

## **6. vaja: MIKROKAPSULE**

### **1. Uvod**

Mikrokapsule so delci, veliki od 1 $\mu$ m do nekaj mm. Sestavljene so iz substance, ki jo mikrokapsuliramo in nosilne substance. Glede na notranjo strukturo in obliko ločimo:

- mikrokapsule v ožjem pomenu besede ali filmski tip mikrokapsul, kjer je jedro (substanca, ki jo mikrokapsuliramo) obdano z oblogo
- mikrosfere ali matriks tip mikrokapsul so okrogli delci, kjer sta substanca, ki jo mikrokapsuliramo in nosilna substanca razporejeni po celotnem volumnu
- mikrodelci so nepravilnih oblik, substanca, ki jo mikrokapsuliramo in nosilna substanca pa sta tako kot pri mikrosferah, razporejeni po celotnem volumnu

V literaturi se navedeni izrazi ne uporabljajo vedno dosledno - pogosto se kot mikrokapsule označuje delce mikrometrskih velikosti, sestavljene iz substance, ki jo mikrokapsuliramo in nosilne substance, ne glede na notranjo strukturo in obliko delcev. Tako širok izraz za mikrokapsule je uporabljen tudi v nadaljevanju.

V farmaciji predstavljajo mikrokapsule farmacevtsko obliko. Kot jedra se uporabljajo učinkovine, ki so lahko trdne ali tekoče (mikrokapsuliramo lahko tudi plinasta jedra), substance za oblaganje pa so najpogosteje različni polimeri.

#### **Učinkovine vgrajujemo v mikrokapsule z naslednjimi nameni:**

- kontrolirano sproščanje učinkovine
- prekrivanje neprijetnega okusa in vonja učinkovin
- priprava gastrozistentnih oblik
- priprava bioadhezivnih oblik
- zaščita učinkovin
- sprememba agregatnega stanja učinkovin (tekoče v trdno)
- sprememba (povečanje) teže ali volumna
- ločitev reaktivnih sestavin zmesi (preprečevanje inkompatibilnosti)

**Polimeri, ki se uporabljajo za mikrokapsuliranje**, so lahko naravni in sintetski. Med naravne (ki so lahko ustrezno derivatizirani) spadajo celulozni etri in estri, želatina, hitosan, arabski gumi ipd., med sintetske pa derivati poliakrilne kisline (npr. Eudragiti, Carbopoli ...), polivinilpirolidon, poliamidi ipd.

#### **Metode priprave mikrokapsul delimo:**

1. Kemijske
  - medpovršinska polimerizacija
  - "in situ" polimerizacija
2. Fizikalno-kemijske
  - metoda koacervacije
  - metode z odstranjevanjem topila
  - metode z ohlajevanjem dispergirane taline
3. Mehanske
  - mikrokapsuliranje z razprševanjem (fluid bed)
  - sušenje z razprševanjem (spray drying)
  - mikrokapsuliranje v dražirnih kotlih
  - centrifugalno prekrivanje

## 1. Kemijske metode

### *Medpovršinska (interfacialna) polimerizacija*

Medpovršinska polimerizacija se uporablja za kapsuliranje tekočin, pri čemer uporabljamo dva različna monomera. Eden od monomerov je raztopljen v notranji, drugi pa v zunanji fazi pripravljene emulzije. Reakcija poteka na stični površini obeh faz, polimer, ki nastane, pa mora biti netopen v obeh fazah in zato obda kapljice notranje faze.

### *"In situ" polimerizacija*

S to metodo kapsuliramo trdna ali tekoča jedra. Monomer in katalizator sta ali znotraj ali zunaj jedrnega materiala. Reakcija poteka na površini delcev ali kapljic, polimer, ki nastane, je netopen in obda jedro.

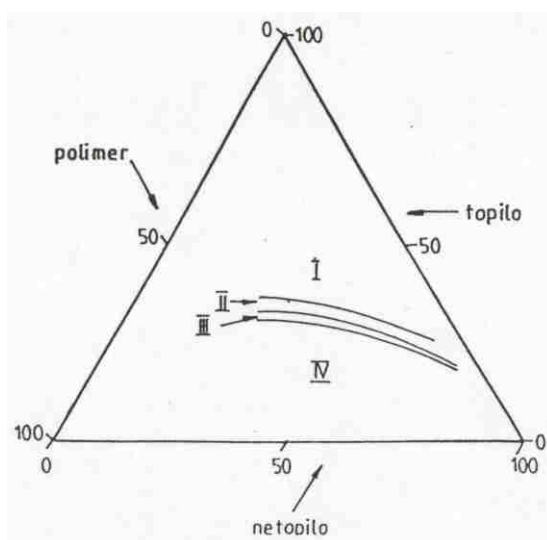
## 2. Fizikalno-kemijske metode

### *Metoda koacervacije (metoda ločitve faz)*

Koacervacija je pojav, ki ga lahko zasledimo pri koloidnih raztopinah. Gre za ravnotežje med fazo, bogato s koloidom (faza z visoko koncentracijo koloidno raztopljenega polimera) in fazo, revno s koloidom (faza z nizko koncentracijo koloida), ki se ločita, če raztopina koloida miruje. Če raztopino koloida premešamo, se s koloidom bogata faza v kapljicah dispergira v fazi, revni s koloidom. Stopnjo koacervacije dosežemo z zmanjševanjem topnosti polimera v raztopini in predstavlja vmesno stopnjo med koloidno raztopino in končno stopnjo - oborino.

Enostavno koacervacijo lahko dosežemo z zmanjšanjem topnosti polimera z dodatkom visoko koncentrirane raztopine soli (npr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), organskega topila (npr. etanol), z dodatkom inkompatibilnega polimera ali z zniževanjem temperature. Pojav koacervacije v teh primerih je posledica odvzema topila molekulam polimera. Poznamo tudi kompleksno koacervacijo, kjer je zmanjšanje topnosti posledica nevtralizacije nasprotnih nabojev polimerov.

Razmerja komponent, udeleženih pri koacervaciji, lahko shematsko ponazorimo s trofaznim diagramom. Vsaka točka v diagramu predstavlja točno določeno razmerje polimer - topilo - netopilo (topilo, s katerim zmanjšujemo topnost polimera).



Trofazni diagram enostavne koacervacije.

I.-raztopina, II.-koacervacija, III.-koacervacija + oborina, IV.-oborina.

Mikrokapsuliranje s koacervacijo poteka tako, da jedrno substanco suspendiramo ali emulgiramo v raztopini polimera in nato zmanjšujemo topnost polimera do stopnje koacervacije. Koacervatne kapljice morajo obdati jedra (potrebna je določena afiniteta med obema komponentama), nakar topnost polimera v kapljicah toliko zmanjšamo, da se obori in obda jedra. Ker običajno v polimerni ovojnici ostane še nekaj topila, moramo, da bi preprečili zlepljanje, steno nastalih mikrokapsul še utrditi. Mikrokapsule nato izoliramo in posušimo.

#### *Metode z odstranjevanjem topila*

Osnovni sistem, iz katerega izhajamo, je emulzija, kjer je v notranji fazi raztopljen polimer in dispergirana učinkovina ter pomožne substance. Nobena od uporabljenih komponent ne sme biti topna v topilu zunanje faze (če se katerakoli komponenta topi v zunanji fazi, jo med postopkom izgubljamo). Topilo notranje faze nato odstranimo, kar lahko storimo na različne načine. Vse komponente, ki so bile v notranji fazi, se med seboj povežejo in dobimo mikrosfere, suspendirane v zunanji fazi. Sledi izolacija, spiranje in sušenje mikrosfer. Glede na način odstranjevanja topila notranje faze ločimo več postopkov. Največkrat se uporablja metoda z odparevanjem topila, kjer se celoten sistem segreje in topilo notranje faze odpari, pogosto pa tudi metoda z dodajanjem netopila, kjer se v sistem doda topilo, ki se vsaj delno meša z notranjo fazo in v katerem polimer ni topen. Netopilo odtegne topilo notranje faze in polimer preide v netopno obliko.

### 3. Mehanske metode

#### *Mikrokapsuliranje z razprševanjem (air suspension coating, fluidized bed coating)*

Ta metoda se uporablja za oblaganje nehlapnih jeder, ki jih zračni tok vzdržuje v lebdečem stanju. Skozi šobo razpršujemo raztopino substance za oblogo, ki obda jedra, topel zrak pa odpari topilo in tako nastanejo mikrokapsule. Ena od možnih izvedb aparature za "air suspension coating" oblaganje je Wursterjeva aparatura.

#### *Sušenje z razprševanjem (spray drying)*

Jedra, ki jih želimo mikrokapsulirati, dispergiramo v raztopini substance za oblogo (polimera). Disperzijo nato razpršujemo s tokom toplega zraka, ki odpari topilo in oblikujejo se mikrokapsule.

**Lastnosti mikrokapsul**, ki se uporabljajo v farmacevtske namene, morajo ustrezati točno določenim zahtevam, zato moramo poznati metode, s katerimi jih lahko kontroliramo. Večina metod, ki se uporabljajo za kontrolo in vrednotenje mikrokapsul, je bila razvita za kontrolo drugih trdnih farmacevtskih oblik in se v ta namen še vedno uporablja. Lastnosti mikrokapsul, ki jih najpogosteje določamo, so:

- vsebnost učinkovine v mikrosferah: odstranimo vse moteče substance in uporabimo ustrezno analitsko metodo za kvantitativno analizo učinkovine (npr. UV spektrofotometrijo)
- sproščanje učinkovine iz mikrokapsul: za vse mikrokapsule je zelo pomembno, s kakšno kinetiko se učinkovina sprošča, tudi za mikrokapsule, pri katerih kontrola sproščanja ni osnoven namen mikrokapsuliranja. Kinetika sproščanja je odvisna od strukture mikrokapsul in od lastnosti učinkovine in polimera - predvsem od njune topnosti (pri polimeru tudi od možnosti razpada) v mediju, kjer sproščanje poteka. Pomemben je tudi mehanizem sproščanja, ki je tudi odvisen od strukture mikrokapsul in lastnosti učinkovine in polimera. Učinkovina se lahko sprošča z difuzijo skozi membrano, z difuzijo iz polimernega matriksa, pri čemer lahko polimerni matriks nabreka, se raztaplja, razpada, ....
- velikost mikrokapsul: določamo s sejnalno analizo, z optično ali elektronsko mikroskopijo, z elektronskim števcem (Coulter counter),
- druga testiranja: določanje površine, por, gostote, določanje debeline obloge ... in testiranja, ki so vezana na specifično uporabo mikrokapsul, npr. vrednotenje bioadhezivnih sposobnosti.

## 2. Namen dela

## 3. Metode

### PRIPRAVA MIKROKAPSUL Z METODO ENOSTAVNE KOACERVACIJE

#### a) Priprava koacervatne zmesi

0.5 g aktivnega oglja suspendiramo v 55 mL 9.1 % (ut/vol) raztopine želatine, segrete na 40°C. Med mešanjem z magnetnim mešalom s pipeto počasi dodajamo zmesi 20 % raztopino Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, segreto na 40°C in opazujemo spremembe pod mikroskopom. Z dodajanjem raztopine Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> prenehamo, ko nastanejo v zmesi koacervatne kapljice želatine in obdajo delce aktivnega oglja. Količina 20 % Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, potrebna za nastanek koacervatnih kapljic pri omenjenih pogojih, je 50-60 mL.

Vzorke reakcijske zmesi odvezemo s kapalko ali stekleno palčko pred dodatkom raztopine Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, po dodatku 46 mL, 48 mL, 50 mL in nato po dodatku vsakega 0.5 mL raztopine Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Vzorke opazujemo pod mikroskopom, brez krovnega stekelca.

#### b) Utrjevanje in izolacija mikrokapsul

Po dodatku optimalne količine Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mešamo reakcijsko zmes še 15 minut pri 40-50°C, nato jo zlijemo v 500 mL na 5°C ohlajene 7.5 % raztopine Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Počakamo, da se mikrokapsule vsedejo, nato odlijemo bistro raztopino, dodamo 100 mL izopropanola, ohlajenega na 5°C in mešamo 15 minut. Postopek spiranja z izopropanolom ponavljamo, dokler ne speremo vse odvečne želatine, katere prisotnost kontroliramo z opazovanjem vzorcev pod mikroskopom. Namen spiranja z izopropanolom je dehidracija želatinske stene mikrokapsul. Dobljeno suspenzijo mikrokapsul filtriramo in sušimo pri znižanem pritisku pri sobni temperaturi. Pred sušenjem lahko steno mikrokapsul utrdimo z 10 % raztopino formaldehida v izopropanolu.

Mikrokapsule z utrjeno steno lahko sušimo tudi v razprševalnem sušilniku (spray-dryer).

### PRIPRAVA MIKROSFER Z METODO ODPAREVANJA TOPILA

2 g polimera Eudragit E raztopimo v 8 mL acetona v 50 mL erlenmajerici. V dobljeni raztopini suspendiramo 0.3 g magnezijevega stearata in raztopimo (suspendiramo) 1 g učinkovine. Po nekaj minutah mešanja na magnetnem mešalu nastane homogena zmes, ki jo med mešanjem z mehanskim mešalom (250 obr/min) vlijemo k 80 mL tekočega parafina. Emulzijo segrejemo na 50°C in mešamo, dokler topilo notranje faze ne odpari (20 minut). Tako dobljeni suspenziji mikrosfer v tekočem parafinu dolijemo 40 mL n-heksana. Suspenzijo mešamo še 5 minut, nato pustimo mikrosfere sedimentirati in jih odfiltriramo s presesavanjem. Dobljen produkt dvakrat speremo z n-heksanom in posušimo pri znižanem pritisku in sobni temperaturi.

## 4. Rezultati

### KOACERVACIJA

- volumen 20% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> v stopnji koacervacije:
- mikroskopske slike:

### ODPAREVANJE TOPILA

- mikroskopska slika produkta:

### SPRAY DRYING

- mikroskopski sliki pred in po sušenju z razprševanjem

## **5. Diskusija**

## **6. Zaključki**