Wpływ warunków przechowywania na stabilność mas żelatynowych przeznaczonych do wytwarzania kapsułek miękkich

Andrzej Stańczak¹, Iwona Klucha¹, Beata Welk-Piela¹

¹ Zakład Farmacji Szpitalnej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Beata Welk-Piela, Zakład Farmacji Szpitalnej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: beata.welk-piela@umed.lodz.pl

Wstęp

Kapsułki miękkie należą do stałych doustnych postaci leku. Zbudowane z otoczki oraz znajdujące się w jej środku wypełnienia, którym mogą być formy ciekłe lub półstałe. Obecnie są, obok tabletek, jedną z częściej stosowanych doustnych postaci leku. Produkowane są w szerokim zakresie rozmiarów oraz kształtów [1].

Do produkcji tej formacji farmaceutycznej najczęściej stosuje się żelatynę lub inne substancje, jak hypromelozę czy też naturalne polimery, mogące stanowić jej zamiennik [2–4].

Produkcja kapsułek żelatynowych jest oparta na specjalnie wytworzonej w tym celu masie, składającej się z żelatyny o różnym stopniu twardości, wody oraz plastifikatora. Dodawane są także inne składniki, których zadaniem jest poprawienie wyglądu, smaku, zapachu oraz trwałości. Należą do nich m.in. barwniki, substancje zapachowe, smakowe, a także konserwujące. Do produkcji wykorzystywana jest najczęściej żelatyna wieprzowa oraz wołowa z zakresu 150–220 stopni Blooma (stopnie Blooma wyrażają siłę żelowania). Plastifikatory są dodawane w celu poprawienia elastyczności i wytrzymałości kapsułek. Kapsułki miękkie są wytwarzane w złożonym procesie, polegającym na wytworzeniu masy żelatynowej, przygotowaniu wypełnienia oraz uformowaniu kapsułki [1, 5–9].

W przemyśle farmaceutycznym najważniejszą rolę odgrywa jakość produktu, ale także ogromne znaczenie ma usprawnianie i ograniczenie kosztów procesu produkcji. Z uwagi na fakt coraz szerszego wykorzystywania tej formy leku, ważnym zagadnieniem dla producentów jest możliwość przygotowania większych serii określonych mas

The influence of storage conditions on the stability of gelatin masses used for production of soft capsules

The aim of the study was to examine the influence of storage conditions on the stability of gelatine masses intended for the production of soft capsules. Four different gelatine masses were tested: basic, chewing, basic with dye, chewing with dye. Changes in the properties of prepared gelatine masses were determined by measuring viscosity changes during storage in climatic chambers under four different temperature and humidity conditions during 60 days. Obtained results confirmed the influence of temperature and air humidity on the stability of gelatine masses. Moreover, optimal storage conditions in which they will keep optimal parameters for the production of soft capsules were established. The conducted research has made it possible to determine the climatic conditions and the initial time interval for storing them.

Keywords: soft capsules, stability, viscosity, storage

© Farm Pol, 2018, 74(8): 453–459

żelatynowych i wykorzystania ich do wytworzenia kapsułek miękkich w dogodnym dla siebie momencie.

Możliwość przechowywania mas żelatynowych wiąże się z przeprowadzeniem badań ich trwałości w określonych warunkach temperatury i wilgotności. W przemyśle farmaceutycznym produkty lecznicze, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH), są poddawane badaniom stabilności. Pozwalają one na określenie trwałości produktu [10]. Jednak zalecenia te dotyczą tylko produktów leczniczych, natomiast brak jest zaleceń dotyczących sposobu badania otoczek. Mimo to, masy żelatynowe, z których produkuje się kapsułki miękkie,

poddawane są w przemyśle testom stabilności, które najczęściej opracowane są w postaci wewnętrznych procedur. Ma to na celu wyprodukowanie kapsułki o optymalnych właściwościach. Jakość otoczki kapsułki ma zasadniczy wpływ na właściwości farmakokinetyczne, a w konsekwencji farmakoterapeutyczne przygotowanej formulacji produktu leczniczego.

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie wpływu warunków przechowywania sporządzonych mas żelatynowych na ich stabilność i określenia na tej podstawie możliwości przygotowania ich w większych seriach do wytworzenia kapsulek miękkich w dogodnym dla wytwórcy momencie.

Materiały i metody

Aparatura

- Wiskozymetr VT 550, Thermo scientific HAAKE®, USA. Wykorzystany w celu pomiarów lepkości mas żelatynowych
- Łaźnia wodna GLS Aqua 18 Plus, Grant®, Anglia
- Komory klimatyczne model KBF 720, BINDER®, Niemcy
- Zbiornik Melter 50, MOINCA®, Hiszpania
- Termometr elektroniczny, TFA® Dostman/Wertheim, Niemcy
- Waga Quintix 224-1CEU, Sartorius®, Polska
- Waga BP610, Sartorius®, Polska
- Waga WPX 4500, RADWAG®, Polska
- Waga APP 25/2C, RADWAG®, Polska
- Homogenizator T25 digital ULTRA TURRAX, IKA®, Polska
- Homogenizator Multipurpose x100, Ystral® 110% mixing solutions, Niemcy
- Laboratoryjna folia aluminiowa, parafilm M.
- Szkło laboratoryjne

Wykaz wykorzystanych substancji

- Żelatyna wieprzowa 180 Bloom, Gelatines Weishardt®, Francja, nr serii: 081160974
- Żelatyna wołowa 160 Bloom, GELITA®, Niemcy, nr serii: 638776
- Glicerol, Oleon®, Francja, nr serii: VE6C170301
- Skrobia kukurydziana preżelowana, Ingredion®, Niemcy, nr serii: 0080815716
- Błękit patentowy, SENSIENT® COLORS, UK LTD, nr serii: 100382
- Dwutlenek tytanu, PRECHEZA A.S.®, Czechy, nr serii: 136508

Badania przeprowadzono w Zakładach Farmaceutycznych Medana Pharma S.A. w Sieradzu.

W celu zbadania wpływu warunków przechowywania na stabilność mas żelatynowych

przeznaczonych do wytwarzania kapsulek miękkich przygotowano cztery rodzaje mas żelatynowych: podstawową, do żucia, podstawową z barwnikiem oraz do żucia z barwnikiem. Z każdej z mas żelatynowych przygotowano po 12 prób, zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi. Każdą z prób zabezpieczono folią aluminiową oraz parafilmem. Badanie przygotowanych mas żelatynowych przeprowadzono, umieszczając po trzy próby każdego rodzaju w komorach klimatycznych o następujących parametrach temperatury mierzonej w stopniach Celsjusza (°C) i wilgotności względnej (RH – Relative humidity):

55°C/75% RH

40°C/75% RH

30°C/75% RH

25°C/60% RH

oraz prowadząc obserwację wizualną i pomiar lepkości w ciągu 60 dni (lepkość jest jedynym parametrem określanym w celu ustalenia podatności masy żelatynowej do produkcji kapsulek miękkich). Próby zostały poddane badaniu zaraz po przygotowaniu, a także po: 24 h, 48 h, oraz 3, 7, 14, 21, 30, 40 i 60 dniach od momentu przygotowania.

Przygotowane próby mas żelatynowych przed pomiarem ogrzewano w łaźni wodnej do osiągnięcia temperatury 60°C. Każda próba podczas całego okresu prowadzenia badań została wykorzystana do trzykrotnych pomiarów w ściśle zaplanowanym czasie od momentu przygotowania. Ten sposób postępowania podyktowany był potrzebą zminimalizowania wpływu na wyniki badania zaburzeń struktury wewnętrznej masy żelatynowej podczas wielokrotnego ogrzewania.

Pomiary lepkości wykonano wiskozymetrem VT 550, z wykorzystaniem rotora V5 służącego do wykonywania pomiarów reologicznych. Wyniki opracowano przy pomocy oprogramowania RheoWin4.63.0002. Badanie prowadzono w ciągu 30 sekund wykonując 100 pomiarów, średnio co 0,30 sekundy przy szybkości ścinania 20,00 1/s i następnie obliczono średnią wartość z otrzymanych wyników. Ten sposób postępowania opracowano w Medana Pharma S.A. Otrzymane wyniki porównywano następnie z prawidłową lepkością masy żelatynowej, która powinna mieścić się w granicach od 6000 do 15000 mPa·s.

Przygotowanie mas żelatynowych

Przygotowanie masy żelatynowej podstawowej

Na wadze odważono kolejno: żelatynę wieprzową 180 stopni Blooma, glicerol oraz wodę oczyszczoną. Do zbiornika Melter 50 wprowadzono wodę oraz glicerol, ogrzewano jednocześnie mieszając. Następnie, w środowisku próżni, wprowadzono do

zbiornika żelatynę wieprzową 180 Bloom. Całość ogrzewano i mieszano przez około godzinę. Otrzymaną masę odwadniano kolejną godzinę, utrzymując ją w podwyższonej temperaturze jednocześnie mieszając.

Przygotowanie masy żelatynowej do żucia

Skrobię kukurydzianą przeżelowaną zawieszono w wodzie oczyszczonej przy użyciu homogenizatora Multipurpose x100, Ystral® 110% mixing solutions. Otrzymaną zawiesinę wprowadzano do zbiornika z wcześniej przygotowaną masą żelatynową podstawową, przygotowaną w ten sam sposób, jak opisano powyżej. Całość mieszano i ogrzewano jeszcze około godziny.

Przygotowanie masy żelatynowej podstawowej i do żucia z barwnikiem

Na wadze odważono błękit patentowy, dwutlenek tytanu, wodę oraz glicerol. Całość dokładnie mieszano używając homogenizatora T25 digital ULTRA TURRAX, IKA®. Otrzymaną mieszaninę przeniesiono do zbiornika z wcześniej przygotowaną masą żelatynową podstawową lub do żucia. Całość mieszano, a następnie odwadniano przez około godzinę.

Skład przygotowanych rodzajów mas żelatynowych przedstawia tabela 1.

Wyniki

Przygotowane cztery rodzaje mas żelatynowych przechowywano w komorach klimatycznych o wilgotności względnej 75% i temperaturze: 55°C, 40°C, 30°C oraz wilgotności względnej 60% i temperaturze 25°C.

Wszystkie rodzaje mas żelatynowych bezpośrednio po przygotowaniu poddano pomiarowi lepkości. Średnie wartości lepkości dla poszczególnych rodzajów mas wahały się od wartości najniższej 6544,56 mPa·s, zmierzonej dla masy podstawowej z barwnikiem do najwyższej 9761,57 mPa·s dla masy do żucia z barwnikiem. Zmiany lepkości dla wszystkich przygotowanych mas żelatynowych przedstawia rycina 1.

Przygotowane masy poddawano także ocenie wizualnej dotyczącej barwy i przejrzystości.

Masa żelatynowa podstawowa i do żucia po przygotowaniu miały barwę miodową, przy czym masa do żucia była nieprzejrzysta ze względu na obecność przeżelowanej skrobi. W przypadku pozostałych mas z dodatkiem barwnika masy te były jasnoniebieskie i nieprzejrzyste ze względu na zastosowane składniki.

Tabela 1. Skład przygotowanych mas żelatynowych

Surowiec	Rodzaj masy żelatynowej			
	podstawowa	do żucia	podstawowa z barwnikiem	do żucia z barwnikiem
Żelatyna wieprzowa 180 Bloom	x	–	x	–
Żelatyna wieprzowa 160 Bloom	–	x	–	x
Glicerol	x	x	x	x
Woda oczyszczona	x	x	x	x
Skrobia kukurydziana przeżelowana	–	x	–	x
Błękit patentowy	–	–	x	x
Dwutlenek tytanu	–	–	x	x

Przechowywanie przygotowanych mas żelatynowych w temperaturze 55°C i wilgotności 75% RH

Największy wzrost lepkości masy żelatynowej podstawowej przechowywanej w temperaturze 55°C i wilgotności 75% RH zaobserwowano po 24 i 48 godzinach. Obliczone średnie wartości lepkości wynosiły odpowiednio 33587,06 mPa·s i 37432,64 mPa·s. Tak duży wzrost lepkości świadczy o tym, że ogrzanie masy do temperatury 60°C nie spowodowało właściwego zaburzenia struktury, co jest zjawiskiem niekorzystnym. W 3 i 7 dniu pomiarów, masa żelatynowa wykazywała lepkość mieszczącą się w akceptowalnym przedziale od 6000 do 15000 mPa·s i wynosiła odpowiednio 14739,22 i 7888,76 mPa·s, spełniając tym samym warunki umożliwiające wykorzystanie do produkcji kapsulek miękkich. Od 14 dnia przechowywania zaobserwowano zmianę konsystencji w porównaniu z dniem przygotowania, co mogło być wynikiem obniżenia lepkości poniżej zakładanej normy 6000 mPa·s. Barwa badanej próby wraz z upływem

Rycina 1. Wartości lepkości mas żelatynowych bezpośrednio po przygotowaniu

czasu stawała się coraz ciemniejsza, uzyskując w 60 dniu odcień ciemnobrązowy.

Masa żelatynowa do żucia przechowywana w tych samych warunkach do 7 dnia badania wykazywała prawidłowe wartości, które wahały się od 11425,33 mPa·s po 24 godzinach od chwili przygotowania do 7418,32 mPa·s 7 dnia badania, spełniając tym samym warunki umożliwiające wykorzystanie do produkcji kapsulek miękkich. Po tym czasie zaobserwowano rozwarstwienie badanej masy żelatynowej do żucia, które w czasie prowadzenia eksperymentu pogłębiało się. Nasilające się rozwarstwienie wynikało z postępującego spadku lepkości poniżej ustalonej granicy 6000 mPa·s, by w 60 dniu obniżyć się do wartości 1537,95 mPa·s, co dyskwalifikowało tak przechowywaną masę do przygotowania kapsulek miękkich powyżej 7 dni od momentu jej przygotowania.

Masa żelatynowa podstawowa z barwnikiem, podobnie jak masa żelatynowa do żucia, spełniała warunki umożliwiające wykorzystanie jej do produkcji kapsulek miękkich do 7 dni od momentu przygotowania. Zmierzona lepkość wahała się wówczas od 10245,08 mPa·s po 1 dniu przechowywania do 6089,15 mPa·s w 7 dniu. Po tym czasie następowało gwałtowne obniżenie lepkości. W 14 dniu badania wartość ta wyniosła 2750,21 mPa·s, aby w 60 dniu obniżyć się do 560,90 mPa·s. Obniżanie lepkości poniżej ustalonej normy 6000 mPa·s znalazło swoje odzwierciedlenie w zmianie konsystencji na rzadszą w porównaniu ze spoistością w dniu przygotowania.

Masa żelatynowa do żucia z barwnikiem również, jak dwie poprzednie, przechowywana w temperaturze 55 °C i wilgotności 75% RH spełniała warunki umożliwiające wykorzystanie jej do procesu kapsułkowania w ciągu 7 dni od momentu przygotowania. W tym czasie masa wykazywała lepkość w przedziale od 13224,94 mPa·s w pierwszym dniu przechowywania do 7428,41 mPa·s siódmego dnia. Zmierzona lepkość w 14 dniu badania wykazała obniżenie lepkości poniżej ustalonej normy

6000 mPa·s. Potwierdzeniem zachodzących zmian lepkości było zaobserwowane rozwarstwienie, które postępowo do zakończenia badania w 60 dniu. Zmiany lepkości poszczególnych rodzajów mas żelatynowych przedstawia **rycina 2**.

Przechowywanie przygotowanych mas żelatynowych w temperaturze 40 °C i wilgotności 75% RH

Masa żelatynowa podstawowa przechowywana w temperaturze 40 °C i wilgotności 75% RH do 7 dnia od momentu przygotowania wykazywała lepkość w zakresie od 30937,07 do 17284,84 mPa·s, co uniemożliwia wykorzystanie jej w procesie produkcji kapsulek miękkich, gdyż nie mieści się w akceptowalnym przedziale. Odpowiednią lepkość masa żelatynowa osiągnęła w 14 dniu badania i utrzymywała się do 30 dnia. Średnie wartości oznaczone mieściły się w przedziale 9950,02–7352,91 mPa·s, co wskazywałoby na potencjalną możliwość zastosowania jej w tym czasie do produkcji kapsulek elastycznych. Pomiary wykonane w 40 dniu wykazały obniżenie lepkości do wartości średniej 5543,56 mPa·s, czego odzwierciedleniem była zmiana konsystencji masy na rzadszą w porównaniu z obserwacją z dni poprzednich badania. Nie zaobserwowano natomiast zmiany barwy badanej próby w ciągu 60 dni od przygotowania masy żelatynowej.

Masa żelatynowa do żucia w czasie od 1 do 30 dnia po sporządzeniu wykazała lepkość w zakresie 13407,27–7024,44 mPa·s, mieszcząc się w granicach normy umożliwiających wykorzystanie do produkcji kapsulek miękkich. Zmianę konsystencji zaobserwowano od 40 dnia przechowywania, co wynikało z postępującego obniżenia lepkości. Nie zaobserwowano natomiast cech rozwarstwienia badanej próby.

Masa żelatynowa podstawowa z barwnikiem wykazywała prawidłowe wartości lepkości do 40 dnia badania, które zawierały się w przedziale od 9631,29 mPa·s do 6374,47 mPa·s, co spełniało kryteria akceptacji. Natomiast przeprowadzone pomiary lepkości w 60 dniu wykazały obniżenie jej poza dopuszczalny zakres, do wartości 3731,43 mPa·s, tym samym nie spełniając w tym czasie zakładanych norm.

Masa żelatynowa do żucia z barwnikiem przechowywana w tych samych warunkach temperatury i wilgotności wykazywała lepkość oscylującą w granicach od 12 190,83 mPa·s do 7706,43 mPa·s od 3 do 40 dnia po przygotowaniu, co umożliwia wykorzystanie jej w tym czasie w procesie produkcji kapsulek miękkich. Natomiast pomiary w 60 dniu badania wykazały zbyt niską wartość lepkości wynoszącą 5432,22 mPa·s. W całym okresie badań nie zaobserwowano zmiany barwy ani nie doszło do

Rycina 2. Zmiany lepkości mas żelatynowych przechowywanych w temperaturze 55 °C i wilgotności 75% RH

rozwarstwienia. Zmiany lepkości poszczególnych rodzajów mas żelatynowych przedstawia **rycina 3**.

Przechowywanie przygotowanych mas żelatynowych w temperaturze 30°C i wilgotności 75% RH

Masa żelatynowa podstawowa przechowywana w warunkach 30°C /75% RH w ciągu pierwszych 21 dni wykazywała wahania lepkości przekraczające znacząco górną granicę akceptowalnej wartości 15000 mPa·s. Od 30 do 60 dnia badania lepkość masy żelatynowej uległa obniżeniu, mieszcząc się w granicach normy i wahała się od 11 834,52 mPa·s w 30 dniu do 11 773,28 mPa·s w 60 dniu. Barwa i konsystencja masy żelatynowej podstawowej nie uległa zmianie w całym okresie prowadzenia badań.

Masa żelatynowa do żucia przechowywana w temperaturze 30°C i wilgotności 75% RH, w 2 dniu od momentu przygotowania wykazała nieznaczny wzrost lepkości do wartości 16 163,04 mPa·s. W kolejnych dniach badania wartości lepkości wykazywały prawidłowy poziom mieszczący się w przedziale od 9418,35 do 8658,42 mPa·s. Nie zaobserwowano także żadnych zmian wizualnych.

Masa żelatynowa podstawowa z barwnikiem przez cały okres prowadzenia badań wykazywała lepkość w granicach normy umożliwiającą ich zastosowanie w produkcji kapsulek miękkich. Zmierzona lepkość wahała się w granicach od 8989,67 mPa·s do 7958,35 mPa·s.

Masa żelatynowa do żucia z barwnikiem miała prawidłowe wartości lepkości mieszczące się w granicach od 11 166,46 mPa·s do 7145,53 mPa·s 1 dnia po przygotowaniu i od 3 do 60 dnia przechowywania. W drugim dniu po przygotowaniu masy, wartości lepkości przekraczały założone granice i wynosiły 20 376,04 mPa·s. W całym okresie prowadzenia badań nie zaobserwowano cech rozwarstwienia lub zmiany barwy. Zmiany lepkości poszczególnych rodzajów mas żelatynowych przedstawia **rycina 4**.

Przechowywanie przygotowanych mas żelatynowych w temperaturze 25°C i wilgotności 60% RH

Masa żelatynowa podstawowa wykazywała lepkość od 23 843,02 mPa·s w pierwszym dniu po przygotowaniu do 16 240,98 mPa·s w dniu trzecim od momentu przygotowania, a zatem nie spełniała warunków umożliwiających jej wykorzystanie do produkcji kapsulek elastycznych w tym czasie. Ustabilizowanie struktury i prawidłowe wartości lepkości masa uzyskała 7 dnia od momentu sporządzenia i utrzymywała do ostatniego dnia

Rycina 3. Zmiany lepkości mas żelatynowych przechowywanych w temperaturze 40°C i wilgotności 75% RH

badania. W tym okresie wartości lepkości utrzymywały się w granicach od 13894,40 mPa·s do 10605,56 mPa·s. Uzyskane wyniki wskazują, na możliwość zastosowania masy żelatynowej podstawowej do produkcji kapsulek miękkich w okresie od 7 do 60 dnia od momentu przygotowania, pod warunkiem przechowywania jej w temperaturze 25°C i wilgotności 60% RH. Nie zaobserwowano w czasie trwania badania żadnych zmian wizualnych.

Masa żelatynowa do żucia przez cały okres prowadzenia badań miała odpowiednią lepkość mieszczącą się w granicach od 9312,71 mPa·s do 8232,53 mPa·s, co sugeruje możliwość wykorzystania jej do produkcji kapsulek miękkich do żucia w ciągu 60 dni od momentu sporządzenia. Nie zaobserwowano także żadnych zmian wizualnych.

Masa podstawowa z barwnikiem przez cały okres prowadzenia badań wykazywała lepkość w granicach normy umożliwiającą jej zastosowanie w produkcji kapsulek miękkich. Zmierzona lepkość masy żelatynowej wahała się w granicach od 10 323,02 mPa·s do 8296,55 mPa·s.

Masa żelatynowa do żucia z barwnikiem wykazywała odpowiednią lepkość umożliwiającą

Rycina 4. Zmiany lepkości mas żelatynowych przechowywanych w temperaturze 30°C i wilgotności 75% RH

Rycina 5. Zmiany lepkości mas żelatynowych przechowywanych w temperaturze 25 °C i wilgotności 60% RH

wykorzystanie do produkcji kapsulek miękkich od 2 do 60 dnia po przygotowaniu. Oznaczona lepkość zawierała się w tym czasie w przedziale od 13 897,18 mPa·s do 9462,89 mPa·s. W czasie prowadzenia eksperymentu nie stwierdzono żadnych zmian barwy i konsystencji. Zmiany lepkości poszczególnych rodzajów mas żelatynowych przedstawia **rycina 5**.

Dyskusja

Celem przeprowadzonych badań było ustalenie wpływu warunków przechowywania na stabilność mas żelatynowych przeznaczonych do wytwarzania kapsulek miękkich. Eksperyment miał na celu ustalenie jak długo i, w jakich warunkach masy żelatynowe mogą być przechowywane od momentu sporządzenia zachowując odpowiednią lepkość w granicach 6000–15000 mPa·s, umożliwiającą wykorzystanie w procesie produkcji kapsulek miękkich. Możliwość przechowywania mas żelatynowych w odpowiednim zakresie lepkości ma na celu usprawnienie oraz ograniczenie kosztów procesu produkcji. Badanie opracowano na podstawie wytycznych ICH stosowanych do testów stabilności produktów leczniczych.

Przygotowano 4 składy mas żelatynowych: podstawową, do żucia, podstawową z barwnikiem oraz do żucia z barwnikiem, które poddano badaniom stabilności w różnych warunkach klimatycznych. Podczas badań, które trwały 60 dni prowadzono pomiary lepkości, gdyż ten parametr jest jedynym wyznacznikiem przydatności masy żelatynowej do produkcji kapsulek miękkich oraz obserwację, oceniając w sposób subiektywny barwę i konsystencję badanych mas żelatynowych o różnych składach. Próbkę mas żelatynowych poddawane były badaniom zaraz po przygotowaniu oraz po: 24 h, 48 h oraz 3, 7, 14, 21, 30, 40 i 60 dniach od momentu przygotowania.

Z przeprowadzonych badań wynika, że w całym okresie prowadzonych pomiarów, niezależnie

od rodzaju masy żelatynowej, lepkość ulegała zmianom w stopniu, który zależny był od zastosowanych warunków przechowywania.

Wszystkie rodzaje przygotowanych mas żelatynowych, przechowywane w temperaturze 55 °C i wilgotności 75%, w porównaniu z innymi zastosowanymi warunkami, najkrócej zachowywały lepkość w akceptowalnych granicach. Badania wykazały, że w ww. warunkach przydatność 3 rodzajów mas żelatynowych: do żucia, podstawowej z barwnikiem i do żucia z barwnikiem do produkcji kapsulek miękkich, nie przekraczała 7 dni. Natomiast przygotowana masa żelatynowa podstawowa w pierwszych dniach przechowywania wykazywała bardzo wysokie wartości lepkości, by po dwóch dniach względnej stabilizacji zacząć gwałtownie spadać. A zatem, w przypadku przechowywania tego rodzaju masy żelatynowej w temperaturze 55 °C i wilgotności 75% staje się ona bezużyteczna dla procesu produkcji kapsulek żelatynowych.

Przechowywanie mas żelatynowych w temperaturze do 40 °C przy zachowaniu tego samego poziomu wilgotności 75% wydłużało czas możliwego ich przechowywania w porównaniu z warunkami 55 °C/75% RH. Masa żelatynowa do żucia spełniała zakładane kryteria lepkości do 30 dni przechowywania, a podstawowa z barwnikiem i do żucia z barwnikiem do 40 dnia od momentu przygotowania. A zatem w tych warunkach wydłużył się czas, w którym istnieje możliwość wykorzystania ich do produkcji kapsulek miękkich.

Masy żelatynowe przechowywane w warunkach 30 °C/75% RH oraz 25 °C/60% RH wykazywały najdłuższą przydatność po przygotowaniu do wytworzenia z nich kapsulek miękkich. Właściwą lepkość w zakładanych granicach 6000–15000 mPa·s masy żelatynowe, bez względu na skład, zachowywały właściwie od momentu przygotowania do końca badania. Niemniej, najlepszą stabilność wykazywały masy żelatynowe przechowywane w 25 °C/60% RH, gdyż ich przydatność do produkcji kapsulek miękkich odnotowywano już od 1 dnia przechowywania, kiedy w temperaturze 30 °C i wilgotności 75% RH wykorzystanie ich było możliwe po 2–3 dniach przechowywania.

Zaobserwowano także, że szybszej stabilizacji ulegają masy żelatynowe do żucia, w których zastosowano skrobię kukurydzianą przeżelowaną. Zapewnia ona utrzymanie większej wilgoci, dzięki czemu masa zachowuje lepkość na odpowiednim poziomie przez dłuższy czas.

Porównując masę żelatynową podstawową i podstawową z zastosowaniem barwnika, w tej drugiej dochodziło do szybszej stabilizacji. Ze względu na nierozpuszczalność w wodzie dwutlenku tytanu, tworzy on zawiesinę, która jest nieprzejrzysta.

Powstaje układ dwufazowy. Dzięki temu spadek lepkości jednej z faz rekompensowany jest wzrostem lepkości całego układu dwufazowego, wynikający z interakcji pomiędzy cząstkami fazy stałej. W wyniku tego masa żelatynowa z barwnikiem dłużej zachowuje lepkość w odpowiednich granicach, co umożliwia jej dłuższe przechowywanie. Zastosowanie błękitu patentowego, ze względu na jego rozpuszczalność w wodzie, nie wpływało na lepkość masy.

Uzyskane wyniki potwierdziły istnienie związku między wpływem temperatury i wilgotności powietrza a stabilnością i składem mas żelatynowych. Przeprowadzenie badań stabilności poprzez zbadaanie lepkości umożliwiło ustalenie warunków klimatycznych i wstępnego określenia przedziału czasowego do ich przechowywania, w których będą posiadały optymalne parametry do produkcji kapsulek miękkich.

Wnioski

Przeprowadzone badania wykazały, że:

- wszystkie rodzaje przygotowanych mas żelatynowych wykazywały prawidłowe wartości lepkości w dniu sporządzenia mieszcząc się w zakładanym przedziale lepkości 6000–15000 mPa·s;
- masy żelatynowe do żucia, do żucia z barwnikiem oraz podstawowa z barwnikiem przechowywane w temperaturze 25 °C i wilgotności względnej 60% najdłużej zachowują akceptowalne granice lepkości i mogą być wykorzystane do produkcji kapsulek miękkich w ciągu 60 dni od momentu sporządzenia;
- masa żelatynowa podstawowa z barwnikiem przechowywana w temperaturze 30 °C i wilgotności względnej 75% zachowywała także akceptowalne granice lepkości w ciągu całego okresu badania;
- wszystkie rodzaje przygotowanych mas żelatynowych przechowywane w temperaturze 55 °C i wilgotności względnej 75% nie nadają się do przechowywania w celu ich wykorzystania do produkcji kapsulek, z uwagi na duże i szybkie zmiany wartości lepkości.

Praca powstała w ramach działalności statutowej Zakładu Farmacji Szpitalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr 503/3-011-03/503-31-001).

Otrzymano: 2018.06.19 · Zaakceptowano: 2018.07.17

Piśmiennictwo

1. Pluta R., Jankowski A., Han S.: Technologia produkcji kapsulek miękkich. *Farm. Przegl. Nauk.* 2009(1): 28–31.
2. Elango J. et al.: Biomedical and Pharmaceutical Application of Fish Collagen and Gelatin: A Review. *Journal of Nutritional Therapeutics.* 2013(2): 218–227.
3. Kubiak-Tomaszewska G., Tomaszewski P., Pachecka J.: Hypromelozę w technologii kapsulek oraz innych dawkowanych postaci leku. *Pediatr Med Rodz.* 2011, 7(3): 271–276.
4. Demchenko D.V., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Flisyuk E.V., Rusak A.V., Makarov V.G.: Drug synthesis methods and manufacturing technology. Rheological study of agar hydrogels for soft capsule shells. *Pharm Chem J.* 2014, 47(10).
5. Dobrzyński Ł.J., Zgoda M.M.: Biopolimery naturalne jako substancje pomocnicze w technologii dawkowanej postaci leku typu kapsułka. Część I. Miękkie kapsułki żelatynowe jako nowoczesna i efektywna forma produktu leczniczego. *Polimery w medycynie* 2010, 40(2).
6. Aulton M.E., Taylor K.M. G.: *Aulton's Pharmaceutics the design and manufacture of medicines*, 4th Edition, 2013: 604–605.
7. Podczeczek F., Jones B.E.: *Pharmaceutical Capsules. The Pharmaceutical Press.* 2004(2): 201–211.
8. Rowe R.C. et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press* 2012(7): 319–322.
9. Dobrzyński Ł.J., Zgoda M.M.: Biopolimery naturalne jako substancje pomocnicze w technologii dawkowanej postaci leku typu kapsułka. Część I. Miękkie kapsułki żelatynowe jako nowoczesna i efektywna forma produktu leczniczego. *Biopolimery w medycynie* 2010, 40(2): 11–19.
10. European Medicines Agency, ICH Topic Q1A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products Step 5; Note for guidance on stability testing: Stability Testing of new Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf. (stan z 21.03.2017).