ТЕХНОЛОГИИ ИНКАПСУЛЯЦИИ

Современный производитель лекарственных препаратов постоянно разрабатывает технологии получения многокомпонентных препаратов с определенными свойствами, осваивает новые технологии, главной задачей которых является обеспечение безопасности и повышение эффективности лекарственных веществ. Одним из наиболее перспективных методов регулирования свойств лекарственных веществ является инкапсуляция в оболочку. Стоит подчеркнуть, что технологии инкапсуляции имеют богатую историю и широко применяются не только в химико-фармацевтической отрасли, но и в химической, пищевой промышленности, в сельском хозяйстве и других отраслях. В данной главе читатель может ознакомиться с обзором технологий инкапсуляции, одни из которых могут быть примены при получении твердых лекарственных форм, а другие — при производстве мягких, жидких и газообразных.

Инкапсуляция (от лат. capsula — коробочка) — заключение мелких частиц твердого тела, их агрегатов (гранул) или капель жидкости в тонкую достаточно прочную оболочку или в матрицу с различными заданными свойствами — проницаемостью, температурой плавления, способностью растворяться или не растворяться в различных средах и др. В фармацевтической промышленности различают процессы инкапсуляции в желатиновые капсулы больших размеров (0,5—1,5 см) и процессы микрокапсуляции, которые позволяют получать капсулы размером 10^{-1}—10^{-4} см.

Инкапсуляцию лекарственных веществ проводят с целями:

- предохранения неустойчивых лекарственных препаратов от воздействия вредных факторов внешней среды (витамины, антибиотики, ферменты, вакцины, сыворотки и др.);
- маскировки вкуса горьких и тошнотворных лекарственных веществ;
- обеспечения высвобождения лекарственных веществ в определенном участке желудочно-кишечного тракта (кишечнорастворимые микрокапсулы);
- обеспечения пролонгированного действия лекарственного препарата, а именно, поддержания определенного уровня активного компонента в организме и его эффективное терапевтическое действие в течение длительного времени за счет замедленного высвобождения малых доз активного компонента;
- совмещения в одном препарате несовместимых между собой в чистом виде лекарственных веществ (использование разделительных покрытий);
- перевода жидкостей и газов в псевдотвердое состояние, т.е. в сыпучую массу, состоящую из микрокапсул с твердой оболочкой, заполненных жидкими или газообразными лекарственными веществами;
- облегчения проглатывания;
- улучшения последующей обработки, особенно в быстродействующих упаковочных линиях.

Основной компонент микрокапсул — капсулируемое вещество — может находиться в любом агрегатном состоянии — жидком, твердом, газообразном. Существующие методы обеспечивают возможность микрокапсулирования как лиофильных, так и лиофобных веществ.

В состав содержимого микрокапсул может входить инертный наполнитель, являющийся средой, в которой диспергировалось вещество в процессе микрокапсулирования, или необходимый для последующего функционирования активного вещества.

Содержание капсулированного вещества в микрокапсулах обычно составляет 50—95% от массы капсул. Эта величина может колебаться в зависимости от технологии и условий получения, требуемого соотношения материала оболочек и капсулируемого вещества, а также от других параметров процесса: температуры, степени диспергирования, вязкости среды, наличия поверхностно-активных веществ и т.д.

Под термином «микрокапсулы» или «нанокапсулы» может пониматься много различных структур. Можно использовать молекулы, внутри которых задерживается активное вещество, а также комплексы сложных молекул, из которых формируются нанокапсулы или наносферы. О наноинкапсуляции говорят, когда размер молекул меньше нескольких микрометров. Когда размеры молекул меньше одного миллиметра, то говорят о микроинкапсуляции.

В качестве материала оболочек или капсулирующей матрицы могут использоваться различные классы веществ:

- Воски и липиды: пчелиный, канделильский и карнубский воски, восковые эмульсии, глицерол дистеарат, природные и модифицированные жиры.
- Протеины: желатин, пшеничные протеины, соевые протеины, зеин, глютен и др. Используют как сами протеины, так и их модификации.
- Углеводы: крахмалы, мальтодекстрины, хитозан, сахароза, глюкоза, этилцеллюлоза, ацетатцеллюлоза, альгинаты и др.

Таблица 1 Факторы, воздействующие на высвобождение содержимого капсул

Фактор	Материал оболочки
Температура	Инкапсуляция в воски и жиры
Влага	Инкапсуляция в гидрофильные матрицы
pH	Кишечнорастворимые пленочные покрытия, стабилизированные эмульсии и др.
Энзимы	Кишечнорастворимые пленочные покрытия, инкапсуляция в липидные, крахмальные и протеиновые матрицы

• Деградируемые полимеры: полипропилен, поливинилацетат, полистирол, полибутадиен и др.

Выбор материала оболочек или капсулирующей матрицы зависит от назначения, свойств и способа высвобождения капсулирующего вещества, а также от выбранного метода микрокапсулирования.

Содержимое микрокапсул может высвобождаться путем механического разрушения оболочек под действием давления, при трении, ультразвуковом воздействии, плавлении, разрыванием изнутри парами или газообразными веществами, выделяющимися при изменении внешних условий, при взаимодействии вещества оболочки со средой при растворении в ней, а также в результате диффузии содержимого при набухании стенок капсул в окружающей жидкости. Факторы, под воздействием которых происходит высвобождение содержимого капсул, в зависимости от материала оболочки представлены в табл. 1.

Существующие методы микрокапсулирования можно условно разделить на три основные группы:

• Физические методы микрокапсулирования основаны на способах формирования оболочек с помощью механических приемов. В эту группу методов входят нанесение покрытий в псевдоожиженном слое, экструзия с применением центрифуг или через формующие устройства типа «труба в трубе», конденсация паров (вакуумное напыление).

Таблица 2 Средние размеры микрокапсул в зависимости от метода получения

Метод микрокапсулирования	Размер микрокапсул, мкм
Экструзия через формующие устройства	1000-6000
Экструзия с применением центрифуг	1 25 – 3000
Экструзия через погруженное сопло форсунки	700 – 8000
Диспергирование с применением вибрационной форсунки	>150
Диспергирование с применением дискового распылителя	5-1000
Нанесение покрытия в дражировочном котле	>500
Нанесение покрытия в псевдоожиженном слое	50-10000
Высушивание распылением	20-150
Коацервация	1 -500
Разделение фаз	1 -500
Полимеризация	1-500
Упаривание легколетучего растворителя	1-500
Инкапсуляция вещества в липосомы	0,1-1
Золь-гель технология	0,1-1
Нанокапсулирование	<1

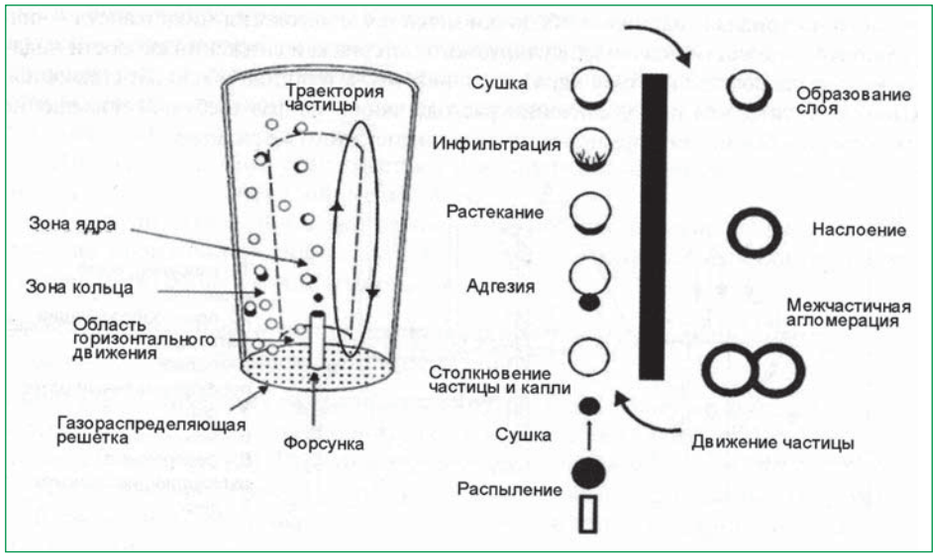

Рис. 1. Механизм наслоения и нанесения покрытия в псевдоожиженном слое

• Химические методы основаны на химических превращениях, приводящих к получению пленкообразующего материала, а именно — образование новой фазы путем сшивания полимеров, поликонденсация и полимеризация. Химическим превращениям могут подвергаться как высокомолекулярные вещества (олигомеры или полимеры), так и низкомолекулярные.

• Физико-химические методы — коацервация, осаждение из водной среды пленкообразующего полимера путем добавления компонента, уменьшающего его растворимость, образование новой фазы при изменении температуры, упаривание легколетучего растворителя, отверждение расплавов в жидких средах, экстракционное замещение, высушивание распылением, физическая адсорбция.

При выборе метода микрокапсулирования необходимо учитывать несколько основных факторов. Одним из наиболее важных факторов является назначение продукта, определяющие условия, в которых используется капсулированное вещество и проявляются его свойства. От этого зависит выбор пленкообразующего материала и обусловленный этим выбор среды для микрокапсулирования. Замедленное высвобождение вещества путем диффузии требует использования пленкообразующего материала, не растворяющегося, а набухающего в той среде, в которой применяют микрокапсулы. С другой стороны, быстрое высвобождение может быть обеспечено подбором растворимого, расплавляющегося или хрупкого пленкообразующего материала.

Следующим фактором является устойчивость и растворимость капсулируемого вещества в условиях микрокапсулирования. Неустойчивость многих веществ даже при незначительном повышении температуры (ферменты, некоторые витамины, легколетучие жидкости) ограничивает возможность применения методов, предусматривающих нагревание. Альтернативой в этом случае могут выступать методы, основанные на разделении жидких фаз (методы образования новой фазы из растворов). При этом свойства вещества будут определять выбор дисперсионной среды и дисперсной фазы.

Большое значение имеет стоимость процесса, поэтому предпочтение отдают методам, включающим меньшее число стадий и осуществляемым в непрерывном режиме.

Важными факторами являются также требуемый размер микрокапсул, содержание в них капсулируемого вещества и эффективность микрокапсулирования.

Средние размеры микрокапсул в зависимости от метода их получения приведены в табл. 2.

Приведенная выше классификация методов микрокапсулирования, в основу которой положена природа процессов, протекающих при микрокапсулировании, достаточно условна. На практике часто используется сочетание различных методов. Далее будут рассмотрены наиболее часто применяемые в химико-фармацевтической промышленности методы микрокапсулирования.

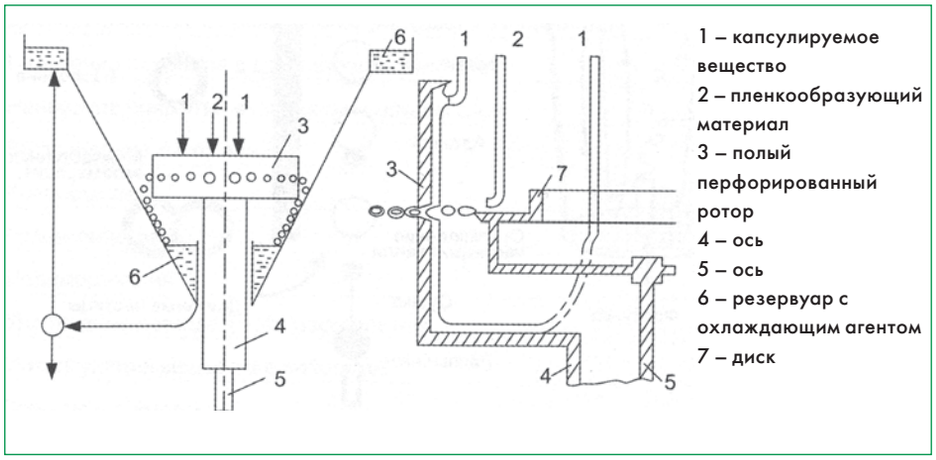

Рис. 2. Схема центрифуги для микрокапсулирования

Нанесение покрытий в псевдоожиженном слое (физический метод микрокапсулирования)

Нанесение пленочных покрытий проводят в аппаратах для совмещенных процессов грануляции, сушки и нанесения покрытий. Отличительной особенностью является нижнее расположение форсунки. Возможны два варианта организации процесса:

• нанесение пленочного покрытия непосредственно на кристаллы или гранулы, содержащие лекарственное вещество;

• проведение предварительной стадии — наслоения лекарственного вещества на инертные частицы (чаще всего используют пеллеты), после чего наносится пленочное покрытие.

При проведении процесса нанесения покрытия слой частиц помещают в аппарат псевдоожиженного слоя. Нагретый до определенной температуры сушильный агент подают снизу камеры через газораспределительную решетку. Упрощенная схема процесса (движение частиц и сушильного агента; процессы и явления, протекающие на микроуровне) приведена на рис. 1.

Производители фармацевтического оборудования уделяют большое внимание вопросам гидродинамики псевдоожиженного слоя: обеспечение равномерного тороидального движения частиц за счет специальной конструкции газораспределительного узла или применения насадки Wurster.

Это позволяет создать в центре аппарата разреженную зону, в которой при движении частиц практически не происходит их столкновения и, как следствие, капли полимера успевают высохнуть, образуя равномерное пленочное покрытие.

Температура сушильного агента выбирается таким образом, чтобы, с одной стороны, обеспечить подвод энергии, достаточный для интенсивного удаления растворителя, а с другой — не превысить температуры стеклования применяемого полимера, избежать возможного перегрева материала, что особенно важно при производстве препаратов, содержащих термолабильные лекарственные вещества. Продолжительность процесса нанесения покрытия зависит от необходимой толщины оболочки.

Большое значение имеет состав пленкообразующего материала, который кроме самого полимера может содержать различные вспомогательные вещества. Понимание физико-химических свойств вспомогательных веществ и то, как вещества влияют на процесс пленкообразования, необходимо технологу для нахождения причин формирования некачественного покрытия, например неравномерности окрашивания, трещинообразования.

Относительно новым является процесс нанесения пленочного покрытия сухим методом. При этом инкапсулируемые частицы предварительно прогреваются и далее опудриваются в псевдоожиженном слое мелкодисперсным порошком полимера и на них диспергируется жидкий пластификатор, который обеспечивает сцепление частиц полимера с поверхностью гранулы. В результате частичного плавления полимера при его контакте с нагретой поверхностью образуется покрытие.

Метод экструзии (физический метод микрокапсулирования)

При микрокапсулировании экструзией предварительно на поверхности с отверстиями малого диаметра формируется тонкая вязкая пленка из пленкообразующего материала, сквозь которую продавливается капсулируемое вещество.

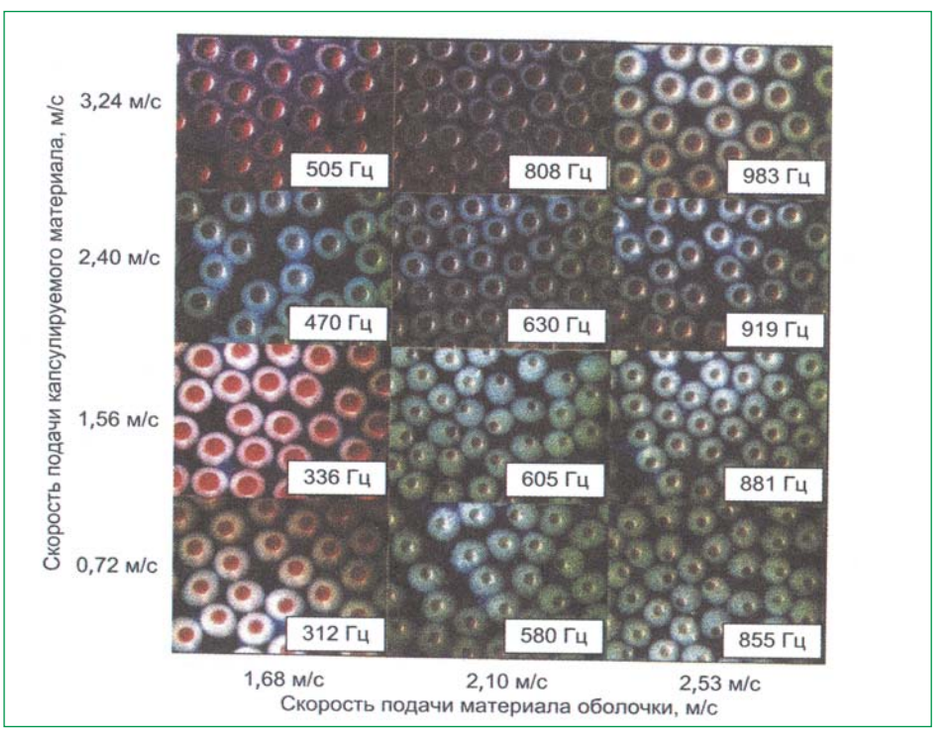

Рис. 2. Схема центрифуги для микрокапсулирования

Сформированная таким образом оболочка далее стабилизируется охлаждением или полимеризацией входящих в ее состав мономеров. Схема центрифуги для микрокапсулирования представлена на рис. 2.

Для микрокапсулирования методом экструзии используют также формующие устройства, представляющие собой две коаксиально расположенные трубки различных диаметров (устройство «труба в трубе»). Во внутреннее отверстие трубки под давлением подают капсулируемый материал, а в межтрубное пространство — материал оболочки. Толщину оболочки в этом случае регулируют изменением зазора между отверстиями трубок путем поднятия или опускания внутренней трубки. Обрыв капли может происходить в результате срезания капли вибрирующей пластинкой, открывающей выходное отверстие с определенной частотой под воздействием высокочастотных колебаний и других внешних воздействий. На рис.3 приведены фотографии микрокапсул, полученных при помощи формующего устройства, обрыв капель в котором происходит под действием высокочастотных колебаний. Каждая отдельная капсула состоит из ядра (затемнение в центре) и полупрозрачной оболочки. Можно увидеть, что в зависимости от скорости подачи и соотношений капсулируемого материала и материала оболочки меняется морфология микрокапсул — при увеличении скорости подачи капсулируемого материала и снижении скорости подачи материала оболочки объем ядра увеличивается, а толщина оболочки снижается. Стоит отметить, что при увеличении расхода любой из фаз требуется повышение частоты колебаний для формирования микрокапсул того же размера.

Методом экструзии, например, капсулируют различные витамины. В этом случае во внутреннее отверстие формующего устройства подают вазелиновое масло, содержащее витамины. Материалом оболочек служит желатин, нагретый водный раствор которого подают в межтрубное пространство. Вазелиновое масло проходит через отверстие внутренней трубки, попадает в слой раствора желатина, обволакивается пленкой и поступает в окружающую среду с температурой около 5 °С для «застывания» оболочки.

Иногда метод экструзии сочетают с поликонденсацией на границе раздела фаз, при этом получают двойные оболочки.

Преимущества методов экструзии: однородность получаемых микрокапсул, высокая производительность, широкий спектр возможных капсулируемых веществ и пленкообразующих материалов.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ

В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.

Издательский Дом предлагает «Медицинский бизнес»

КНИГА «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету.
Получатель: ООО «Медицинский бизнес». ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч.№ 40702810500010000927.
Банк получателя: Банк «КредитМосква» (ОАО) г. Москва
БИК 044583501, Кор./Сч.№ 30101810700000000501
Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790-36-99. Тел/факс: 673-56-25
Email: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru