. Skład mieszaniny decyduje o czasie rozpadu otoczki. Ponadto są dostępne w dwóch rodzajach różniących się grubością otoczki – 0,2 mm i 0,35 mm. Wydłużenie czasu rozpadu kapsułek daje możliwość ich zastosowania w preparatach o opóźnionym uwalnianiu [10].



Ryc. 2. Proste, dwuczęściowe kapsułki typu Logic Cap.

● Multi Cap (Ryc. 3) jest drugim typem kapsułek, dającym jeszcze większe możliwości w technologii stałych, doustnych postaci leku. Jej budowa pozwala na stworzenie preparatu o charakterze układu wielokompartimentowego. Oprócz mieszaniny skrobi z alkoholem poliwinylowym, kapsułka może zawierać dodatek glikoli polioksyetylenowych, w celu wydłużenia czasu rozpadu. Kapsułka posiada dwa zbiorniki, które można napełniać różnymi układami. W ten sposób w jednym preparacie można łączyć substancje wykazujące interakcje w mieszaninie. Można również zastosować wieczka różniące się czasem rozpuszczania i w ten sposób otrzymać preparat uwalniający ten sam lek w różnym czasie (w różnych odcinkach przewodu pokarmowego) [10].



Ryc. 3. Dwukomorowe kapsułki typu Multi Cap.

● Trzeci typ kapsułek określany jako Smart Cap (Ryc. 4) został zaprojektowany z przeznaczeniem do preparatów o kontrolowanym uwalnianiu [10]. Przypomina najprostsze dwuczęściowe kapsułki jednak technologicznie jest najbardziej zaawansowany. Podstawą tej otoczki jest nierozpuszczalny szkielet za-

wierający w jednej części pory przykryte panelem rozpuszczalnym. Żądany profil uwalniania substancji otrzymuje się modyfikując liczbę i średnicę porów. Uwalnianie leku następuje stopniowo przez pory po wcześniejszym rozpuszczeniu panelu osłaniającego, natomiast nierozpuszczalny szkielet jest wydalany.



Ryc. 4. Kapsułki typu Smart Cap przeznaczone do aplikacji o kontrolowanym uwalnianiu.

Można przypuszczać, że rozwój stałej postaci leku, jaką są leki kapsułkowe, podąży w kierunku preparatów o modyfikowanym i kontrolowanym uwalnianiu. Na rynku farmaceutycznym pojawią się wkrótce preparaty wykorzystujące opisane w tym artykule nowe typy kapsułek.

mgr TOMASZ SŁODOWNIK
Zakład Farmacji Stosowanej
Akademii Medycznej w Białymstoku

Literatura

1. The Burke Marketing Research Institute, Burke Study; Chicago 1982, na zlecenie Capsugel, <http://www.capsugel.com/>
2. Janicki S.: Kapsułki, w: Farmacja Stosowana, Janicki S., Fiebig A., Szmitowska M., PZWL, Warszawa, 2003, 215-232
3. Pietkiewicz P., Janicki S., Szmitowska M.: Kapsułki jako nowoczesna postać leku. *Terapia i Lek* 2001, 29: 26-30
4. Winfield A.J., Richards R.M.E.: Capsules, w: *Pharmaceutical Practise*, Churchill Livingstone, Edinburg, 2004, 232-234
5. *Farmakopea Polska VII*, Tom I, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, 2006, 809-811
6. Rybacki E., Stożek T.: Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. PZWL, Warszawa, 1980, 13-33
7. Ogura T., Furuya Y., Matsuura S.: HPMC Capsules, an alternative to gelatin. *Pharm. Tech. Eur.* 1998, 11: 32-42
8. Cole E.T., Scott R.A., Cade D., Connor A.L., Wilding I.R.: In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules. *Pharm. Res.* 2004; 21: 793-798
9. Ponchel G., Degobert G.: Hydroxypropyl methylcellulose hard capsules: An alternative to gelatin. *STP Pharma Pratiques* 1999; 9: 38-43
10. materiały informacyjne firmy Carclo Technical Plastics, <http://www.carclo-ctp.co.uk>

Pytania testowe

(zaznacz prawidłową odpowiedź)

1. Wskaż zdanie, które nieprawidłowo opisuje flotujące kapsułki typu HBS:

- A. Kapsułka wypełniona mieszaniną substancji leczniczej i pomocniczych tworzy hydrożel, utrudniający dyfuzję wody do wnętrza pęczniejącej masy.
- B. Powstała masa zawdzięcza flotację pęcherzykom powietrza zamykanym w wytworzonym hydrożelu.
- C. Substancja lecznicza jest stopniowo uwalniana na całej długości przewodu pokarmowego.
- D. Jeśli w składzie substancji pomocniczych znajduje się wodorowęglan sodu to tworzący się w kwaśnym środowisku żołądka CO₂ dodatkowo wzmacnia flotację.

2. Która z wymienionych substancji nie jest stosowana do powlekania w celu opóźnienia uwalniania:

- A. polisorbit 80,
- B. octanoftalan celulozy,
- C. kopolimer kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu,
- D. etyloceluloza.

3. Najpopularniejszym, alternatywnym do żelatyny, materiałem wykorzystywanym do produkcji twardych kapsułek jest:

- A. skrobia,
- B. hypromeloza,
- C. pullulan,
- D. glikol polioksyetylenowy.

4. Kapsułki o opóźnionym lub przedłużonym uwalnianiu można uzyskać:

- A. umieszczając w kapsułce powlekanie granulat lub peletki powlekane,
- B. dzięki modyfikacji składu otoczki, np. wprowadzając sól sodową octanoftalanu celulozy,
- C. dzięki powlekanii otoczki wielkocząsteczkowymi substancjami odpornymi na działanie kwasu żołądkowego,
- D. stosując metody wymienione w pkt. A, B i C.

5. Wskaż zdania prawidłowo opisujące kapsułki wykonane z mieszaniny skrobi i alkoholu poliwinylowego:

1. Kapsułki wykonane z tego materiału są odporne na wilgoć, wyższą temperaturę i są całkowicie biodegradowalne do dwutlenku węgla i wody.
2. Stosunek ilościowy alkoholu poliwinylowego do termoplastycznej skrobi decyduje o czasie rozpadu otoczki.
3. Najbardziej właściwym typem kapsułek do zastosowania w preparatach szybko uwalniających są kapsułki typu Smart Cap.
4. Kapsułki typu Multi Cap umożliwiają otrzymanie preparatu uwalniającego substancję w różnych odcinkach przewodu pokarmowego.
5. Szkielet kapsułek typu Logic Cap jest nierozpuszczalny i zostaje wydalony po uwolnieniu leku.

Prawidłowe są zdania:

- A. 1, 2, 3,
- B. 1, 3, 5,
- C. 1, 2, 4,
- D. wszystkie

(Rozwiązania szukaj w numerze)