

Grażyna Kubiak-Tomaszewska¹, Piotr Tomaszewski^{1,2},
Jan Pachecka^{1,2}

Received: 04.10.2011

Accepted: 14.10.2011

Published: 31.10.2011

Hypromeloza w technologii farmaceutycznej kapsułek oraz innych dawkowanych postaci leku

Hypromellose in pharmaceutical technology of capsules
and other medicinal product dosage forms

¹ Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa. Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. Jacek Łukaszkiwicz

² Wydział Ekologii, Wyższa Szkoła Ekologii i Zarządzania w Warszawie, ul. Wawelska 14, 02-061 Warszawa.

Dziekan Wydziału: doc. dr Piotr Tomaszewski

Adres do korespondencji: Dr Grażyna Kubiak-Tomaszewska, Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, tel.: 22 572 07 64, e-mail: grazynakubiak@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Hypromeloza – hydroksypropylometyloceluloza (HPMC) – jest półsyntetycznym polimerem uzyskiwanym w wyniku chemicznej modyfikacji celulozy pochodzenia naturalnego. Znajduje ona zastosowanie jako środek zagęszczający, substancja żelująca, nośnik, stabilizator, substancja wypełniająca, lepiszcze, modyfikator reologiczny oraz czynnik zwiększający adhezję. Postęp technologii farmaceutycznej dawkowanych postaci leku prowadzi do coraz szerszego wykorzystania HPMC nie tylko jako substytutu żelatyny w technologii kapsułek, lecz także jako polimeru pozwalającego na uzyskanie jakościowo nowych postaci leku o modyfikowanym i kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. Użycie hypromelozy do produkcji kapsułek wymaga rozwiązań technicznych bardzo zbliżonych do stosowanych w technologii tradycyjnych kapsułek żelatynowych. Przewaga kapsułek z HPMC nad kapsułkami z żelatyny wynika przede wszystkim z niskiej zawartości wody w materiale otoczki, braku podatności na rozkład proteolityczny oraz nieodzownie pochodzenia. Kapsułki z HPMC przeznaczone do podania dodwunastniczego lub dookrężniczego otrzymuje się dzięki zastosowaniu powłok polimerowych o zróżnicowanej rozpuszczalności w środowiskach o różnych pH. Hypromeloza jest stosowana również do wytwarzania otoczek kapsułek w technologii „kapsułka w kapsułce”. Kapsułki z HPMC są optymalnym rozwiązaniem w technologii konfekcjonowania suchego proszku przeznaczonego do inhalatorów proszkowych, gdyż lepiej niż kapsułki żelatynowe chronią wypełnienie przed zawilgoceniem. W niniejszym artykule przedstawiono właściwości oraz zastosowania hypromelozy, ze szczególnym uwzględnieniem jej wykorzystania w technologii farmaceutycznej kapsułek oraz innych dawkowanych postaci leku.

Słowa kluczowe: hypromeloza, kapsułki, technologia farmaceutyczna, modyfikowane uwalnianie, Farmakopea Polska

Summary

Hypromellose – hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) – is a semisynthetic polymer produced by chemical modification of the naturally occurring cellulose. HPMC have been used as thickening and gelling agent, carrier, stabilizer, bulking agent, binder, rheology modifier and adhesion increasing agent. Progress in pharmaceutical technology of medicinal product dosage forms leads to frequent use of HPMC, not only as a substitute for gelatin in capsule technology, but also as a polymer, which is able to develop new modified and controlled release dosage forms. Hypromellose capsules are manufactured using similar technological devices to traditional gelatin capsules. The main advantages of HPMC capsules over gelatin capsules could be because of their low moisture, non susceptibility to proteolytic degradation, and non-animal source. HPMC capsules for enteric and colonic delivery are claimed by using coating polymeric materials of different pH-solubility. Hypromellose are used to production of capsule shells in *capsule-in-capsule* technology. HPMC capsules are recommended for use in dry powder inhalers, especially for hygroscopic materials. This is because

the HPMC capsules have relatively very low moisture content in comparison to gelatin capsules. The aim of this paper is to review the properties and applications of hypromellose, particularly with attention to HPMC use in pharmaceutical technology of capsules and other medicinal product dosage forms.

Key words: hypromellose, capsules, pharmaceutical technology, modified release, Polish Pharmacopoeia

WSTĘP

Postęp technologii farmaceutycznej dawkowanych postaci leku prowadzi między innymi do znacznego rozwoju technologii kapsulek, podporządkowanego z jednej strony dążeniu do uzyskania modyfikowanego, kontrolowanego uwalniania substancji czynnej, z drugiej zaś poszukiwaniom alternatywy dla żelatyny jako tradycyjnego podstawowego składnika otoczki kapsulek.

Powszechne wykorzystanie żelatyny do produkcji otoczek wynika z licznych zalet kapsulek żelatynowych (*Capsulae gelatinosae*), takich jak:

- obojętność fizjologiczna składników żelatyny, która jest mieszaniną białek i peptydów powstających w toku częściowej hydrolizy kolagenu;
- duża wytrzymałość mechaniczna żelatyny;
- skuteczne izolowanie wypełnienia kapsulek przez otoczki żelatynowe przed potencjalnie niekorzystnym działaniem powietrza i światła;
- wysoka dokładność dawkowania;
- możliwość znacznego ograniczenia stosowania koniecznych w przypadku innych postaci leku substancji pomocniczych;
- brak własnego smaku i zapachu żelatyny przy równoczesnym skutecznym maskowaniu przez otoczkę żelatynową, często nieprzyjemnego dla pacjenta, smaku i zapachu substancji leczniczych⁽¹⁾.

Kapsułki żelatynowe mają jednak także istotne wady, takie jak:

- podatność żelatyny na skażenie mikrobiologiczne związane z możliwością proteolitycznego rozkładu jej składników przez układy enzymatyczne drobnoustrojów, wykorzystujących powstające w wyniku tych przemian aminokwasy jako substraty budulcowe i energetyczne swych komórek^(1,2);
- potencjalne zagrożenie skażeniem żelatyny bydlęcej prionami;
- zwierzęce pochodzenie żelatyny prowadzące do religijno-kulturowych ograniczeń w jej stosowaniu, np. przez vegetarian⁽³⁾;
- higroskopijność żelatyny powodująca między innymi obniżenie twardości kapsulek pod wpływem wilgoci w czasie ich przechowywania;
- podatność na zmianę twardości otoczki pod wpływem niektórych substancji leczniczych i pomocniczych, np. upłynnianie przez chloral, heksylorcyne, a utwardzanie pod wpływem taniny, kwasu salicylowego i benzoowego⁽¹⁾;

- kruchość w warunkach wysychania manifestująca się możliwością samoczynnego pęknięcia kapsułki po obniżeniu zawartości wody w otoczkę poniżej 10%;
- nieregularna porowatość otoczek żelatynowych wpływająca na zmienność dynamiki rozpadu lub rozpuszczania otoczek i uwalniania substancji leczniczej;
- uwalnianie wody ze struktury masy żelatynowej otoczki do wnętrza kapsulek, mogące prowadzić do zawilgocenia wypełnienia kapsulek;
- podatność na brązowienie nieenzymatyczne będące wynikiem reakcji Maillarda między składnikami żelatyny a cukrami redukującymi stosowanymi jako substancje wypełniające⁽²⁾.

Alternatywą dla żelatyny, zyskującą coraz szersze zastosowanie w technologii kapsulek, jest hypromeloza. Szczególne zastosowanie może ona mieć w podaniu leków wrażliwych na rozpad pod wpływem wilgoci.

HYPROMELOZA W FARMAKOPEI POLSKIEJ IX

Farmakopea Polska IX (FP IX 2011), obejmująca polskojęzyczne wersje monografii Farmakopei Europejskiej, definiuje hypromelozę (*Hypromellosem*, *Hypromellose*) jako częściowo *O*-metylowaną i *O*-(2-hydroksypropylowaną) celulozę, czyli hydroksypropylometylocelulozę – HPMC. Hypromeloza jest białym, żółtawobiałym lub szarawobiałym proszkiem bądź granulem o właściwościach higroskopijnych, który po rozpuszczeniu w zimnej wodzie tworzy roztwór koloidalny. Praktycznie nie rozpuszcza się ona w gorącej wodzie, acetonie, bezwodnym etanolu i toluenie⁽⁴⁾.

Hypromeloza (CAS No.9004-65-3) jest półsyntetycznym polimerem uzyskiwanym w wyniku modyfikacji chemicznej celulozy otrzymywanej z tkanek roślinnych. Stopień podstawienia podstawnikami metoksyłowymi powinien wynosić, zależnie od typu podstawienia, od 16,5% do 30%, a 2-hydroksypropoksyłowymi – od 4% do 32%⁽⁴⁾. Lepkość 2% roztworu wodnego hypromelozy w temp. 20°C, zależnie od wariantu produktu oferowanego przez wytwórców, może mieścić się w przedziale 2,4-135800 mPa·s, a jego pH w przedziale 5,0-8,0⁽⁴⁻⁶⁾. Hypromeloza odpowiadająca wymaganiom Farmakopei Polskiej IX nie powinna zawierać więcej niż 20 µg/g zanieczyszczeń metalami ciężkimi, strata masy po suszeniu 1 godzinę w temperaturze 105°C nie powinna przekraczać 5%⁽⁴⁾.

Farmakopea Polska IX zawiera również monografię pt. „Hypromelozy ftalan” (*Hypromellosi phthalas, Hypromellose phthalate*), charakteryzującą ester hypromelozy z kwasem monoftalowym, zawierający grupy metoksylo-owe, 2-hydroksypropoksylo-owe i ftaloilowe. Ftalan hypromelozy, mający wygląd białych lub prawie białych płatków o dużej sypkości albo granulowanego proszku, jest substancją praktycznie nierozpuszczalną w wodzie, rozpuszcza się natomiast w mieszaninach równych objętości acetonu i metanolu lub metanolu i chlorku metylenu⁽⁴⁾. Ze względu na właściwości fizykochemiczne ftalanu hypromelozy używa się w technologii farmaceutycznej jako substancji powlekającej odpornej na działanie soku żołądkowego⁽⁴⁾.

TECHNOLOGICZNE ZASTOSOWANIA HYPROMELOZY

Jako substancja uznana za bezpieczną dla człowieka hypromeloza została dopuszczona w połowie XX wieku do stosowania jako dodatek do żywności⁽⁷⁾, oznaczony zgodnie z *Codex Alimentarius* numerem kodowym E464, pełniący funkcję środka zagęszczającego, substancji żelującej, nośnika, stabilizatora i substancji wypełniającej^(8,9). W ostatnich latach hypromelozy używa się w piekarnictwie jako dodatku do mąk niski- i bezglutenowych (owsianych, ryżowych, kukurydzianych), zastępującego gluten jako lepiszcze i czynnik ułatwiający spulchnianie ciasta⁽¹⁰⁾. Hypromeloza, jako modyfikator reologiczny, czynnik zwiększający adhezję i utrzymujący wodę, znajduje również zastosowanie w technologii materiałów konstrukcyjnych (zapraw, klejów, żywic), mas ceramicznych, produkcji sklejaných materiałów kompozytowych, wytwarzaniu powłok lateksowych etc.⁽⁶⁾.

W farmacji hypromeloza znalazła początkowo zastosowanie w technologii preparatów oftalmicznych typu „sztuczne łzy”, działających osłaniająco i zwilżająco na rogówkę oka w warunkach niedostatecznego naturalnego jej zwilżania przez wydzielinę gruczołu łzowego. Działając podobnie do mucynowego składnika wydzieliny łzowej, HPMC pozwala na utworzenie na rogówce oka warstwy preparatu oftalmicznego przypominającej naturalny film łzowy⁽¹¹⁻¹³⁾. Wodne roztwory hypromelozy (2% hypromelozy lub 1,37% hialuronianu sodu i 0,57% hypromelozy) stosowane są w chirurgii okulistycznej jako preparaty wiskoelastyczne zabezpieczające i osłaniające śródbłonek rogówki w toku leczenia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji i implantacji soczewki⁽¹⁴⁾.

Hypromeloza dzięki swoim właściwościom znajduje coraz szersze zastosowanie w technologii farmaceutycznej postaci leku o modyfikowanym i kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej. Stosuje się ją bowiem jako budulec hydrofilowych matryc pęczniących w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu oraz mikrosferach⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, a także jako hydrofilowy, błono-

twórca polimer powlekający w technologii powlekanych stałych postaci leku (tabletek, minitabletek, granulatów)⁽⁵⁾.

Powlekanie otoczkami z hypromelozy oprócz uzyskania modyfikowanego, zwykle opóźnionego, uwalniania substancji leczniczej umożliwia także maskowanie nieprzyjemnego smaku oraz zapachu substancji leczniczej, a także ochronę rdzenia przed wilgocią, światłem oraz ścieraniem i pyleniem podczas dalszych procesów technologicznych⁽⁵⁾. Wysoka lepkość oraz hydrofilowość hypromelozy sprawiają, że polimer ten można stosować jako nośnik bioadhezyjny w postaciach leków podawanych miejscowo na błony śluzowe jamy ustnej (muko- i mukoadhezyjne tabletki, kapsułki i lamelki dopoliczkowe oraz muko- i mukoadhezyjne żele o wysokiej lepkości), nosa (muko- i mukoadhezyjne mikrosfery i aerozole oraz krople o zwiększonej lepkości), oka (muko- i mukoadhezyjne krople o zwiększonej lepkości) i pochwy (żele muko- i mukoadhezyjne)^(5,18,19). Hypromelozę wykorzystuje się także w procesie kompaktacji podczas przygotowania rozprosień stałych z udziałem substancji leczniczych słabo rozpuszczalnych w wodzie. HPMC funkcjonuje tu jako czynnik zwiększający rozpuszczalność substancji leczniczej⁽²⁰⁾. W technologii tabletek i peletek hypromelozę stosuje się coraz częściej jako efektywną substancję wiążącą (lepiszcze)^(6,8).

HYPROMELOZA W TECHNOLOGII KAPSULEK

Kapsułki są efektywną i chętnie wybraną przez pacjentów stałą dawkowaną postacią leku, przeznaczoną do podania *per os* (kapsułki dożołądkowe, dojelitowe oraz kapsułki do żucia), a także doodbytniczego i dopochwowego. Kapsułki stanowią ponadto formę opakowania (konfekcjonowania) określonej dawki substancji leczniczej przeznaczonej do rozpuszczania (kapsułki do sporządzania roztworów), rozpylania (kapsułki do inhalatorów suchego proszku podawanego dooskrzelowo i donosowo) lub wcierania (kapsułki z postaciami leku do podania na skórę, np. żelem)^(1,21,22).

Popularne w przeszłości duże (pojemność 0,5-2,0 ml) recepturowe kapsułki skrobiowe (*Capsulae amyloaceae*) zwane opłatkami (*Oblatae*) ustąpiły miejsca produkowanym metodami przemysłowymi jednocześnie miękkim (*Capsulae elasticae*) i dwuczęściowym twardym kapsułkom (*Capsulae durae*) o pojemności 0,06-3,6 ml⁽¹⁾. Wypełnienie kapsułek stanowić mogą formy stałe (proszki, granulaty, peletki, mikrodrażetki, mikrotabletki), półpłynne (pasty, żele) i płynne (zawiesiny, emulsje, roztwory – zwłaszcza olejowe), a także mniejsze kapsułki (technologia „kapsułka w kapsułce”) oraz mikro- i nanokapsułki^(1,22).

Tradycyjny podstawowy składnik otoczek większości kapsułek stanowi nadal biopolimer naturalnego pochodzenia, jakim jest żelatyna. Z powodów przedstawio-

nych we wstępie żelatynę bydlęcą zastępuje się coraz częściej żelatyną wieprzową, drobiową, rybią, a nawet otrzymywaną metodami biotechnologii rekombinowaną żelatyną ludzką^(22,23). Technologia ta ma wiele ograniczeń.

Początki wykorzystania hypromelozy do wytwarzania otoczek kapsułek związane są z technologią preparatów pochodzenia roślinnego, a także preparatów witaminowych oraz probiotycznych stosowanych jako suplementy diety, nutraceutyki i leki OTC. Do technologii farmaceutycznej kapsułki z HPMC wprowadzono szerzej w latach 90. XX wieku wraz ze wzrostem rygorów sanitarno-epidemiologicznych związanych z wykorzystaniem żelatyny bydlęcej, wobec ryzyka szerzenia się gąbczastej encefalopatii bydła (BSE) oraz choroby Creutzfeldta-Jakoba⁽³⁾.

Użycie hypromelozy do produkcji kapsułek twardych wymaga rozwiązań technicznych bardzo zbliżonych do stosowanych w technologii kapsułek żelatynowych. Kapsułki z HPMC produkuje się metodą zanurzeniową, przy czym w przypadku niestosowania dodatkowych żelifikatorów formy kształtu kapsułki mające temperaturę 22°C zanurza się w roztworze hypromelozy o temperaturze 70°C, czyli o około 20°C wyższej od stosowanej w przypadku żelatyny. Otoczki kapsułek z hypromelozy są delikatniejsze od żelatynowych, co wymaga bardziej subtelnej technologii oddzielania ich od formy w celu zapobieżenia uszkodzeniom mechanicznym, a zwłaszcza zapadaniu się otoczek do wewnątrz.

W porównaniu z kapsułkami z żelatyny, kapsułki z HPMC wykazują większą elastyczność, a także mniejszą kruchość w warunkach przechowywania w środowisku o niskiej wilgotności. Kapsułki żelatynowe w warunkach wysychania zaczynają samoczynnie pękać po obniżeniu zawartości wody w otoczce poniżej 10%. Kapsułki z hypromelozy nie wykazują istotnego wzrostu kruchości nawet po obniżeniu zawartości wody poniżej 0,5%. Korzystnie niższa kruchość kapsułek z HPMC w warunkach wysychania jest naturalną konsekwencją znacznie mniejszej zawartości wody, wynoszącej w warunkach prawidłowych jedynie 2-7%, podczas gdy kapsułki z żelatyny zawierają aż 12-16% wody^(2,3,24). Niższa zawartość wody w kapsułkach z hypromelozy w porównaniu z analogami żelatynowymi sprzyja zachowaniu stabilności fizykochemicznej wypełnień wrażliwych na zawilgocenie oraz utrzymaniu prawidłowej dynamiki uwalniania substancji leczniczej. Jest to szczególnie ważne w przypadku kapsułek z wypełnieniami stałymi podatnymi na aglomerację strukturalną w warunkach wzrostu zawartości wody w kapsułce, na przykład proszkami suchymi stosowanymi w inhalatorach DPI^(2,24).

Większa trwałość otoczek z hypromelozy w porównaniu z żelatynowymi w warunkach wysychania idzie w parze z większą trwałością w warunkach przecho-

wywania w środowisku o wysokiej wilgotności, gdyż znacznie niższa higroskopijność HPMC w porównaniu z żelatyną sprawia, że kapsułki z hypromelozy nie ulegają tak znaczącemu mięknięciu pod wpływem wilgoci, jak klasyczne kapsułki żelatynowe^(3,21). Hypromeloza wykazuje także znacznie większą od żelatyny odporność na deformujące działanie wysokich temperatur. W przypadku kapsułek z HPMC do deformacji termicznej otoczki dochodzi w temperaturze przekraczającej 80°C, podczas gdy otoczki kapsułek z żelatyny ulegają degradacji już w temperaturze przekraczającej 60°C⁽²⁾. Powyższe zalety nabierają szczególnego znaczenia w przypadku produkcji kapsułek przeznaczonych na rynki krajów stref klimatycznych o wysokiej wilgotności – tropikalnej i subtropikalnej⁽²⁵⁾.

W prowadzonych w warunkach *in vitro* badaniach porównawczych dynamiki rozpadu i rozpuszczania otoczek dwuczęściowych twardych kapsułek wykonanych z różnych materiałów stwierdzono, że kapsułki żelatynowe mają krótszy, w porównaniu z kapsułkami z hypromelozy, czas rozpadu w wodzie o temperaturze 37°C i wyższej⁽³⁾. W temperaturze poniżej 30°C otoczki kapsułek żelatynowych pozostają praktycznie nierozpuszczone, podczas gdy otoczki kapsułek z HPMC ulegają rozpuszczeniu z praktycznie niezmienną efektywnością w szerokim przedziale temperatur (10-55°C). Kwaśny odczyn roztworu odpowiadający pH 5,8 wpływa wydatnie na przyspieszenie rozpuszczania otoczek z hypromelozy. Tym samym klasyczne, podawane doustnie produkty lecznicze mające postać twardych kapsułek z HPMC można popijać zarówno zimnymi, jak i ciepłymi napojami, przy czym, zwłaszcza w przypadku kapsułek dojelitowych, należy wystrzegać się napojów o niskim pH⁽²⁵⁾.

Badania porównawcze biodostępności ibuprofenu z kapsułek z żelatyny oraz z kapsułek z hypromelozy w podaniu doustnym nie wykazały istotnych różnic w zakresie podstawowych parametrów farmakokinetycznych (C_{max} , AUC), co wskazuje na porównywalną biodostępność tej substancji leczniczej z obu rodzajów kapsułek^(3,26).

W odróżnieniu od kapsułek z żelatyny, których otoczki wykazywały, jak wspomniano, podatność na zmianę twardości (upłynnianie lub utwardzanie) pod wpływem niektórych substancji leczniczych i pomocniczych, w przypadku hypromelozy nie stwierdzono tego rodzaju niekorzystnych oddziaływań⁽³⁾. Ze względu na niepeptydową strukturę chemiczną otoczek kapsułek z HPMC, w odróżnieniu od kapsułek żelatynowych, nie są podatne na rozkład proteolityczny. Tym samym są one odporne na proteolityczne działanie zarówno proteaz organizmu człowieka, w tym proteaz uwalnianych do przewodu pokarmowego, jak i proteaz drobnoustrojów. Sprzyja to zwiększonej trwałości otoczek kapsułek z HPMC po podaniu *per os* i znacząco ogranicza podatność postaci leku na skażenie mikrobiologiczne^(1,2).

Hypromeloza nie jest również podatna na brązowienie nieenzymatyczne w trybie reakcji Maillarda, co sprzyja utrzymaniu pożądanego wyglądu kapsulek⁽²⁾.

KAPSUŁKI Z HYPROMELOZY DO ZASTOSOWAŃ SPECJALNYCH

Kapsułki z hypromelozy są optymalnym rozwiązaniem w technologii konfekcjonowania suchego proszku przeznaczonego do inhalatorów proszkowych (*dry powder inhaler*, DPI), gdyż lepiej niż kapsułki żelatynowe chronią wypełnienie przed zawilgoceniem, co przeciwdziała aglomeracji strukturalnej suchego proszku w kapsułce, umożliwiając efektywniejsze jej opróżnianie podczas nakłucia. Dodatkowym atutem kapsulek z HPMC jest powstawanie znacznie regularniejszych otworów po nakłuciu przez igłę inhalatora aniżeli w otoczkach żelatynowych, co sprzyja bardziej równomiernemu opróżnianiu kapsulek z proszku. Stosując kapsułki z hypromelozy z suchym proszkiem, uzyskuje się nawet o około 25% wyższą depozycję płucną w porównaniu z produktem referencyjnym zawierającym twardą kapsułkę z żelatyny oraz czteroigłowy inhalator (badania z użyciem formoterolu w postaci proszku do inhalacji). Także badania nad innymi substancjami podawanymi drogą wziewną, np. salmeterolem, budezonidem, wykazały większą depozycję płucną substancji aktywnej w przypadku inhalatorów jednogłowych, gdy substancja aktywna uwalniana była z kapsułki z hypromelozą⁽²⁾. Użycie kapsulek z hypromelozy zawierających suchy proszek pozwala na długoterminowe (nawet do 24 godzin) pozostawienie kapsułki wewnątrz inhalatora bez ryzyka jej zawilgocenia. Jest to istotny atut użytkowy tego rodzaju kapsulek z HPMC^(2,3).

Wykorzystanie hypromelozy w technologii kapsulek przeznaczonych do podania dodwunastniczego lub dokrętniczego jest możliwe dzięki zastosowaniu, podobnie jak w przypadku kapsulek żelatynowych, technologii powlekania powłokami polimerowymi zawierającymi: octanotrimelitan celulozy, ftalan poliwinyllooctanu, azopolimery, polimery disulfidowe, szelak lub kopolimer akrylanu metylu, metakrylanu metylu i kwasu metakrylowego. Tego typu polimerowe powłoki dojelitowe pozwalają na wytworzenie kapsulek z HPMC o modyfikowanym uwalnianiu, zabezpieczonych przed działaniem soku żołądkowego^(3,27). Najnowsze badania wskazują na możliwość wykorzystania w technologii kapsulek układu kopolimerów: hypromeloza i polialkohol winylowy – PVA. Uzyskuje się w ten sposób dalsze zwiększenie wytrzymałości termicznej otoczki oraz wydłużenie czasu rozpadu kapsulek, co poszerza zakres ich wykorzystania w preparatach o opóźnionym uwalnianiu.

Interesującym aspektem wykorzystania hypromelozy w technologii farmaceutycznej jest zastosowanie tego polimeru do wytwarzania kapsulek do żucia, których wypeł-

nienie, obok substancji leczniczej (lub suplementu diety) uwalnianej w jamie ustnej, zawiera także substancje aromatyzujące, słodzące oraz wzmacniające smak i zapach. Niekorzystne w warunkach żucia parametry mechaniczne kapsulek żelatynowych, takie jak zbyt wysoka twardość, kruchość oraz zbyt niska dynamika wzrostu sprężystości i rozpuszczalności w jamie ustnej, sprawiają, że w technologii tego typu kapsulek żelatyna ustępuje miejsca hypromelozie. Ta postać leku zyskuje na znaczeniu zwłaszcza w farmakoterapii pediatrycznej⁽²²⁾.

Hypromelozę można stosować do wytwarzania otoczek kapsulek w technologii „kapsułka w kapsułce”. Na tę postać leku składają się dwie kapsułki: mniejsza wewnętrzna i większa zewnętrzna, zamknięte jedna w drugiej. Taki układ dwukompartamentowy pozwala między innymi na łączenie w jednej postaci leku dwóch różnych substancji leczniczych wykazujących wzajemne interakcje w fazie farmaceutycznej. Możliwe jest także podanie w jednej postaci leku tej samej substancji leczniczej w dwóch różnych formach wypełnień, co pozwala na zróżnicowanie czasu i miejsca jej uwalniania. Uzyskanie preparatu o kontrolowanym uwalnianiu przy użyciu technologii „kapsułka w kapsułce” możliwe jest także na drodze zróżnicowania grubości i modyfikacji składu otoczki obu kapsulek^(22,28).

Hypromeloza znajduje również szerokie zastosowanie w technologii mikrokapsulek, a zwłaszcza ich mukoadhezyjnych form⁽²⁹⁾. HPMC stanowi również istotny polimer w technologii nanokapsulek podawanych w postaci zawiesin i suchych proszków w aerozolach inhalacyjnych (wziewnych) i natryskowych (zewnętrznych), a także jako wypełnienia klasycznych kapsulek podawanych doustnie⁽³⁰⁻³²⁾. Hypromeloza jest też jednym z półsyntetycznych biodegradowalnych polimerów stosowanych w technologii mikrosfer⁽¹⁷⁾. Szersza charakterystyka wykorzystania HPMC w technologii farmaceutycznej nanokapsulek i mikrosfer stanowi osobne zagadnienie wykraczające poza zakres tematyczny niniejszego artykułu.

PODSUMOWANIE

Postęp technologii farmaceutycznej dawkowanych postaci leku wiąże się z coraz szerszym wykorzystaniem hypromelozy (HPMC) jako półsyntetycznego polimeru o licznych walorach technologicznych i użytkowych. Walory te sprawiają, że hypromeloza zaczyna być postrzegana nie tylko jako substytut żelatyny w technologii kapsulek, lecz także jako polimer pozwalający na uzyskanie nowych możliwości kreowania nowoczesnych postaci leku, zwłaszcza gdy chodzi o biodegradowalne systemy modyfikowanego i kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej. Wykorzystanie HPMC w technologii postaci leku ma znaczenie dla optymalizacji stabilności fizykochemicznej suchych proszków, co odgrywa istotną rolę na przykład w przypadku leków podawa-

nych drogą wziewną⁽²⁾. Stosunkowo niskie koszty stosowania HPMC w technologii dawkowanych postaci leku, związane z możliwością wykorzystania analogicznych rozwiązań technicznych jak w przypadku żelatyny, sprawiają, że polimer ten znajduje obecnie szersze zastosowanie przemysłowe.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Janicki S.: Kapsułki. W: Janicki S. (red.): Farmacja stosowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 217-223.
2. Vanderbist F., Baudier P., Deboeck A.: Improved dry powder inhaler system. World Intellectual Property Organization; The Patent Cooperation Treaty 2004; WO 2004/082750 A1 (PCT/BE2004/000039): 1-33.
3. Al-Tabakha M.M.: HPMC capsules: current status and future prospects. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2010; 13: 428-442.
4. Hypromellosem. W: Farmakopea Polska Wydanie IX. Tom II. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2011: 2474-2476.
5. Placzek M., Sznitowska M.: Zjawisko mukoadhezji i jego znaczenie w aplikacji leku. Polim. Med. 2009; 39: 49-64.
6. Methocel cellulose ethers. Technical handbook. The Dow Chemical Company, Midland 2002: 7-9.
7. Notification of the determination of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as being Generally Recognized As Safe. The Dow Chemical Company, New Jersey 2006: 1-61.
8. Hydroxypropyl methylcellulose. Code of Federal Regulations Title 21. Chapter I (4-1-06 Edition); § 172. 874. Office of the Federal Register, Washington 2006: 108.
9. Current EU approved additives and their E numbers. Food Standard Agency, London 2010: www.food.gov.uk/safereating/chemsafe/additivesbranch/enumberlist.
10. Gallagher E., Gormley T.R., Arendt E.K.: Recent advances in the formulation of gluten-free cereal-based products. Tr. Food Sci. Technol. 2004; 15: 143-152.
11. Hahnenberger R.W.: Pharmaceutical composition containing carbachol and other cholinergic substances. The United States Patent and Trademark Office 1997; US Pat. 5,679,713.
12. Inkeniene A.M., Klimas R., Briedis V. i wsp.: Development of formulation of hipromellose eye drops (artificial tears). Medicina (Kaunas) 2003; 39: 77-82.
13. Akram M., Shyum S.B., Gauhar S.: Development of new ophthalmic suspension prednisolone acetate 1%. Pak. J. Pharm. Sci. 2010; 23: 149-154.
14. Storr-Paulsen A., Larsen M.: Long-term results of extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation: sodium hyaluronate 1% vs hydroxypropyl methylcellulose 2%. Acta Ophthalmol. 1991; 69: 766-769.
15. Sobczak M., Ołędzka E., Kołodziejski W.L. i wsp.: Polimery do zastosowań farmaceutycznych. Polimery 2007; 52: 411-420.
16. Li C.L., Martini L.G., Ford J.L. i wsp.: The use of hypromellose in oral drug delivery. J. Pharm. Pharmacol. 2005; 57: 533-546.
17. Szymańska E., Winnicka K.: Mikrosfery – nowoczesna postać leku do oczu o kontrolowanym uwalnianiu. Farm. Pol. 2009; 65: 378-386.
18. Sawicki W., Makulec A.: Badania preformulacyjne w procesie powlekania otoczkami polimerowymi. Farm. Pol. 2009; 65: 311-320.
19. Mathiowitz E., Chickering III D.E., Lehr C-M. (red.): Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals novel approaches, and development. Informa HealthCare, London – New York 1999: 61, 434, 551, 613, 643.
20. Mitchell S.A., Reynolds T.D., Dasbach T.P.: A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose. Int. J. Pharm. 2003; 250: 3-11.
21. Słodownik T.: Postęp w technologii kapsulek. Gaz. Farm. 2008; 2: 38-40.
22. Bowtle W.: Advances in liquid fill capsule technology. W: World Market Research Council: Business Briefing PharmaTech 2003, London 2003: 1-4.
23. Olsen D., Jiang J., Chang R. i wsp.: Expression and characterization of a low molecular weight recombinant human gelatin: development of a substitute for animal-derived gelatin with superior features. Protein Express. Purif. 2005; 40: 346-357.
24. Ku M.S., Li W., Dulina W.: Performance qualification of a new hypromellose capsule: Part I. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of Vcaps Plus, Quali-V and gelatin capsules. Int. J. Pharm. 2010; 386: 30-41.
25. Chiwele I., Jones B.E., Podczeczek F.: The shell dissolution of various empty hard capsules. Chem. Pharm. Bull. 2000; 48: 951-956.
26. Cole E.T., Scott R.A., Cade D. i wsp.: In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules. Pharmaceut. Res. 2004; 21: 739-798.
27. Cole E.T., Scott R.A., Connor A.L. i wsp.: Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. Int. J. Pharm. 2002; 231: 83-95.
28. Kumar M.S., Chowdary K.A., Sammaiah G.: Preparation and evaluation of mucoadhesive microcapsules of aceclofenac following orifice ionic gelation method. J. Glob. Pharm. Technol. 2011; 3: 8-19.
29. Takada K.: Microfabrication-derived DDS: from bath to individual production. Drug Discov. Ther. 2008; 2: 140-155.
30. Mora-Huertas C.E., Fessi H., Elaissari A.: Polymer-based nanocapsules for drug delivery. Pharmaceut. Nanotechnol. 2010; 358: 113-142.
31. Moribe K., Pongpeerapat A., Tozuka Y., Yamamoto K.: Drug nanoparticle formation from drug/HPMC/SDS ternary ground mixtures. Pharmazie 2006; 61: 97-101.