

## MICROCAPSULE (Microcapsulae)

Microcapsulele sînt forme medicamentoase avînd dimensiuni de  $1 \mu\text{m}$  –  $5000 \mu\text{m}$ , constituite din substanțe active acoperite cu un film din gelatină, polimeri naturali sau sintetici. Mai răspîndite în practica farmaceutică sînt microcapsulele cu dimensiuni în limitele  $100$ – $500 \mu\text{m}$ . Tehnologia contemporană permite de a acoperi pîrțile cu dimensiuni mai mici de  $1 \mu\text{m}$ . Particulele cu dimensiuni de pînă la  $1 \mu\text{m}$  cu filme se numesc nanocapsule, iar procesul preparării – nanocapsulare.

Capsulele cu substanțe lichide sau gazoase au forma sferică, cele cu particule solide – de obicei neregulată, deoarece filmul este fin și se fixează pe toate neregularitățile. Conținutul substanțelor medicamentoase poate varia în limitele de  $15$ – $99\%$  din masa microcapsulelor.

În tehnologia farmaceutică microcapsularea se folosește de la sfîrșitul anilor 50 – începutul anilor 60 ai secolului curent, în industria chimică, poligrafică, cosmetică și alte ramuri – ceva mai înainte. Prin microcapsulare este mascat gustul sau mirosul neplăcut, se asigură protecția față de agenți externi și se permite o manipulare mai ușoară a substanțelor active. Microcapsulele pot fi introduse în capsule de gelatină tari sau transformate în comprimate sau pot servi pentru realizarea de preparate cu acțiune prelungită.

Lichidele pot fi aduse sub formă de pulberi "uscate" avînd o bună capacitate de curgere. Astfel uleiurile volatile microîncapsulate sînt puse în libertate după dizolvarea învelișului de gelatină.

Microcapsularea realizează:

- a) protecția preparatelor puțin stabile la acțiunea factorilor mediului ambiant (vitamine, antibiotice, enzime, vaccinuri, seruri etc.);
- b) mascarea gustului amar al medicamentelor;
- c) eliminarea substanțelor medicamentoase în locul necesar al tractului gastrointestinal;
- d) prelungirea acțiunii. Amestecul de microcapsule, care se deosebesc prin dimensiuni, grosime și natura filmului, introduse în capsule operculate în complex cu granule și substanțe pulverulente, asigură menținerea unui nivel anumit al substanței medicamentoase în organism și o acțiune terapeutică eficace timp îndelungat;
- e) combinarea într-un înveliș a substanțelor incompatibile între ele (folosirea filmelor de separare);
- j) "transformarea" lichidelor și a gazelor în stare "solidă".

## 20.1. TEHNOLOGIA MICROCAPSULĂRII

Metodele microcapsulării pot fi clasificate în trei grupe: fizice, fizico-chimice și chimice.

**Metodele fizice.** În prezent cunoaștem un număr mare de metode fizice de microcapsulare – metodele drajefierii, pulverizării, prin suspendare în aer, dispersarea în lichide nemiscibile, prin extruzie, metode electrostatice ș. a. Principiul metodelor date se bazează pe depunerea mecanică a filmelor pe particulele solide sau lichide ale substanțelor medicamentoase.

Folosirea unei metode sau alteia depinde de "nucleul" microcapsulei – solid sau lichid.

**Metoda drajefierii.** Poate fi folosită pentru microcapsularea substanțelor medicamentoase solide. Ultimele în formă de masă omogenă cristalică (cu dimensiunile particulelor necesare) se pulverizează într-o duză cu soluția polimerului filmului în cazanul de drajefiat. Filmul obținut se usucă în curentul de aer cald, suflat în cazan. Grosimea stratului filmului depinde de temperatură, concentrație și viteza de pulverizare a soluției polimerului. Microcapsulele cu nucleu solid obținute prin drajefiere se mai numesc microdrajeuri.

**Metoda pulverizării.** Se folosește de obicei pentru microcapsularea substanțelor solide, care în prealabil sînt transformate în suspensii fine. Obținînd asemenea microcapsule, de obicei cu învelișuri grase, nucleeele se suspendează în soluția sau topitura substanțelor grase (ceară, alcool cetilic, mono- sau distearat de glicerol etc.) cu pulverizarea posterioară și uscarea suspensiei în uscătoria pulverulentă. Microcapsulele uscate au dimensiuni de  $30$ – $50 \mu\text{m}$ .

**Metoda dispersării în lichide nemiscibile.** Se folosește pentru capsularea substanțelor lichide. Bunăoară, metoda picurării, folosită pentru obținerea capsulelor moi, poate fi folosită și pentru microcapsule. Pentru aceasta viteza de scurgere a apei în țeava exterioră trebuie să fie afit de mare (de exemplu,  $4,73 \text{ l/min.}$ ), în comparație cu viteza mișcării substanței medicamentoase lichide și a substanței peliculogene topite (de exemplu,  $30 \text{ ml/min.}$ ), pentru ca curentul de apă să rupă picături cu dimensiuni necesare.

De obicei, această metodă tehnologic se efectuează astfel. Emulsia caldă a soluției uleioase a substanței medicamentoase stabilizată cu gelatină (emulsia de tipul U/A) se dispersează în ulei de vaselină răcit cu ajutorul unui malaxor. În urma răcirii picăturile fine se acoperă repede cu o peliculă rece de gelatină. Sferele răcite se separă de la parafina lichidă, se spală cu solvent organic și se usucă. Mărimea microcapsulelor, obținute astfel, variază în limitele  $100$ – $150 \mu\text{m}$ .

E.M. Diug și colaboratorii, folosind metoda dispersării în lichid nemiscibil, au obținut microcapsule cu novocainamidă cu cedare lentă a principiului activ destinate utilizării ca medicament antiaritmie la pacienții cu activitate scăzută a enzimei N – acetiltransferaza.

Administrarea acestor microcapsule în comprimate permite de a menține la un nivel stabil concentrația plasmatică a novocainamidei.

**Prepararea prin suspendare în aer.** Pulberea substanței active este dusă într-o cameră de acoperire și suspendată de un curent de aer ascendent. În același timp se injectează o dispersie fină a soluției de acoperire. Când particulele acoperite ating o anumită mărime, ele se depun și sînt colectate.

Mărimea microcapsulelor depinde de gradul de finețe a pulberii supuse microcapsulării, natura și cantitatea produsului de acoperire, vîscozitatea soluției, viteza și temperatura curentului de aer.

Această metodă se folosește în aparate, construcția principală a cărora este asemănătoare cu SP-30 și SG-30, utilizate la producerea comprimatelor și granulelor (fig. 163).

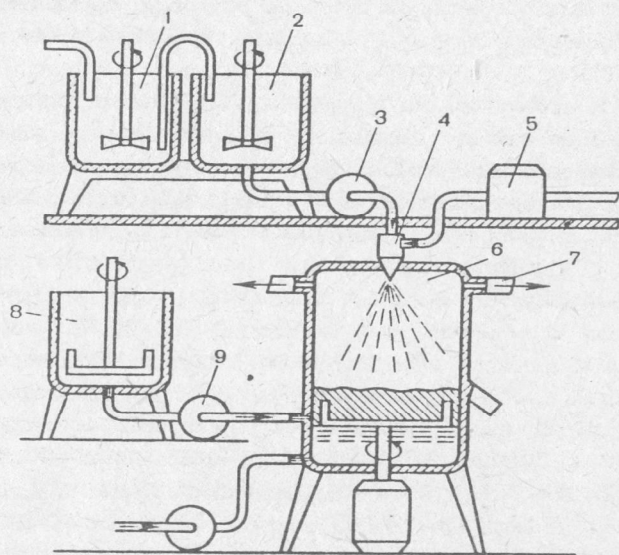


Fig. 163. Principiul de lucru al sistemului pentru prepararea microcapsulelor prin metoda depunerii în pat fluid. Lămurire în text

Substanța medicamentoasă se dizolvă sau se emulsionează la încălzire cu malaxoare în soluția apoasă a substanței pelicologene (1) și (2). Soluția încălzită cu pompa (3) se trece la dispozitivul de pulverizare (4) și se pulverizează în cameră (6) sub acțiunea aerului comprimat sau a unui gaz, care se alimentează din rezervor (5). În partea inferioară a camerei se găsește pulberea care se suspendează în aer și trece prin grătare. Aerul prelucrat este înlăturat prin ștuț (7). Picăturile de lichid, nimerind pe suprafața particulelor suspendate, se întăresc și sînt evacuate din cameră. În cameră se instalează un malaxor orizontal cu element de încălzire pentru o amestecare mai intensă a pulberii, care se alimentează din rezervor (8) cu pompa (9).

Microcapsulele obținute au o formă sferică și dimensiuni egale, care depind de vîscozitatea și de tensiunea superficială a soluției pulverizate și de caracteristicile dispozitivului întrebunțat.

**Metoda microcapsulării cu ajutorul centrifugării.** Sub acțiunea forței centripete particulele substanțelor medicamentoase (solide sau lichide) capsulate trec printr-o peliculă a soluției substanței ce formează învelișul, se acoperă cu ea formînd microcapsula. În calitate de material pentru filme se utilizează substanțe, soluțiile cărora au o tensiune superficială satisfăcătoare (gelatină, natriu alginat, alcool polivinilic ș. a.) și vîscozitate optimă. De acești parametri depind dimensiunile și forma microcapsulelor.

**Metoda electrostatică de microcapsulare.** Este una din metodele noi și originale, elaborată în S.U.A. Sînt propuse un șir de aparate. Dimensiunile microcapsulelor obținute sînt în limitele de la 5 pînă la 20  $\mu$ m.

**Metodele fizico-chimice.** Principala metodă fizico-chimică este microcapsularea prin coacervare.

În prezent procedeul coacervării compușilor macromoleculari este considerat ca formarea unui sistem bifazic în urma stratificării. Una din faze prezintă soluția substanței macromoleculare în solvent, a doua – soluția solventului în substanța macromoleculară. Soluția mai bogată în substanță macromoleculară deseori se separă în formă de picături de coacervat. Dehidratînd mai departe, coacervatul trece în precipitat. Apoi învelișurile picăturilor se supun întăririi pentru ridicarea rezistenței mecanice a microcapsulelor, care se efectuează pe diferite căi (prin răcire, volatilizarea solventului etc.).

Cunoaștem coacervarea simplă și compusă. Prima are loc ca rezultat al interacțiunii dintre soluția unui polimer și a substanței (micromoleculare) medicamentoase. Coacervarea prin interacțiunea dintre doi polimeri se numește compusă sau complexă.

**Metoda coacervării simple.** Procesul formării microcapsulelor prin coacervarea simplă decurge în următoarele faze (fig. 164).

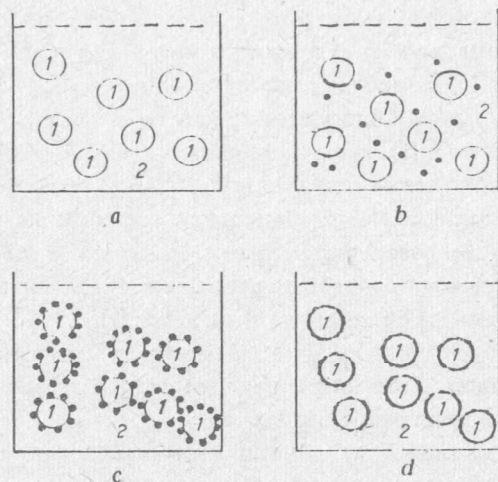


Fig. 164. Schema procedurii microcapsulării prin coacervare simplă: a - dispersia substanței medicamentoase 1 în soluția polimerului 2; b - coacervarea - formarea în soluție a fazelor cu un conținut mai mic și mai mare de polimer; c - "mărgelile" formate din micropicături de coacervat pe suprafața picăturilor de ulei; d - unirea microcapsulelor coacervatului și formarea microcapsulelor

Substanța ce se încapsulează (uleiul, soluțiile uleioase ale vitaminelor, hormonilor și ale altor substanțe medicamentoase) se emulsionează în soluția de gelatină la temperatura de 50°C. Se capătă o emulsie de tip U/A cu un grad de dispersare de 2-5 μm (fig. 164, a).

În soluția substanței ce formează pelicula (ultima în sistemul dat este un mediu extern) prin amestecare continuă se adaugă soluția apoasă de natriu sulfat 20%. Proprietățile deshidratante ale natriului sulfat duc la coacervarea gelatinei. Se formează un sistem lichid eterogen cu repartizare neuniformă în el a substanței dizolvate (fig. 164, b), alcătuită din două faze - bogată și săracă în molecule ale substanței dizolvate (gelatină). Bunăoară, în soluția de 3% gelatină se formează două faze cu un conținut diferit de gelatină: în stratul de coacervat 2,02%, iar în restul - 0,98%.

Micropicăturile coacervatului o dată cu micșorarea temperaturii încep să se concentreze în jurul picăturilor de ulei, formînd mai întîi "mărgelile" din micropicături de coacervat (fig. 164, c). Apoi micropicăturile se unesc, acoperind picătura de ulei cu un strat continuu subțire, la început lichid de gelatină (fig. 164, d), ce formează microcapsula.

Pentru răcirea învelișului microcapsulelor amestecul se toarnă repede într-un vas cu soluție rece de natriu sulfat (18-20°C).

Microcapsulele se filtrează, se spală cu apă cu scopul înlăturării soluției de natriu sulfat. Operația dată poate fi efectuată pe filtrul Nutsche, pe filtre-prese sau prin centrifugare.

Filmele microcapsulelor conțin 70-80% apă. Uscarea microcapsulelor se face termic (etuve convective cu poliță, aparate cu pat fluid) sau cu ajutorul adsorbentilor (uscătorii cu silicagel), prin prelucrarea cu lichide deshidratante (etanol concentrat) și alte metode.

Prin metode de coacervare se pot microcapsula de asemenea substanțe medicamentoase solide, insolubile în apă (sulfanilamide, antibiotice etc.).

**Metoda coacervării compuse.** Coacervarea compusă este însoțită de acțiunea dintre încărcăturile pozitive și negative a doi polimeri și este inițiată de obicei de schimbul de pH. Coacervatele compuse pot fi din una, două sau trei componente. În coacervatele formate de un singur component ambii polimeri se referă la una și aceeași grupă de compuși chimici și particulele ambilor sînt amfotere (au un număr egal de încărcături pozitive și negative). În astfel de sisteme încărcăturile pozitive ale unui ion sînt atrase de încărcăturile negative ale altui ion și invers. În coacervatele cu două componente ambii polimeri prezintă compuși chimici și poartă încărcături opuse: macroionii pozitivi - macrocationsi sau negativi - macroanioni.

În aceste sisteme interacțiunea are loc între compușii microcation + macroanion. Coacervatele din trei componente se formează prin amestecarea substanței amfotere, macroionului (macrocation ori macroanion) și adaosuri de săruri, ce conțin microioni (cationsi și anioni).

Să urmărim pe exemplul coacervatelor, alcătuite din gelatină și gumă arabică, deci pe exemplul coacervatului din două componente, procesul formării microcapsulelor cu substanțe medicamentoase prin metoda coacervării compuse.

Se prepară soluția de gelatină de 10% (pH 8,0). În soluția de 11% de gumă arabică se emulsionează uleiul sau soluția uleioasă a substanțelor medicamentoase. Ambele lichide se amestecă cu malaxorul (temperatura amestecului fiind de 50°C pentru a preîntîmpina formarea gelului). Se adaugă soluția de natriu hidroxid pînă la pH-ul amestecului de 6,5, la care încărcăturile electrice ale ambilor polimeri devin opuse. Amestecul se diluează cu apă și soluție de acid acetic de 10%, pH-ul se coboară pînă aproximativ la 4,5. La mărirea dată a pH-ului macrocationsi sînt atrași către macroanionii gumei arabice, picăturile coacervatului acoperă picăturile uleiului ce se încapsulează și formează învelișul. Pentru tanarea (dubirea) învelișului microcapsulelor se adaugă soluție de formaldehidă 37%. După întărirea învelișului, tempe-

ratura amestecului se coboară pînă la 10°C, iar pH-ul se mărește pînă la 9,0 pentru întărirea de mai departe a învelișului. După aceasta microcapsulele se usucă și se cern pentru separarea fracțiilor cu dimensiuni necesare.

În cazul microcapsulării substanțelor medicamentoase solubile în apă se folosește separarea fazei noi în mediul solventului organic, iar în calitate de material pentru înveliș – esterii de celuloză, polimerii siloxani, polivinilcloridul și alți polimeri.

*Exemplu de microcapsulare a vitaminelor C și B.* Substanțele fin pulverizate se dispersează în soluția substanței ce formează filmul: acidul ascorbic în soluția de etilceluloză dizolvată în metiletilcetonă sau acetilceluloză în acetonă, vitamina B<sub>1</sub> – în soluția de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă și hexan. Fiind adăugat treptat la aceste sisteme un sedimentator macromolecular (lichid polisiloxan), se elimină o fază nouă de dispersie, care în formă de micropicături se localizează în jurul cristalelor acidului ascorbic, unindu-se apoi într-un înveliș continuu.

Operațiile următoare sînt obișnuite: întărirea învelișului microcapsulelor, separarea microcapsulelor de mediul de dispersie, spălarea și uscarea.

**Metode chimice.** Prepararea microcapsulelor prin metoda chimică se bazează pe reacțiile de polimerizare și policondensare la interacțiunea fazelor apă/ulei. Pentru prepararea microcapsulelor prin această metodă în ulei se dizolvă substanța medicamentoasă, monomerul (bunăoară, metilmetacrilatul) și catalizatorul reacției de polimerizare (bunăoară, peroxidul benzoil). Soluția obținută se încălzește 15–20 min. la temperatura 55°C și se toarnă în soluția apoasă a emulgatorului. Se formează emulsia de tipul U/A, care se ține 4 ore pentru finisarea polimerizării. Polimetilmetacrilatul obținut, insolubil în apă, formează în jurul picăturilor un înveliș compact. Microcapsulele formate se separă de mediul înconjurător, se spală și se usucă.

## 20.2. ÎNTREBÎNȚAREA MICROCAPSULELOR

În prezent un șir de substanțe medicamentoase se livrează în microcapsule: vitamine, antibiotice, substanțe antiinflamatoare, cardiotonice, antiastmatice, antitusive, somnifere, antituberculoze etc. În afară de aceasta, microcapsulele pot fi folosite în formă de spansule, comprimate, suspensii și în capsule rectale. Se cercetează posibilitatea întrebunțării microcapsulelor în injecții, picături oftalmice, comprimate pentru implantare. Un interes specific prezintă emplăstrele pe care este întins un strat fin de substanțe medicamentoase microcapsulate.

Microcapsularea deschide posibilități interesante pentru administrarea unui șir de substanțe medicamentoase, care nu pot fi realizate în formele medicamentoase obișnuite. Ca exemplu poate servi folosirea nitroglicerolului în microcapsule. Nitroglicerolul obișnuit în comprimate sublinguale sau în picături (pe o bucătică de zahăr) posedă o perioadă de acțiune scurtă. Nitroglicerolul microcapsulat are proprietatea de a se elimina în organism treptat timp îndelungat. Foarte eficace este combinarea nitroglicerolului obișnuit cu cel microcapsulat.

## 20.3. NANOCAPSULE

Nanocapsulele sînt preparate cu dimensiuni de pînă la 200 nanometri care conțin soluții apoase. Soluția apoasă este dispersată într-un lichid hidrofob cu ajutorul unei substanțe tensioactive pînă cînd iau naștere picături de dimensiuni extrem de mici. În continuare se încorporează, continuînd agitarea, o soluție de monomer care constituie învelișul după polimerizare. Procesul de polimerizare are loc la interfață în condiții determinate.

Au fost făcute și realizate nanocapsule cu substanțe active eventual pentru a se obține medicamente parenterale cu efect prelungit. Aplicații importante se prevăd pentru realizarea de nanocapsule cu anticorpi, antigene, toxine.

## Capitolul 21

### DRAJEURI. MICRODRAJEURI. SPANSULE. GRANULE

**Drajeuri.** Drajeurile prezintă forme medicamentoase solide, destinate pentru uz intern, obținute prin acoperirea multiplă (în straturi) a substanțelor medicamentoase și auxiliare pe crupe (granulate) de zahăr. Astfel, toată masa drajeului se va obține prin acoperire, pe cînd la comprimatele drajefiate se acoperă numai membrana.

Prepararea industrială a drajeurilor se efectuează în cazanele de drajefiat, construcția cărora se modernizează continuu.

Formarea drajeurilor are loc mult mai simplu decît la drajefierea comprimatelor, ce este într-o dependență directă de raza circumferinței comprimatului. Iată de ce, acoperind comprimatele, ultimele se prepară cu ajutorul dispozitivului de presare care are o suprafață convexă.