

MĚKKÉ ŽELATINOVÉ TOBOLKY OBSAHUJÍCÍ POVRCHOVĚ AKTIVNÍ LÁTKY A ETHANOL

JAN KOLČÁK^a, MILOSLAVA RABIŠKOVÁ^b
a MILAN STUHLÍK^c

^a Pliva – Lachema, Karásek 1, 621 33 Brno, ^b Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno, ^c Ivax Pharmaceuticals s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opava rabiskovam@vf.u.cz

Došlo 25.10.05, přijato 2.3.06.

Klíčová slova: měkké želatinové tobolky, náplň tobolky, stěna tobolky, migrace, interakce, rozpouštědla, změkčovadla

Úvod

Měkké želatinové tobolky jsou oblíbenou perorální lékovou formou pro příjemné estetické vlastnosti (vzhled, maskování nepříjemné chuti nebo zápachu léčiva) a dobrou biologickou dostupnost léčiv. Jsou tvořeny měkkou želatinovou stěnou a kapalnou až polotuhou náplní. Léčivo je obsaženo zpravidla v náplni jako roztok, suspenze nebo emulze. Stěny tobolek obsahují kromě želatiny definované kvality také vodu a změkčovadla (glycerol, sorbitol, propylenglykol)¹. Volba změkčovadla závisí na typu a vlastnostech náplně².

Z dalších pomocných látek se přidávají barviva, konzervancia, látky podporující rozpadavost apod. Měkké želatinové tobolky jsou dostupné v různých tvarech a velikostech, nejsou však levnou lékovou formou a jejich výroba je komplikovaná. Pro těsný kontakt stěny a náplně tobolky existuje zvýšené riziko interakcí³. Je proto možné použít pouze takové kapaliny, které nenarušují želatinové stěny tobolek. pH kapalně náplně se může pohybovat mezi hodnotami 2,5 a 7,5. Náplně kyselější povahy vedou k hydrolyze želatiny a prosakování náplně. Náplně s pH vyšším než 7,5 snižují rozpouštění stěny vytvrzením želatiny s oddálením nástupu účinku léčiva. Hydrofilní náplně stěnu rozpouštějí, nelze je proto použít⁴. Léčivo může migrovat z olejové náplně do stěny tobolky v závislosti na své rozpustnosti ve vodě a rozdělovacím koeficientu mezi vodou a nepochybně rozpouštědlem⁵.

Měkké želatinové tobolky se formují, plní a uzavírají v jednom pracovním cyklu. Výrobní proces zahrnuje přípravu želatinové hmoty pro stěnu tobolek, přípravu náplně, správné plnění a uzavírání a koncové ošetření tobolek. Tobolky se tvarují ze dvou želatinových pásů ve formách a po naplnění se uzavírají zatavením. Důležitou částí výrobního procesu je proces sušení, který zahrnuje zpravidla

dvě fáze : předsušení v bubnových sušárnách a koncové sušení v tunelových sušárnách. Předsušením se co nejdříve sníží obsah vody v tobolkách, zabezpečuje se tak jejich stabilita, nezměněný tvar a sníží se jejich vzájemné slepování. Při sušení je nutné zachovat optimální teplotu a vlhkost, aby se stěna nestala vytvrzením křehkou nebo naopak měkkou a lepkavou³. Kvalitu a stabilitu tobolek ovlivňuje mnoho faktorů, např. vlastností želatinového gelu, vlastnosti náplně tobolky a migrace složek mezi náplní a stěnou. Ihned po vytvoření tobolek dochází k migraci vody a změkčovadel ze stěny do náplně, zatímco složky náplně mohou pronikat do stěny tobolky. Migrace vody do náplně může snížit schopnost rozpouštědla rozpustit účinnou látku, následuje krystalizace léčiva a jeho snížená biologická dostupnost⁵. Rozsah migrace vody do náplně závisí na použitém rozpouštědle v náplni, tj. dobrý výběr rozpouštědla v náplni může snížit migraci vody a tak zabránit krystalizaci léčiva. Léčivo však může krystalizovat také v důsledku migrace rozpouštědla z náplně do stěny tobolky⁶. Hygroskopická náplň je náchylná k absorpci vody ze stěny, která se tak stává křehkou. Tento jev může být ještě zřetelnější, pokud současně migruje také změkčovadlo. Problém lze řešit přidáním změkčovadel do stěny a současně také do náplně tobolek. Makrogoly používané často jako rozpouštědla v náplních migrují do stěny a změkčují ji za současné ztráty původního tvaru tobolek⁷. Také náplně obsahující ethanol, propylenglykol nebo glycerol jsou problematické vzhledem k jejich dobré mísitelnosti s vodou.

Měkké želatinové tobolky jsou lékovou formou často používanou pro léčiva velmi těžce rozpustná ve vodě, jejichž biologická dostupnost z ostatních tuhých perorálních lékových forem je velmi omezená. Mezi taková léčiva patří cyklosporin A, používaný pro imunosupresivní účinek při transplantacích, autoimunitních onemocněních a zánětlivých procesech. Je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v ethanolu, rozpustný v rostlinných olejích (Ph.B., Ph.Eur.). Perorální aplikace cyklosporinu A vyžaduje podání ve formě emulze, přičemž vyšší biologickou dostupnost léčiva vykazují emulze typu olej/voda⁸. U měkkých želatinových tobolek dochází ke spontánní emulgaci náplně v gastrointestinálním traktu, jsou proto pro uvedené léčivo vhodnou lékovou formou.

Cílem této experimentální práce bylo zjistit vliv složení náplně a použitých změkčovadel ve stěně tobolek na migraci vody jako součásti stěny a ethanolu jako rozpouštědla léčiva mezi stěnou a náplní a důsledek těchto změn na stabilitu rozpuštěného léčiva.

Experimentální část

Léčivo a farmaceutické pomocné látky vyhovovaly lékopisným požadavkům (Ph.B., Ph.Eur.): cyklosporin A (IVAX, Opava) jako léčivo; olivový olej, kukuřičný olej (Gustav Hess, Stuttgart, G) a ethanol jako jeho rozpouštědla; glycerol-monooleát, -trioleát a jejich deriváty, lecithin (Nikko Chemicals Co., J), makrogoly (BASF Ludwigsha-

fen, G) a jejich směsi jako emulgátory náplně. Želatina – typ B 150 Bloom (Gelatine Delft, N), glycerol 99,5 % (Henry Lamott, Bremen, G), propylenglykol (BASF Ludwigshafen, G), nekystalizující sorbitol 70 % (Roquette Lestrem, F), a destilovaná voda tvořily stěnu tobulek.

Kompatibilita náplně s vodou (tj. maximální množství vody, které je možné přidat do náplně bez toho, aby nastala fázová separace) se stanovila postupným přidáváním vody do uzavřené baňky s náplní za stálého míchání. Oddělení fází se sledovalo vizuálně jako zákal nebo emulze přetrvávající déle než 1 min. Obsah vody se stanovil metodou K. Fischera a vyjádřil v %.

Vzhledem k tomu, že krystalizace léčiva v náplni z důsledku migrace vody ze stěny nastává později, provedla se zvláštní zkouška: po 3 g náplně se umísilo do 10 baněk (5 baněk pro každou náplň) a přidala se do nich voda v koncentraci od 1 do 3 %. Vzorky v uzavřených baňkách se uchovávaly při teplotě 22 °C a vzhled náplně se hodnotil mikroskopicky v intervalech 24, 48 a 72 hodin.

Tobolky velikosti 20 oblong se vyrobily (Sankyo SSM – A2, Sankyo Co. Ltd., J) z želatinové hmoty definované viskozity (rotační viskozimetr Brookfield RVDV-II, Brookfield Eng. Labs Inc., USA). Jejich předsušení probíhalo v bubnové sušárně (Sankyo Co. Ltd., J) 2 h při 33 °C, 22 % RV a sušení v tunelové sušárně (Kathabar, Somerset Technologies Inc., USA) při stejné teplotě a 17 % RV 3 dny.

Z jakostních parametrů náplně tobulek se určily obsah vody biamprometrickou titrací podle K. Fischera (701 KF Titrino (Metrohm, CH), obsah ethanolu a propylenglykolu

plynovou chromatografií (Hewlett Packard 5890, USA). Obsah vody ve stěně tobulek se stanovil ztrátou sušením prázdné tobolky v sušárně (Memmert UE 400, Memmert GmbH, G) při teplotě 105 °C, tloušťka želatinového pásu se měřila mikrometrem (Mitutoyo 2046F, Mitutoyo, J) a byla u všech vzorků stejná (0,8 mm). Vzhled náplně se hodnotil mikroskopicky (Peraval, Carl Zeiss, G) a zaznamenával kamerou (HPC CCD CoHu 2200, CoHu Inc., USA). Obsah léčiva, hmotnostní stejnoměrnost a rozpádatost se stanovily lékopisnými metodami (Ph.B., Ph.Eur.).

Výsledky a diskuse

Vlastnosti náplně a stěny tobulek, zejména migrace rozpouštědel z náplně do stěny a naopak, ovlivňují kvalitu a stabilitu měkkých želatinových tobulek. Zkoušely se dva typy náplní s různými emulgátory a hodnotou HLR, sledovala se jejich kompatibilita s vodou a výskyt krystalů léčiva (tabulka I).

Předpokládala se ztráta ethanolu z náplně, v důsledku jeho migrace do stěny a odsušení, a migrace vody ze stěny do náplně při formování tobulek. Proto navržený obsah ethanolu v náplni byl vyšší, než experimentálně stanovená hodnota 8 %. Očekával se maximální obsah vody v náplni tobulek po sušení 1–2 %. Podle výsledků z tabulky I měla lepší vlastnosti náplň č. 2 s kukuřičným olejem: vyšší kompatibilitu s vodou 1,41 % a nižší výskyt krystalů léčiva.

Vliv složení želatinové hmoty, zejména typu a množství změkčovadla na migraci vody do náplně a na jeho

Tabulka I
Vlastnosti náplní tobulek

Vlastnosti	Tobolková náplň					
	1			2		
Olej	olivový			kukuřičný		
Obsah ethanolu, %	10,70			10,70		
Obsah léčiva, %	10,64			10,64		
Emulgátor	lecithin, makrogol 1100, glycerol-trioleát			lecithin, makrogol 1100, glycerol-trioleát, glycerol-monooleát		
HLR	11,3			10,9		
Kompatibilita s vodou, %	0,78			1,41		
Krystalizace léčiva	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
Obsah vody 1,0 %	–	+	++	–	–	–
1,5 %	+	++	++	–	–	–
2,0 %	+	++	++	–	–	+
2,5 %	++	++	+++	–	–	+
3,0 %	++	++	+++	–	+	++

– bez krystalů, +, ++, +++: krystalý, jejich velikost a množství

Tabulka II
Složení a vlastnosti želatinových hmot

Vzorek	Složení želatinové hmoty [%]						Viskozita [Pa s]
	želatina B 150	voda	Gly	Sorb	Progly	změkčovadla celkem	
A	43,0	26,0	1,0	30,0	–	31,0	13,20
B	44,0	32,0	16,0	8,0	–	24,0	15,00
C	45,0	30,4	24,6	–	–	24,6	13,45
D	43,0	23,0	–	30,0	4,0	34,0	20,55
E	43,0	27,0	–	20,0	10,0	30,0	19,50

konečný obsah v ní se předpokládá. Sledovalo se pět typů želatinových hmot (A–E): jejich složení a viskozitu uvádí tabulka II.

Kapaliny použité při formování náplně a stěny tobolk mají tendenci migrovat mezi těmito dvěma částmi při procesu sušení, zejména v prvních 4 až 5 h po výrobě. Pohyb rozpouštědel ovlivňují mimo použitých změkčovadel také viskozita želatinové hmoty a podmínky sušení⁹. Při sledování vlivu množství a složení změkčovadel se zjistilo, že stěna tobolek obsahující pouze glycerol usnadňovala únik ethanolu a vody z náplně (tabulka III – vzorek C). Výsledky také ukázaly, že náhradou glycerolu za sorbitol se permeabilita želatinové tobolky snižuje, brání se úniku ethanolu z náplně, ale současně také odsušení vody, která se bezprostředně po formování tobolek do náplně dostává (tabulka III – vzorek A). Tyto tobolky byly navíc velmi křehké. Vzhledem k tomu, že se pohyb složek v čerstvě formované tobolkové stěně děje póry vyplněnými vodou¹⁰, bude hrát pravděpodobně svou roli vzájemná mísitelnost změkčovadla s vodou a ethanolem. Sorbitol má na rozdíl od glycerolu podstatně větší afinitu k vodě než ethanolu, může tak omezovat jeho migraci z náplně tobolky. Údaje získané pro vzorek B obsahující směs obou změkčovadel jsou ve shodě s údaji získanými pro vzorky A a C. Ani kombinace obou změkčovadel nevedla k uspokojivým výsledkům obsahu ethanolu (více než 8 %) a vody (méně než 1,4 % – viz. tabulka I) v náplni zkoušených tobolek.

Při ponechání sorbitolu jako převažujícího změkčovadla (30 resp. 20 %, tabulka IV, vzorky D a E) a náhradě glycerolu za propylenglykol (4 resp. 10 %) se dosáhly optimální hodnoty pro ethanol (více než 8 %) a vodu (do 1 %) v náplni tobolek. Při velmi podobné rozpustnosti glycerolu a propylenglykolu (ve vodě, v ethanolu a v olejích) bude příčinou pravděpodobně o něco větší lipofilita propylenglykolu. Ta spolu s menší afinitou sorbitolu k ethanolu vytváří optimální kombinaci změkčovadel pro studovanou náplň tobolek. Vyšší koncentrace propylenglykolu ve stěně vede k jeho migraci do náplně a k pozitivnímu vlivu na rozpustnost léčiva (tabulka IV – vzorek E).

Hodnoty obsahu léčiva, hmotnostní stejnoměrnosti a rozpadu tobolek vyhovovaly lékopisným limitům.

Jako optimální pro danou náplň se ukázal vzorek E s obsahem změkčovadel sorbitolu a propylenglykolu v poměru 2:1, kde obsah ethanolu a vody v tobolkové náplni po sušení splňoval experimentálně stanovené jakostní limity a obsah propylenglykolu zabezpečoval jednofázový charakter náplně. Závěrem můžeme říci, že formování měkkých želatinových tobolek je velmi komplikovaným procesem, při kterém složení náplně a stěny tobolek, rozpustnost jednotlivých složek, stejně jako procesní proměnné se musí pečlivě zhodnotit tak, aby se získal optimální léčivý přípravek. Získané poznatky a postupy použité v experimentu lze uplatnit i u dalších léčiv a náplní částečně mísitelných s vodou.

Tabulka III
Vliv změkčovadla na obsah ethanolu a vody v náplni tobolek při sušení

Vzorek	Změkčovadlo	Ethanol/voda v náplni [%]					
		0 h	1 h	4 h	24 h	48 h	64 h
A	1,0 % Gly	<u>12,36 ± 0,27</u>	<u>8,29 ± 0,28</u>	<u>8,07 ± 0,42</u>	<u>7,86 ± 0,26</u>	<u>7,78 ± 0,23</u>	<u>7,69 ± 0,27</u>
	30,0 % Sorb	0,29 ± 0,34	4,81 ± 0,44	4,43 ± 0,30	3,42 ± 0,32	2,95 ± 0,21	2,74 ± 0,22
B	16,0 % Gly	<u>12,36 ± 0,27</u>	<u>6,27 ± 0,58</u>	<u>5,94 ± 0,60</u>	<u>5,79 ± 0,54</u>	<u>5,78 ± 0,52</u>	<u>5,76 ± 0,60</u>
	8,0 % Sorb	0,29 ± 0,34	5,63 ± 0,26	4,17 ± 0,27	1,81 ± 0,19	1,08 ± 0,25	1,02 ± 0,17
C	24,6 % Gly	<u>12,36 ± 0,27</u>	<u>5,12 ± 0,50</u>	<u>4,26 ± 0,50</u>	<u>4,02 ± 0,31</u>	<u>3,94 ± 0,41</u>	<u>3,98 ± 0,40</u>
		0,29 ± 0,36	5,95 ± 0,28	3,81 ± 0,31	1,61 ± 0,24	0,82 ± 0,24	0,64 ± 0,20

Tabulka IV

Vliv změkčovadel na kvalitu náplně tobolek po sušení

Vzorek	Viskozita [g cm ⁻³]	Změkčovadlo	Charakteristika náplně			
			ethanol [%]	voda [%]	Progly [%]	vzhled
D	20 550	30 % Sorb 4 % Progly	8,57	1,00	0	krystaly
E	19 500	20 % Sorb 10 % Progly	8,37	0,73	2,78	1 fáze bez krystalů

S y m b o l y

Ph.B.	Český lékopis 2002
Ph. Eur.	Evropský lékopis 4. vydání, 2001
HLR	hydrofilně-lipofilní rovnováha
RV	relativní vlhkost
Gly	glycerol
Sorb	sorbitol 70% nekrystalizující
Progly	propylenglykol
%	hmotnostní procenta

Current immunosuppression: an update, (Hakim N. S., ed.). Royal Society of Medicine Press Ltd., London 1997.

- Kolčák J., Stuchlík M., Rabišková M.: Čes. Slov. Farm. 52, 181 (2003).
- Moreton R. C., Armstrong N. A.: Int. J. Pharm. 161, 123 (1998).

J. Kolčák^a, M. Rabišková^b, and M. Stuchlík^c
^aPliva – Lachema, Brno, ^bInstitute of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Veterinary and Pharmaceutical University Brno, ^cIvax Pharmaceuticals Ltd., Opava): **Soft Gelatin Capsules Containing Surfactants and Ethanol**

The production of soft elastic gelatin capsules is a unique operation influenced by many factors. The fill and shell composition and conditions of drying are most important as they can reduce the liquid migration from the capsule wall into the fill and vice versa. Plasticizers improving elastic properties of soft gelatin capsules determine their hardness or softness as well as the dissolution rate of the shell. They play also an important role in liquid migration and thus have a great influence on capsule stability and bioavailability of the drug dissolved in the fill. The fill composition, plasticizers used in the capsule wall and their influence on the liquid migration and fill stability were studied.

LITERATURA

- Samura K.: Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2579 (1993).
- Farhing W., Hofer U.: *Die Kapsel: Grundlagen, Technologie und Biopharmazie einer modernen Arzneiform*, str. 58. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1983.
- Augsburger L. L., v knize: *Modern Pharmaceutics* (Banker G. S., Rhodes C. T., ed.), kap. 11. Marcel Dekker Inc., New York 2002.
- Bauer K. H., Dortunc B.: Drug Dev. Ind. Pharm. 10, 699 (1984).
- Serajuddin T. M., Sheen P. C., Augustine M. A.: J. Pharm. Sci. 75, 62 (1986).
- Scherer R. P.: EP Patent 0 257 386 (1991).
- Scherer R. P.: UK Patent, 2 282 586 (1998).
- Duchin K.: *Proceedings of Round table series No. 49*: