

ИССЛЕДОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ПОЛИМЕРНУЮ ОБОЛОЧКУ В АППАРАТЕ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ

М.Г. Гордиенко, старший преподаватель, Ю.В. Маковская, аспирант,

А.О. Касимова, аспирант, Н.В. Меньшутина, профессор

кафедра Кибернетики химико-технологических процессов

Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

e-mail: chemcom@muctr.ru

Исследован процесс инкапсулирования модельного лекарственного вещества в кишечнорастворимую полимерную оболочку в аппарате с псевдооживленным слоем. Выявлен вклад каждого из параметров процесса в качество получаемого продукта, определены оптимальные условия для нанесения пленки, исследована кинетика высвобождения инкапсулированного препарата.

The drug encapsulation by enteric film fluid-bed coating has been investigated. Influence of each operation parameter on product quality has been estimated and optimal conditions included film thickness have been determined. The model drug release kinetics of encapsulation product has been studied.

Ключевые слова: инкапсуляция лекарственных веществ, псевдооживленный слой, кишечнорастворимое покрытие, методы планирования эксперимента, оптимизация.

Key words: drug encapsulation, fluid-bed, enteric film coating, experimental design methods, optimization.

ВВЕДЕНИЕ

Современные фармацевтические технологии направлены на повышение биодоступности лекарственного вещества и уменьшение риска возникновения нежелательных реакций. Для достижения заданных целей применяют технологии управляемого высвобождения, в том числе одним из наиболее перспективных методов регулирования свойств лекарственных веществ является инкапсулирование в оболочку, придающую заданные свойства [1].

Одним из физических методов инкапсулирования является нанесение пленочного покрытия в псевдооживленном слое. При этом скорость и условия растворения оболочки подбираются таким образом, чтобы лекарственное вещество распалось в заданное время и в заданном участке желудочно-кишечного тракта. Механизм инкапсулирования схематично отображен на рис. 1.



Рис. 1. Механизм инкапсулирования методом нанесения покрытий в псевдооживленном слое.

Формирование пленки на поверхности микросфер в аппарате псевдооживленного слоя происходит в результате сложного взаимодействия процессов, протекающих параллельно на микроуровне. И, как следствие, качество получаемого покрытия зависит от множества параметров: физико-химических свойств раствора полимера, условий распыла, расхода и температуры сушильного агента, размера и струк-

туры частиц покрываемого вещества [2, 3].

Математическое описание всех явлений и процессов, возникающих на микроуровне при формировании пленочного покрытия, в зависимости от параметров ведения процесса представляет собой сложную многомерную задачу, решение которой затруднительно. Поэтому в данной работе решение задачи оптимизации проводилось с использованием методов планирования эксперимента и статистического анализа полученных данных [4].

ФАКТОРНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

В экспериментальной работе в качестве исследуемого пленкообразующего вещества использовался кишечнорастворимый полимер Acryl-EZE на основе Эудрагита L 100-55 компании Колоркон (Colorcon). Нанесение пленочного покрытия на микросферы-плацебо из микрокристаллической целлюлозы проводилось в установке псевдооживленного слоя для покрытия и грануляции MicroLab, фирмы Хётлин. Из всего множества параметров, влияющих на качество покрытия, были выявлены наиболее значимые контролируемые параметры: расход и температура входящего воздуха, концентрация пленкообразующего полимера и скорость его подачи в аппарат, давление на форсунке, размер покрываемых частиц. Для повышения эффективности эксперимента и получения достоверных результатов был построен сложный план, совмещенный с двумя латинскими квадратами: четыре фактора варьировались на двух уровнях, а два фактора (температура входящего воздуха и расход полимера) – на четырех. Факторы и уровни их варьирования представлены в табл. 1;

Таблица 1. Факторы и уровни их варьирования.

Исследуемый фактор	Условное обозначение	Уровни варьирования			
		+1	-1		
Расход воздуха, м ³ /ч	X ₁	40	35		
Размер частиц, мкм	X ₂	1000	500		
Давление на форсунке, бар	X ₃	0.8	0.5		
Концентрация полимера, %	X ₄	20	15		
Температура входящего воздуха, °С	X ₅	A	B	C	D
		30	40	45	50
Расход полимера, мл/мин	X ₆	0	1	2	3
		1	1.5	2	2.5

матрица планирования эксперимента приведена в табл. 2.

Таблица 2. Матрица планирования эксперимента.

Номер опыта	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	-	-	-	-	A	0
2	+	-	-	-	B	1
3	-	+	-	-	C	2
4	+	+	-	-	D	3
5	-	-	+	-	B	3
6	+	-	+	-	A	2
7	-	+	+	-	D	1
8	+	+	+	-	C	0
9	-	-	-	+	C	1
10	+	-	-	+	D	0
11	-	+	-	+	A	3
12	+	+	-	+	B	2
13	-	-	+	+	D	2
14	+	-	+	+	C	3
15	-	+	+	+	B	0
16	+	+	+	+	A	1

При проведении экспериментальных исследований масса загружаемых микросфер не менялась и составляла 250 г.

Для всех полученных образцов определялись следующие характеристики: насыпная плотность, сыпучесть, эффективность процесса (как массовая доля нанесенного полимера), остаточное влагосодержание, доля агломератов, качество поверхности частиц.

Гранулометрический состав и качество поверхности определялись микроскопическим способом, доля агломератов – при помощи ситового метода анализа. Для определения гранулометрического состава предварительно производилась съемка образцов: фотографии высокодисперсных образцов получали на микроскопе Биолам-Р13 с бинокулярной насадкой АУ-12У4.2, оснащенный фотокамерой, а крупных образцов – цифровым фотоаппаратом в режиме макросъемки. Калибровку микроскопа проводили при помощи стандартной камеры Горяева. Калибровку для определения размеров частиц по фотоснимкам проводили по шкале штангенциркуля, присутствующей в качестве стандарта на каждом снимке. Объем выборки составлял 100 частиц. Определение размеров частиц проводили при помощи UTHSCSA ImageTool v. 3.00, статистическую обработку осуществляли в программном пакете Origin 7.0. Поверх-

ность оценивалась по 4-х бальной шкале: 1 – плохо, 2 – средне, 3 – хорошо, 4 – отлично. На рис. 2 приведен ряд полученных результатов, наилучшим образцом из приведенных можно считать образец № 2, поскольку частицы обладают ровной поверхностью и узким распределением по размеру.

Для определения интенсивности влияния исследуемых факторов на критерии качества микросфер был проведен факторный анализ результатов. В ходе анализа были рассчитаны эффекты всех факторов, а также произведена оценка значимости факторов. В результате факторного анализа было выявлено, что на насыпную плотность и остаточное влагосодержание не влияет в исследуемом диапазоне ни один из факторов. Для остальных критериев анализ показал противоречивый характер влияния факторов. Например, если рассматривать в качестве основного критерия оптимизации эффективность процесса, то для наилучшего качества покрытия следует установить температуру входящего воздуха 40°С и размер частиц должен быть 500 мкм; для оптимизации по доле агломератов оптимальный размер частиц – 1000 мкм, температура входящего воздуха – 45°С. Поэтому для решения задачи оптимизации был применен один из методов свертки многокритериальной задачи в однокритериальную – метод утопической точки [4].

Для этого была проведена нормализация критериев в соответствии с соотношением (1):

$$f_j^{норм} = \frac{f_j}{optf_j}, j=1,..16 \quad (1)$$

где $f_j^{норм}$ – нормированное значение критерия; $optf_j$ – оптимальное значение критерия.

Положение утопической точки в пространстве векторных оценок определялось по уравнениям (2, 3):

$$F^* = (f_1^*, f_2^*, \dots, f_m^*), m=1,..6 \quad (2)$$

$$f_j^* = optf_j^{норм} \quad (3)$$

где F^* – координаты идеальной точки в пространстве критериев f_m , так как ни по одному критерию нельзя получить большее значение; $optf_j^{норм}$ – оптимальное значение нормированного критерия.

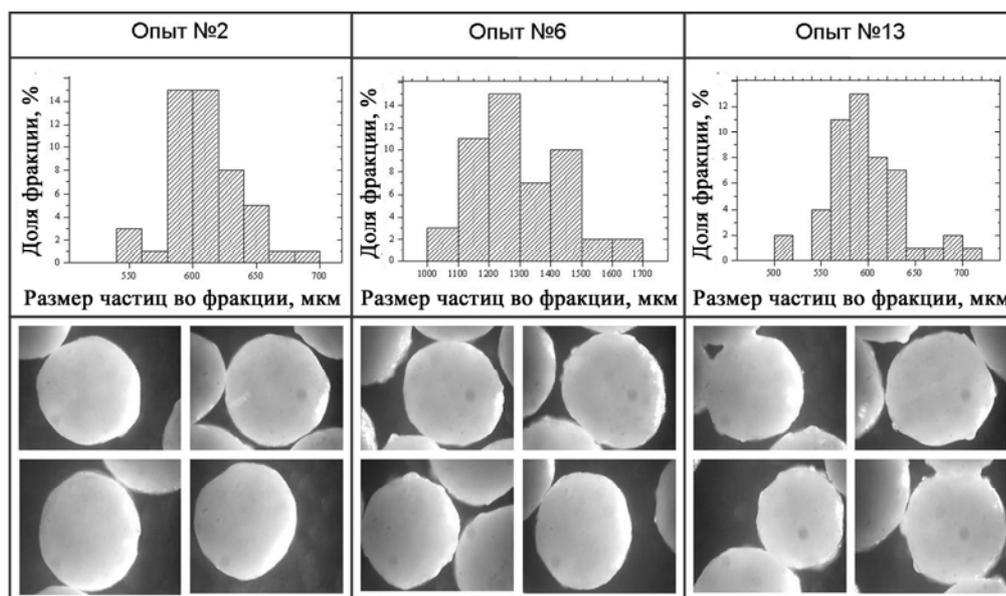


Рис. 2. Результаты исследований гранулометрического состава и качества поверхности инкапсулированных частиц микроскопическим методом (при 200-т кратном увеличении).

Для каждого опыта рассчитывали расстояние до утопической точки в пространстве по формуле (4):

$$d_j = \sqrt{(f_1^* - f_1^{норм})^2 + (f_2^* - f_2^{норм})^2 + \dots + (f_m^* - f_m^{норм})^2}, m=1, \dots, 6 \quad (4)$$

где d_j – расстояние до утопической точки.

На основании результатов факторного анализа и при условии, что расстояние до утопической точки должно быть минимальным, были определены оптимальные условия для проведения процесса инкапсулирования методом нанесения пленочного покрытия в псевдооживленном слое: расход воздуха X_1 – 40 м³/ч (+1); размер частиц X_2 – 1000 мкм (+1); давление распыла X_3 – 0.5 бар (-1); концентрация полимера X_4 – 20% (+1); температура воздуха X_5 – 45°С (С); расход полимера X_6 – 1.5 мл/мин (1).

При найденных условиях был проведен эксперимент по инкапсулированию. Аналитические исследования показали, что полученный продукт обладает хорошим качеством покрытия по всем критериям, а именно: насыпная плотность – 0.88 г/см³; сыпучесть – 5.32 с; эффективность процесса – 86%; остаточное влагосодержание – 2.7%; содержание агломератов – 1%; поверхность частиц – 4 балла. На рис. 3 представлены фотографии разреза микросферы (а) и ее поверхности (б), полученные методом просвечивающей электронной микроскопии.

При решении поставленной многокритериальной и многофакторной задачи поиск оптимальных условий проведения процесса заключается в нахождении условного оптимума, не гарантирующего лучшего результата по всем параметрам.

Оптimumом является результат, дающий продукт, суммарно по всем критериям имеющий максимально хорошую оценку, что и было подтверждено результатами аналитического исследования.

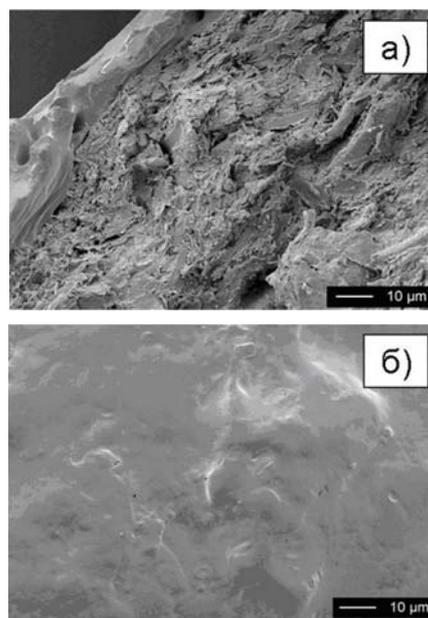


Рис. 3. Фотографии разреза микросферы (а) и ее поверхности (б), полученные методом просвечивающей электронной микроскопии.

Особую важность для кишечнорастворимых лекарственных форм имеют структура слоя покрытия, наличие мельчайших разрывов и трещин в покрытии, а также стойкость к воздействию желудочного сока. Все это влияет на биодоступность препарата, поэтому в рамках данной работы были проведены дополнительные

исследования кинетики высвобождения модельного вещества из микросфер, покрытых защитной полимерной оболочкой.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ МОДЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ПОЛУЧЕННОГО ИНКАПСУЛИРОВАНИЕМ

Исследование биодоступности проводилось при помощи анализа растворимости инкапсулированного продукта, полученного при оптимальных условиях. Необходимое условие для кишечнорастворимых препаратов: в среде желудка (рН 1÷1.5) в течение 2 ч должно высвободиться из микрокапсул не более 10% лекарственного вещества, в среде кишечника (рН 5.5÷7) высвобождение должно быть как можно более быстрым – не менее 70% за 10 мин.

Методика проведения анализа растворимости инкапсулированного продукта в кислой среде

В качестве модельного лекарственного вещества использовался краситель Индиго Кармин (производитель RoHa), этот краситель является

водорастворимым и разрешен к применению в пищевой и фармацевтической промышленности. При растворении дает сине-голубое окрашивание. На микросферы из микрокристаллической целлюлозы в аппарате с псевдооживленным слоем предварительно была нанесена полимерная грунтовка, затем слой красителя. Микросферы с красителем инкапсулировались при ранее установленных оптимальных условиях. Эксперимент по инкапсулированию красителя был проведен для трех различных толщин покрытия: 10, 20 и 30% от массы исходных микросфер.

Далее продукт инкапсуляции в навеске 50 г погружался в 0.1 н. раствор HCl объемом 1 л. В течение 2 ч при тщательном перемешивании производился отбор проб, содержание красителя в которых определялось на спектрофотометре Unico1200.

Полученные кривые высвобождения модельного лекарственного вещества для инкапсулированного продукта с различной толщиной покрытия представлены на рис. 4.

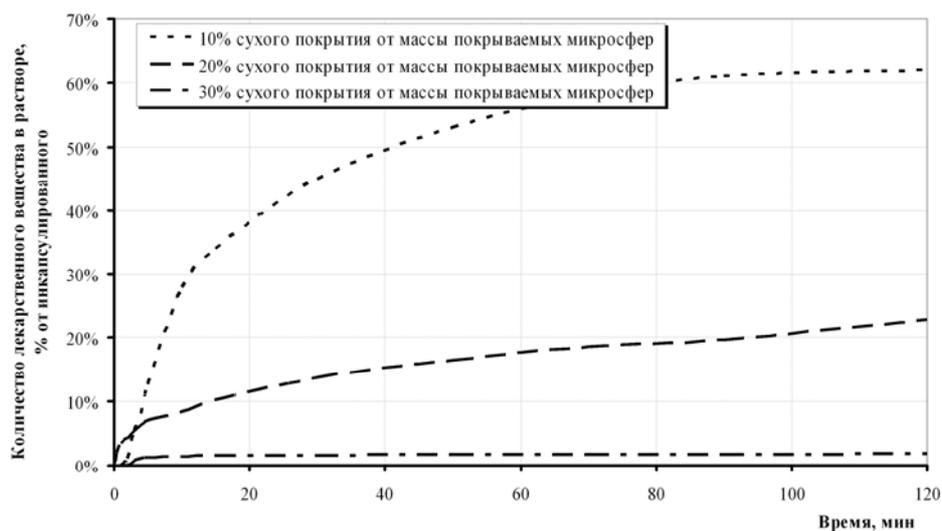


Рис. 4. Кривые высвобождения модельного лекарственного вещества из инкапсулированных в Acyl-EZE микросфер.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что для получения кишечнорастворимого покрытия, удовлетворяющего требованиям фармакопей, желательно наносить 30% полимерного покрытия Acyl-EZE от массы покрываемых частиц при установленных в данной работе оптимальных условиях.

Методика проведения анализа растворимости инкапсулированного продукта в слабощелочной среде

Для исследования растворимости в слабощелочной среде, имитирующей желудочный сок, были использованы микросферы с модельным лекарственным веществом (Индиго Кармин), полученные по описанной ранее методике

и инкапсулированные при установленных оптимальных условиях. Эксперимент по инкапсулированию красителя был проведен для трех различных толщин покрытия: 10, 20 и 30% от массы исходных микросфер.

Далее продукт инкапсуляции в навеске 50 г погружался в Na-фосатный буфер объемом 1 л. Отбор проб производился каждые 15 секунд в течение 10 минут при тщательном перемешивании, содержание красителя в которых определялось на спектрофотометре Unico1200.

Результаты анализа полученных результатов показали, что высвобождение лекарственного вещества из инкапсулированного продукта в растворе, имитирующем кишечную среду, происходит полностью в течение одной

минуты при интенсивном перемешивании.

ВЫВОДЫ

- Исследован процесс инкапсулирования модельного лекарственного вещества в кишечнорастворимую полимерную оболочку в псевдооживленном слое как способ создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Выявлены основные факторы проведения процесса, влияющие на качество покрытия.

- Методами математической статистики определен относительный вклад каждого из

факторов и даны рекомендации по оптимальным условиям ведения процесса инкапсулирования.

- Исследована кинетика высвобождения модельного лекарственного вещества из инкапсулированного препарата в средах, имитирующих желудочно-кишечный тракт. Даны рекомендации по необходимой толщине покрытия, обеспечивающей защиту лекарственного вещества от действия желудочного сока и при этом мгновенное высвобождение в среде кишечника.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Солодовник, В. Д. Микроинкапсулирование / В. Д. Солодовник. – М. : Химия, 1980. – 216 с.
2. Air-suspension particle coating in the food industry: Part I – state of the art / R.L. Stephen [et al.] // Powder Technology. – 2007. – № 171. – P. 25–33.
3. Air-suspension particle coating in the food industry: Part I – micro-level process approach / R. L. Stephen [et al.] // Powder Technology. – 2007. – № 171. – P. 34–45.
4. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии : Учеб. пособие для хим.-технол. спец. вузов. – 2-е изд., перераб. и доп. / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.