

Южно-Казахстанская государственная
фармацевтическая академия
Кафедра технологии лекарств

СРС

на тему: Микрокапсулы. Перспективы развития
технологии микрокапсулированных препаратов.
Нанокапсулы.



Подготовила: Касымова Д.
Группа: 406 ФР

План:

- Введение
- 1. Микрокапсулирование
- 2. Применение
- 3. Технология микрокапсулирования.
 - 3.1. Физические методы
 - 3.2. Физико-химические методы
 - 3.3. Химические методы
- Заключение
- Список использованной литературы

Введение

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.

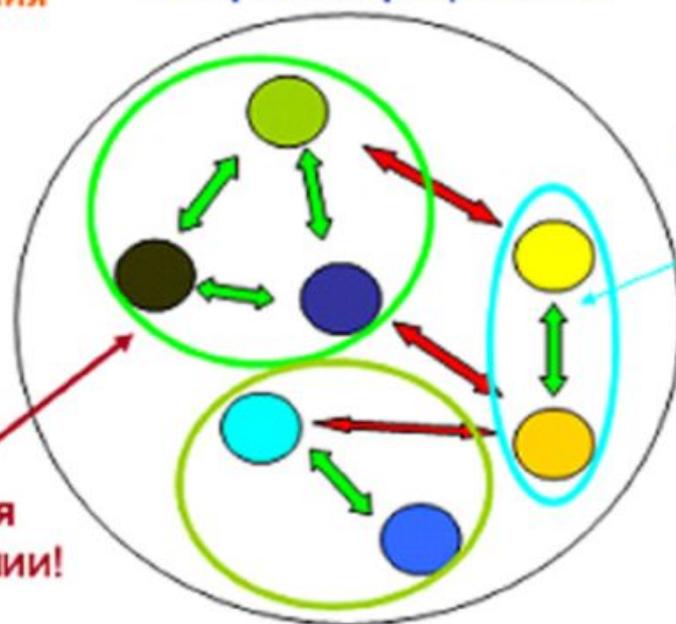
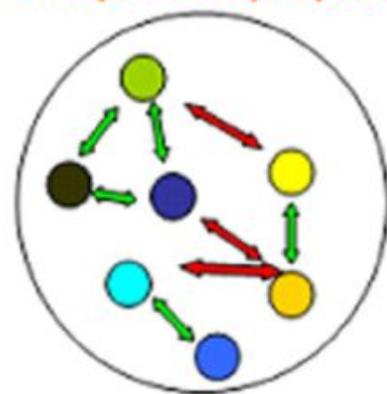
Термин «микрокапсулирование» появился в технологической литературе в начале 60-х годов. С тех пор отмечается тенденция роста интереса к вопросам получения микрокапсул лекарственных веществ. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации по данной проблеме, как у нас, так и за рубежом

Микрокапсулирование

Микрокапсулирование – процесс заключения в оболочку микроскопических частиц твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ. Чаще всего применяют микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Частицы размером < 1 мкм называют нанокапсулами.

Препарат без
технологии
микрокапсулирования

Препарат с
технологией
микрокапсулирования



микрокапсула -
полимерный
шарик средним
размером 18 мкр.

Компоненты препарата

Синергизм 

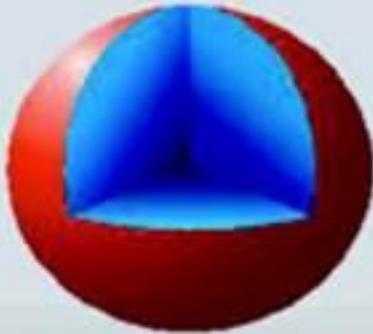
Антагонизм 



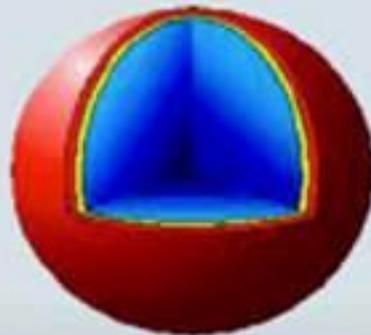
Не повреждается
при разжевывании!

Виды микрокапсул.

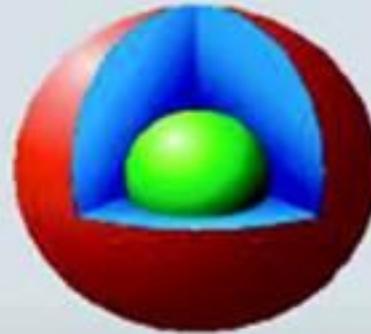
- 1. Обычная микрокапсула
- 2. Микрокапсула с двойной оболочкой
- 3. Микрокапсула в микрокапсуле с разными свойствами
- 4. Множество микрокапсул в одной оболочке в жидкой среде



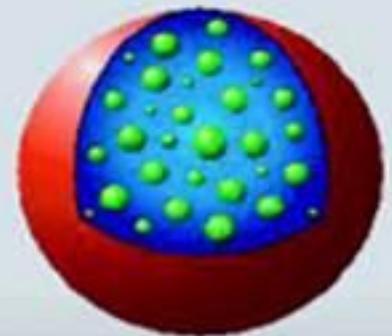
№1



№2



№3



№4

Возможности микрокапсулирования:

- а) предохранение неустойчивых лекарственных препаратов от воздействия внешней среды (витамины, антибиотики, ферменты, вакцины, сыворотки и др.);
- б) маскировка вкуса горьких и тошнотворных лекарств;
- в) высвобождение лекарственных веществ в нужном участке желудочно-кишечного тракта (кишечно-растворимые микрокапсулы);
- г) пролонгирование действие. Смесь микрокапсулы, отличающихся размером, толщиной и природой оболочки, помещенная в одну капсулу, обеспечивает поддержание определенного уровня лекарства в организме и эффективное терапевтическое действие в течение длительного времени;
- д) совмещение в одном вместилище несовместимых между собой в чистом виде лекарств (использование разделительных покрытий);
- е) «превращение» жидкостей и газов в псевдотвердое состояние, т.е. в сыпучую массу, состоящую из микрокапсул с твердой оболочкой, заполненных жидкими или газообразными лекарственными веществами.

С помощью процесса микрокапсулирования возможно...

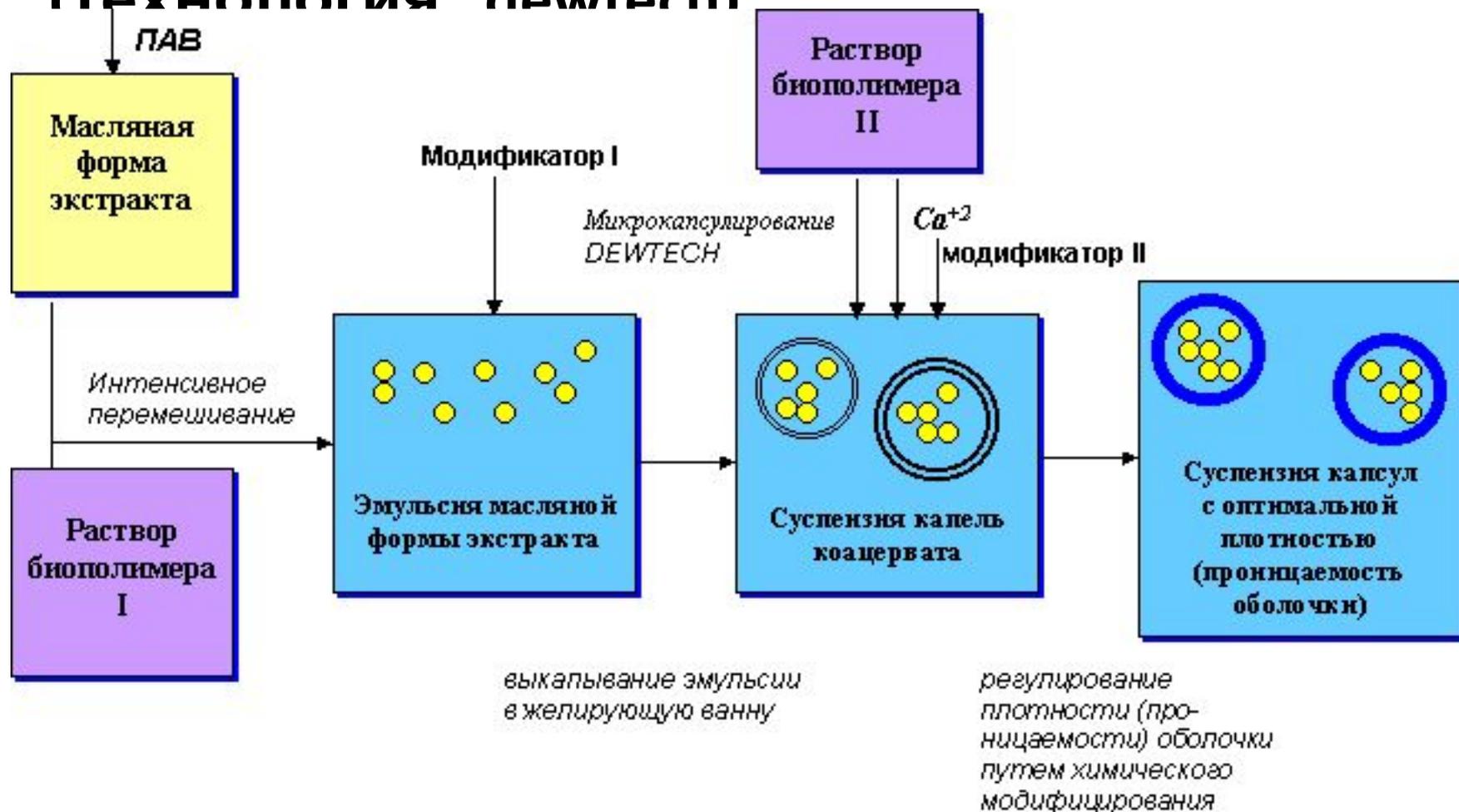


Технология микрокапсулирования

Существующие методы
микрокапсулирования:

- физические;
- физико-химические;
- химические.

Схема микрокапсулирования CO₂-сверхкритических экстрактов в хитозан-альгинатные гелевые оболочки "капельным" методом (технология "dewtech")





ТЕХНОЛОГИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ (по данным DSM Nutritional Products)

**МАТРИЦА/
НОСИТЕЛЬ**

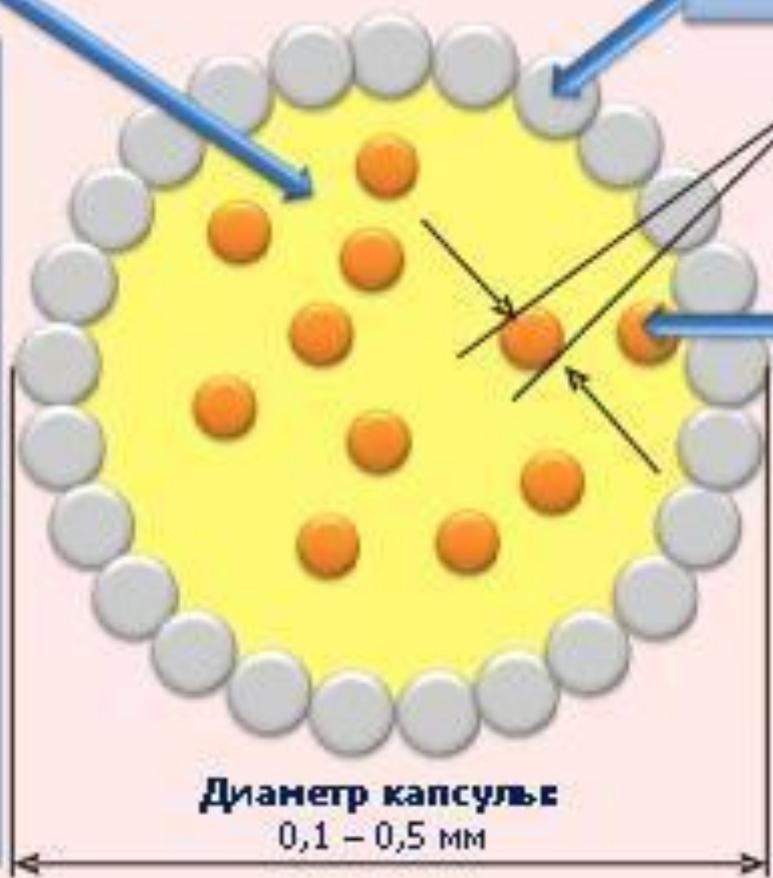
Защищает
субстанцию от
влаги,
кислорода,
перекиси,
активных форм
металлов;
Изменяет
физические
характеристики
(растворимость,
дисперсность),
повышает
механическую
устойчивость.

**ПОВЕРХНОСТЬ
МИКРОКАПСУЛЫ
ПОКРЫТА КРАХМАЛОМ**

Диаметр
внутренней фазы
<100 нм – 500 нм

**АКТИВНАЯ
СУБСТАНЦИЯ
(«ВНУТРЕННЯЯ ФАЗА»)**

Чем грубее
внутренняя фаза,
тем менее
устойчива эмульсия
после растворения
носителя



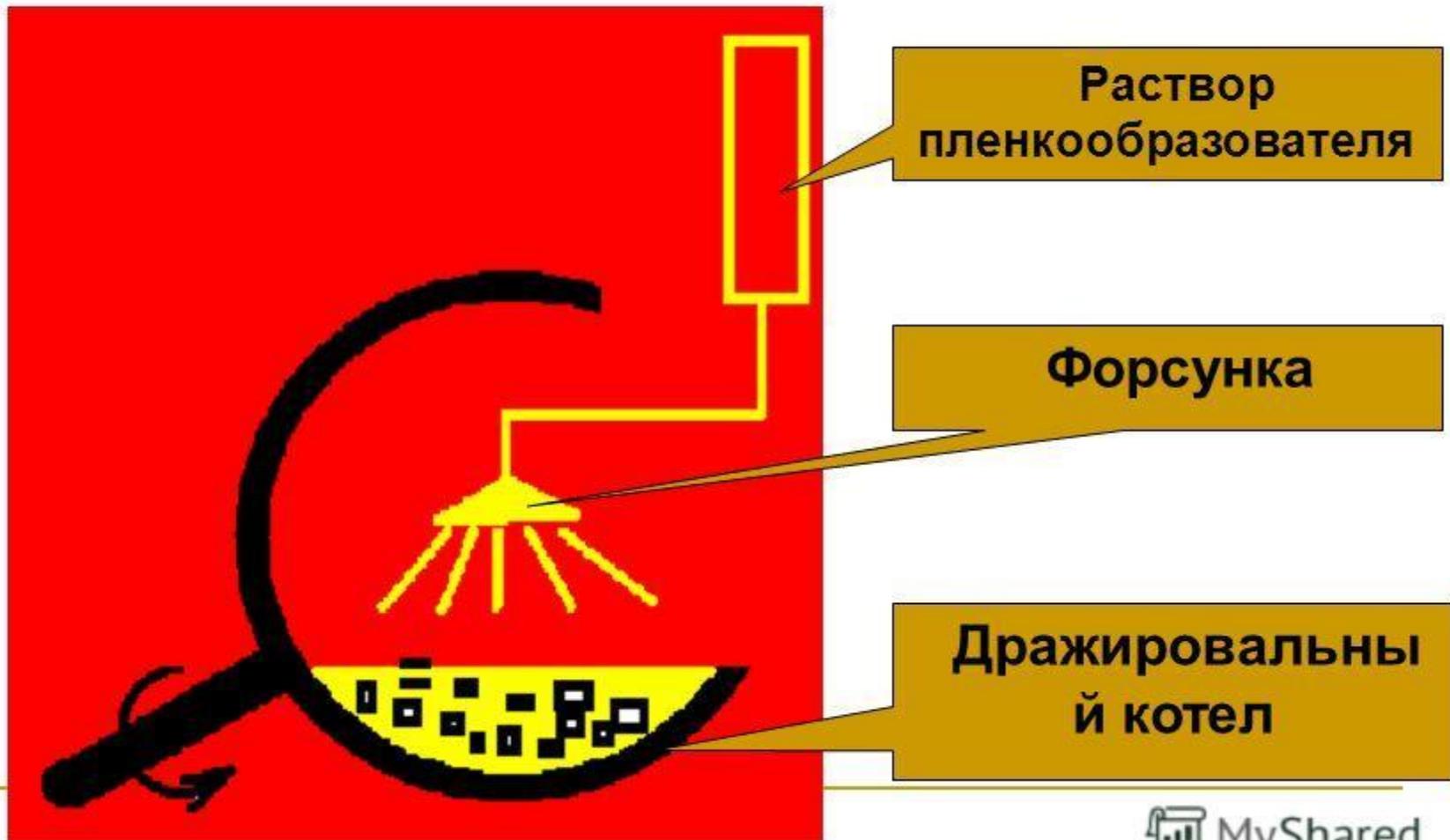
Диаметр капсулы
0,1 – 0,5 мм

Частицы активной
субстанции <100 нм
на рисунке не указаны

Физические методы.

- Физические методы микрокапсулирования многочисленны. К ним относятся методы дражирования, распыления, напыления в псевдосжиженном слое, диспергирования несмешивающихся жидкостях, экструзионные методы, электростатический метод и др. Суть всех этих методов заключается в механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственных веществ. Использование того или иного метода находится в зависимости от того, является ли «ядро» (содержимое микрокапсулы) твердым или жидким веществом.

Методы микрокапсулирования (физический метод)



Метод дражирования

Применим для микрокапсулирования твердых лекарственных веществ. Последние в виде однородной кристаллической массы во вращающемся дражировочном котле опрыскиваются из форсунки раствором пленкообразователя. Образующиеся пленки высыхают нагретым воздухом, подаваемые в котел. Полученный продукт называется микродраже.

Метод распыления

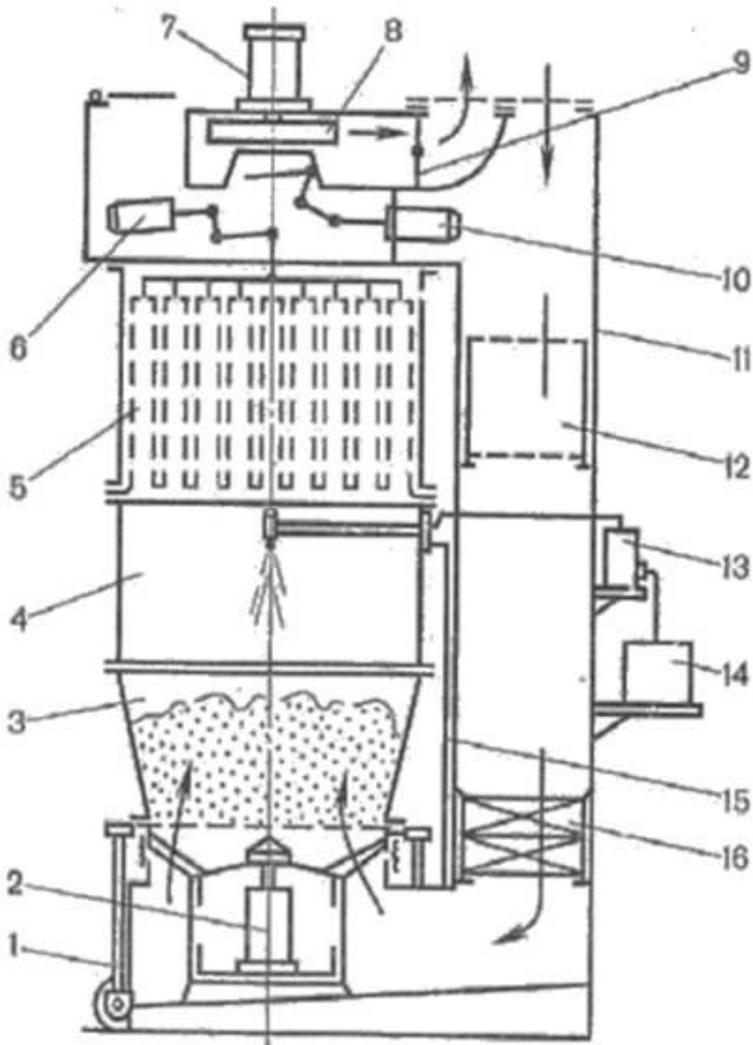
- Для микрокапсулирования твердых веществ, которые перед этим должны быть переведены в состояние тонких суспензий. Размер получаемых микрокапсул 30 – 50 мкм.
- Метод диспергирования в несмешивающихся жидкостях. Для микрокапсулирования жидких веществ. Размер получаемых микрокапсул 100 – 150 мкм. Тут может быть использован капельный метод. Нагретую эмульсию масляного раствора лекарственного вещества, стабилизированную желатином (эмульсия типа М/В), диспергируют в охлажденном жидком парафине с помощью мешалки. В результате охлаждения мельчайшие капельки покрываются быстро застывающей желатиновой оболочкой. Застывшие шарики отделяют от жидкого парафина, промывают органическим растворителем и сушат.

Метод диспергирования

Метод диспергирования в несмешивающихся жидкостях. Для микрокапсулирования жидких веществ. Размер получаемых микрокапсул 100 – 150 мкм. Тут может быть использован капельный метод. Нагретую эмульсию масляного раствора лекарственного вещества, стабилизированную желатином (эмульсия типа М/В), диспергируют в охлажденном жидком парафине с помощью мешалки. В результате охлаждения мельчайшие капельки покрываются быстро застудневающей желатиновой оболочкой. Застывшие шарики отделяют от жидкого парафина, промывают органическим растворителем и сушат.

Метод «напыления» в псевдосжиженном слое

- . Этот метод применяется в аппаратах, принципиальная конструкция которых сходна с СП-30 и СГ-30, применяемых в таблеточном производстве или гранулировании.
- Наиболее просто процесс напыления протекает при *микрокапсулировании твердых лекарственных* веществ. Твердые ядра сжижают потоком воздуха или другого газа и «напыляют» на них раствор (или расплав) пленкообразующего вещества с помощью форсунки. Затверждение жидких оболочек происходит в результате испарения растворителя или охлаждения, или того и другого одновременно,
- В случае микрокапсулирования жидких лекарственных веществ последние эмульгируют (если они нерастворимы в воде) или растворяют (если они водорастворимы) при нагревании в водном растворе пленкообразователя (например, желатины). Нагретую эмульсию (раствор) разбрызгивают с помощью форсунки в псевдосжиженную систему с гидрофобизированным крахмалом. Капельки, представляющие собой жидкие микрокапсулы, попадая в эту систему, покрываются мельчайшими частицами крахмала, прилипающими к желатиновой оболочке, и быстро высыхают.



- **Аппарат СГ- 30**

- **Принцип работы аппарата СГ-30:**

- Корпус аппарата (11) сделан из цельносваренных секций. Резервуар (3) имеет форму усеченного конуса, переходящего в обечайку распылителя (4) , которая соединяется с обечайкой рукавных фильтров (5). Резервуар с исходными компонентами на тележке (1) закатывается в аппарат, поднимается псевдоцилиндром (2) и уплотняется с обечайкой распылителя. Поток воздуха всасывается вентилятором (8) , проводимым в действие электродвигателем (7), очищается в воздушных фильтрах (12), нагревается по заданной T в калориферной установке (16), и проходит снизу вверх через воздухораспределительную решетку. Продукт – перемешивается. Затем в псевдосжиженный слой исходных компонентов из емкости (14) дозирующим насосом (13) подается через форсунку гранулирующая жидкость. Сжатый воздух передается к пневматической форсунке по системе (15) для распыления гранулирующей жидкости и дистанционного управления форсункой. Встряхивающее устройство (6) заблокировано с устройством, перекрывающим заслонки (10). При встряхивании рукавных фильтров заслонка перекрывает доступ псевдосжижающего воздуха к вентилятору, прекращая псевдосжижение продукта. Встряхиванием фильтры очищают от продукта. В выходной части вентилятора размещен шибер (9) с ручным механизмом управления, регулирует расход псевдосжижающего воздуха. Через

Метод микрокапсулирования с помощью центрифугирования.

Под воздействием центробежной силы частицы капсулируемых лекарственных веществ (твердых или жидких) проходят через пленку раствора пленкообразователя, покрываются ею, образуя микрокапсулу. Пленкообразователями применяются вещества, растворы которых обладают достаточным поверхностным натяжением (желатин, натрия альгинат, поливиниловый спирт и некоторые др.) и оптимальной вязкостью. От этих параметров будет зависеть размер и форма микрокапсул.

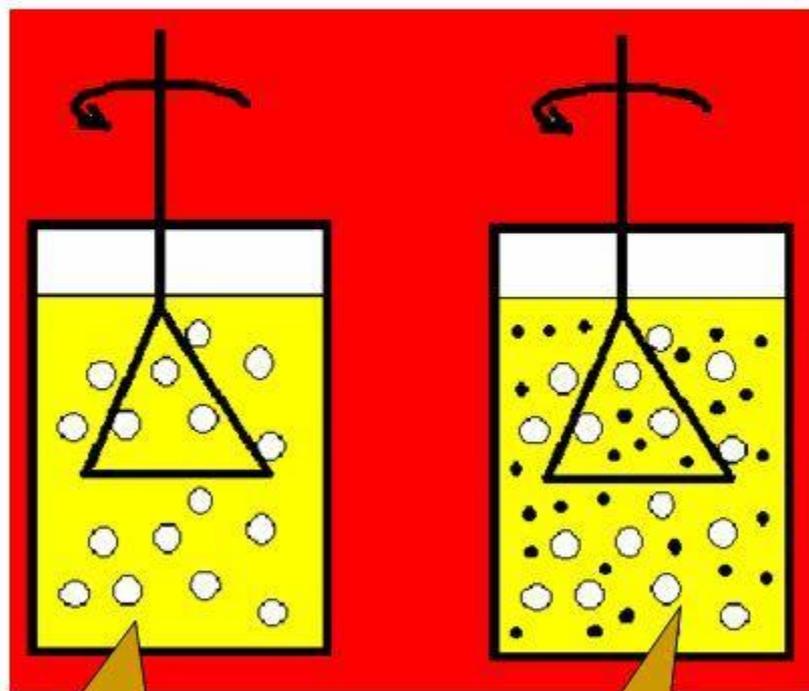
Электростатический метод микрокапсулирования.

Один из новых и оригинальных методов, разработанный в США. Предложен ряд приборов. Размер получаемых микрокапсул от 5 до 20 мкм.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

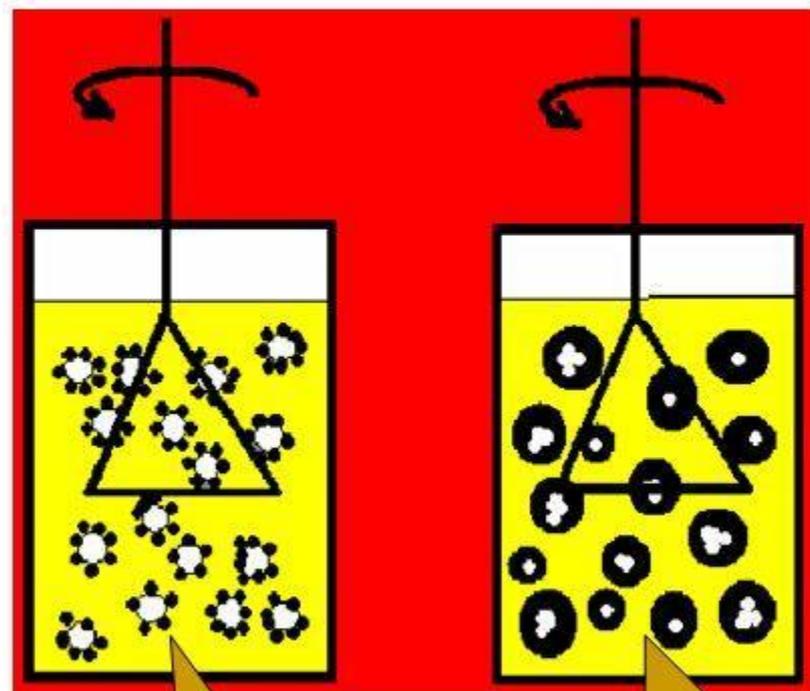
- Основаны на разделении фаз, позволяют заключить в оболочку вещество в любом агрегатном состоянии и получить микрокапсулы разными по размеру и свойствам пленок. В физико-химических методах используется явление коацервации.
- Коацервация – образование в растворе высокомолекулярных соединений капель, обогащенных растворенным веществом.

Методы микрокапсулирования (физико-химический метод: коацервация)



Эмульгирование
масла

Образование
коацервата



«Ожерелье»

Гелирование

10 С

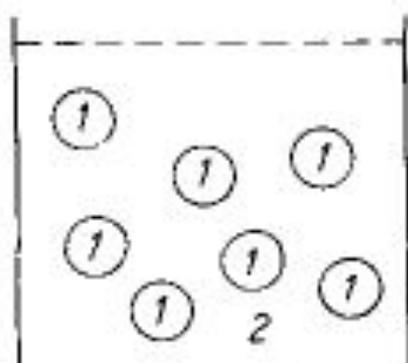
Shared

Необходимо различать простую и сложную коацервацию. Первая имеет место при взаимодействии раствора одного полимера и лекарственного (низкомолекулярного) вещества. Коацервация при взаимодействии двух полимеров называется сложной или комплексной.

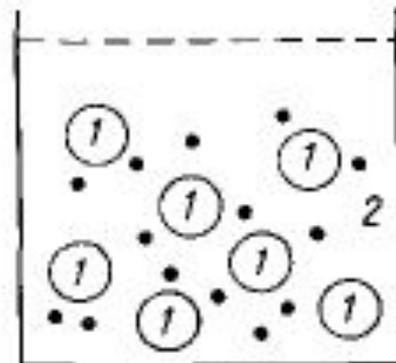
- **Метод простой коацервации.** Процесс образования микро-капсул простой коацервации протекает следующим образом.
- Капсулируемое вещество (масло, масляные растворы витаминов, гормонов и других лекарственных препаратов) эмульгируют в растворе желатина при 50°С. Получается эмульсия М/В с возможной степенью дисперсности 2-5 мкм

Рис. 206. Схема микрокапсулирования методом простой коацервации.

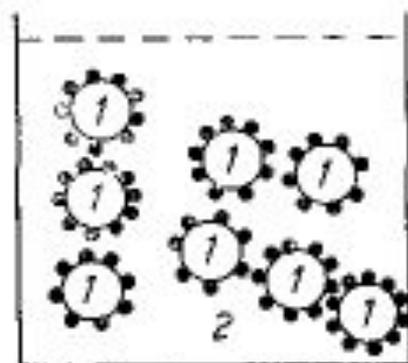
а — дисперсия лекарственного вещества (1) в растворе полимера (2); *б* — коацервация — образование в растворе фаз с низким и высоким содержанием полимера; *в* — «ожерелье» из микрокапсул коацервата на поверхности капли масла; *г* — слияние микрокапсул коацервата и образование микрокапсулы.



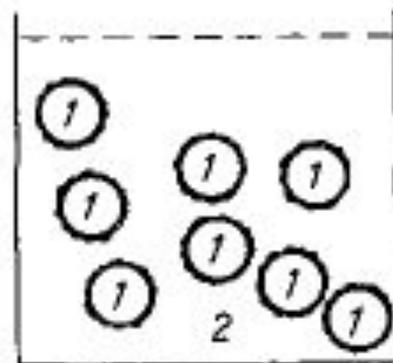
а



б



в



г

В раствор пленкообразователя (последний в данной системе является внешней средой) при постоянном помешивании добавляют 20% водный раствор натрия сульфата.

Дегидратирующие свойства натрия сульфата вызывают коацервацию желатина. Образуется гетерогенная жидкая система с неоднородным распределением в ней растворенного вещества (рис. 206,6), состоящая из двух фаз - обогащенной и обедненной молекулами растворенного вещества (желатин). Например, в 3% растворе желатина образуются две фазы с разным содержанием желатина: в коацерватном слое 2,02%, а в остальной - равновесной жидкости 0,98%.

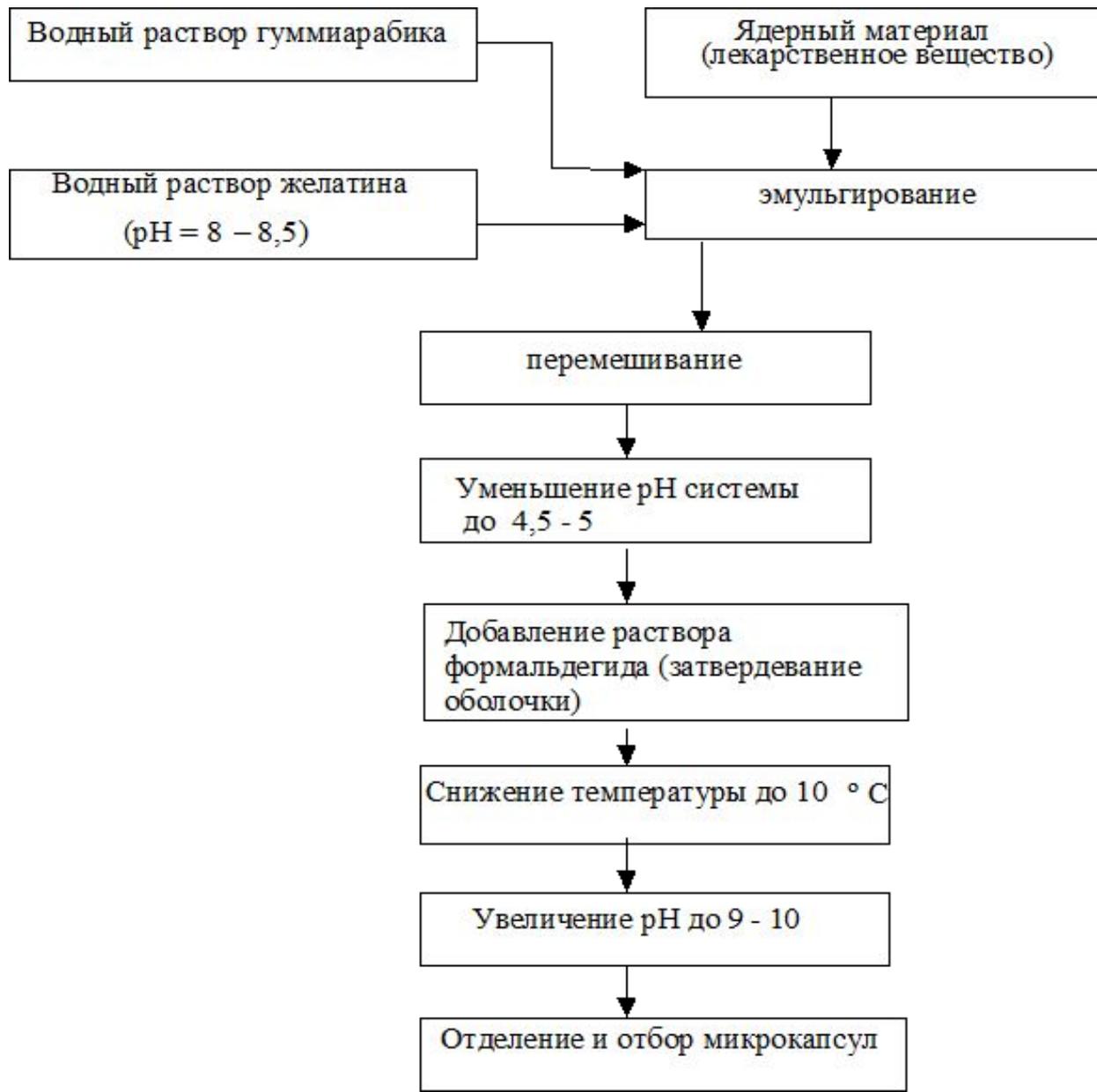
- Микрокапли коацервата с понижением температуры начинают концентрироваться вокруг капель масла, образуя вначале «ожерелье» из микрокапель коацервата (рис. 206, в). Затем микрокапли сливаются, покрывая каплю масла сплошной тонкой, пока жидкой пленкой желатина (рис. 206, г) - образуется микрокапсула.
- Для застудневания оболочек микрокапсул смесь быстро выливают в емкость с холодным раствором натрия сульфата {18-20°C).

- Отфильтровывают микрокапсулы и промывают водой с целью удаления раствора натрия сульфата. Эта операция может быть проведена на нутч-фильтрах, рамных фильтрпрессах или с помощью центрифуг. Оболочки микрокапсул содержат 70-80% воды. Сушка микрокапсул может быть тепловая (полочные конвективные сушилки, аппараты с виброкипящим слоем) или она может быть осуществлена с помощью адсорбентов (силикагельные сушилки), обработкой водоотнимающими жидкостями (крепкий этанол) и другими способами.
- Методом простой коацервации можно микрокапсулировать также твердые, водонерастворимые лекарственные вещества (сульфаниламиды, антибиотики, люминал и др.).

Метод сложной коацервации.

Сложная коацервация сопровождается взаимодействием между положительными и отрицательными зарядами двух полимеров и вызывается обычно изменением рН. Сложные коацерваты могут быть одно-, двух- и трехкомпонентными. В однокомпонентных коацерватах оба полимера относятся к одной и той же группе химических соединений и частицы обоих являются амфионами (имеют равное количество положительных и отрицательных зарядов, амфо-ерные частицы). В этих системах положительные заряды одного амфиона притягиваются к отрицательным зарядам другого амфиона и наоборот. В двухкомпонентных коацерватах оба полимера являются разными соединениями и несут противоположные заряды: положительные макроионы - макрокатионы или отрицательные - макроанионы.

Схема микрокапсулирования с помощью сложной коацервации:



Разберем на примере коацерватов, состоящих из желатина и гуммиарабика, т. е. на примере двухкомпонентной коацервации, процесс образования микрокапсул с лекарственными веществами методом сложной коацервации.

Приготавливают 10% раствор желатина (рН 8,0). В 11 % растворе гуммиарабика эмульгируют масло или масляный раствор лекарственного вещества. Обе жидкости смешивают мешалкой (температура смеси 50°С во избежание гелеобразования). Добавляют раствор едкого натра до рН смеси 6,5, при котором электрические заряды обоих полимеров становятся противоположными. Смесь разбавляют водой и 10% раствором уксусной кислоты, рН снижают приблизительно до 4,5. При этом значении рН макрокатионы желатина притягиваются к макроанионам гуммиарабика, капли коацервата обволакивают капельки капсулируемого масла и образуют оболочки. Для дублирования оболочек микрокапсул добавляют 37% раствор формальдегида. После затвердения оболочек температуру смеси понижают до 10°С, а рН увеличивают до 9,0 для еще большей прочности оболочки. После этого микрокапсулы сушат и подвергают просеву для выделения фракции необходимого размера.

Разберем в качестве примера микрокапсулирование витаминов С и В. Тонко измельченные препараты диспергируют в растворе пленкообразователя: аскорбиновую кислоту в растворе этилцеллюлозы в метилэтикетоне или ацетилцеллюлозы в ацетоне, тиамин хлорид - в растворе ацетофталата целлюлозы в смеси ацетона и гексана. При медленном добавлении в эти системы высокомолекулярного осадителя (полисилоксановая жидкость) выделяется новая дисперсная фаза, которая в виде микрокапель локализуется вокруг кристалликов аскорбиновой кислоты, сливаясь затем в сплошную оболочку. Последующие операции обычные: отверждение оболочек микрокапсул, отделение микрокапсул от дисперсионной среды, промывка и сушка.

Химические методы

- Получение микрокапсул химическим методом основано на реакции полимеризации и поликонденсации на границе раздела фаз вода - масло. Для получения микрокапсул этим методом в масле растворяют лекарственное вещество, мономер (например, метилметакрилат) и катализатор реакции полимеризации (например, перекись бензоила). Полученный раствор нагревают 15-20 мин при температуре 55°C и вливают в водный раствор эмульгатора. Образуется эмульсия типа М/В, которую выдерживают 4 ч для завершения полимеризации. Полученный полиметилметакрилат, нерастворимый в масле, образует вокруг капелек последнего плотную оболочку. Сформировавшиеся микрокапсулы отделяют от среды, промывают и сушат.

Применение микрокапсул.

В виде микрокапсул выпускают ряд лекарственных веществ: витамины, антибиотики, противовоспалительные, мочегонные, сердечно-сосудистые, антиастматические, противокашлевые, снотворные, противотуберкулезные и т.д.

Микрокапсулирование открывает интересные возможности при использовании ряда лекарственных веществ, которые нельзя реализовать в обычных лекарственных формах. Пример – применение нитроглицерина в микрокапсулах. Обычный нитроглицерин в подъязычных таблетках или в каплях (на кусочке сахара) обладает кратковременным периодом действия. Микрокапсулированный нитроглицерин обладает способностью длительно высвобождаться в организме.

Заключение

Технология включения лекарственных веществ в нанокапсулы позволяет использовать многие лекарственные соединения, доставка которых в органы и ткани была бы сильно затруднена из-за их нестабильности или нерастворимости в воде. В липосомах (наносомах) возможно капсулирование водных растворов лекарственных веществ, а полимерные нанокапсулы обычно используют для жирорастворимых соединений. Эта технология позволяет снизить токсичность и добиться желаемой [фармакокинетики](#) для лекарственных препаратов. В настоящее время разрабатываются подходы к транспорту в нанокапсулах [наноструктур](#) металлической и [полупроводниковой](#) природы, а также суперпарамагнитных наночастиц для селективного разрушения клеток при электромагнитном разогреве, что важно для лечения ряда опухолей

Список использованной литературы:

1. Автина Н.В. Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). – Вып. 13. – С. 170-176.
2. · Автина Н.В. Разработка состава и технологии микрокапсул с экстрактом черемухи поздней // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – Режим доступа: www.science-education.ru/104-6650 (дата обращения: 21.04.2014).
3. · Ассортимент. Сайт компании «Арт Лайф» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.shop-artlife.ru/> (дата обращения: 21.04.2014)
4. · Государственная фармакопея СССР.- 10-е изд.-М., 1968.-1080 с.
5. · Государственная фармакопея СССР- 11-е изд.-М., 1987. Вып. 1-336 с, М., 1990.-Вып.2-397с
6. · Муравьев И.А., Андреева И.Н. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения лекарственного вещества из таблеток//Фармация,-! 1987.-№2.-С. 19-21.
7. · Муравьев И.А. Технология лекарств: Учебник в 2 томах.- М., 1980.-том 1-390 с, том 2-704с.