

МИКРОКАПСУЛЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Степанова Э.Ф.¹, Ким М.Е.², Мурзагулова К.Б.², Евсеева С.Б.²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия (Ставропольский край, Пятигорск, ул. Кирова, 33, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru)

² Фармацевтическая компания «Ромат», г. Павлодар, Республика Казахстан (Павлодар, ул. Камзина, 33, e-mail: company@romat.kz)

В статье приведен обзор перспектив применения микрокапсулирования в современной фармацевтической практике. На примерах представлен спектр технологических и фармакологических задач, которые можно решить с помощью микрокапсулирования: уменьшение реакционной способности лекарственных веществ, увеличение сроков годности, снижение токсичности лекарственных веществ, придание субстанции новых физических свойств, маскировка органолептических свойств. Отражены отдельные технологические аспекты вопроса микрокапсулирования, в частности подходы к формированию оболочки, перечень вспомогательных веществ, используемых в процессе микрокапсулирования. Представлены сведения об основных направлениях применения микрокапсул в современной фармацевтической и медицинской практике: лекарственных препаратов (продолгованных форм нитроглицерина, ферментов, противоопухолевых средств) и БАД к пище на основе пробиотиков, а также диагностических средств. Отмечена перспектива использования микрокапсулирования противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: микрокапсулы, лекарственные препараты, исследование, состав микрокапсул, мембрана, противотуберкулезные средства.

MICROCAPSULES: USE PROSPECTS IN MODERN PHARMACEUTICAL PRACTICE

Stepanova E.F.¹, Kim M.E.², Murzagulova K.B.², Evseyeva S.B.²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (357500, Pyatigorsk, Kirov str., 33), e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

²Pharmaceutical company "Romat", Pavlodar, Kazakhstan (Pavlodar, Kamzev str., 33), e-mail: company@romat.kz

The review of application and prospects of microencapsulation in modern pharmaceutical practice is presented in this paper. A range of technological and pharmacological problems that can be solved using microencapsulation is presented on examples: decrease of the drugs reactivity, validity period increase, reduced toxicity of drugs, new physical properties of the substance, taste properties masking. Some aspects of the question of microencapsulation technology are reflected, in particular approaches to the formation of the microcapsules membrane. There is a list of auxiliary substances used in the process of microencapsulation. The information on the main areas of application of microcapsules in modern pharmaceutical and medical practice is provided: pharmaceuticals (long-acting form of nitroglycerin, enzymes, anticancer agents) and food supplements on the basis of probiotics, as well as diagnostic tools. The prospect of using microencapsulation TB drugs is marked.

Keywords: microcapsules, drugs, research, microcapsules, composition, membrane, TB drugs.

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 [8, 9, 14, 16, 22].

Микрокапсулы – капсулы, состоящие из тонкой оболочки из полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 до 2000 мкм, содержащей твердые или жидкие активные действующие вещества с добавлением или без добавления вспомогательных веществ (ОСТ91500.05.001-00) [15]. Чаще всего применяют

микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Частицы размером < 1 мкм называют нанокапсулами [25].

Микрокапсулы в настоящее время нашли применение в различных отраслях. В сельском хозяйстве и в быту широко используются микрокапсулированные инсектициды [9]. Микрокапсулы с витаминами, эфирными и жирными маслами входят в состав различных косметических средств (кремов, гелей, сывороток) [23]. Микрокапсулированные пробиотики используются в кормах и кормовых добавках в ветеринарии [24].

Однако в фармацевтической промышленности микрокапсулы не находят такого широкого практического применения, хотя имеется очевидная перспектива их использования. С помощью микрокапсулирования можно решить следующие проблемы: уменьшить реакционную способность лекарственных веществ, удлинить сроки годности лабильных и быстро портящихся лекарственных веществ, снизить токсичность субстанции, придать субстанции новые физические свойства – снизить летучесть, изменить плотность, замаскировать цвет, вкус, запах. Микрокапсулы дают возможность обеспечить пролонгированность действия лекарственных препаратов [13, 25].

Важная область применения микрокапсулирования в фармации – совмещение в общей дозировке лекарственных веществ, несовместимых при смешении в свободном виде. Микрокапсулирование используется для разделения реагирующих между собой лекарственных веществ, объединенных в одной лекарственной форме [25].

Микрокапсулированием стабилизируют неустойчивые лекарственные препараты (витамины, антибиотики, вакцины, сыворотки, ферменты). Так, известны патенты в области микрокапсулирования цефалоспоринов в конжаковой камеди, бета-лактамных антибиотиков – канамицина в альгинате натрия, а также канамицина, ампициллина, бензилпенициллина в натрий-карбоксиметилцеллюлозе [4, 5].

Примером использования микрокапсулирования для увеличения стабильности лекарственных препаратов может служить заключение в оболочки экстрактов лекарственного растительного сырья [2].

Одной из основных задач микрокапсулирования является достижение пролонгированного действия при пероральном введении с одновременным снижением максимального уровня концентрации в организме. Этим способом удастся уменьшить число приемов препарата, ликвидировать раздражающее действие на ткани, связанное с прилипанием таблеток к стенкам желудка [9, 25].

Примером использования микрокапсул для снижения токсичности является микрокапсулирование новокаинамида, ацетилсалициловой кислоты и других лекарственных средств. Итальянские ученые осуществили микрокапсулирование кетопрофена – плохо

растворимого анальгетика, хорошо сорбирующегося из желудочно-кишечного тракта, но вызывающего раздражение, и это позволило уменьшить негативное влияние лекарственного препарата на организм [18].

И далее: при лечении хронического алкоголизма необходим длительный прием традиционных таблеток «Тетурам» внутрь, который не удобен пациентам и порой трудно осуществим. Не оптимален и инъекционный способ из-за использования органического растворителя. Разработан способ получения средства для коррекции нарушений при алкоголизме в виде лекарственной формы дисульфирама пролонгированного действия, содержащей микрокапсулы лекарственного вещества, покрытые двухслойной оболочкой из полисахаридов. Этим достигается стабильная кинетика выделения лекарственного препарата в ткани и длительный эффект пролонгации, что позволяет облегчить курсовое лечение [6].

В литературе можно найти примеры корригирования неприятного вкуса с помощью микрокапсулирования. Так, при разработке детского сиропа предложено включение метронидазола в микрокапсулы для маскировки неприятного горького вкуса, а также пролонгирования фармакологического действия. Имеются данные о разработке микрокапсул с ибупрофеном и парацетамолом для коррекции горького вкуса [1, 18].

Проблему пролонгирования, уменьшения раздражающего действия лекарственных веществ, обеспечения стабильности с использованием микрокапсулирования можно решить путем выбора соответствующих пленкообразователей, толщины и размера микрокапсул.

Размер микрокапсул варьирует от долей микрометра до нескольких миллиметров. Содержание капсулируемого вещества обычно составляет 70–85 % от массы капсулы (иногда до 95–99 %). Оболочка микрокапсул может быть одно- или многослойной, а в зависимости от свойств образующего ее вещества – эластичной или жесткой [9, 11, 13].

Лекарственные вещества в процессе микрокапсулирования могут быть включены в мембрану или в ядро. Липофильные вещества пригодны для включения в липидный или липидно/полимерный материал мембраны. Так, показана возможность микрокапсулирования в оболочку мембраны витамина Е, преднизолона, хлорамфеникола и сальбутамола [11]. Микрокапсулы также могут содержать одновременно несколько фармакологически активных веществ различной природы: капсула может содержать одно вещество в мембране, а второе вещество в ядре.

Требования к проницаемости оболочки определяются назначением микрокапсул – если лекарственное вещество нужно защитить от окружающей среды, то оболочка должна быть низкопроницаемой. В этом случае содержимое микрокапсул защищено оболочкой, которая является для него непроницаемой и высвобождается только после ее растворения. Выбор оболочки также определяется физико-химическими свойствами инкапсулируемого

содержимого – гидрофильные вещества в растворенном виде предполагают заключение в гидрофобную оболочку [25].

Если в виде варианта для микрокапсул предполагается жидкая лекарственная форма с водной средой (раствор, суспензия, сироп), то для предотвращения постепенного растворения микрокапсул и равномерного их распределения оболочка микрокапсул также должна быть гидрофобной [2, 9].

Если же оболочка проницаема для содержимого ядра, например, она сконструирована из этилцеллюлозы, то скорость высвобождения определяется диффузией и зависит от толщины оболочки, размера микрокапсул, наличия пор и растворимости вещества во внешней среде. Использование же диффузионнопроницаемых оболочек оправдано для микрокапсулирования раздражающих слизистую водорастворимых веществ – ацетилсалициловой кислоты, сульфата железа [11, 18]. Оболочки, непроницаемые для внутренней фазы и окружающей среды, обеспечивают прочность и герметичность упаковки ядра микрокапсулы. Они используются для изоляции веществ друг от друга в случае их взаимодействия, а также для придания жидким и вязким составам свойств сыпучести.

Содержимое микрокапсул может также быть газообразным. Так, для диагностических целей используют микрокапсулы с заполненным воздухом или газом ядром и мембраной из липидов в комбинации с биоразлагаемым полимером [9, 12].

Вещества, используемые для формирования гидрофильных оболочек, – это высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения – белки (желатин, альбумин, казеин), декстраны, пектины, альгинаты, хитозан, агар, производные целлюлозы, природные смолы (камеди, шеллак), синтетические полимеры – полиолефины, поливиниловый спирт, поливинилацетат, полиамиды, полилактиды, полигликолиды и т.д. [5, 10, 25].

Гидрофобная оболочка может включать твердые растительные масла (кокосовое, пальмовое), гидрированные растительные масла (хлопковое, кукурузное, арахисовое), гидрированные жирные кислоты, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, моноглицериды и диглицериды этерифицированных жирных кислот, воски (пчелиный, карнаубский, канделильский), парафин, озокерит [9, 11].

В технологии микрокапсул могут использоваться поверхностно-активные вещества, как правило, в том случае, если размер частиц конечного продукта имеет принципиальное значение, например, инъекционные формы. Если микрокапсулы используют в производстве препарата для перорального применения, то поверхностно-активное вещество не обязательно должно присутствовать, так как итоговый размер частиц, как правило, не имеет принципиального значения. В качестве поверхностно-активных веществ для стабилизации

эмульсии при получении микрокапсул используются поливиниловый спирт, фосфолипиды, простые и сложные эфиры сорбитана, этоксилированные насыщенные глицериды или полиглицериды кислот жирного ряда [9].

На основе микрокапсул возможно производство таких лекарственных форм, как таблетки, суспензии, подкожные имплантаты, капсулы. Имеются исследования по разработке сиропов с микрокапсулами. Путем суспендирования микрокапсул в физиологическом растворителе получают эхографические контрастные агенты [10, 25].

Исследованиям в области микрокапсулирования фармацевтических препаратов посвящено много работ, однако на практике применяется лишь ограниченная группа [21].

Так, практическое применение находит в настоящее время микрокапсулирование как технология иммобилизации микроорганизмов – альтернативный вариант включению в гель. Преимущество этого метода заключается в более высокой клеточной нагрузке, что является одним из необходимых критериев обеспечения эффективности лекарственных препаратов пробиотиков при пероральном применении [7, 27].

Микрокапсулирование также позволяет увеличить устойчивость пробиотиков к агрессивным факторам желудочно-кишечного тракта – низкому рН-среды желудка, действию ферментов и желчи. Компания «Арт Лайф» предлагает БАД к пище «Пробинорм», представляющую собой капсулы с микрокапсулированными лакто- и бифидобактериями [3]. Микрокапсулирование как метод иммобилизации ферментов также нашло практическое применение в фармации. В РЛС внесен полуфабрикат «Панкрелипаза», содержащий микрокапсулированный панкреатин для наполнения капсул [19].

В современной фармацевтической практике нашли применение пролонгированные лекарственные формы нитроглицерина при хронических формах ишемической болезни сердца, для предупреждения приступов стенокардии, при сердечной недостаточности. Таблетки или капсулы с включением нитроглицерина в микрокапсулы предназначены для перорального применения. Терапевтический эффект развивается постепенно и сохраняется обычно в течение нескольких часов. Используются такие таблетированные формы нитроглицерина пролонгированного действия, как «Сустак», «Нитро-мак ретард» [19, 21].

Перспективным является использование микрокапсул для введения антибактериальных антибластомных соединений. Достоинство микрокапсул заключается в том, что их можно имплантировать в нужное место, например, в непосредственной близости от опухоли и обеспечить постепенное высвобождение действующего вещества, избегая системного токсического действия на организм. Полимерные нанокапсулы с сорбцией лекарственных веществ в массе частицы обеспечивают доставку высокотоксичных лекарственных веществ внутрь клеток при минимальном проявлении общего токсического

действия. Это свойство используется и при разработке микрокапсул с противоопухолевыми высокотоксичными лекарственными веществами [9, 18, 21]. На фармацевтическом рынке присутствует препарат «Декапептил депо» – инъекционная форма декапептила пролонгированного действия с микрокапсулами – лекарственный препарат, применяемый при гормонозависимом раке предстательной железы.

С использованием микрокапсул создаются новые типы продуктов диагностического назначения (капсулированные нестабильные реагенты для анализа крови и мочи, терморегистрирующие пленки, а также уголь и ионообменные смолы) [9, 12].

Перспективным является использование микрокапсулирования для создания противотуберкулезных лекарственных препаратов. Разработка на базе систем с контролируемым высвобождением позволит создать быстрый терапевтический эффект, достичь постоянной концентрации препарата в крови, уменьшить курсовую дозу и ослабить частоту побочных эффектов. Исследования по микрокапсулированию рифампицина уже проводились в республике Казахстан, в фармацевтической компании «Ромат» [17].

Российскими учеными разработана методика микрокапсулирования рифампицина для включения в ингаляционные лекарственные формы. Снижение длительного системного воздействия и доставка антибактериального средства непосредственно в орган-мишень – легкие, могут быть достигнуты при ингаляционном методе введения микрокапсулированных форм рифампицина, способных осуществлять контролируемое и селективное высвобождение антибиотика через оболочку капсулы, обеспечивающее его пролонгированное действие [20]. Перспективы использования микрокапсулированных форм рифампицина, изониазида, пиразинамида показаны в фармакологических исследованиях зарубежными учеными [26].

Таким образом, микрокапсулирование – это перспективный метод создания инновационных лекарственных форм с пролонгированным действием, позволяющий расширить номенклатуру лекарственных препаратов и изменить подходы к лечению отдельных социально значимых заболеваний – туберкулеза, онкозаболеваний, токсикомании, требующих длительной терапии достаточно токсичными веществами.

Список литературы

1. Автина Н.В. Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом // 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. Быковская Е. Е., Кролевец А.А. Способ получения микрокапсул / Патент № 2012110715/15, 20.03.2012.
5. Быковская Е.Е., Кролевец А.А. Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов // Патент РФ № 2012109496/15, 13.03.2012.
6. Вилесов А.Д. Лекарственная форма дисульфирама пролонгированного действия и способ ее получения // Патент РФ №2011118789/15, 10.05.2011.
7. Ганина В.И., Ананьева Н.В., Калинина Л.В. Микрокапсулирование как способ защиты пробиотических культур от неблагоприятных условий // 2-я междунар. науч.-практич. конф. «Перспективы производства продуктов питания нового поколения»: сб. ст. – Омск: ФГОУ ВПО ОмГАУ, 2005. – С.100-102.
8. Изучение параметров микрокапсулирования при получении пролонгированной формы налтрексона / Е.А. Петрова и др. // Хим.-фармац. ж. – 2014. – 31. – С. 50-53.
9. Койн Боб Микрокапсулы // Патент РФ № 2359662, 27.06.2009.
10. Крикова А.В., Степанова Э.Ф. Технология приготовления таблеток с микрокапсулами диосмина // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 2. – С. 144-145.
11. Маркони М., Каланчи М., Джентилини Л. Способ получения микрокапсулированного состава / Пат. 2059409, 10.05.1996.
12. Методы диагностики *Helicobacter pylori* (НР) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://vmede.org/>(дата обращения: 25.05.2014).
13. Михель Шнайдер, Филипп Буссат Микрокапсулы, способ изготовления и их применение // Патент РФ №96117128/14, 1995.11.21.
14. Муравьев И.А., Андреева И.Н. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения теофиллина из таблеток // Фармация. – 1987. – № 2. – С. 19-21.
15. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – М.: МЗ РФ, 2000. – 38 с.
16. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. Выбор вспомогательных веществ для микрокапсулирования фобазола // 2 междунар. науч.-практ. конф. «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки»: сб. науч. тр. – Владикавказ, 2011. – Ч.1. – С.289–291.
17. Получение микрокапсул на основе яблочного пектина и β -лактоглобулина, содержащих рифампицин / З.К. Мухидинов и др. // Хим.-фармац. ж. – Т. 46, № 5. – 2012. – С. 46-49.

18. Постраш Я.В., Хишова О.М. Микрокапсулирование в фармации – современное состояние и перспективы // Вестник фармации. – 2010. – №2 (48). – С. 1-7.
19. Регистр лекарственных средств России [Электронная версия]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>(дата обращения: 25.03.2014).
20. Сардушкин М.В. Синтез и основные коллоидно-химические характеристики микрокапсул рифампицина, полученных методом простой коацервации: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – М., 2013. – 18с.
21. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. – М.: Астра Фарм Сервис, 2011. – 1488 с.
22. Тираспольская С.Г. Разработка технологии и способов анализа микрокапсул фенкарولا // Разработка, исследование и маркетинг фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 290-291.
23. Федеральный реестр разрешенных БАД: сайт «О БАД.ру» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://obad.ru/>.(дата обращения: 27.04.2014).
24. Чем заменить пробиотики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://subtilis.ru> (дата обращения: 19.05.2014).
25. Чуешов В.И., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств: в 2 т. – Харьков: Основа, 1999. – Т. 2. – 704 с.
26. Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis / ShegokarRanjita, Al ShaalLoaye, Mitri Khalil // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2011. – № 14(1). – P. 100–116.
27. Shah, N.P. Microencapsulation of probiotic bacteria and their survival in frozen fermented dairy desserts / N.P. Shah // Aust. J. Dairy Technol. – 2000. – Vol. 55. – P. 139-144.

Рецензенты:

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, профессор Пятигорского государственного НИИ курортологии ФМБА, г. Пятигорск.

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры туризма КМВИС, г. Пятигорск.