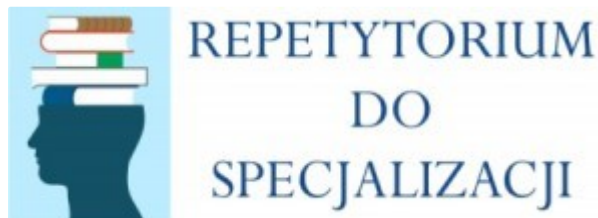


# Repetytorium do specjalizacji. Kapsułki jako stała postać leku – korzyści dla farmaceuty i dla pacjenta.



Kapsułki doustne stanowią alternatywną formę leku względem najbardziej powszechnych tabletek. Jednak czasami pacjenci preferują formę tabletek, ponieważ wydaje im się, że kapsułki trudniej połknąć niż tabletki, co może się zdarzyć, kiedy żelatynowa osłonka przylega do błony śluzowej gardła lub przetyku podczas przetrzymywania kapsułki w jamie ustnej. Zdarza się też, że trudniej połknąć tabletkę zwłaszcza niepowlekaną i wtedy śliska kapsułka jest bardziej preferowana. Dla farmaceuty zaletą kapsulek jest:

- możliwość umieszczenia różnych form fizycznych jak substancje stałe, półstałe i płynne w formie dawkowanej,
- prosty i ekonomiczny sposób ich otrzymywania,
- możliwość zamaskowania smaku i zapachu substancji leczniczej
- uzyskanie formy doustnej dla substancji leczniczych trudno poddających się tabletkowaniu, zwłaszcza surowców roślinnych.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że kapsułki zawsze są formą niepodzielną i nie można ich dzielić, w przeciwieństwie do tabletek, które mogą mieć kreskę dzielącą lub kilka kresek, co umożliwia ich podział przez pacjenta. Dawka leku zawarta w kapsułce jest jednorazowa, niepodzielna, dlatego jeśli chciałoby się ją zmniejszyć, to należy wytworzyć kolejne formy leku.

---

Pojawiają się pytania odnośnie możliwości zamiennego stosowania kapsulek względem tabletek w przypadku leków generycznych. Ogólnie jest zasada, że preparaty lecznicze muszą występować w tej samej postaci, aby były uznane za równoważne terapeutycznie (zamiennie). Obecnie dopuszcza się zamienność przy udowodnionej biorównoważności. W tym miejscu należy zaznaczyć, że nie jest to takie proste, bo z definicji wiadomo, że produkt generyczny jest to nowa wersja leku, analogiczna względem produktu dotychczas obecnego w praktyce klinicznej. To produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, postać farmaceutyczną i równoważność biologiczną wobec oryginalnego produktu leczniczego, potwierdzoną, jeśli to niezbędne, właściwie przeprowadzonymi badaniami dostępności biologicznej. Odtwórczy produkt leczniczy powinien mieć dwa zakresy podobieństwa – równoważności farmaceutyczną i biologiczną. Spełnienie tych dwóch równoważności dopiero decyduje o równoważności terapeutycznej, co jest przesłanką do uznania zamienności terapeutycznej preparatów.

---

Równoważność farmaceutyczną ocenia się w badaniu uwalniania substancji leczniczej z postaci leku, a równoważność biologiczną określa się w badaniach farmakokinetycznych, farmakodynamicznych lub klinicznych. Należy pamiętać, że równoważność farmaceutyczna oznacza identyczność składu, dawki, formy substancji czynnej, postaci farmaceutycznej, które to czynniki decydują o wchłanianiu substancji leczniczej, dostępności biologicznej i równoważności

biologicznej. Z tego wynika, że nie można uznać za równoważne tabletek o przedłużonym uwalnianiu i kapsułek z peletkami o przedłużonym uwalnianiu.

---

Leki są równoważne biologicznie jeśli szybkość i stopień absorpcji substancji leczniczej jest taki sam. Równoważność biologiczna określa zakres oraz szybkość, z jaką substancja czynna osiąga krążenie ogólne z podanej postaci farmaceutycznej, np. tabletek, kapsułek. Czasami można wnioskować o odstępianie od badań równoważności biologicznej dla badanych preparatów, które z założenia są równoważne ze swoimi odpowiednikami farmaceutycznymi, np. roztwory wodne do podawania doustnego o takim samym składzie i stężeniu substancji czynnej, niezawierające dodatków wpływających na pasaż żołądkowo-jelitowy lub absorpcję leku, produkty gazowe do inhalacji czy proszki do przygotowania roztworów.

---

Badania równoważności biologicznej są konieczne do przeprowadzenia w przypadku następujących preparatów:

- doustnych postaci szybko uwalniających leków o działaniu układowym,
- postaci o modyfikowanym procesie uwalniania substancji czynnej o działaniu układowym po procesie absorpcji,
- preparatów doustnych,
- donosowych, ocznych, skórnych niebędących preparatami o działaniu miejscowym.

Jeśli wnioskuje się o odstępianie od badań równoważności biologicznej, to należy wykonać badania uwalniania leku w celu wykazania odpowiedniej dostępności farmaceutycznej i udowodnienia, że preparaty nie wykazują różnic uwalniania. Można to zrobić przez wykonanie badań uwalniania różnymi metodami, stosując różne płyny do uwalniania, porównać profile uwalniania metodami matematycznymi, np. stosując współczynniki podobieństwa i różnicy. Dostępność farmaceutyczną modyfikują zarówno rodzaj i ilość substancji pomocniczych, jak i procesy technologiczne. Istnieje możliwość uznania równoważności preparatu na podstawie wykazania korelacji *in vitro/in vivo* np. dla transdermalnych systemów terapeutycznych czy doustnych form o przedłużonym uwalnianiu. Dla przypomnienia, korelacja taka określa modele matematyczne opisujące zależności pomiędzy właściwościami preparatu w warunkach *in vitro* (szybkość uwalniania, ilość uwolnionej substancji leczniczej), a odpowiedzią biologiczną *in vivo* (ilość wchłoniętej substancji leczniczej, stężenie leku we krwi).

---

W monografii farmakopealnej jest umieszczony następujący podział kapsułek:

**Kapsułki twarde.** Są to zbiorniczki składające się z dwóch wcześniej wytworzonych części o kształcie cylindrycznym, które z jednej strony są zaokrąglone i zamknięte, a z drugiej otwarte. Kapsułki twarde mogą być napełniane sproszkowanymi substancjami lub stałymi cząstkami jak granulaty, peletki, minitabletki, mikrokapsułki, bądź mogą być napełniane masą o konsystencji pasty. Napełnianie odbywa się przez umieszczenie wypełnienia w jednej części kapsułki, którą następnie zamyka się przez nasunięcie na nią drugiej części. Zamknięcie może być dodatkowo zabezpieczone. Kapsułka, powinna być tak wykonana, aby nie mogła być otwarta bez uszkodzenia, co zapobiega zafałszowaniu zawartości, i w tym celu tworzy się kapsułki zatrzaskowe.

**Kapsułki miękkie.** Są jednoczęściowe i występują w różnych kształtach, mają grubsze osłonki niż kapsułki twarde. Mogą być formowane, napełniane i zamykane podczas jednego procesu wytwarzania, ale same osłonki mogą być też formowane wcześniej. Materiał osłonki może zawierać substancję czynną. Bezpośrednio w kapsułkach mogą być zamykane ciecze, a substancje stałe są zwykle wcześniej rozpuszczane lub zawieszane w celu uzyskania roztworu lub zawiesiny o konsystencji pasty i wtedy umieszczane w kapsułce. Osłonka kapsułek miękkich jest najczęściej miękka i elastyczna, lecz może być również twarda. Kapsułki miękkie mogą być

napełnianie roztworami, zawiesinami i emulsjami lub masami o konsystencji pasty. Kapsułki te nie nadają się do napełniania roztworami wodnymi, gdyż powoduje to rozpuszczenie otoczki.

**Kapsułki dojelitowe.** To kapsułki o opóźnionym uwalnianiu, które są odporne na działanie soku żołądkowego i uwalniają substancję czynną w soku jelitowym. Zwykle sporządza się je przez wypełnienie kapsułek granulatem lub cząstkami, które są powlekane otoczkami odpornymi na działanie soku żołądkowego lub w określonych przypadkach mogą to być kapsułki miękkie lub twarde z osłonką dojelitową.

**Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu.** Są to kapsułki twarde lub miękkie, których wypełnienie i/lub osłonka zawierają specjalne substancje pomocnicze lub sporządzane są w specjalny sposób, tak aby modyfikować szybkość, miejsce lub czas uwalniania substancji czynnej. Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu obejmują: *kapsułki o przedłużonym uwalnianiu* i *kapsułki o opóźnionym uwalnianiu*.

**Kapsułki skrobiowe.** Są stałymi postaciami leku złożonymi z twardej osłonki, zawierającej pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji czynnych. Osłonka kapsułek skrobiowych jest sporządzona bez dodatku drożdży zwykle z mąki ryżowej i składa się z dwóch uprzednio wytworzonych płaskich cylindrycznych części. Przygotowuje się przez umieszczenie mieszaniny skrobi z wodą w odpowiednio podgrzanej formie i wysuszenie. Przed przyjęciem kapsułki zwilża się ją przez zanurzenie na kilka sekund w wodzie, następnie umieszcza na języku i połyka popijając wodą. Na etykiecie należy podać sposób przyjmowania kapsułek skrobiowych. Kapsułki skrobiowe są najczęściej stosowaną formą w recepturze aptecznej do umieszczania w nich stałych niehigroskopijnych proszków, przez ręczne napełnianie. Wadą ich jest jednak kruchość i mięknięcie pod wpływem wilgoci.

---

Najbardziej popularnym materiałem wykorzystywanym do osłonek kapsułek jest żelatyna. Produkowane są też osłonki kapsułek z hypromelozy (HPMC), pullulanu, agaru czy też mieszaniny skrobi z alkoholem poliwinylowym. Z żelatyny mogą być wytwarzane zarówno kapsułki twarde jak i miękkie. Należy jednak zwrócić uwagę, że wypełnienie może czasami powodować uszkodzenie otoczki. Taka nieuszczelnienie jest niebezpieczna dla pacjenta ze względu na dostarczenie mniejszej dawki leku, pojawienie się zanieczyszczeń pochodzących z produktów rozkładu z wypełnienia lub z otoczki.

Hydrofilowe płynne substancje pomocnicze mogą w ograniczonych ilościach wchodzić w skład wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych. Zawartość wody i alkoholi o małej masie cząsteczkowej nie powinna przekraczać 10%. Zawartość glicerolu i innych plastyfikatorów powinna być ograniczona do minimum lub obliczona dla danej formulacji w taki sposób, aby zapobiec ich dyfuzji z wnętrza kapsułki do jej osłonki, co objawia się mięknięciem otoczek.

Glicerol zawarty w ściance kapsułki może przenikać do wypełnienia kapsułki o znacznej hydrofilowości. Aby temu zapobiec można dodać glicerolu do wypełnienia kapsułki. Potrzebną ilość glicerolu dobiera się w taki sposób, aby uzyskać stan równowagi między osłonką kapsułki i wypełnieniem, zapobiegając przez to dyfuzji składnika.

Żelatyna jest substancją higroskopijną, dlatego zaleca się przechowywanie kapsułek żelatynowych w temperaturze do 30°C i wilgotności względnej 30-60%. Wadą kapsułek żelatynowych jest brak możliwości oceny stabilności formulacji metodą przyspieszonego starzenia z uwagi na mięknięcie otoczki. W czasie przechowywania następuje też poprzeczne sieciowanie żelatyny, co może skutkować zmianą profilu uwalniania substancji leczniczej z kapsułek. Sieciowanie może być skutkiem tworzenia wiązań wodorowych lub jonowych między łańcuchami polimeru albo skutkiem tworzenia silniejszych oddziaływań kowalencyjnych, które są związane z tworzeniem wiązań między grupami aminowymi lizyny występującej w bocznych łańcuchach polimeru. Katalizatorem reakcji są śladowe ilości reaktywnych aldehydów. Najbardziej aktywnymi katalizatorami są: formaldehyd, aldehyd glutarowy, glioksal, cukry redukujące. W wyniku reakcji

tworzą się wiązania peptydowe i następuje nieodwracalne poprzeczne usieciowanie łańcuchów żelatyny. Rozerwanie wytworzonych wiązań może nastąpić wyłącznie przez hydrolizę enzymatyczną. Aby zapobiec sieciowaniu żelatyny w obecności aldehydów można przeprowadzić chemiczną modyfikację polegającą na zablokowaniu reaktywnej grupy aminowej lizyny przez przyłączenie grup karboksylowych kwasu bursztynowego. Poprzeczne sieciowanie żelatyny może być też związane z tworzeniem kompleksów między wolnymi grupami karboksylowymi dwóch różnych cząsteczek żelatyny oraz jonami metali trójwartościowych, takimi jak  $Fe^{3+}$  lub  $Al^{3+}$  mogących wchodzić w skład barwników lub zanieczyszczeń substancji pomocniczych.

Poprzeczne sieciowanie żelatyny mogą inicjować grupy aldehydowe w substancjach leczniczych, pomocniczych, materiałach, z których są wytwarzane opakowania lub produktach rozkładu powstających podczas przechowywania, wysoka wilgotność, polietylenoglikole, które mogą ulegać utlenieniu z wytworzeniem aldehydów, promieniowanie UV, zwłaszcza w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności, podwyższona temperatura, która katalizuje reakcje powstawania aldehydów.

Z powyższego wynika, że niektóre substancje pomocnicze mogą powodować niezgodności z żelatyną, a są to: etanol, glicerol w stężeniu  $> 5\%$ , średniołańcuchowe mono- i diglicerydy, polietylenoglikole (PEG) o masie cząsteczkowej  $< 4000$ , glikol propylenowy, monooleinian sorbitanu, monoetyloeter dietylenoglikolu, N-metylo-2-pirolidon.

Substancje pomocnicze, które mogą wchodzić w skład wypełnienia kapsułki żelatynowej to w zależności od rodzaju wypełnienia:

#### 1. Stałe:

- substancje wypełniające: mannitol, laktoza, skrobia pszeniczna, celuloza mikrokrystaliczna, preżelowana skrobia kukurydziana, skrobia pszeniczna;
- substancje poślizgowe: stearynian magnezu, kwas stearynowy, monostearynian glicerolu;
- substancje smarujące: krzemionka koloidalna, talk;
- substancje rozsadzające: kroskarmeloza sodu, krospowidon, glikolan sodowy skrobi, kwas alginowy;
- substancje zwilżające: laurylosiarczan sodu, monooleinian polioksyetylenosorbitanu.

#### 1. Półstałe lub płynne:

- rozpuszczalniki: oleje rafinowane: arachidowy, rycynowy, bawełniany, kukurydziany, sezamowy, sojowy, słonecznikowy, oliwa z oliwek;
- średniołańcuchowe tróglicerydy i ich estry;
- solubilizatory, tenzydy, promotory wchłaniania.

Dostępne są różne rodzaje kapsułek żelatynowych, zależnie od ich przeznaczenia. Twarde kapsułki żelatynowe, np. Coni-Snap® są dostępne w wielkości od 000 do 5. W rozmiarach 00,0,1 i 2 są kapsułki dodatkowo wydłużone (oznakowane el), których pojemność jest o 10% większa. Wytwarzane są też twarde kapsułki żelatynowe przeznaczone do badań przedklinicznych lub klinicznych, np. PCcaps® – do prowadzenia badań przedklinicznych na gryzoniach. Wypełnieniem tej kapsułki może być lipofilowa ciecz, pasta lub ciało stałe. Pojemność tej kapsułki wynosi 21,8  $\mu L$ , a długość 7,2 mm. Do badań klinicznych na ludziach opracowano twarde kapsułki żelatynowe DBCaps®, które są krótsze od tradycyjnych kapsułek twardych, co ułatwia ich połykanie. Kapsułki DBCaps® mają podwójny pierścień na obwodzie denka i wieczka, który uniemożliwia otwarcie kapsułki przez probanta. Dostępne są w siedmiu rozmiarach, oznaczonych symbolami AAA, AA, A, B, C, D, E, z których największe AAA mają długość 16,31 mm, a najmniejsze E mają długość 9,4 mm. W rozmiarze AA dostępne są też kapsułki o wydłużonym kształcie, tzw. AAel, których długość wynosi 19,05 mm.

Wytworzono też szybko rozpadające się kapsułki żelatynowe Fastcaps® metodą zanurzeniową

stosując odpowiednią lepkość roztworów żelatyny w zakresie od 500 do 600 mPa·s. Dla ułatwienia rozpadu kapsułki i polepszenia wytrzymałości mechanicznej do roztworu żelatyny dodawany jest PEG, sorbitol lub ksylitol. Czas rozpadu kapsułek Fastcaps® mierzony *in vitro* wynosi od 30 s do 45 s, natomiast w jamie ustnej nie przekracza 13 s. Zaletą jest to, że cząstki kapsułek Fastcaps® rozpraszają się równomiernie po powierzchni błony śluzowej jamy ustnej bez utworzenia nieprzyjemnej lepkiej pozostałości.

Miękkie kapsułki żelatynowe mają zróżnicowany kształt, są okrągłe, owalne lub wydłużone. Objętość cieczy, jaką można umieścić w poszczególnych kapsułkach, zależy od ich kształtu i może wynosić odpowiednio: 0,18-6,78 mL, 0,12-2,46 mL lub 0,25-1,23 mL. Podczas napełniania miękkich kapsułek żelatynowych istotnym parametrem jest lepkość cieczy, która powinna być dobrana w taki sposób, aby możliwe było dozowanie wypełnienia przy użyciu pompy. W tym celu dopuszcza się ogrzewanie lepkich układów, jednak temperatura cieczy stanowiącej wypełnienie nie powinna być wyższa niż 35°C. Przegrzanie układu może powodować trudności w uzyskaniu szczelnego zamknięcia kapsułki. Substancje pomocnicze, które wchodzi w skład otoczki oraz wypełnienia, powinny mieć wielkość cząstek  $\leq 170 \mu\text{m}$ . Obecność cząstek o większej średnicy oraz włókien może wpłynąć na przeciekanie ścianek kapsułki.

Kapsułki żelatynowe są stosowane przede wszystkim doustnie, lecz w formie kapsułek miękkich mogą występować także z substancjami leczniczymi podawanymi dopochwowo i doodbytniczo, a formy kapsułek twardych są przeznaczone również do umieszczania w inhalatorach proszkowych.

---

Kapsułki żelatynowe twarde otrzymuje się metodą zanurzeniową, natomiast kapsułki miękkie już napełnione metodą wytłaczania lub kropłową.

**W metodzie zanurzeniowej** formy kształtu kapsułki zanurza się w roztworze żelatyny ogrzanym do temp. 45-55°C. Menisk roztworu żelatyny jest utrzymywany automatycznie na stałym poziomie. Zanurzenie form o temperaturze pokojowej w ciepłym roztworze żelatyny ułatwia zestalenie cienkiego filmu polimeru na ich powierzchni. Formy powoli wyjmują się z roztworu żelatyny, obracając w taki sposób, aby uzyskać film o jednakowej grubości, następnie kapsułki są suszone w określonych warunkach temperatury i wilgotności. Wysuszone kapsułki zdejmują się z form, przycina do odpowiedniej długości i łączy wieczko z denkiem. Napełnianie i zamykanie tak otrzymanych kapsułek może się odbywać ręcznie przy użyciu kapsułkarki, a w przemyśle proces jest zmechanizowany.

**Metoda wytłaczania** polega na jednoczesnym wytłaczaniu, napełnianiu i zamykaniu kapsułek miękkich. W jednym sposobie folia żelatynowa podawana jest na dwa walce z odpowiednimi zagłębieniami. Urządzenie dozujące dawkuje odpowiednią ilość wypełnienia do częściowo uformowanych już kapsułek, a dalszy obrót walca powoduje ich zamknięcie. W końcowym etapie kapsułki są wycinane z arkuszy. W drugim sposobie formowanie kapsułek odbywa się za pomocą wielootworowych płyt dolnej i górnej. Na ogrzane płyty nakłada się arkusz folii żelatynowej, która mięknięc wyściela powierzchnie otworów. Po napełnieniu zagłębień lekiem folie na płytach dociska się, zespalaając kapsułki.

**Metoda kropłowa** opiera się na jednoczesnym wkraplaniu, przez podwójną dyszę, roztworu olejowego z substancją leczniczą (hydrofobową) i żelatyny do cieczy o odpowiedniej gęstości, mniejszej od gęstości kapsułki. Z wytworzonej z żelatyny rurki wypełnionej lekiem tworzą się kuliste kapsułki, dzięki zastosowaniu odpowiedniego napięcia powierzchniowego lub impulsowi elektrycznemu. Kapsułki zestalają się, opadając w cieczy chłodzącej (najczęściej parafinie ciekłej), po czym kapsułki oddziela się, obmywa i suszy.

**Kapsułki żelatynowe dojelitowe** to nierozpadające się w żołądku kapsułki twarde lub miękkie, które można otrzymać różnymi metodami na przykład przez utwardzenie żelatyny, wprowadzenie do żelatyny substancji odpornych na działanie soku żołądkowego lub pokrycie kwasoodpornymi otoczkami. W ten sposób otrzymuje się opóźnione uwalnianie zapewniane przez otoczkę kapsułki,

ale można też kapsułki dojelitowe utworzyć przez umieszczenie w nich proszku lub granulatu dojelitowego. W celu dodatkowego zabezpieczenia kapsułek przed działaniem wilgoci można powlekać je makrogolem lub etylocelulozą.

**Kapsułki z hypromelozy (HPMC)** to twarde kapsułki o małej zawartości wody (3-6%). Dostępne są w tych samych rozmiarach co kapsułki żelatynowe. Kapsułki sporządza się metodą zanurzeniową w taki sposób, że ogrzewane formy w kształcie kapsułki zanurza się w roztworze polimeru, po czym osadzony cienki film hypromelozy pozostawia się do zestalenia. W tym czasie następuje proces żelowania HPMC w podwyższonej temperaturze. Obniżenie temperatury skutkuje ponownym przekształceniem żelu w roztwór. Z tego względu, aby ułatwić tworzenie i utrzymanie się filmu polimeru na powierzchni form, ogrzewa się roztwór polimeru do temp. około 70°C i utrzymuje go do momentu wysuszenia filmu hypromelozy. W celu zwiększenia grubości tworzącego się filmu lub ułatwienia żelowania HPMC na powierzchni form dodatkowo wprowadza się do roztworu hypromelozy substancje o właściwościach żelujących takie jak:

- polisacharydy;
- kappa lub iota karageniany (konieczny jest również dodatek chlorku potasu do roztworu HPMC, bo jony potasowe inicjują proces żelowania w niskiej temperaturze);
- pektyny (wodno-glicerolowy roztwór pektyn dodaje się do roztworu HPMC, następnie do układu wprowadza się lodowaty kwas octowy, glukonian wapnia oraz estry sacharozy z kwasami tłuszczowymi, ponieważ w takim układzie następuje żelowanie HPMC w niskiej temperaturze);
- gumy Gellan (substancja tworząca roztwór koloidalny oraz tzw. jony maskujące – kwas etylenodiaminotetraoctowy, cytrynian sodu, kwas cytrynowy i ich połączenia; koloid oraz jony maskujące użyte w proporcji 1:1 stanowią ok. 5% masy kapsułki; zaletą wytworzonych kapsułek jest większa wytrzymałość mechaniczna);
- pochodne agaru.

Kapsułki z hypromelozy w porównaniu do kapsułek żelatynowych mają takie zalety jak:

- większa elastyczność;
- mała przenikliwość pary wodnej;
- mała zawartość wody (około 3-krotnie mniejsza w porównaniu z zawartością wody w kapsułkach żelatynowych);
- możliwość umieszczania w nich substancji higroskopijnych;
- trwałość podczas przechowywania w warunkach niskiej wilgotności, która nie wpływa na kruchość otoczek;
- brak pochodzenia zwierzęcego.

Wadą jest niska bariera dla przenikania tlenu ze względu na luźną strukturę polimeru, dlatego substancje lecznicze wrażliwe na utlenianie powinny być umieszczane w kapsułkach żelatynowych.

Przykłady kapsułek z HPMC:

**Quali-V®** – wytwarzane z dodatkiem karagenianu; porównywalne właściwościami z kapsułkami żelatynowymi; dostępne w rozmiarach od 00 do 9, mogą być stosowane do badań przedklinicznych,

**Vcaps®** – z dodatkiem gumy Gellan, etylenodiaminy i EDTA lub cytrynianu sodu; takie otoczki powoli rozpuszczają się w środowisku kwasowym; występują w rozmiarach od 00 do 4.

**Vcaps Plus®** – sporządzane wyłącznie z wodnego roztworu HPMC, rozpuszczalność otoczki nie zależy od pH.

**Licaps®** – do kapsułkowania formułacji płynnych lub półstałych. Są to kapsułki twarde, które mogą być sporządzane nie tylko z hypromelozy, ale i z żelatyny. Mogą być napełniane stopioną formacją, której temperatura wynosi ponad 70°C, a napełnianie i zamykanie kapsułek odbywa się w atmosferze azotu.

Proces zamykania napełnionych kapsułek składa się z trzech etapów: zwilżania mieszaniną rozpuszczalników woda-etanol, ogrzewania w strumieniu powietrza ogrzanego do temp. 40-60°C i utwardzania w temperaturze pokojowej. Połączenie w tych kapsułkach jest szczelniejsze, co zapobiega wyciekaniu zawartości. Zaletą tych kapsułek jest mała przenikalność dla tlenu i wilgoci. Polecane są dla substancji o intensywnym zapachu, np. wyciągów z czosnku, kwasów omega-3 lub preparatów zawierających kozłek lekarski. Dostępne są w ośmiu rozmiarach.

Jednym z rodzajów kapsułek Licaps® są kapsułki **Oceancaps®** wytwarzane z żelatyny otrzymanej ze skór hodowlanych ryb morskich, a stosowane jako osłonki dla suplementów diety przeznaczonych dla wegetarian zawierających np. olej z krylu, oleje rybne, algi.

Przykładem kapsułki w kapsułce są twarde kapsułki **DuoCap®** lub **Licaps Cap-n-Cap®**. W takiej formie wewnętrzna kapsułka może zawierać wypełnienie o konsystencji płynnej, półstałej lub stałej, a zewnętrzna kapsułka jest wypełniona płynnym lub półstałym układem. W ten sposób substancja lecznicza może być dostarczana do różnych odcinków przewodu pokarmowego.

---

Kapsułki z **pullulanu** charakteryzują się małą przepuszczalnością dla tlenu i pary wodnej, więc są polecane dla substancji wrażliwych na utlenianie. Pullulan jest rozpuszczalnym polisacharydem pochodzenia roślinnego. Zawartość wody 12-15% w otoczkach jest porównywalna z kapsułkami żelatynowymi. Kapsułki z pullulanu są przezroczyste, dostępne w rozmiarach od 00 do 4, a ich zaletą jest duża stabilność.

Kapsułki mogą też być wykonane z mieszaniny polimerów zwłaszcza do preparatów o opóźnionym lub przedłużonym uwalnianiu. Kapsułki polimerowe składają się z mieszaniny skrobi z alkoholem poliwinylowym. Występują w trzech typach przeznaczonych do różnego zastosowania:

**Logic Cap** – wykonane z mieszaniny alkoholu poliwinylowego (PVA) i termoplastycznej skrobi (TPS) odpowiednio w proporcjach: 75%/25%, 50%/50%, 25%/75% lub wyłącznie z alkoholu poliwinylowego. Skład mieszaniny decyduje o czasie rozpadu otoczki.

**Multi Cap** – złożone z mieszaniny skrobi z alkoholem poliwinylowego, mogą zawierać dodatek glikoli polioksyetylenowych w celu wydłużenia czasu rozpadu. Kapsułka zawiera dwa zbiorniki, które można napełniać różnymi układami i łączyć w ten sposób substancje wykazujące interakcje.

**Smart Cap** – to kapsułki o specyficznej budowie, w których podstawą otoczki jest nierozpuszczalny szkielet zawierający w jednej części pory przykryte panelem rozpuszczalnym. Żądany profil uwalniania uzyskuje się modyfikując liczbę i średnicę porów. Uwalnianie leku następuje stopniowo przez pory po wcześniejszym rozpuszczeniu panelu osłaniającego, a nierozpuszczalny szkielet jest wydalany.

---

Jak zostało wcześniej wspomniane, na rozpuszczalność niektórych kapsułek ma wpływ pH środowiska, dlatego warto zwrócić uwagę na to, czym popija się kapsułki i czy są przyjmowane podczas posiłku. Kapsułki żelatynowe rozpuszczają się w środowisku przewodu pokarmowego niezależnie od pH, ale żelatynowe z dodatkiem pektyn nie rozpuszczają się w pH poniżej 4. Kapsułki agarowe rozpadają się w pH poniżej 4.

Najlepiej przyjmować leki w formie kapsułek czy innej stałej formie popijając je szklanką wody. Często jednak zdarza się popijać je sokiem lub napojem, które mają odczyn kwasowy i w zasadzie nie powinny wpływać negatywnie na rozpuszczanie samych otoczek kapsułek, jednak mogą mieć

wpływ na uwalnianie substancji leczniczych zawartych w wypełnieniu. Dla przypomnienia, nie należy nimi popijać antybiotyków, które są wrażliwe na zakwaszenie środowiska.

Innym problemem jest przyjmowanie leków łącznie z sokiem grejpfrutowym zawierającym flawonoidy i furanokumaryny, który powoduje hamowanie metabolizmu wielu leków i w związku z tym wzrost ich stężenia we krwi. Taki hamujący wpływ był opisywany nawet na 2-4 godziny przed lub po podaniu leku, dlatego zaleca się spożywanie takiego soku nie szybciej niż 6 h po podaniu leku. Interakcje podobne jak z sokiem grejpfrutowym występują też po spożyciu innych owoców cytrusowych lub ich soków, ale nie dotyczy to soków jabłkowych czy winogronowych, ponieważ nie zawierają furanokumaryn.

Nie należy także popijać leków kawą czy herbatą ze względu na obecność garbników (zwłaszcza w herbacie), które zmniejszają wchłanianie alkaloidów i niektórych neuroleptyków, kofeiny (głównie w kawie), która nasila efekty działania teofiliny czy kwasu acetylosalicylowego, ale też i taniny (w herbacie), która upośledza wchłanianie żelaza. Niewskazane jest również mleko, ze względu na alkalizację środowiska i możliwy wpływ na rozpuszczalność niektórych kapsułek. Nie należy też przyjmować kapsułek rozpuszczalnych w kwasowym pH z pokarmem powodującym alkalizację środowiska treści żołądkowej, takimi jak przetwory mleczne, warzywa i owoce.

**dr n. farm. Regina Kasperek-Nowakiewicz**

Specjalista Farmacji Aptecznej

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Email: [regina.kasperek@umlub.pl](mailto:regina.kasperek@umlub.pl)

Piśmiennictwo:

[1] European Pharmacopeia 8.0. Strasbourg: Council of Europe 2014.

[2] Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych PTF, Warszawa 2014.

[3] Jachowicz R. (red.). Farmacja praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.

[4] Jachowicz R. (red.). Postać leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2013.

[5] Marzec A. (red.). Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja. Metodyka. Jakość. Dokumentacja. Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma, Warszawa 2007.

[6] Słodownik T.: Postęp w technologii kapsułek. Gazeta farmaceutyczna 2, 38-40, 2008.

[7] Sznitowska M. (red.). Farmacja stosowana technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.