



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Φαρμακευτική Τεχνολογία II

Μικροενκαψακίωση

Κ. Αυγουστάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Φαρμακευτικής

Σκοπός της ενότητας

Επισκόπηση των εφαρμογών της μικροενκαψακίωσης φαρμάκων και των μεθόδων παραγωγής μικροκαψακίων.

Περιεχόμενο ενότητας

1. Ορισμός μικροενκαψακίωσης
2. Παρουσίαση μικροκαψακίων
 - i. Πυρήνας
 - ii. Περίβλημα και τρόποι παρασκευής
3. Μέθοδοι παραγωγής μικροκαψακίων
 - i. Ψεκασμός αιωρούμενου στρώματος κόνεως
 - ii. Συνάθροιση-διαχωρισμός φάσης
 - iii. Εκσφενδόνιση πυρήνων
 - iv. Επικάλυψη σε τύμπανο
 - v. Ξήρανση με ψεκασμό
 - vi. Πήξη με ψεκασμό
 - vii. Γαλκτωματοποίηση-Εξάτμιση διαλύτη
 - viii. Πολυμερισμός

Τι είναι η μικροενκαψακίωση

Η διαδικασία εγκλεισμού φαρμάκων ή άλλων βιοδραστικών παραγόντων μέσα σε μικροσκοπικές σφαίρες. Το μέγεθος των μικροκαψακίων (microcapsules) που παράγονται μπορεί να κυμαίνεται στο εύρος 1-1000 μ.

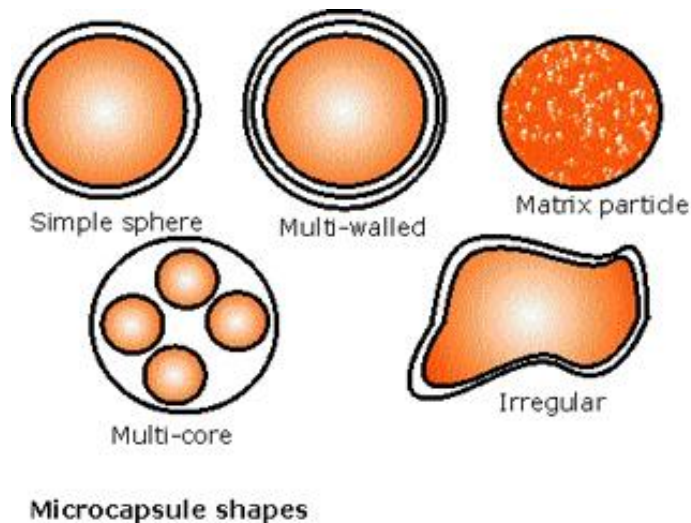
Η μικροενκαψακίωση εφαρμόζεται για:

- 1) τη μετατροπή υγρών υλικών (π.χ. υγρών φαρμάκων) σε στερεά
- 2) την αλλαγή των επιφανειακών ιδιοτήτων των υλικών
- 3) την προστασία των υλικών από το περιβάλλον ή προστασία των ιστών του σώματος από ερεθιστικά φάρμακα
- 4) τον έλεγχο της αποδέσμευσης των φαρμάκων από τα μικροκαψάκια (ή από φαρμακομορφές στις οποίες εισάγονται τα μικροκαψάκια) και τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων

Παραδείγματα μικροενκαψακωμένων φαρμάκων και άλλων υλικών

Υλικό πυρήνα	Χαρακτηριστικές ιδιότητες	Λόγος ενκαψακίωσης	Μορφή τελικού προϊόντος
παρακεταμόλη	στερεό με μικρή υδατοδιαλυτότητα	κάλυψη γεύσης	δισκίο
ασπιρίνη	στερεό με μικρή υδατοδιαλυτότητα, ερεθιστικό στο στομάχι	ελάττωση ερεθισμού στομάχου,	δισκίο ή καψάκι
δινιτρική	υδατοδιαλυτό στερεό	παρατεταμένη αποδέσμευση	καψάκι
μινθόλη, σαλικυλικό μεθύλιο, καμφορά	πηκτικό διάλυμα	ελάττωση πτητικότητας, παρατεταμένη αποδέσμευση	λοσιόν
παλμιτικός εστέρας βιταμίνης A	μη-πηκτικό υγρό	προστασία από την οξείδωση	ξηρή κόνις
νησίδες του Langerhans	ζωντανά κύτταρα	παρατεταμένη ρύθμιση διαβητικών	ενέσιμο

Τα μικροκαψάκια αποτελούνται από τον πυρήνα (εγκλεισμένο υλικό, core) και το περίβλημα (μεμβράνη, wall)



Ο πυρήνας είναι συνήθως στερεά σωματίδια ή υγρά (π.χ. υγρά φάρμακα, διαλύματα ή εναιωρήματα).

Το περίβλημα επιλέγεται με βάση το σκοπό της μικροενκαψακίωσης, τις επιδιωκόμενες ιδιότητες και τη μέθοδο μικροενκαψακίωσης.

Περίβλημα μικροκαψακίων

Το περίβλημα φτιάχνεται από το υλικό επικάλυψης, το οποίο πρέπει:

- 1) να διαθέτει ικανότητα σχηματισμού υμενίου που συνδέεται ισχυρά με τον πυρήνα
- 2) να παρέχει τις επιδιωκόμενες ιδιότητες του περιβλήματος, π.χ. αντοχή, ευκαμψία, αδιαπερατότητα, σταθερότητα και έλεγχο της αποδέσμευσης του φαρμάκου
- 3) να είναι συμβατό με τα υλικά του πυρήνα των μικροκαψακίων

Παρασκευή περιβλήματος

Για την παρασκευή του περιβλήματος χρησιμοποιούνται:

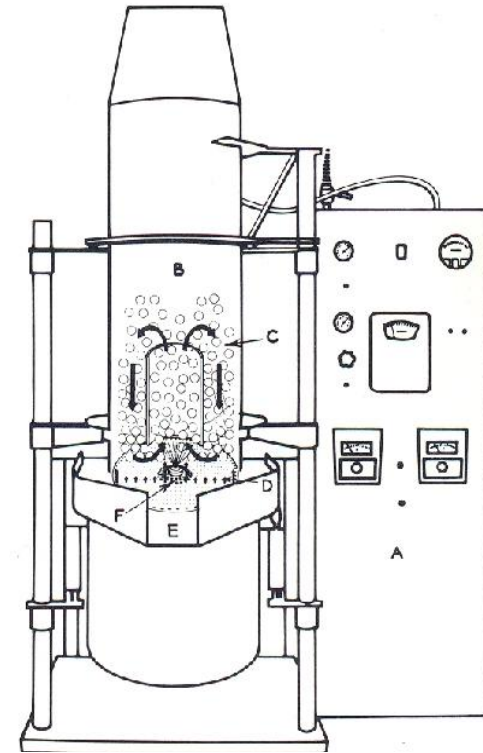
- α) **Συνθετικά πολυμερή:** πολυ(ακρυλικά), πολυ(μεθακρυλικά), πολυ(αμίδια), πολυ(αιθυλένιο), πολυ(αιθυλενιο-οξικό βινύλιο), πολυ(βινυλοπυρρολιδόνη), πολυ(βινυλο αλκοόλη), πολυ(γαλακτικό) οξύ και πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ.
- β) **Φυσικά πολυμερή/μακρομόρια και ημισυνθετικά παράγωγα αυτών:** υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, μεθυλοκυτταρίνη, καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, νιτρική κυτταρίνη, οξική φθαλική κυτταρίνη, shellac, άμυλο, ζελατίνη, αλβουμίνη.
- γ) **Κηροί και λίπη:** παραφίνη, καρναουβικός κηρός, κηρός μελισσών, κήτειο στέαρ, στεατικό οξύ, στεατική αλκοόλη, στεατική γλυκερόλη

Ψεκασμός αιωρούμενου στρώματος κόνεως (μέθοδος Wurster)

Κατά τη διαδικασία, τα στερεά σωματίδια (πυρήνες) αιωρούνται εντός ανοδικά κινούμενου ρεύματος αέρα και ψεκάζονται με το υγρό επικάλυψης

Προϋπόθεση:

Το υλικό του περιβλήματος να δημιουργεί επαρκή συνεκτικό δεσμό με το υλικό του πυρήνα



Μεταβλητές μεθόδου Wurster

Σημαντικές μεταβλητές της διαδικασίας:

- 1) Η πυκνότητα, το εμβαδόν επιφανείας, το σημείο τήξεως, η διαλυτότητα, η ευθρυπτότητα, η πτητικότητα, η κρυσταλλικότητα, και η ικανότητα ροής των πυρήνων.
- 2) Η συγκέντρωση του υλικού επικάλυψης (αν υλικό επικάλυψης είναι διάλυμα πολυμερούς) ή το σημείο τήξεως του υλικού επικάλυψης (αν υλικό επικάλυψης είναι τήγμα κηρών).
- 3) Ο ρυθμός παροχής του υλικού επικάλυψης.
- 4) Ο όγκος του αέρα που απαιτείται για την εναιώρηση των πυρήνων.
- 5) Η θερμοκρασία εισόδου και εξόδου.

Μέθοδος συνάθροισης- διαχωρισμού φάσης

Το φάρμακο διασπείρεται εντός υγρού φορέα μέσα στον οποίο έχει διαλυθεί το υλικό επικάλυψης (πολυμερές) και στη συνέχεια προκαλείται διαχωρισμό φάσης του υλικού επικάλυψης το οποίο προσροφάται στην επιφάνεια των σωματιδίων του προς ενκαψακίωση υλικού

Μέθοδος εκσφενδόνισης πυρήνων

Στάδιο 1: Σχηματισμός τριών μη-αναμιγνυόμενων χημικών φάσεων

1^η φάση: πυρήνες (προς ενκαψακίωση υλικό)

2^η φάση: υλικό επικάλυψης (πολυμερές σε «υγρή» κατάσταση)

3^η φάση: υγρός φορέας παρασκευής (διαλύτης του υλικού επικάλυψης στο οποίο δεν διαλύονται οι πυρήνες)

- 1] Οι πυρήνες διασπείρονται στο διάλυμα του πολυμερούς υπό συνεχή ανάδευση
- 2] Ο σχηματισμός της φάσης του υλικού επικάλυψης με την επαγωγή διαχωρισμού φάσης

Στάδιο 2: Εναπόθεση του υλικού επικάλυψης στους πυρήνες

Η εναπόθεση του υλικού επικάλυψης στους πυρήνες επιτυγχάνεται με ελεγχόμενη ανάμιξη των πυρήνων και του υλικού επικάλυψης, η οποία επιτρέπει την προσρόφηση του υλικού επικάλυψης στην επιφάνεια των πυρήνων.

Στάδιο 3: Σκλήρυνση του περιβλήματος

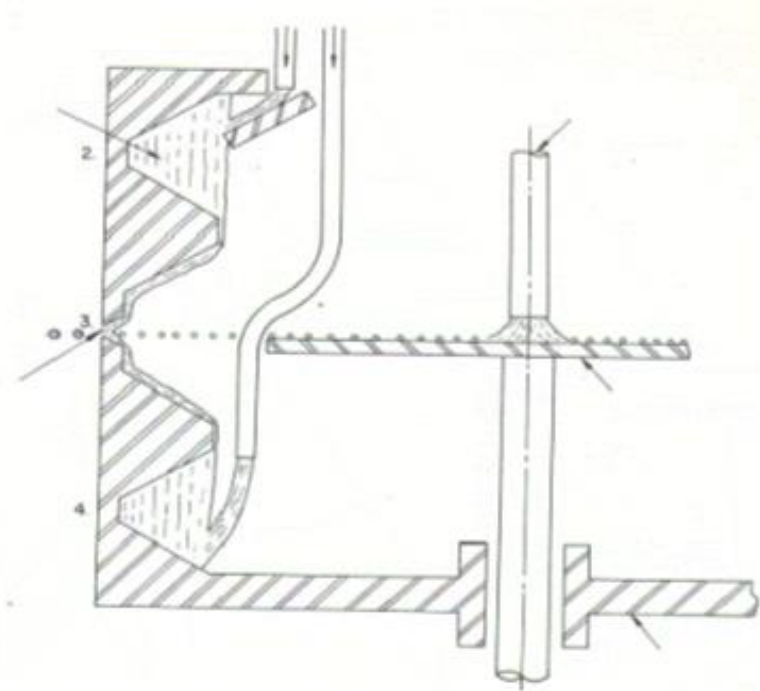
π.χ. με εφαρμογή θέρμανσης ή ψύξης, με επαγωγή σταυρωτής διασύνδεσης των αλυσίδων του πολυμερούς, με απομάκρυνση του διαλύτη του υλικού επικάλυψης ή με εκχύλιση

Μέθοδος εκσφενδόνισης πυρήνων σε προσχηματισμένα υμένια

Η μέθοδος αυτή πραγματοποιείται μηχανικά σε ειδική συσκευή

Σημαντικές **μεταβλητές** της διαδικασίας:

- 1) η ταχύτητα περιστροφής του κυλίνδρου
- 2) ο ρυθμός παροχής του υλικού των πυρήνων και του υλικού επικάλυψης
- 3) η συγκέντρωση και το ιξώδες του υλικού επικάλυψης
- 4) το ιξώδες και η επιφανειακή τάση του υλικού των πυρήνων



Σχηματική απεικόνιση μίας τέτοιας συσκευής

Μέθοδος επικάλυψης σε τύμπανο (pan coating)

- Η μέθοδος επικάλυψης σε τύμπανο εφαρμόζεται για την επικάλυψη σχετικά μεγάλων σωματιδίων (μεγαλύτερων από 600 μ m)
- Συνήθως το φάρμακο προσκολλάται στην επιφάνεια κόκκων (π.χ. σακχαρόζη) οι οποίοι στη συνέχεια επικαλύπτονται με πολυμερή ή κηρώδη- λιπαρά υλικά
- Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την παραγωγή σφαιριδίων βραδείας αποδέσμευσης

Μέθοδος ξήρανσης με ψεκασμό

Περιλαμβάνει:

1. Τη διασπορά του υλικού του πυρήνα σε διάλυμα του υλικού επικάλυψης.
2. Τον ψεκασμό του μίγματος εντός ρεύματος θερμού αέρα.

Σημαντικές **μεταβλητές** της διαδικασίας είναι:

- 1) Οι ιδιότητες του προς ψεκασμό μίγματος: ιξώδες, ομοιογένεια, συγκέντρωση του υλικού των πυρήνων και συγκέντρωση του υλικού της επικάλυψης
- 2) Ο ρυθμός τροφοδοσίας του προς ψεκασμό μίγματος
- 3) Η μέθοδος ψεκασμού
- 4) Η ταχύτητα ξήρανσης των σταγονιδίων που δημιουργούνται με τον ψεκασμό.

Εφαρμογές

- Η μέθοδος αποδίδει πορώδη σφαιρικά σωματίδια μεγέθους 5-600μm
- Συνήθως η περιεκτικότητα σε φάρμακο του προς ψεκασμό μίγματος πρέπει αν είναι χαμηλή για την αποτελεσματική ενκαψακίωσή του
- Η μέθοδος εφαρμόζεται συχνά για τη μικροενκαψακίωση υγρών βελτιωτικών γεύσεως και οσμής

Μέθοδος πήξης με ψεκασμό

Το υλικό των πυρήνων διασπείρεται σε τήγμα του υλικού επικάλυψης και ψεκάζεται σε ρεύμα ψυχρού αέρα.

Ως υλικά επικάλυψης χρησιμοποιούνται υλικά με σχετικά χαμηλό σημείο τήξεως, όπως κηροί, λιπαρά οξέα και αλκοόλες, πολυμερή και σάκχαρα.

Οι σημαντικές μεταβλητές της διαδικασίας είναι παρόμοιες με αυτές της μεθόδου της ξήρανσης με ψεκασμό.

Μέθοδος εξάτμισης του διαλύτη (solvent evaporation)

Διαδικασία:

A) απλό γαλακτώμα

1. Το υλικό επικάλυψης διαλύεται σε πτητικό οργανικό διαλύτη.
2. Στο διάλυμα αυτό διαλύεται ή διασπείρεται το προς ενκαψακίωση υλικό (φάρμακο).
3. Το μίγμα που προκύπτει γαλακτωματοποιείται εντός υγρού φορέα (που δεν διαλύει τα υλικά του πυρήνα ή της επικάλυψης) ο οποίος περιέχει γαλακτωματοποιητή.
4. Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται κάτω από ήπιες συνθήκες (π.χ. με ελαφριά θέρμανση ή εφαρμογή κενού).
5. Επάγεται σκλήρυνση του περιβλήματος με την πλήρη απομάκρυνση του οργανικού διαλύτη.
6. Τα μικροκαψάκια συλλέγονται με διήθηση ή φυγοκέντρωση και ξηραίνονται.

Η μέθοδος του απλού γαλακτώματος είναι κατάλληλη για την μικροενκαψακίωση φαρμάκων με **μικρή υδατοδιαλυτότητα**.

B) διπλό γαλάκτωμα

- 1) Το προς ενκαψακίωση υλικό (φάρμακο) διαλύεται σε υδατική φάση (Y_1).
- 2) Η Y_1 γαλακτωματοποιείται εντός πτητικής οργανικής φάσης (E) στην οποία έχει διαλυθεί το υλικό επικάλυψης.
- 3) Το Y_1/E που προέκυψε στο προηγούμενο στάδιο γαλακτωματοποιείται εντός υδατικής φάσης Y_2 .
- 4) Ακολουθεί η ίδια διαδικασία με την μέθοδο του απλού γαλακτώματος (εξάτμιση του οργανικού διαλύτη κλπ).

Η μέθοδος του διπλού γαλακτώματος είναι κατάλληλη για τη μικροενκαψακίωση υδατοδιαλυτών φαρμάκων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών.

Σημαντικές μεταβλητές της μεθόδου εξάτμισης διαλύτη

1. Η μέθοδος και οι πειραματικές συνθήκες
γαλακτωματοποίησης
(ένταση ανάδευσης, αναλογία φάσεων, τύπος και
συγκέντρωση γαλακτωματοποιητή)
2. Ο ρυθμός εξάτμισης του διαλύτη

Μέθοδος πολυμερισμού

- Η μέθοδος χρησιμοποιεί πολυμερισμό *in situ* κατάλληλα επιλεγμένων μονομερών για το σχηματισμό του περιβλήματος.
- Ο πολυμερισμός λαμβάνει χώρα στην διεπιφάνεια μεταξύ του προς ενκαψακίωση υλικού (στερεό ή υγρό) και μιας συνεχούς φάσης (υγρής ή αέριας) στην οποία το υλικό αυτό έχει διασπαρεί.

Διαδικασία παρασκευής μικροκαψακίων πολυαμιδίου (nylon)

1. Διάλυση αλειφατικής διαμίνης σε υδατική φάση που περιέχει το φάρμακο
2. Γαλακτωματοποίηση του διαλύματος αυτού σε οργανική φάση που περιέχει αλογονίδιο δικαρβοξυλικού οξέος
3. Η διαμίνη διαχέεται αργά προς την οργανική φάση όπου αντιδρά ταχέως με το αλογονίδιο σχηματίζοντας περίβλημα από πολυαμίδιο στην διεπιφάνεια (γύρω από τα σταγονίδια του γαλακτώματος).

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Βιβλιογραφία

Όλα τα σχήματα, οι εικόνες και τα γραφήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ενότητα προέρχονται από το βιβλίο «Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II», Δ.Σ. Ιθακήσιος, Κ. Αυγουστάκης, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 2009

Σε διαφορετική περίπτωση οι σχετικές αναφορές παρατίθενται στο κάτω μέρος του κάθε αντικειμένου

Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

