# Вступ

Думка тимчасово змінювати властивості речовини, роздрібнивши їх на дрібні дози й ізолювавши їх одне від одного оболонкою, у фармацевтичній технології не нова. Приваблива ідея упакування невеликих кількостей речовини (вагою в мільйонні частки міліграма) обговорювалася ще в 30-і роки ХХ століття.

Розробити технологію упакування малих кількостей речовини – твердих часток, крапельок рідини, молекул газу, вірусів і бактерій – удалося, однак, лише в останні десятиріччя за допомогою так званої мікрокапсуляції.

Мікрокапсуляція – нова область технології, що вирішує задачі поліпшення експлуатаційних і технологічних властивостей речовин і матеріалів. Потенційні можливості мікрокапсуляції дуже великі і різноманітні. Використовуючи різноманітні методи мікрокапсуляції, можна з рідких речовин одержувати сипучі порошки, робити розчинні речовини «нерозчинними», одержувати суміші з несумісних компонентів, готувати ліки пролонгованої дії, вирішувати питання безпечного збереження токсичних і вибухонебезпечних речовин і т.д.

За допомогою полімерних матеріалів (желатин, метил-, етилцелюлоза, поліетилен, нейлон, полівінілхлорид і т.д.) можна одержати мікрокапсули визначеного розміру, з контрольованою вагою вмісту капсул, заданою розміром пор оболонки, міцністю і проникністю. Можна одержати мікрокапсули, пористі стінки оболонки яких пропускають гази і пари, але не пропускають воду. В інших випадках через пори можуть безперешкодно проходити білкові речовини, що складаються із сотень тисяч атомів.

При цьому мікрокапсульовані розчинні речовини, рідини і гази поводяться як нерозчинні, псевдотверді тіла і мають вид сухих сипучих порошків. Однак мікрокапсульована речовина легко повертається в первісний стан – варто лише зруйнувати оболонку (тиск, температура).

Особливо важливу роль мікрокапсуляція, як новий технологічний процес упакування мікроскопічних доз лікарських речовин, грає у фармацевтичній практиці. Мікрокапсулювання дозволяє маскувати неприємний, подразнюючий чи гіркий смак і запах ліків, сполучати і зберігати в одній лікарській формі взаємно реагуючі між собою препарати, підвищувати стабільність речовин, що легко окислюються, знижувати летючість, займистість і вибухонебезпечність. Новий спосіб упакування лікарських речовин дозволяє деякі з препаратів застосовувати не у виді ін'єкційних розчинів, що вводяться підшкірно чи внутрішньом’язево за допомогою шприца, а у формі таблеток, пігулок, мазей. До них відносяться, зокрема, гормони (інсулін), ряд вітамінів і антибіотиків.

Багато які з цих речовин, прийняті в звичайному виді через рот, руйнуються в кислому середовищі шлункового соку. Якщо ж вони знаходяться у виді мікрокапсул з кислотостійкою оболонкою, то їх розчинення настає тільки в кишечнику.

Мікрокапсуляція відкриває широкі можливості для пролонгації, подовження лікувальної дії, введених в організм лікарських засобів. Це дозволяє відмовитися від багаторазових прийомів ліків протягом доби і підвищити терапевтичний ефект у лікуванні багатьох хронічних захворювань. Змінюючи властивості оболонок шляхом уведення допоміжних речовин (ПАР, пластифікатори), змінюючи технологічні прийоми виробництва, можна забезпечити одержання мікрокапсул з необхідною швидкістю вивільнення діючих речовин і одержати ефективний медикаментозний засіб із заданим режимом пролонгації.

# 1. Мікрокапсулювання фармацевтичних препаратів

##

## 1.1 Поняття мікрокапсулювання

**Мікрокапсулювання фармацевтичних препаратів** – це порівняно новий і швидкий технологічний процес упакування в індивідуальну оболонку різної природи невеликих кількостей твердих, рідких чи газоподібних лікарських речовин.

Мікрокапсули – дрібні частки твердої, рідкої чи газоподібної речовини, покриті оболонкою з полімерного чи іншого придатного матеріалу.

В даний час у виді мікрокапсул випускається цілий ряд лікарських препаратів: вітаміни, ферменти, антибіотики, серцево-судинні, антиастматичні, снотворні, сечогінні, протизапальні, діагностичні засоби, деякі розчинники, віруси, бактерії й ін.

Мікрокапсульовані лікарські препарати випускаються у виді порошків, таблеток, брикетів, спансул, емульсій, медул, ректальних капсул, суспензій, паст, мазей, пластирів і інших лікарських форм.

Розмір ув'язнених в оболонку часток мікрокапсул може коливатися від 0,5 до 6500 мкм, при товщині оболонки від 0,1 до 200–400 мкм. Вага оболонки 1–70%. Найбільш широке застосування в медичній практиці знаходять мікрокапсули розміром 100–500 мкм.

Вміст діючих речовин у мікрокапсулах звичайно складає від 15 до 99% їхньої ваги.

Форма мікрокапсул, як правило, визначається агрегатним станом вмісту і методом одержання микрокалсул: рідкі і газоподібні лікарські речовини додають кулясту форму, тверді – овальну чи неправильну геометричну форму.

Товщина і механічна міцність оболонок, їхня проникність для лікарської речовини і біорідин і інші властивості залежать від якості матеріалу оболонки, від мети призначення капсулюємої речовини і технологічного процесу одержання мікрокапсул.

Як матеріали для оболонок мікрокапсул використовують понад 50 плівкоутворювачів, що відносяться до натуральних і синтетичних полімерів. Найбільш уживані: желатин, гуміарабік, ефіри целюлози (етил-, метил-, ацетофталат-), полівініловий спирт, сополімер стиролу і малеїновой кислоти, сополімер етилена і вінілацетату, полівініл хлорид, епоксидні смоли, полістирол, полиетилен, поліпропілен, поліамід, полібутадієн, нейлон і т.д.

Як правило, вибір плівкоутворювального матеріалу залежить від фізико-хімічних властивостей капсулюємої речовини.

Плівкоутворювальний матеріал повинний давати оболонку, що добре прилипає до капсулюємої речовини і забезпечувати такі властивості, як герметичність, еластичність, міцність і стабільність оболонки при збереженні.

Вимоги до проникності оболонки визначаються призначенням мікрокапсул. Для захисту лікарської речовини від впливу навколишнього середовища оболонка мікрокапсул повинна мати низьку проникність. Цілком непроникну оболонку одержати важко, і в даний час цілком непроникних оболонок немає

З метою поступового виділення лікарської речовини з мікрокапсул оболонка повинна характеризуватися визначеною проникністю.

Проникність оболонки можна регулювати як у процесі утворення мікрокапсул, так і після завершення процесу мікрокапсулювання. Один зі способів зменшення проникності оболонки – одержання багатошарових покрить і додаткова їхня обробка, наприклад, одержання твердої полімерної оболонки з мономера (вінілхлорид, акрилонітрил і ін)

## 1.2 Завдання мікрокапсулювання

Традиційними й основними цілями мікрокапсулювання – нанесення захисних оболонок на лікарські речовини – є:

1. маскування запаху і смаку,
2. зменшення летючості лікарського чи препарату його горючості і займистості,
3. ізолювання реагуючих між собою лікарських речовин,
4. запобігання лікарських речовин від впливу зовнішніх факторів навколишнього середовища.

Крім цього, використання методів мікрокапсулювання у фармацевтичній технології дозволяє вирішити ще цілий ряд цікавих технологічних і фармакотерапевтичних проблем, зв'язаних з удосконаленням старих лікарських форм і створенням нових.

У світлі нових задач біофармації мікрокапсулюванні дозволяє:

1. спростити технологію і застосування лікарських речовин у виді рідин і газу, переводячи їх у сипучі тверді маси, зручні для дозування, розфасовки і переробки в готові лікарські форми – порошки, багатошарові таблетки, суспензії, емульсії, мазі, пасти й ін.;
2. одержувати лікарські препарати зі спрямованою локалізацією дії, наприклад, мікрокапсули стійкі в кислому середовищі шлунка і руйнуються в лужному середовищі кишечнику;
3. виділення лікарської речовини з регульованою швидкістю за рахунок визначеної пористості оболонки з метою пролонгування дії.

Ці задачі досягаються створенням оболонок, яким у залежності від призначення мікрокапсул, фізико-хімічних властивостей капсулюємої речовини можна додати різноманітні властивості проникності для біологічних рідин і лікарських речовин, що містяться в них.

Мікрокапсулювання має свої недоліки, що полягають у можливій несумісності лікарської речовини з речовиною оболонки, нестабільності оболонки при збереженні. Мікрокапсулювання – економічно дорогий метод і в деяких випадках вимагає досконалої апаратури і спеціальних дорогих установок.

## 1.3 Оболонки мікрокапсул і вимоги до них.

Фармацевтична промисловість випускає в основному два типи оболонок для мікрокапсулювання лікарських речовин, призначених для перорального прийому.

1. оболонки, практично непроникні для капсулюємої речовини і його розчинників, але що **розчиняються** чи **руйнуються** в результаті впливу факторів зовнішнього середовища (рН, тиск, температура) у визначених ділянках травного тракту;
2. оболонки, що не розчиняються і не руйнуються в травному тракті, але **проникні** для води, шлункового соку й заключеної в оболонку лікарської речовини шляхом дифузії.

У медичній практиці найчастіше застосовують мікрокапсули, оболонки яких практично непроникні для капсулюємої речовини і її розчинників, але що руйнуються чи розчиняються в травному тракті за певних умов Матеріалом для такого роду оболонок можуть служити різні види желатину, гуміарабік, полівініловий спирт, полівінілпіролідон і інші водорозчинні полімери. Оболонки типу желатинових руйнуються під впливом ферментів чи розчинників.

До цієї ж групи оболонок варто віднести сполуки, що містять у своїй молекулі замісники основного характеру, наприклад, аміногрупи До таких сполук відносяться п-амінобензоати ацетилцелюлози, диетил- і бензиламінометилцелюлози, алкіламінометилпохідні полістиролу, сополімери диетиламіноетилметакрилата зі стиролом і ін Оболонки мікрокапсул з цих сполку нерозчинні у воді, але добре розчиняються під впливом шлункового соку

Оболонки мікрокапсул можуть руйнуватися під дією зовнішніх і внутрішніх факторів.

Зовнішні фактори – тиск, тертя, дія розчинників, температури, ферментів, мікробів, внутрішні фактори – тиск парової фази, розширення, просочування. Оболонка мікрокапсули може руйнуватися відразу чи поступово, наприклад, під дією ферментів чи розчинників.

Найпростіший спосіб звільнення (декапсуляції) рідких лікарських речовин – руйнування оболонки під тиском чи розчинення її при підвищеній температурі

Усе більше застосування в практиці знаходять оболонки мікрокапсул, що нерозчиняються і неруйнуються в травному тракті і звільняють капсулюєму речовину через пори оболонок шляхом дифузії. Наприклад, якщо в мікрокапсулах укладена водорозчинна лікарська речовина, то її виділення у водне середовище через оболонку з етилцелюлози відбувається за рахунок дифузії при вирівнюванні концентрації. Через оболонку вода спочатку надходить усередину мікрокапсули, розчиняє частину лікарської речовини, отриманий насичений водяний розчин дифундує через оболонку у водне середовище. Капсульована лікарська речовина в цьому випадку надходить в організм в оптимальних кількостях, не робить шкідливої побічної (часто подразнюючої) дії і характеризується тривалістю дії з підтримкою концентрації лікарського препарату на оптимальному рівні. Час пролонгованої дії ліків в мікрокапсулах залежить від ряду факторів і визначається типом полімеру, товщиною і пористістю оболонки, розміром мікрокапсули, характером середовища і т. п.

Дуже перспективна ідея мікрокапсулювання в диффузійнопроникні, але не розчинні в шлунково-кишковому тракті оболонки різних ферментів.

Відомо, що напівпроникні мікрокапсули можуть виконувати функції деяких натуральних біологічних кліток. Мікрокапсульовані ензими в комплексі з адсорбентами здатні видаляти визначені речовини з організму шляхом їхньої абсорбції на поверхні адсорбентів і ферментативно діяти на субстрати, що проникнули усередину мікрокапсул. Дуже часто ферменти викликають реакцію несумісності в організмі, для якого вони є чужорідними білками. Якщо ж ферменти вводити в організм у формі мікрокапсул з нерозчинною оболонкою, то цього явища не спостерігається, тому що через оболонки не можуть вивільнитися білкові макромолекули, але вони дають можливість низькомолекулярним субстратам і продуктам реакції вільно дифундувати через оболонку.

Мікрокапсули пролонгованої дії можуть містити два різних препарати, що діють з різною швидкістю. Наприклад, відомі мікрокапсули для лікування астми, що містять бронхоспазмалитик і відхаркувальне. При прийомі мікрокапсул виділення відхаркувального препарату відбувається значно повільніше, ніж виділення бронхоспазмалитика, так що відхаркування бронхіального секрету підсилюється тільки після усунення спазмів.

Для регулювання швидкості дифузії лікарських речовин з мікрокапсул проводять спеціальну обробку оболонок мікрокапсул воскоподібними речовинами Така додаткова обробка приводить до зниження їхньої проникності для рідко-дифузійної екстракції вмісту капсул, що істотно подовжує час вивільнення капсульованих лікарських речовин.

Процес пролонгації дії лікарських речовин у мікрокапсулах у його найпростішому виді можна розглядати як багатостадійний і складається з:

1. проникнення біологічної рідини в капсулу;
2. розчинення лікарських речовин усередині капсули,
3. виходу розчиненої лікарської речовини назовні завдяки наявності різниці концентрацій усередині і поза капсулою.

У диффузійно-проникних мікрокапсулах випускаються багато лікарських речовин, призначені для прийому усередину, але з наявною сильною подразнюючою дією на слизову оболонку шлунка, що іноді приводить до утворення виразок (ацетилсаліцилова кислота, сульфат заліза). У мікрокапсульованому виді ці речовини не мають безпосереднього контакту зі слизовою оболонкою і тому подразнення відсутнє чи помітно зменшується.

# 2. Методи мікрокапсулювання

Методи мікрокапсулювання поділяються на три основні групи:

* фізичні,
* фізико-хімічні,
* хімічні.

## 2.1 Фізичні методи

**Фізичні методи** засновані на механічному нанесенні оболонок на частки лікарської речовини. До них відносяться методи:

* дражирування,
* розпилення,
* напилювання,
* диспергирования в системі рідина-рідина,
* екструзійні методи
* електростатичний метод центрифужного мікрокапсулювання.

**Метод дражирування** застосовують в основному для мікрокапсулювання твердих лікарських речовин (кристалічного порошку, гранул). Гранули у виді однорідної маси завантажують в обертовий казан і через форсунку, встановлену в отвору казана, розприскують на поверхню матеріалу, що перемішується, розчин плівкоутворювача. Товщина оболонки мікрокапсул залежить від температури, концентрації плівкоутворювача і швидкості пульверизації розчину. Мікрокапсули з твердим ядром, одержувані методом дражирування, називаються також мікродраже.

**Метод розпилення** використовують при одержанні мікрокапсул із твердим ядром і жировою оболонкою. Ядра лікарської речовини суспендують у чи розчині розплаві жирового компонента (віск, цетиловий спирт, моно – чи дістеарат гліцерину й ін.) і розпорошують у розпилюючій сушарці. При цьому частки лікарської речовини покриваються рідкими оболонками, що твердіє в результаті випару чи охолодження. Одержувані сухі мікрокапсули мають розмір 30–50 мкм.

**Методи диспергування в системі рідина-рідина з**дійснюють у такий спосіб. Пересичений розчин лікарської речовини і розчин для оболонки (водний, водно-спиртовий чи отриманий з використанням іншого органічного розчинника) у виді крапель чи тонкого струменя подається в посудину з охолодженою рідиною, що незмішується, (найчастіше олією), оздоблену мішалкою. При її обертанні відбувається диспергування розчину, що попадає в олію, на дрібні крапельки, величина яких залежить від ряду факторів, але головним чином – від температури олії і швидкості обертання мішалки. Крапельки, що утворяться, швидко затвердевають унаслідок ізогідричної кристалізації лікарської речовини з нагрітого пересиченого розчину при різкому охолодженні в олії, причому форма мікрокапсул, що утворяться, як правило, наближається до кулястого. Після затвердіння мікрокапсули відокремлюють від масла, промивають і висушують.

**Метод напилювання в псевдозжиженому шарі.** Апарат, використовуваний для цієї мети, являє собою конічну камеру, у яку перед початком роботи завантажують ядра майбутніх мікрокапсул. Після завантаження включають компресор, що нагнітає в камеру знизу під визначеним тиском повітря, інертний газ чи їх суміші. Ядра переводяться в псевдозжижений стан, тобто починають «плавати» у середній частині камери, після чого в струмінь газу вводять розчин покриваючого матеріалу. Потрапляючи у виді дрібних бризів на поверхню ядер, він швидко висихає, поступово утворюючи на частках лікарської речовини міцну оболонку.

Підбираючи відповідну концентрацію покриваючого розчину, температуру, швидкість його надходження в камеру і час нанесення, одержують мікрокапсули з оболонкою заданої товщини. Після того як оболонка здобуває необхідну товщину, подачу розчину припиняють, мікрокапсули якийсь час висушують у струмені газу, злегка нагрітому, і вивантажують. В даний час є ряд удосконалених апаратів. Так, наприклад, розчин плівкоутворювача розпорошується і миттєво відкладається на кристали лікарської речовини, що інтенсивно перемішуються в апараті, при одночасному випарі розчинника.

**Центрифужне мікрокапсулювання.** Під впливом відцентрової сили частки капсулюємих лікарських речовин (твердих чи рідких) проходять через плівку розчину плівкоутворювача, покриваються нею, утворити мікрокапсули. У якості плівкоутворювачів застосовуються речовини, розчини яких володіють достатнім поверхневим натягом (желатин, натрію альгинат, полівініловий спирт і деякі ін.) і оптимальною в'язкістю. Від цих параметрів буде залежати розмір і форма мікрокапсул.

## 2.2 Фізико-хімічні методи

**Фізико-хімічні методи** мікрокапсулювання здобувають усе більше значення в зв'язку з порівняльною простотою застосовуваного устаткування, високою продуктивністю, а головне – можливістю одержання ядра практично будь-якого розміру у виді газу, рідини чи твердої речовини. Причому рідке ядро може являти собою індивідуальну рідку речовину (наприклад, олія), щирий розчин, колоїдний розчин чи суспензію.

Одним з основних фізико-хімічних методів є мікрокапсулювання з використанням явища коацервації, що засновано на поділі фаз, тому що дозволяє включати в оболонку лікарська речовина в будь-якому агрегатному стані й одержувати мікрокапсули різних розмірів з різними властивостями плівок (товщина, пористість, еластичність і ін.).

Одержуючи мікрокапсули даним методом, лікарська речовина диспергують у розчині чи розплаві плівкоутворювача. При зміні якого-небудь параметра дисперсної системи (температура, склад, значення рН, введення хімічних добавок) домагаються утворення дрібних крапельок – коацерватів навколо часток диспергуємої речовини у виді «намиста».

У залежності від хімічного складу і характеру сил взаємодії між речовинами розрізняють просту і складну коацервацію.

**Метод простої коацервації** спостерігається при додаванні до розчину желатину таких з'єднань, як спирти, солі, силікати й ін. Молекули желатину, утрачаючи частину молекул води, що утворять гідратаційну оболонку, починають асоціювати. Утвориться окрема рідка фаза, називана коацерватом. У результаті в розчині виникають дві фази, що містять ті самі компоненти, але зміст розчинника в них різне.

Наприклад, процес утворення мікрокапсул методом простої коацервації протікає в такий спосіб (рис. 1).



Рис. 1. Схема мікрокапсулювання методом простий коацервації:

а – дисперсія лікарської речовини (1) у розчині полімеру (2); б – коацервація – утворення в розчині фаз з низьким і високим змістом полімеру; в – «намисто» з мікрокрапельок коацервата на поверхні краплі олії;г – злиття мікрокрапельок коацервата й утворення мікрокапсули

1. Капсулюєму речовину (олія, олійні розчини вітамінів, гормонів і інших лікарських засобів) емульгують у розчині желатину при 50 °С. Утвориться емульсія о/в.
2. У розчин плівкоутворювача при постійному помішуванні додають 20% водний розчин натрію сульфату. Дегідратуючі властивості натрію сульфату викликають коацервацію желатину.
3. Мікрокапсули коацервата зі зниженням температури починають концентруватися навколо крапель олії суцільною тонкою плівкою желатину, утворюючи мікрокапсули.
4. Для застигання оболонок мікрокапсул суміш швидко виливають у ємність з холодним розчином натрію сульфату (18–20 °С).
5. Видаляють желатин, що не піддався коацервації, і розчин натрію сульфату шляхом промивання мікрокапсул на віброситі очищеною водою.
6. Сушіння мікрокапсул проводять за допомогою адсорбенту (сілікагельні сушарки) полочних конвективних сушарок в апараті псевдокиплячого шару, обробкою водовіднімаючими рідинами (96% етанол).

В даний час успішно застосовується **метод складної коацервації**, що супроводжується взаємодією між позитивними і негативними зарядами двох полімерів і викликається звичайно зміною рН. Прикладом такого способу коацервації є змішання розчину желатину і гуміарабіка, заряди молекул яких мають позитивну і негативну величину при нейтральному значенні рН. У цьому випадку молекули притягаються друг до друга, що приводить до коацервації. Складні коацервати можуть бути одно-, двох- і трьохкомпонентними. В однокомпонентних коацерватах обидва полімери відносяться до одній і тій же групі хімічних сполук і несуть рівну кількість позитивних і негативних зарядів, тобто є амфіонами. Позитивні заряди одного амфіона притягаються до протилежного і навпаки. Особливо легко утворюються коацервати з молекул білка чи фосфатидів, що знаходяться в ізоелектричній точці.

**Двохкомплексні коацервати** виникають при взаємодії двох протилежно заряджених полімерів: позитивні макроіони – макрокатіони чи негативні – макроаніони. Наприклад, коацервати з лужних і кислих білків, фосфатидів і білків, білків і РНК і ін.

При утворенні **трьохкомплексних коацерватів** беруть участь амфіони (макрокатіон чи макроаніон). При одержанні коацерватів використовують і ряд інших методів; випарювання легколеткого розчинника в рідкому середовищі, затвердіння плівкоутворювального матеріалу при охолодженні в рідкому середовищі й ін.

**Мікрокапсулювання методом поділу фаз.** Цей метод заснований на застосуванні як водяних, так і неводних розчинів полімеру, що утворюють стінки мікрокапсул.

Схема мікрокапсулювання по цьому способі така ж, як і у випадку застосування коацервації: готують водяний розчин полімеру, у нього вводять капсулюєму речовину у виді дисперсії. Потім шляхом зміни складу чи температури системи полімер у розчині переводять у метастабільний стан. У результаті в системі утвориться нова дисперсна фаза у виді висококонцентрованого розчину.

Цим способом готують мікрокапсули ацетилсаліцилової кислоти. Спочатку порошок ацетилсаліцилової кислоти зволожують буферним однозаміщеним розчином калію фосфату (рН 2.5), після цього його сушать і подрібнюють, одержуючи стабілізований порошок. Потім у циклогексані при температурі 20 °С диспергують етилцелюлозу, оцтовий ангідрид і поліетилен і збільшують температуру до 80 °С, що приводить до солюбілізації компонентів. Не знижуючи температури в розчині, диспергують стабілізовану ацетилсаліцилову кислоту і поступово, інтенсивно перемішуючи, прохолоджують систему до 25 °С. Отримані мікрокапсули відокремлюють. У даному випадку роль агента, що викликає поділ фаз, грає поліетилен, що також запобігає гідроліз ацетилсаліцилової кислоти.

До фізико-хімічних методів мікрокапсулювання відноситься також **електростатичний метод.** Його характерною рисою є той факт, що в момент утворення оболонок мікрокапсул як розчин полімеру, так і лікарська речовина знаходяться в стані аерозолю. При цьому матеріал оболонки повинний залишатися в рідкому стані протягом усього процесу мікрокапсулювання. У момент утворення оболонки обоє аерозоля мають протилежні за знаком заряди, що забезпечує їхнє ефективне взаємне притягання.

Установка для одержання мікрокапсул зазначеним методом має три камери: дві розпилювальні, службові для утворення аерозолей полімерного розчину (ядра), і одну змішувальну, де в результаті взаємодії протилежних часток утворяться оболонки мікрокапсул. Після завершення процесу мікрокапсули прохолоджують і збирають у спеціальному колекторі.

## 2.3 Хімічні методи

Одержання мікрокапсул хімічними методами засновано на реакціях полімеризації і поліконденсації на границі роздягнула двох рідин, що не змішуються. У результаті **міжфазної полімеризації** мономерів на границі розділу дисперсійного середовища (найчастіше водного) і дисперсної фази (олії) виникає тверда оболонка полімеру, що утворює кулясті мікрокапсули, ядром яких можуть бути рослинні, мінеральні і синтетичні олії, а також масляні розчини чи суспензії лікарських речовин. У цих же оліях розчиняється і ряд мономерів, полімери з яких в зазначених оліях зовсім нерозчинні.

Механізм одержання мікрокапсул способом міжфазної полімеризації полягає в наступному: в олії спочатку розчиняють лікарську речовину, а потім мономер (наприклад, метилметакрилат) і відповідний каталізатор реакції полімеризації (перекис бензоїла). Розчин для прискорення реакції полімеризації нагрівають 20 хв при температурі 55 °С и вливають у водяний розчин емульгатора. Емульсію, що утвориться, о/в витримують для завершення процесу полімеризації протягом 4 ч. Отриманий поліметакрилат, нерозчинний в олії, утворює навколо своїх крапельок оболонку. Мікрокапсули, що утворилися, відокремлюють фільтруванням чи центрифугуванням, промивають і сушать.

Мікрокапсулювання міжфазною поліконденсацією здійснюють злиттям двох розчинів, що не змішуються один з одним, наприклад, водяного розчину етилендиаміна і толуольного розчину дихлорангідрида, на границі розділу двох фаз утворюється високомолекулярний шар полімерцоліаміда.

Утворення поліаміду викликане тим, що швидкість взаємодії дихлорангідрида з етилендиамином вище швидкості його омилення при контакті з водною фазою, А оскільки поліамід, що утвориться, нерозчинний ні у водній, ні в органічної фазах, він формується на границі розділу фаз.

#

# 3. Застосування мікрокапсул

##

## 3.1 Лікарські форми мікрокапсул

В даний час мікрокапсули застосовують у виді наступних лікарських форм:

* спансул,
* медул,
* суспензій,
* таблеток типу «ретард»,
* брикетів,
* також у ректальних капсулах.

**Спансули** являють собою тверді желатинові капсули з кришечкою, заповнені мікрокапсулами з жировою оболонкою, що складається, наприклад, із суміші гліцерилмоностеарата і бджолиного воску. Оболонку подібного типу одержують звичайно за допомогою фізичних методів. У желатинові капсули поміщають суміш мікрокапсул з оболонкою різної товщини, вивільнення лікарських речовин з який здійснюється протягом усього шлунково-кишкового тракту. Спансули є лікарською формою пролонгованої дії.

**Медули** – тверді желатинові капсули з кришечкою, заповнені мікрокапсулами з плівковою оболонкою, що розчиняється в залежності від pН навколишнього середовища, чи нерозчинна. Медули, як і спансули, ліки пролонгованої дії.

При суспендуванні мікрокапсул (в основному з твердим ядром) у відповідному рідкому дисперсійному середовищі (цукровому сиропі, розчині метилцелюлози чи в неводному розчиннику) одержують **суспензії пролонгованої дії для перорального застосування**. Перевагою таких суспензій перед іншими лікарськими формами з мікрокапсулами є можливість однократного прийому великої дози лікарської речовини, наприклад сульфаніламідів. Суспензії подібного типу в літературі відомі за назвою **«сул-спанзион»**.

**Таблетки типу «ретард»** одержують пресуванням мікрокапсул із твердим ядром, іноді з домішкою мікрокапсул з рідким ядром, у кількості не більш 15%, на таблеткових машинах. Як допоміжні речовини в цих випадках застосовують м'які жири, що запобігають руйнування оболонки мікрокапсул у процесі пресування.

**Брикети з мікрокапсул** готують тим же способом, що і таблетки, з тією лише різницею, що брикети (діаметром понад 25 мм) призначені не для безпосереднього прийому, а для попереднього суспендування, чи емульгування розчинення в залежності від типу ядра й оболонки.

**Ректальні капсули** одержують звичайним шляхом і заповнюють їх мікрокапсулами розміром 5–50 мкм у тонких желатинових оболонках, що містять поверхнево-активні речовини, які поліпшують всмоктування per rectum.

Область застосування мікрокапсульованих ліків не обмежується зазначеними лікарськими формами. В даний час можливе використання мікрокапсул в ін'єкціях, очних краплях, мазях, пластирах і інших лікарських формах.

## 3.2 Контроль якості мікрокапсул

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють по наступним параметрах:

1. визначення органолептичних показників;
2. визначення фракційного складу;
3. визначення насипної маси;
4. визначення сипкості;
5. визначення відносної щільності;
6. визначення швидкості вивільнення вмісту з мікрокапсул;
7. визначення якісного і кількісного змісту БАР.

## 3.3 Перспективи розвитку технології мікрокапсулювання

Мікрокапсулювання відкриває цікаві перспективи використання ряду лікарських речовин, у порівнянні з їх використанням у виді звичайних лікарських форм. Так, наприклад, нітрогліцерин у тритураційних таблетках широко застосовується при стенокардії, головним чином для купування гострих приступів спазмів коронарних судин. Однак для попередження приступів він малопридатний через короткочасність дії. У той же час мікрокапсульований нітрогліцерин, що володіє здатністю довгостроково вивільнятися в організмі, дуже ефективний при використанні з метою попередження приступів стенокардії при хронічній коронарній недостатності.

Застосування мікрокапсул не обмежується метою тільки медикаментозної терапії. Перспективним напрямком в області технології є одержання мікрокапсул з розчинами білків, мікрокапсульованих ферментів, антидотів. Досліджується застосування мікрокапсульованих ферментів – уредази, урикази, трипсину. Так, мікрокапсули з уреазою при внутрішньочеревному уведенні викликають збільшення концентрації аміаку в крові, після чого сечовина починає дифундувати з крові у внутрішньочеревну порожнину і потім у мікрокапсули, піддаючи новому перетворенню в аміак. Мікрокапсулювання дозволяє також охороняти ферменти від інактивації в результаті утворення антитіл-імуноглобулінів при ін'єкційному введенні.

Великий інтерес представляє застосування мікрокапсул з поліуретановою оболонкою, що містять водяні суспензії антидотів: активованого вугілля, іонообмінних смол і інших сполук, що характеризуються здатністю до зв'язування й інактивації токсичних речовин, що утворяться і циркулюють у крові в процесі метаболізму. Очищення крові від зазначених речовин здійснюється спеціальними апаратами, що містять судини з мікрокапсулами, при екстракоріальній циркуляції крові. При цьому кров звільняється також від аміаку. Подібна система може бути ефективно використана при лікуванні ряду захворювань нирок.

Також цікавою областю застосування мікрокапсулювання є діагностика. Для цієї мети виготовляють пасти і плівки, що містять мікрокапсули з рідкими кристалами деяких ефірів жирних кислот і холестерину, що змінюють забарвлення в момент їхнього переходу з кристалічного в рідкокристалічний (анізотропний) і ізотропний стан при нагріванні аж до плавлення. Правильний підбор сумішей різних ефірів дозволяє виготовляти такі суміши, що мають здатність змінювати колір у межах усього видимого спектра у вузьких інтервалах температур. В даний час випускають плівки, що змінюють колір від блакитного до червоного при температурах від 38 до 37 °С, від 24 до 21 °С и від 51 до 45 °С с точністю виміру температури 0.25, 1 і 3 °С відповідно. За допомогою цих плівок чи мазей можна вивчати температурний розподіл по поверхні тіла пацієнта з метою встановлення місця локалізації плаценти, запальних процесів, пухлинних новоутворень і в деяких інших випадках, що супроводжуються інтенсифікацією кровообігу і підвищенням температури.

# Висновки

Тверді лікарські форми пролонгованої дії вивільняють в організмі лікарські речовини протягом тривалого часу, а деякі з цих препаратів мають заздалегідь запрограмовані швидкість і тривалість вивільнення.

Підтримка концентрації лікарської речовини в організмі на певному постійному рівні має важливе значення для лікування таких захворювань, як стенокардія, діабет, гормональні порушення й ін. У зв'язку із цим створення й виробництво різних лікарських форм пролонгованої дії в цей час досить актуальне.

До твердих лікарських форм пролонгованої дії відносять наступні види:

• таблетки, гранули, драже;

• капсули, мікрокапсули;

• парентеральні імплантанти;

• терапевтичні системи;

• системи із саморегулюючим вивільненням лікарських речовин.

***Мікрокапсулювання*** – технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворюючої речовини різної природи.

Мікрокапсули – це окремі частки сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (найчастіше 100 – 500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівкоутворюючого матеріалу різної природи. Частки менше 1 мкм називаються нанокапсулами й призначаються для парентерального введення.

Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза або ядро) може становити 15 – 99% їх маси. Ця величина може коливатися залежно від методу й умов одержання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності поверхнево-активних речовин), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і інкапсулюємої речовини тощо. Внутрішня фаза може являти собою індивідуальну речовину, суміші, дисперсії або розчини речовин.

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах лікарських речовин (касторове масло, риб'ячий жир, екстракт алое, кофеїн, хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини в сипучі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини в потрібній ділянці КШТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують сипучість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Товщина оболонки коливається від 0,1 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або твердою, з різною стійкістю до впливу води, органічних розчинників і т.д. Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулювання.

Ці ж фактори обумовлюють і будову мікрокапсул. Виділяють наступні основні типи мікрокапсул:

1. З однією оболонкою.
2. З подвійною або багатошаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки по якимось причинам не може бути нанесений безпосередньо на капсулюєму речовину, то роблять проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом в інший матеріал. Оболонка, що утвориться має двошарову структуру.
3. «Капсула в капсулі».
4. Емульсія в мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі в спільній оболонці. При необхідності укладання речовин у загальну оболонку можливе виготовлення «капсул у капсулі», коли всередині зовнішньої оболонки в середовищі однієї з речовин поміщена одна або кілька мікрокапсул іншої речовини.

Залежно від призначення й властивостей мікрокапсулюємих речовин відомі 3 варіанти проникності оболонок мікрокапсул:

• непроникна для ядра й навколишнього середовища;

• напівпроникна;

• проникна для ядра.

Вивільнення лікарських речовин з мікрокапсул значною мірою визначається не тільки обраним матеріалом і проникністю оболонки, але й способом мікрокапсулювання. Останні можна розділити на три основні групи: фізичні, фізико-хімічні й хімічні.

Суть фізичних методів мікрокапсулювання полягає в механічному нанесенні оболонки на тверді або рідкі частки лікарської речовини. До фізичних методів належать методи напилювання в псевдозрідженому шарі або у вакуумі, розпиленням, дражируванням, диспергуванням і ін.

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання основані на розподілі фаз і відрізняються простим апаратурним оформленням, високою продуктивністю, можливістю помістити в оболонку лікарську речовину в будь-якому агрегатному стані (тверда речовина, рідина, газ), дозволяють одержувати мікрокапсули різних розмірів і із заданими властивостями, а також використовувати винятково різноманітні асортименти плівкоутворювачів і одержувати плівки з різними фізико-хімічними властивостями (різної товщини, пористості, еластичності, розчинності й ін.). При одержанні мікрокапсул цими методами лікарська речовина диспергується у розчині або розплаві плівкоутворюючої речовини.

Хімічні методи капсулювання основані на утворенні захисних покриттів навколо ядер речовини, що капсулюється в результаті полімеризації або поліконденсації плівкоутворюючих компонентів.

Одним з основних фізико-хімічних методів є мікрокапсулюванне з використанням явища коацервації, що основане на розподілі фаз. Одержуючи мікрокапсули даним методом, лікарську речовину диспергують у розчині або розплаві плівкоутворювача. При зміні якого-небудь параметра дисперсної системи (температура, склад, значення рН, введення хімічних добавок) добиваються утворення дрібних крапельок – коацерватів (від лат. *coacervare –* згрібати в купу) навколо часток речовини у вигляді «намиста».

Залежно від хімічного складу й характеру сил взаємодії між речовинами розрізняють просту й складну коацервації.

**Метод простої коацервації** спостерігається при додаванні до розчину желатину таких сполук, як спирти, солі, силікати й ін. Молекули желатину, втрачаючи частину молекул води, що утворюють гідратну оболонку, починають асоціювати. Утворюється окрема рідка фаза, що називається коацерватом. В результаті в розчині виникають дві фази, що містять ті самі компоненти, але вміст розчинника в них різний.

Як матеріали для оболонок мікрокапсул, що добре прилипають до інкапсулюємої речовини, і забазпечують герметичність, еластичність, певну проникність, міцність і стабільність при зберіганні, використовують велику кількість натуральних і синтетичних полімерних сполук: водорозчинні (желатин, гуміарабік, полівінілпірролідон, крохмаль, карбоксіметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, полівініловий спирт, поліакрилова кислота і її солі); водонерозчинні (каучук, силікони, латекси, етилцелюлоза, ацетилцелюлоза, нітроцелюлоза, поліпропілен, поліметакрилат, поліамід); ентеросолюбільні (шелак, зеін, похідні фталілцелюлози, ацетосукцинат целюлози); воски й ліпіди (парафін, спермацет, бджолиний віск, стеаринова й пальмітинова кислоти, цетиловий, стеариловий і лауриловий спирти).

Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулювання.

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють по наступних параметрах:

• визначення органолептичних показників;

• визначення фракційної складу;

• визначення насипної маси;

• визначення сипучості;

• визначення відносної щільності;

• визначення швидкості вивільнення вмісту з мікрокапсул;

• визначення якісного й кількісного вмісту БАР.

У цей час діапазон галузей практичного використання мікрокапсульованих препаратів дуже великий – від медицини до космічних досліджень. У медицині самі мікрокапсули, як лікарська форма, використовуються вкрай рідко, однак їх часто включають до складу інших лікарських форм. На основі мікрокапсул виготовляють такі лікарські форми, як емульсії, суспензії, мазі, суппозиторії, капсули, таблетки, препарати для парентерального застосування.

# Список використаної літератури

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. Москва: «Медицина» – 1980, 440 с.
2. Государственная фармакопея СССР, Х издание – под. ред. Машковского М.Д. Москва: «Медицина» – 1968, 1078 с.
3. Дмитриєвський Д.І. Промислова технологія ліків. Вінниця: «Нова книга» – 2008, 277 с.
4. Державна фармакопея України, перше видання – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2001, 531 с.
5. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 1. – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2004, 492 с.
6. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 2. – під. ред. Гризодуба О.І. Харків: «РІРЕГ» – 2008, 617 с.
7. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. Технология лекарственных форм т. 1,2. Москва: «Медицина» – 1991, 1038 с.
8. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: «Академия» – 2004, 455 с.
9. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: «Феникс» – 2002, 447 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств т. 1,2. Москва: «Медицина» – 1980, 704 с.
11. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. Ленинград: «Медицина» – 1989, 367 с.
12. Тихонов А.И. Биофармация. Харків: «НФАУ» – 2003, 238 с.
13. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т. 1,2. Харьков: «НФАУ» – 2002, 1272 с.
14. Чуєшов В.І. Технологія ліків. Харків: «Золоті сторінки» – 2003, 719 с.