

# شیمی ژلاتین و مشکل کراس لینکینگ در فرمولاسیون‌های دارویی حاوی ژلاتین

لاله ثمینی

کارشناس ارشد شیمی، واحد تحقیقات شرکت داروسازی جابراین‌حیان

## ■ مقدمه

وجود دارد. ژلاتین نوع A از هیدرولیز اسیدی (pH= ۳/۸-۶) پوست خوک مشتق می‌شود. ژلاتین نوع B از هیدرولیز بازی استخوان‌ها و پوست حیوانات مشتق می‌شود. ژلاتین مورد مصرف در کارخانجات داروسازی مخلوطی از این دو نوع است که ژلاتین نوع A، خاصیت نرمی و شکل‌پذیری (Plasticity) و ژلاتین نوع B خاصیت کشسانی یا ارتجاعی (Elasticity) را به مخلوط ژلاتین می‌دهد ولی گاهی فقط ژلاتین A یا ژلاتین B مصرف می‌شود. گریدهای (grades) مختلف ژلاتین با سایز پارتیکل‌ها و وزن مولکولی‌های متفاوت به صورت ورقه‌های نیمه شفاف، گرانول‌ها و یا پودرها در بازار مصرف وجود دارند. ژلاتین معمولاً برحسب قدرت لزجی

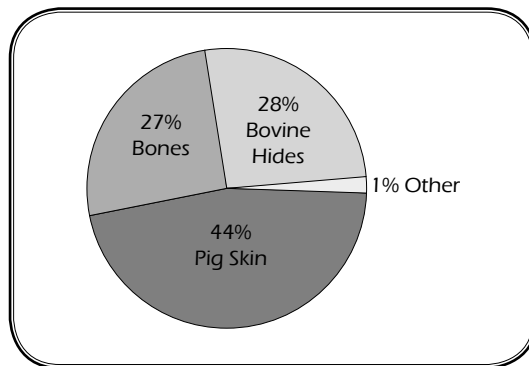
ژلاتین مخلوطی از پروتئین‌های محلول در آب مشتق از کلاژن است که در اثر هیدرولیز کلاژن تولید می‌شود. اسیدهای آمینه موجود در ژلاتین شامل گلايسين، پرولين، هیدروکسی‌پرولين اسیدگلوتامیک، آلانین، آرژینین، اسیدآسپارتیک لیزین، لوسین، والین، فنیل‌آلانین، تره‌تونین ایزولوسین، متیونین، هیستیدین، تیروزین، سرین سیستین و سیستئین هستند که گلايسين و پرولين بیشترین و سیستین و سیستئین کمترین مقدار را دارند. این اسیدهای آمینه به وسیله پیوند آمیدی به هم متصل شده و ایجاد یک پلی‌مر خطی با وزن مولکولی از ۱۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰۰ را ایجاد می‌کنند. با توجه به نحوه تولید ژلاتین، دو نوع ژلاتین

ویسکوزیته مخلوط ژلاتین / آب با غلظت ژلاتین و با نگهداری در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد. علاوه بر ژلاتین‌های حیوانی (گاو و خوک) ژلاتین‌های گیاهی (Vegetarian gelatins) مثل آگار (agar) نیز وجود دارند.

### ■ تولید ژلاتین

مقدار تولید جهانی ژلاتین سالانه ۳۰۰۰۰۰ تن است. ژلاتین یکی از محصولات فرعی (by-product) صنایع گوشت و چرم است. در شکل (۱) سهم مواد مختلف در تولید ژلاتین نشان داده شده است. اخیراً محصول‌های فرعی ماهی نیز مورد توجه قرار گرفته است، زیرا باعث برطرف شدن موانع دینی در ارتباط با ژلاتین می‌گردد. ژلاتین عمدتاً از پوست خوک، استخوان‌های خوک و گاو یا split cattle hides تهیه می‌شود. در طول پروسه تولید ژلاتین از کلاژن نامحلول باید پیوندهای بین اتم‌های یک

(Jelly strength) خود‌گripبندی شده و به‌صورت قدرت بلوم (bloom strength) بیان می‌شود. ژلاتین تقریباً بدون بو و طعم است. در استون کلروفرم و اتانول (۹۰ درصد)، اتر و متانول نامحلول بوده و در گلیسرین، اسیدها و قلیایی‌ها محلول است (ولی اسیدها و بازهای قوی باعث ترسیب آن می‌شوند). در آب متورم و نرم شده و به تدریج ۵ تا ۱۰ برابر وزن خود آب جذب می‌کند. در آب داغ solubilize شده و با سرد شدن تا حد ۳۵ الی ۴۰ درجه سانتی‌گراد تشکیل یک ژل را می‌دهد. در محیط قلیایی ویسکوزیته ژل ساخته شده بیشتر از محیط اسیدی است. وقتی ژلاتین حرارت داده شود، ذوب و وقتی سرد شود مجدداً به‌صورت جامد در می‌آید (soloidifies). همراه آب ایجاد ژل کولوئیدی نیمه جامد (Semi-solid) می‌کند. ژلاتین در آب یک محلول با ویسکوزیته بالا ایجاد می‌کند که موقع سرد کردن تبدیل به ژل می‌شود که ترکیب شیمیایی آن خیلی شبیه کلاژن مبدا می‌باشد.



شکل ۱ - سهم مواد مختلف در تولید ژلاتین

مو و خارج کردن چربی است. آماده کردن ماده خام برای استخراج با سه روش مختلف انجام می‌گیرد. فراوری با اسید، فراوری با باز و فراوری آنزیماتیک. فراوری با اسید مخصوصاً برای مواد با Crosslinked کم (مثل کلاژن پوست خوک) مناسب است، کلاژن پوست خوک ساختار کمتر کمپلکس از کلاژن bovine hides دارد. فراوری با اسید سریع‌تر از فراوری با باز صورت می‌گیرد و معمولاً در عرض ۱۰ تا ۴۸ ساعت انجام می‌شود. فراوری با باز برای کلاژن‌های کمپلکس‌تر مثل کلاژن bovine hides مناسب‌تر است. این پروسه به زمان طولانی‌تر (معمولاً چند هفته) نیاز دارد. هدف فراوری با باز تخریب بعضی chemical crosslinkages است که در کلاژن وجود دارند. به‌طوری که قبلاً نیز اشاره شد ژلاتین به دست آمده از فراوری مواد خام با اسید به نام ژلاتین Type-A و ژلاتین به دست آمده از فراوری مواد خام با باز به نام ژلاتین Type-B نامیده می‌شود. فراوری آنزیماتیک برای آماده کردن مواد خام برای استخراج اصلی، روش جدیدتری است که مزایایی نسبت به فراوری با باز دارد به‌طوری که نیاز به زمان کم داشته و بازدهی آن ۱۰۰ درصد و خلوص آن بالاتر بوده و در ضمن، خواص فیزیکی ژلاتین به دست آمده بهتر است.

پس از فراهم‌سازی مواد خام یعنی کم کردن Crosslinkages بین اجزای سازنده کلاژن و خارج کردن ناخالصی‌هایی مثل چربی و املاح مرحله استخراج فرا می‌رسد که در این مرحله کلاژن نسبتاً خالصی به وسیله استخراج توسط آب گرم یا محلول‌های اسیدی در دمای مناسب

مولکول کلاژن (intramolecular bonds) و پیوندهای بین اتم‌های مولکول‌های متفاوت (intermolecular bonds) و پیوندهای هیدروژنی که به ترتیب باعث تثبیت کلاژن نامحلول و تثبیت مارپیچ کلاژن می‌شوند، شکسته شوند. به‌طور خلاصه، پروسه ساخت ژلاتین در سه مرحله انجام می‌گیرد:

■ پیش فراوری برای ساختن مواد خام آماده برای مرحله استخراج اصلی و خارج کردن ناخالصی‌هایی که اثرات منفی روی خواص فیزیکی‌شیمیایی محصول نهایی ژلاتین می‌گذارند.

■ مرحله اصلی استخراج که معمولاً توسط آب داغ یا محلول اسیدرقیق به‌صورت استخراج چند مرحله‌ای برای هیدرولیز کلاژن به ژلاتین صورت می‌گیرد.

■ فراوری‌های خالص‌سازی (پالایش) و بازیافت که شامل فیلتراسیون، تصفیه، تبخیر، استریل کردن خشک کردن، آسیاب کردن و الک کردن به منظور خارج کردن آب از محلول ژلاتین، مخلوط کردن عصاره ژلاتین و به دست آوردن محصول نهایی. در مرحله پیش فراوری اگر مواد مورد استفاده استخوان باشند، محلول‌های اسید رقیق برای خارج کردن کلسیم و املاح مشابه به کار می‌روند. آب داغ و حلال‌های مختلف برای خارج کردن چربی (degreasing) به کار می‌روند. حداکثر مقدار چربی مواد قبل از مرحله استخراج اصلی نباید بیش از ۱ درصد باشد. اگر ماده خام hides و پوست باشد، مهم‌ترین فراوری برای آماده کردن آن‌ها برای مرحله استخراج، کاهش دادن سایز آن‌ها (خرد کردن)، شستن و خارج کردن

تبدیل به ژلاتین می‌شود. مرحله استخراج یک پروسه چند مرحله‌ای است و فقط در مراحل نهایی استخراج معمولاً دمای استخراج افزایش داده می‌شود تا حداقل تجزیه شدن در ژلاتین استخراج شده به وجود آید. در مرحله بازیافت اعمالی مثل فیلتراسیون، تبخیر، خشک کردن، آسیاب کردن و الک کردن انجام می‌گیرد که انجام این اعمال وابسته به غلظت و همچنین وابسته به نوع ژلاتین دارد. از تجزیه شدن ژلاتین باید جلوگیری شود یا آن را به حداقل رساند و از این‌رو، کمترین دمای ممکن برای پروسه بازیافت به کار می‌رود. برای اجتناب از آسیب رسیدن به ساختمان پپتید که باعث کاهش قدرت لزجی یا قدرت بلوم می‌گیرد همه پروسه‌های بازیافتی در مراحل متعدد سریع انجام می‌گیرد.

### ■ موارد مصرف ژلاتین

ژلاتین برای صنایع داروسازی ماده با ارزشی است، زیرا می‌تواند در انواع فرمولاسیون‌ها وارد شود. ژلاتین تنها ماده مورد مصرف برای ساختن کپسول‌های سفت ژلاتینی یا HCCs (Hard gelatin capsules) و کپسول‌های نرم ژلاتینی یا SGCS (Soft gelatin capsule) به کار می‌رود. ژلاتین به‌طور گسترده در محلول‌ها شربت‌ها، قرص‌ها، قرص‌های suger-coated (با روکش قند)، فرآورده‌های موضعی و واژینال و غیره مصرف می‌شود. موارد مصرف دیگر ژلاتین در تهیه خمیرها، پاستیل‌ها، شیاف‌های واژینال (Pessaries) و شیاف‌ها (Suppositories) می‌باشد. ژلاتین همچنین به‌عنوان حامل برای فرمولاسیون‌های

تزریقی، به‌عنوان بایندر در قرص‌ها و عامل coating (روکش) به کار می‌رود. ژلاتین با وزن مولکولی کوچک برای بالا بردن انحلال داروهای خوراکی مورد مطالعه قرار گرفته است. ژلاتین همچنین برای Microencapsulation داروها به کار می‌رود و نیز در دمای بالای ۴۰ درجه سانتی‌گراد در حضور عوامل دهیدراته‌کننده مثل اتانول یا محلول سدیم سولفات ۷ درصد تشکیل یک coacervate (قطرات کوچک مولکول‌های آلی به ویژه مولکول‌های چربی که توسط نیروهای هیدروفوبیک اعمال شده توسط مایع کنار هم قرار می‌گیرند) را می‌دهد.

از لحاظ درمانی نیز ژلاتین به‌صورت محلول به‌عنوان جانشین شونده پلاسما (Plasma substitute) و نیز در تهیه پانسمان‌های زخم به کار می‌رود. پس از مصرف ژلاتین پارتیرال امکان بروز شوک آنافیلاکتیک شدید وجود دارد.

### ■ کراس‌لینکینگ ژلاتین و ایجاد مشکل

#### انحلال در فرآورده‌های دارویی

یکی از مشکلات اصلی فرمولاسیون‌های gelatin-based این است که با گذشت زمان در زمان انحلال آن‌ها تغییر آشکار به وجود می‌آید که مربوط به ایجاد کراس‌لینکینگ در ژلاتین است. کراس‌لینکینگ باعث ایجاد غشای سفت، نازک لاستیک‌مانند و غیرمحلول در آب موسوم به Pellicle می‌شود که به‌عنوان سد عمل کرده و آزاد شدن دارو را محدود می‌کند. این غشا به آسانی پاره نشده و مقادیر انحلال (Dissolution values) یا (Q values) تا حد Point of rejection

۱۱ تا ۶۷ درصد رطوبت نسبی تاخیر در انحلال (Retardation of dissolution) ایجاد می‌شود. در مورد کپسول‌های کلرامفنیکل گزارش شده که در ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۹ تا ۶۶ درصد در طول ۳۲ هفته Dissolution profile تغییری نکرده ولی در اثر نگهداری در رطوبت ۸۰ درصد در یک ساعت عملاً دارویی آزاد نشده است.

برای تاثیر شرایط نگهداری روی کپسول‌های آمی‌سیلین تری‌هیدرات نیز نشان داده شده که کپسول‌های نگهداری شده در ۵۰ تا ۹۰ درصد رطوبت سرعت انحلال کپسول‌ها به‌طور قابل توجهی کم شده است (retardation of the dissolution) که علت آن caking محتویات کپسول در اثر انتقال رطوبت از پوسته به محتویات کپسول بوده است. DeY و همکارانش گزارش کرده‌اند که کپسول‌های Etodolac (یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی) در صورت نگهداری در شرایط Accelerated (۴۰ درجه سانتی‌گراد و ۷۵ درصد رطوبت) در داخل بلیسترهای PVC (پلی‌وینیل کلراید) قادر به پاس کردن ۸۰ درصد Specification در ۳۰ دقیقه نبودند، در حالی که کپسول‌هایی که در بطری‌های HDPE (High density polyethylene) را پاس کردند.

#### ■ کپسول‌های ژلاتین نرم (SGCs) یا سافت ژل‌ها

از دهه گذشته فرمولاسیون داروها به‌صورت سافت ژل به علت داشتن مزایای متعدد این فرم دارویی رایج شده است. وقتی داروهای هیدروفوبیک (آب‌گریز) به‌صورت سافت ژل ساخته می‌شوند

کاهش می‌یابد. تغییر در رفتار انحلال ژلاتین در فرمولاسیون‌های مختلف مثل قرص‌های باروکش قند (SCTs)، کپسول‌های ژلاتینی سخت (HGCS) و کپسول‌های ژلاتینی نرم یا سافت ژل‌ها (SGCs) گزارش شده است. پوسته HGCS معمولاً ۱۳ تا ۱۶ درصد آب دارد و این نوع کپسول‌ها می‌توانند در رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد به خوبی نگهداری شوند. تغییر مقدار آب این پوسته بین ۱۲ تا ۱۸ درصد آسیب جدی در پوسته ایجاد نمی‌کند ولی اگر مقدار آب کمتر از ۱۲ درصد شود، پوسته می‌تواند شکننده شده و به آسانی شکسته شود. اگر مقدار آب بیشتر از ۱۸ درصد باشد، پوسته نرم و کج شده و اگر محتویات کپسول نمگیر (Hygroscopic) باشند، میل به انتقال رطوبت به محتویات کپسول را پیدا می‌کند. مقدار رطوبت پوسته کپسول ژلاتین به‌عنوان نرم‌کننده (Plasticizer) عمل می‌کند و تغییر در مقدار رطوبت پوسته کپسول در اثر شرایط نگهداری می‌تواند منجر به ایجاد خواص فیزیکی نامطلوب مثل تردی و چسبندگی آن شود. همچنین ممکن است رطوبت از محتویات کپسول به پوسته منتقل شده و باعث بروز مشکل نرم شدن و چسبندگی گردد. برعکس ممکن است در طول نگهداری، رطوبت از پوسته به محتویات کپسول منتقل شود (به ویژه برای مواد نمگیر). انتقال رطوبت بین پوسته و محتویات کپسول می‌تواند یکی از دلایل تغییر در خواص ژلاتین به هنگام نگهداری در ۴۰ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد باشد.

Langenbucher گزارش کرده که در کپسول حاوی لاکتوز پس از ۲ تا ۸ هفته نگهداری در

مولکول دارو به وجود آمده‌اند و در نتیجه باعث ایجاد Satisfactory dissolution می‌شود.

### ■ حوادث شیمیایی مفروض برای کراس لینکینگ

به نظر می‌رسد که فرآیندهای زیر در کراس لینکینگ دخیل باشند:

■ باقی‌مانده‌های لیزین با تحمل دآمیناسیون اکسیداتیو ایجاد عوامل آلدیدی می‌کنند. عامل آلدیدی توسط یک عامل E-amino مجاور مورد حمله قرار گرفته و ایجاد یک ایمین (imine) می‌کند که متعاقباً متحمل یک سری واکنش‌های تراکمی از نوع آلدول (Aldol-type condensation reactions) شده و ایجاد محصول کراس لینک حاوی حلقه پیریدینیوم می‌شود.

■ عامل lysyl e-amino با آلدید (در صورت وجود به‌عنوان یک ناخالصی) ترکیب شده و ایجاد مشتق هیدروکسی‌متیل‌آمینو می‌کند که با از دست دادن آب ایجاد ایمین کاتیونی می‌کند. این ماده با یک باقی‌مانده دیگر هیدروکسی‌متیل‌آمینو لیزین ایجاد دی‌متیلن اتر کرده و سرانجام با نوآرایی ایجاد اتصال متیلن بین دو عامل lysyle-amino کرده و باعث ایجاد یک کراس لینک می‌شود.

■ نوع دیگر ژلاتین کراس لینکینگ عبارت از ساخته شدن آمینال (فرم آمیدیک استال) است که با واکنش یک حد واسط ایمین کاتیونی با یک عامل آمینی آزاد ایجاد می‌شود. pH محیط نقش مهمی در این نوع واکنش ایفا می‌کند. واکنش مشابهی می‌تواند بین گلوکز یا قندهای آلدوز

فراهم زیستی آن‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. وقتی دارو به این صورت تهیه می‌شود بعضی از مشکلات موجود در قرص‌ها مثل فشار یا تراکم کم (Poor compaction) و خوب نبودن یک نواختی محتویات یا وزن، برطرف می‌شوند. در ضمن، داروهایی که شدیداً حساس به اکسیداسیون هستند در صورت تولید به‌صورت سافت ژل پایداری آن‌ها اصلاح می‌شود. مشکلات انحلال در این فرم دارویی نیز کم و بیش وجود دارد. در کپسول‌های ژلاتینی داروها یا در فرم محلول (Solution) و یا به‌صورت سیستم پراکنده (Dispersion) هستند. پوخته آن‌ها حاوی ماده Plasticizer مثل گلیسرین، سوربیتول، پلی‌ایتلن گلیکول (PEG) و (۲- پروپیلن گلیکول، ژلاتین و آب است.

رطوبت زیاد باعث می‌شود که کپسول نرم چسبناک و باد کرده شده و احتمال خارج شدن رطوبت از پوخته به مواد پر شده را پیش می‌آورد. چنین انتقالی باعث بی‌ثباتی شیمیایی و انحلال می‌گردد. به خاطر زیادتر بودن مقدار ژلاتین در سافت ژل‌ها درجه Pelliculation آن‌ها متفاوت از هارد کپسول‌ها است. با توجه به این که سرعت انحلال سافت ژل در اثر نگهداری کم شده (مطالعه *in vitro*) ولی میزان جذب کاهش نمی‌یابد (*in vivo*) امروزه به این نتیجه رسیده‌اند که آنزیم‌های دستگاه گوارش مسؤول هضم ژلاتین دنا توره هستند و به این دلیل توصیه شده که آنزیم‌های گوارشی مثل پیپسین یا پانکراتین به Dissolution medium اضافه شوند، زیرا آنزیم‌ها باعث از بین رفتن سدهای ممانعت‌کننده‌ای می‌شوند که از طریق ایجاد Cross-linked gelatin روی

### ■ عوامل مسبب برای کراس‌لینکینگ

وجود بعضی از مواد شیمیایی، رطوبت زیاد، دمای زیاد و قرار گرفتن در معرض نور نقش اختصاصی یا سینرژستیک در افزایش زمان انحلال در خارج بدن برای فرمولاسیون‌های حاوی ژلاتین در لایه خارجی خود دارد. ذیلاً به مواردی از مثال‌های گزارش شده اشاره می‌شود:

#### □ مواد شیمیایی

مواد شیمیایی که معمولاً ایجاد تغییراتی در ژلاتین می‌کنند شامل آلدییدها (فورفورال، آکروئین فرم آلدیید، گلوکارآلدیید و گلیسرین آلدیید) ایمین‌ها، کتون‌ها، ساکاریدها (گلوکز و قندهای آلدوز)، رنگ‌ها (FD & C قرمز شماره ۳ و آبی شماره ۱)، کربنات کلسیم، هیدروژن پراکساید اسیدهای سولفونیک، اسید پارا-تولون سولفونیک کاربوایمیدها و بنزن می‌باشند. فرم آلدیید در اشکال دارویی از پلاستی‌سایزرها (plasticizers) مواد نگهدارنده، چربی‌ها، ترکیب‌ها پلی‌اتیلنی سورفکتانت‌های غیریونی (پلی‌سوربات‌ها، استرهای اشباع نشده اسیدهای چرب) و نشاسته ذرت حاوی هگزامتیلن تتراآمین به‌عنوان استابیلایزر، آزاد می‌شود. رنگ‌ها از طریق پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوبیک با ژلاتین ترکیب شده و باعث نامحلول شدن آن می‌شوند. نشان داده شده که FD & C Red No.3 وقتی در رطوبت بالا و مقابل نور نگهداری شوند باعث کاهش سرعت انحلال در کپسول‌ها می‌گردد.

تداخل بین ژلاتین و کربنات کلسیم و سایر ترکیب‌ها نامحلول در آب مثل سولفات کلسیم و کربنات منیزیم نیز ایجاد می‌شود ولی با املاح

دیگر اتفاق افتد که معمولاً در فرمولاسیون‌های دارویی به کار می‌روند. ایمین ایجاد شده در ضمن واکنش عامل آلدیدی این ساکاریدها با عامل امینوی آزاد ترکیب شده و ایجاد ketose suger می‌کند که این ماده توسط کربونیل خود با آمید دیگری ایجاد واکنش کرده و ژلاتین کراس‌لینکد (cross-linked gelatin) ایجاد می‌کند. علاوه بر کراس‌لینک لیزین-لیزین، ایجاد کراس‌لینکینگ لیزین-آرژینین و آرژینین-آرژینین نیز گزارش شده است. به‌طور کلی، کراس‌لینکینگ پلی‌پپتیدهای ژلاتین به دو روش زیر اتفاق می‌افتد:

■ ایجاد پل (bridging) می‌تواند در یک زنجیر پلی‌پپتیدی رخ دهد که به آن کراس‌لینکینگ درون مولکولی (Intramolecular cross-linking) یا کراس‌لینکینگ در خود زنجیر (Intrastrand and cross-linking) اطلاق می‌شود.

■ باقی‌مانده‌های آمینواسیدی از زنجیرهای پپتیدی مجاور هم می‌توانند ایجاد پل بکنند که به آن کراس‌لینکینگ بین مولکولی (Intermolecular cross-linking) یا کراس‌لینکینگ بین زنجیری (Interstrand cross-linking) گفته می‌شود که این فرآیند باعث افزایش وزن مولکولی ژلاتین می‌شود.

در اثر ایجاد کراس‌لینکینگ پیوندهای Interparticulate توسط پیوندهای جدید جایگزین شده و ساختار متفاوتی را ایجاد می‌کند و الگوی آزادسازی در خارج بدن (in vitro release pattern) متفاوت از قبل ایجاد می‌کند.

۲۰ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد زمان متلاشی شدن (disintegration time) را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد ولی در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد کاهش قابل توجهی رخ می‌دهد.

#### □ نور

نور و اشعه ماورا بنفش نیز خواص انحلال فرمولاسیون‌های حاوی ژلاتین را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اشعه UV یا نور مرئی باعث ایجاد تغییراتی (کاهش سرعت انحلال در خارج بدن) در کپسول‌ها به ویژه کپسول‌های حاوی FD & C Red No.3 می‌شود. اگر نور همراه با رطوبت زیاد باشد، اثر سو روی کاهش سرعت انحلال در همه فرآورده‌های حاوی ژلاتین در لایه خارجی خود می‌شود (مثل HGCS، SGCS و SGTs).

برای ایجاد کراس‌لینکینگ در فرآورده‌ای حاوی ژلاتین از فرم آلدیید با شرایط محیطی مثل دما رطوبت و نور به‌عنوان Stress methods استفاده می‌شود. معمولاً فرم آلدیید به مواد پر شده HGCS و SGCS اضافه شده و فرمولاسیون‌ها در شرایط تسریع شده دما (۴۰°C) و رطوبت (۷۵ درصد) در دمای اتاق به مدت ۶ ماه قرار داده می‌شوند. برای کوتاه کردن زمان آزمون، امروزه از هر سه عامل دما، رطوبت و نور به‌طور هم‌زمان استفاده می‌شود (نمونه‌ها به مدت ۸ روز در چمبرهای photostability در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد و ۷۵ درصد رطوبت و ۲ میلیون لوکس نور مرئی قرار داده می‌شود).

#### ■ مهار کراس‌لینکینگ ژلاتین

برای حفاظت فرآورده‌های حاوی ژلاتین در

محلول در آب مثل کلرید کلسیم و کلرید منیزیم اثر سویی ایجاد نمی‌شود. بنابراین، پیشنهاد شده که تغییر در رفتار ژلاتین در حضور املاح نامحلول کلسیم از تغییرات فیزیکی ایجاد شده و مربوط به واکنش شیمیایی بین کاتیون‌ها و ژلاتین نمی‌باشد. rayon coiler که برای پر کردن فضای بالایی بطری‌های HPPE حاوی کپسول‌ها به کار می‌رود با ایجاد فورفورول اثر منفی روی سرعت انحلال کپسول‌های حاوی ژلاتین می‌گذارد.

#### □ رطوبت

رطوبت عامل اصلی دیگری است که ایجاد کراس‌لینکینگ در فرآورده‌های حاوی ژلاتین می‌کند. این موضوع به ویژه برای کپسول‌های کلرامفنیکل، جم فیروزیل و فنی‌توین و قرص‌های gelatin-coated استامینوفن نشان داده شده است. پیشنهاد گردیده که رطوبت به روش‌های مختلف می‌تواند ایجاد کراس‌لینکینگ در ژلاتین شود، مثل کاتالیزور غیرمستقیم ساخته شدن ایمین (که حد واسط مهم در ایجاد واکنش‌های کراس‌لینکینگ است)، کاتالیز تجزیه شدن اکسییان و تولید محصولاتی که موجب کراس‌لینکینگ ژلاتین می‌گردند (به‌عنوان مثال نشاسته ذرت گاهی حاوی مقادیر کمی استایبیلایزر هگزامتیل‌تترامین است که در شرایط رطوبت تجزیه شده و تولید آمونیاک و فرم آلدیید می‌کند)، تحت تاثیر قرار دادن سرعت کراس‌لینکینگ آرژینین-آرژینین و بالاخره فراهم کردن یک حامل برای دناتوره کردن ژلاتین.

#### □ دما

بالارفتن دما باعث افزایش سرعت کراس‌لینکینگ می‌شود. نگهداری قرص‌های sugar-coated در



است. روش دیگر اضافه کردن disintegrant به ماده پر شده در کپسول می‌باشد.

#### Photostabilization □

پایدارسازی کپسول‌های ژلاتین در برابر نور از دو طریق امکان‌پذیر است. اولاً رنگی کردن یا پیگمانتاسیون پوسته ژلاتین و core و ثانیاً ضخامت پوسته Core. اکسید تیتانیوم و اکسید آهن پیگمان‌های رنگی محافظت خوبی در برابر ایجاد کراس‌لینکینگ توسط نور هستند. حضور ۰/۴ درصد کورکومین در پوسته کپسول باعث افزایش سه برابر نیمه عمر ترکیب‌های آزمون می‌شود. بعضی از رنگ‌ها FD & C yellow No.5, Blue No.1 and Red No.3 نیز قادر به محافظت اشکال دارویی در برابر نور می‌شوند. اکسیدهای سنتتیک آهن نیز چنین خاصیتی دارند و جاذب‌های قوی طول موج‌های کمتر از ۴۰۰ نانومتر می‌باشند ولی با غلظت‌های زیاد (بیشتر از 15ppm) موجب بدرنگ شدن SGCS می‌گردند.

مقابل کراس‌لینکینگ و تغییر در مشخصات انحلال آن‌ها روش‌های مختلفی وجود دارد که عبارتند از:

□ استفاده از ژلاتین نوع B که کمتر از ژلاتین نوع A متحمل کراس‌لینکینگ می‌شود.

□ محافظت در برابر آزاد شدن آلدییدها یا جلوگیری از تولید آلدییدها

موادی مثل لیزین، فنیل آمین، گلوتامین هیدروکسیل آمین هیدروکلراید، پاراآمینوبنزوئیک اسید به عنوان جمع‌آوری کننده یا رباینده کاربونیل عمل کرده و از واکنش آلدیید با پوسته ژلاتین جلوگیری کرده و بنابراین، باعث مهار کراس‌لینکینگ می‌شوند. اسیدهای کربوکسیلیک مثل اسید بنزوئیک، اسید فوماریک، اسید مالئیک و اسید سیتریک از تولید آلدییدها جلوگیری می‌کنند (از طریق دستکاری pH). استفاده هم‌زمان از یک آمینواسید مثل گلايسين و یک بافر (اسیدسیتریک) از ساخته شدن pellice جلوگیری می‌کند.

□ استفاده از مهارکننده‌های کراس‌لینکینگ

بعضی از ترکیب‌ها به عنوان مهارکننده‌های مستقیم کراس‌لینکینگ ژلاتین عمل می‌کنند که نمونه آن‌ها سمی کاربازین هیدروکلراید هیدروکسیل آمین هیدروکلراید، پی‌پرازین هیدرات پیریدین، پی‌پیریدین، گلیسرین و پارا-آمینوبنزوئیک اسید می‌باشند.

□ کنترل رطوبت

نگهداری کپسول‌ها در پلیسترهای از نوع PVC بیشترین اثر سو را در مشخصات انحلال دارد. بهترین روش برای مقابله با این اثر سو، استفاده از سیستم‌های بسته‌بندی water-impermeable

#### منابع

1. Digenis GA. cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro-in vivo. Reformance. J Pharm Sci 1944; 83(7): 915-921.
2. Jimerson RF. Soft gelatin capsule update. Drug Dev Ind Pharm. 1986;12(8,9): 1133-1144.
3. Rama Raolr. A film approach for the stabilization of gelatin preparations against cross-linking. Technol, 2003; 25(2): 54-63.
4. Singh S et al. Alteration in dissolution. characteristic of gelatin containing formulations: A review of the problem, test methods and solutions. Pharm Technol 2002; 26(4): 36-58.