



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Φαρμακευτική Τεχνολογία II

Καψάκια

(μαλακής και σκληρής ζελατίνης)

Κ. Αυγουστάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Φαρμακευτικής

Σκοπός ενότητας

Επισκόπηση των ιδιοτήτων, των μεθόδων παραγωγής και των δοκιμασιών (μεθόδων ελέγχου της ποιότητας) των καψακίων σκληρής και μαλακής ζελατίνης.

Περιεχόμενο ενότητας

1. Σκληρά καψάκια ζελατίνης
 - i. Προδιαγραφές
 - ii. Δοκιμασία καταθρυμματισμού
 - iii. Δοκιμασία ρυθμού διάλυσης
2. Καψάκια μαλακής ζελατίνης
 - i. Μορφοποίηση περιβλήματος
 - a. Ζελατίνη
 - b. Πλαστικοποιητές
 - c. Συντηρητικά
 - d. Χρωστικές
 - e. Εντερική επικάλυψη
 - ii. Μορφοποίηση πυρήνα
 - a. Υγροί φορείς
 - b. εναιωρήματα

Σκληρά καψάκια ζελατίνης

Είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη μορφή χορήγησης φαρμάκων με σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως:

- Εύχρηστη μορφή (εύκολη μεταφορά και λήψη)
- Καλή εμφάνιση
- Αποτελεσματική κάλυψη τυχόν δυσάρεστης γεύσης/οσμής του φαρμάκου
- Χαμηλό κόστος παραγωγής
- Ταχέως βιοδιαθέσιμη μορφή

Πρόβλημα:

Όχι καλή σταθερότητα όταν περιέχουν υγροσκοπικά υλικά (το καθιστού εύθραυστο) ή υλικά που αποβάλλουν υγρασία (το μαλακώνουν)



Προδιαγραφές

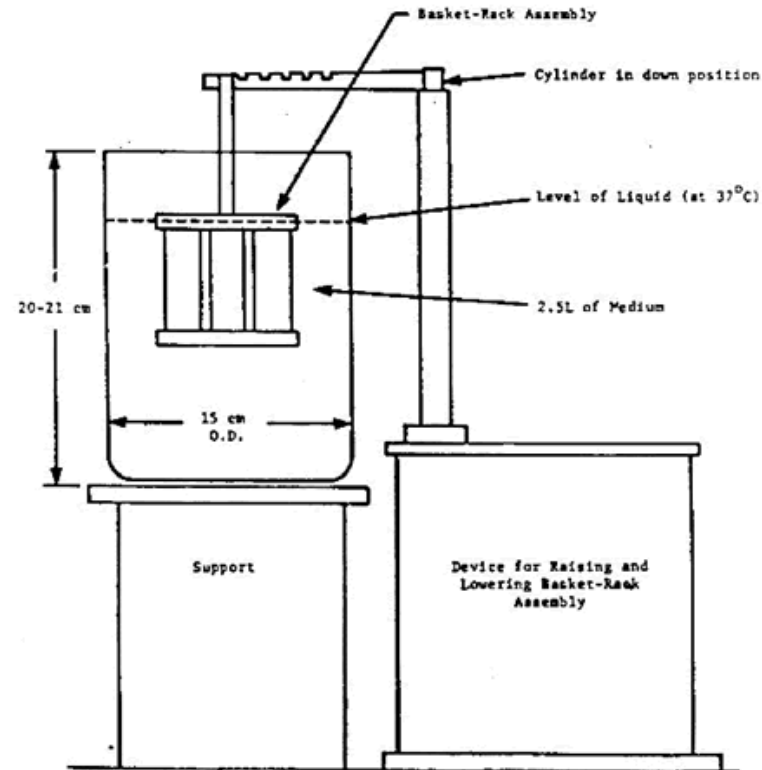
Πρόκειται για όλες τις επίσημες δοκιμασίες με στόχο την εξασφάλιση της ποιότητας των ιδιοσκευασμάτων με τη μορφή καψακίων

- Έλεγχος ομοιομορφίας περιεχομένου (περιεκτικότητας σε φάρμακο)
- Έλεγχος ομοιομορφίας του βάρους πλήρωσης
- Δοκιμασία καταθρυμματισμού (disintegration test)
- Δοκιμασία ρυθμού διάλυσης (dissolution test)

Δοκιμασία καταθρυμματισμού

- Μετρείται ο χρόνος καταθρυμματισμού: ο χρόνος που απαιτείται για να περάσει όλο το περιεχόμενο του καψακίου μέσα από το πλέγμα του πυθμένα του σωλήνα μέσα στον οποίο ανακινείται το καψάκιο.
- Ο χρόνος αυτός πρέπει να ευρίσκεται εντός των ορίων που ορίζονται στην Φαρμακοποιία.
- Ταχύς καταθρυμματισμός δε συνεπάγεται και ταχεία διάλυση του φαρμάκου. Γι' αυτό είναι απαραίτητη και η μελέτη του ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου.

Diagram of Assembled Apparatus

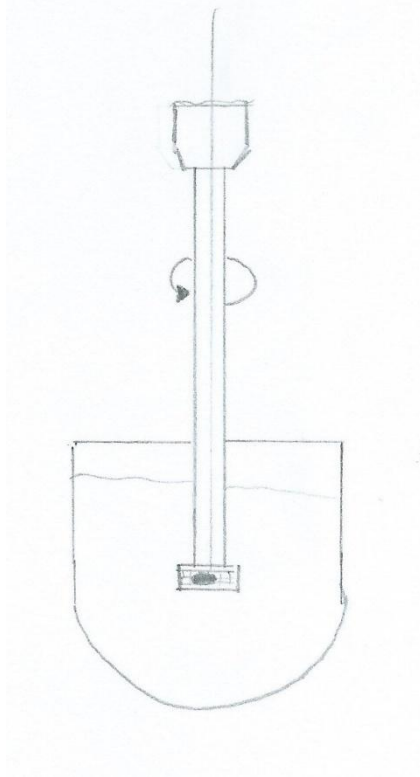


Μελέτη της ταχύτητας καταθρυμματισμού του καψακίου

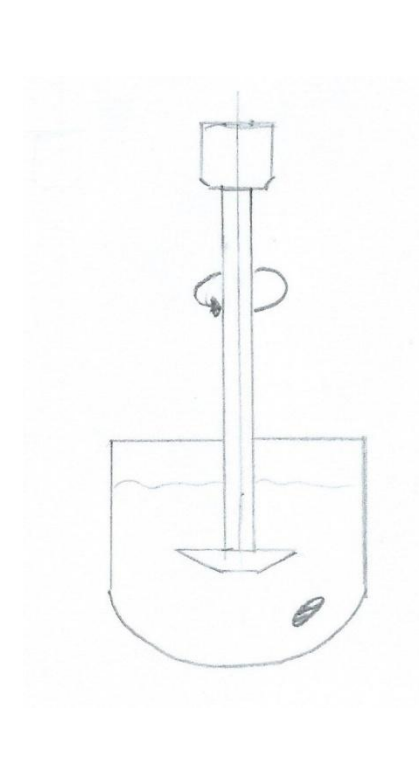
Δοκιμασία ρυθμού διάλυσης

- Προσδιορίζεται *in vitro* ο ρυθμός με τον οποίο διαλύεται το φάρμακο στα καψάκια

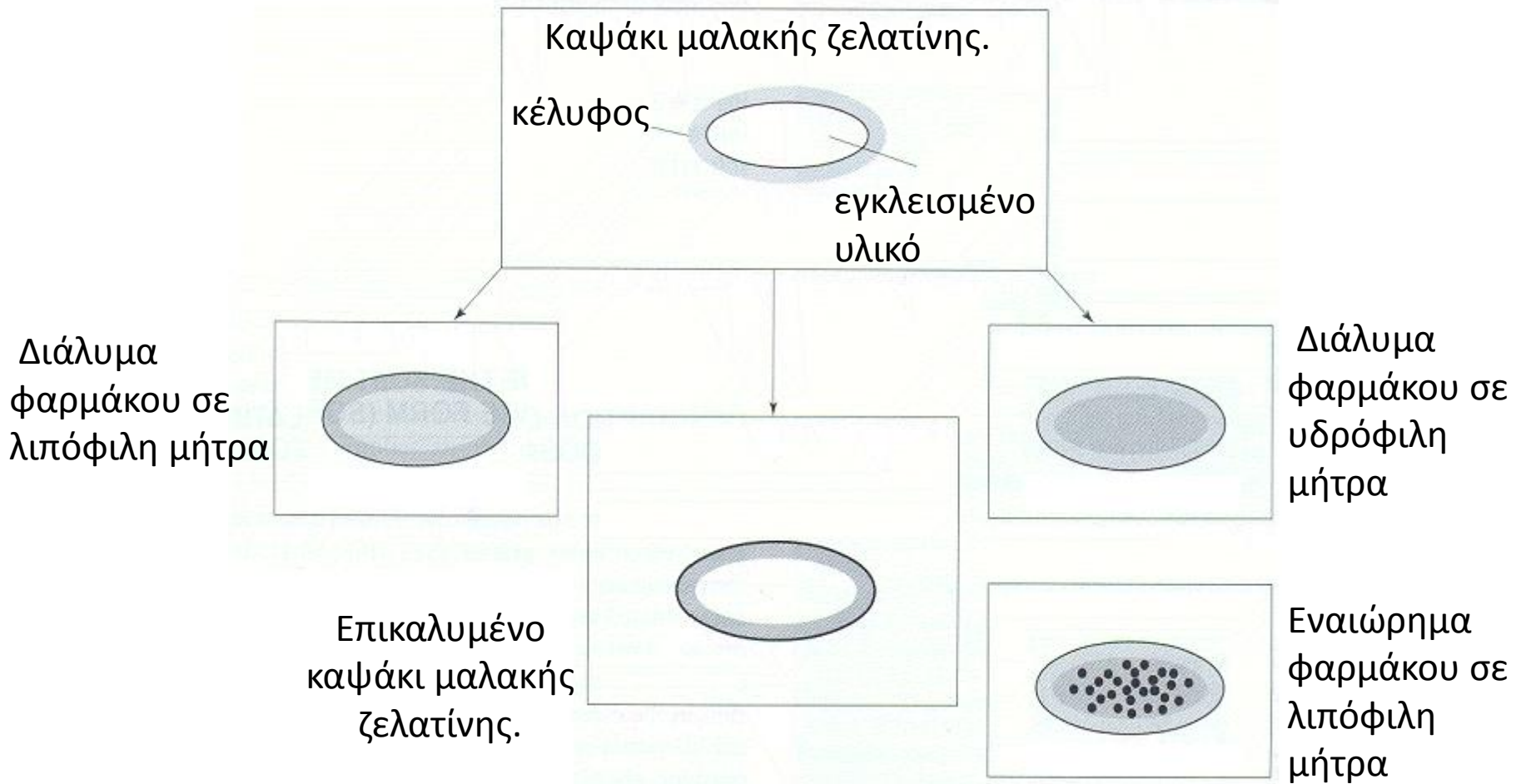
Μέθοδος
καλαθίσκου



Μέθοδος
περυγίου



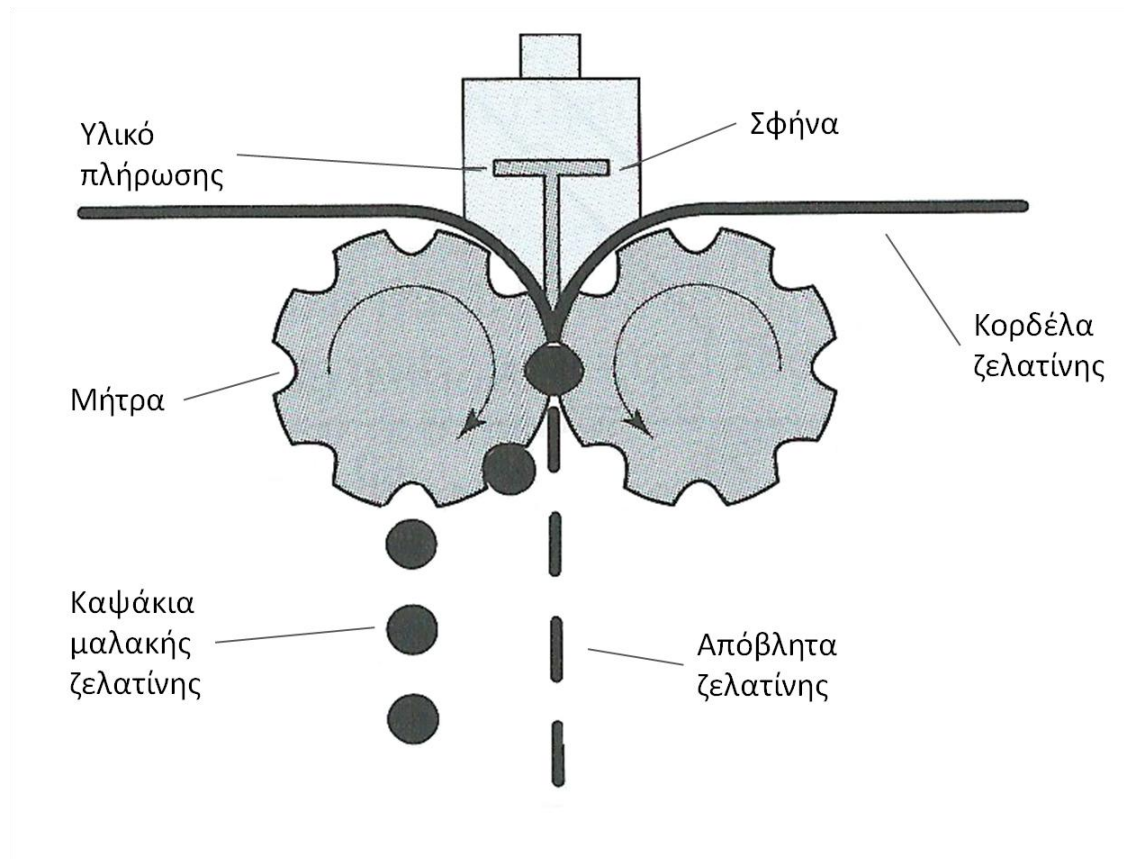
Καψάκια μαλακής ζελατίνης (κ.μ.ζ.) (τύποι)



Συγκριτικά πλεονεκτήματα καψακίων μαλακής ζελατίνης ως προς τις άλλες φαρμακομορφές

- ✓ Όχι συμπίεση των φαρμάκων
- ✓ Ευκολότερα η καλή ομοιομορφία περιεχομένου
- ✓ Προστασία φαρμάκων ευαίσθητα στην υδρόλυση ή οξειδωση με διασπορά σε έλαιο και εγκλεισμό σε καψάκι μαλακής ζελατίνης
- ✓ διασφάλιση καλής βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου

Μηχανή παραγωγής καψακίων μαλακής ζελατίνης



Aulton M. E., (Ed.). Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. 2nd edition, Churchill Livingstone, U.K., 2002 P.246, Figure 30.8

Μορφοποίηση περιβλήματος καψακίων μαλακής ζελατίνης

Το περίβλημα αποτελείται από:

- Ζελατίνη
- Νερό
- Πλαστικοποιητή
- Συντηρητικά
- Χρωστικές

Ζελατίνη:

Σημαντικά χαρακτηριστικά είναι

- η αντοχή (αριθμός bloom) και
- το ιξώδες

Οι μηχανικές ιδιότητες του περιβλήματος καθορίζονται από

- τύπο (grade) ζελατίνης
- συγκέντρωση πλαστικοποιητή

Αναλογία νερού προς ξηρή ζελατίνη μεταξύ **0.7 - 1.3**

Αναλογία ξηρού πλαστικοποιητή προς ξηρή ζελατίνη μεταξύ **0.3 - 1.0**

Πλαστικοποιητές:

- Συνήθως γλυκερόλη
- Ή σορβιτόλη και προπυλενογλυκόλη σε συνδυασμό με γλυκερόλη

Συντηρητικά:

- Σορβικό κάλιο
- Μίγματα μεθυλ-, αιθυλ- και προπυλ- εστέρων του π-υδροξυ βενζοϊκού οξέος (parabens)

Περίβλημα	Αναλογία γλυκερόλης /ζελατίνης	Εφαρμογή
Σκληρό	0.4/1	<ul style="list-style-type: none"> -ελαιώδη υγρά που μαλακώνουν το περίβλημα - καψάκια χορηγούμενα από το στόμα - καψάκια προοριζόμενα για θερμές και υγρές περιοχές
Μετρίως σκληρό	0.6/1	<ul style="list-style-type: none"> -ελαιώδη υγρά -υδατοαναμίξιμα υγρά -υλικά που σκληραίνουν το περίβλημα - καψάκια χορηγούμενα από το στόμα, κολπικά καψάκια, καψάκια με σωληνοειδές σχήμα - καψάκια προοριζόμενα για εύκρατες περιοχές
Μαλακό	0.8/1	<ul style="list-style-type: none"> -υδατοαναμίξιμα υγρά -υλικά που σκληραίνουν το περίβλημα - κολπικά καψάκια, καψάκια με σωληνοειδές σχήμα - καψάκια προοριζόμενα για ψυχρές και ξηρές περιοχές

Χρωστικές:

- Υδατοδιαλυτές
- Σωματιδιακές (λάκκες, οξείδια μετάλλων)
- Το κέλυφος πρέπει αν είναι πιο σκούρο από το περιεχόμενο
- Συνήθως ο αδιαφανοποιητής από TiO_2

Όταν είναι διαφανές το κέλυφος, το περιεχόμενο είναι επίσης διαφανές. Αντίστοιχα όταν χρησιμοποιείται αδιαφανές περίβλημα για αδιαφανές περιεχόμενο

Εντερική επικάλυψη:

για ανθεκτικότητα στα γαστρικά υγρά:

επικάλυψη κελύφους με εντεροδιαλυτό πολυμερές (π.χ. οξική-φθαλική κυτταρίνη)

Μορφοποίηση περιεχομένου καψακίων μαλακής ζελατίνης

Πλήρωση με υγρά φάρμακα που είναι μη υδατικά ή με φάρμακα που μπορούν να διαλυθούν ή να εναιωρηθούν σε μη-υδατικά υγρά.

Περιορισμοί:

- Όχι φάρμακα ή έκδοχα με μεγάλη περιεκτικότητα σε νερό ή άλλο διαλύτη της ζελατίνης (γλυκερόλη, οξικό οξύ)
- Όχι γαλακτώματα
- Όχι ισχυρά επιφανειοδραστικά
- Το pH του προς ενκαψακίωση υγρού πρέπει να είναι 2,5-7,5 .
(Αν $pH < 2,5$, υδρόλυση της ζελατίνης, και αν $pH > 7,5$, η ζελατίνη σκουραίνει και μειώνεται η in vivo διαλυτότητά της)

Υγροί φορείς

μη-υδατοαναμίξιμα έλαια :

- πτητικά και μη-πτητικά έλαια, όπως σταθεροποιημένα και αρωματικά φυτικά έλαια.
- αλειφατικοί, αρωματικοί ή χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες
- υγροί αιθέρες ή εστέρες

υδατοαναμίξιμα υγρά:

- πολυαιθυλενογλυκόλες (M.W. 400 εως 600)
- αλκοόλες (π.χ. ισοπροπυλική αλκοόλη)
- Πολυγλυκερόλες
- Τριακετίνη
- εστέρες γλυκερόλης, εστέρες σορβιτάνης, εστέρες σουκρόζης ή εστέρες πολυγλυκερόλης

Εναιωρήματα

Χρήση για φάρμακα που δε διαλύονται αλλά μπορούν αν εναιωρηθούν στους υγρούς φορείς που αναφέρθηκαν

Απαραίτητη η προσθήκη:

i. παραγόντων διασποράς

ελαιώδη υγρά: κηρός μελισσών, κηρός παραφίνης,
αιθυλοκυτταρίνη και υδρογονωμένα φυτικά έλαια

μη-ελαιώδη υγρά: πολυαιθυλενογλυκόλες (μεγάλου μοριακού
βάρους)

ii. επιφανειοδραστικών

μη-ελαιώδη υγρά: πολυοξαιθυλενωμένα παράγωγα λιπαρών
εστέρων σορβιτάνης (π.χ. Tween 80)

Το μέγεθος των τεμαχιδίων του εναιωρήματος πρέπει να είναι μικρότερο από 180 μm .

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Βιβλιογραφία

Όλα τα σχήματα, οι εικόνες και τα γραφήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ενότητα προέρχονται από το βιβλίο «Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II», Δ.Σ. Ιθακήσιος, Κ. Αυγουστάκης, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 2009

Σε διαφορετική περίπτωση οι σχετικές αναφορές παρατίθενται στο κάτω μέρος του κάθε αντικειμένου

Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

