

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ МЕТОДОМ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С. А. Кедик¹, М. Д. Сапельников¹, А. В. Панов², В. В. Суслов², Е. С. Жаворонок²

1 – Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

2 – ЗАО «Институт фармацевтических технологий»

Поступила в редакцию 20.05.2013 г.

Аннотация. Данный обзор посвящён технологии получения инкапсулированных лекарственных форм методом распылительной сушки. Описана суть метода, а также новые подходы к получению микрочастиц методом распылительной сушки. Описаны достоинства и недостатки метода по сравнению с другими методами получения микрочастиц с включённым в них лекарственным веществом.

Ключевые слова: Распылительная сушка, инкапсулированная лекарственная форма, микрочастицы, пролонгированное действие.

Abstract. Present review deals with technology of encapsulated dosage forms preparation via spray drying method. Method core and new approaches for microparticles preparation by spray drying method were concerned. Merits and demerits of method were concerned in comparison with other methods of drug – incorporated microparticle preparation.

Keywords: Spray drying, encapsulated dosage form, microparticles, prolonged release.

Полимерные микрочастицы с включенными в их состав биологически активными веществами вызывают значительный интерес в качестве основы фармацевтических препаратов пролонгированного действия [1, 2]. Успешное применение таких микрочастиц и лекарственных форм на их основе (в частности, имплантатов) при терапии различных заболеваний обуславливает интенсивные исследования их состава, структуры, технологий получения и применения.

В настоящее время известно значительное количество способов получения микрочастиц, которые подразделяются на три основных группы: химические, физические и физико-химические [3]. Большинство их представляет собой модификации и варианты трех основных методов [4-9]: распылительной сушки, фазового разделения (коацервации) и экстракции/испарения растворителя. По сравнению с двумя другими, распылительная сушка – сравнительно простой, недорогой и

производительный метод получения полимерных микрочастиц с включенными лекарственными веществами [1].

Традиционно процесс распылительной сушки заключается в распылении раствора/ дисперсии полимера с активным веществом в горячую сухую среду, например, нагретый воздух (рис.1).

На выходе из распыляющего сопла поток раствора/ дисперсии дробится на мелкие капли, которые в результате быстрого испарения растворителя, переходят в твердое (высушенное) состояние. Таким способом получают как микрочастицы с относительно равномерным распределением активного вещества по объему, так и микрочастицы типа «ядро-оболочка». В первом случае распылительной сушке подвергают совместный раствор полимера и активного вещества в органическом растворителе [10], а во втором – дисперсию вещества, образующего ядро микрочастицы и нерастворимого в дисперсионной среде, в концентрированном растворе вещества, образующего оболочку [6, 11, 12].

© Кедик С. А., Сапельников М. Д., Панов А. В., Суслов В. В., Жаворонок Е. С., 2014

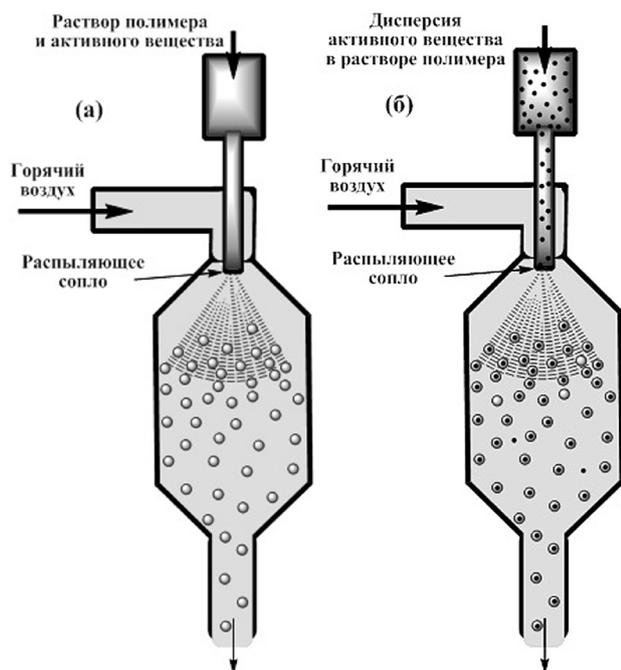


Рис. 1. Формирование микрочастиц из раствора (а) и из дисперсии (б) методом распылительной сушки.

В лабораторном варианте распылительной сушки, описанном Бавея (Baveja) и др. [13], микрочастицы, формирующиеся из 30 мас.% водной дисперсии желатины с диэтилкарбамзин цитратом, направляются в чашку с жидким парафином, охлажденным до 5 °С. Применение парафина, с последующим освобождением микрочастиц от него, позволяет добиться высокой монодисперсности и выхода микрочастиц, близкого к 100%.

Для снижения склонности микрочастиц к агломерации при распылительной сушке Такасима (Takashima) и др. [14] предложили получение микрочастиц в присутствии маннита. При распылительной сушке раствора сополимера молочной и гликолевой кислот с активным веществом в присутствии водного раствора маннита формируются маннитовые микрочастицы с включенными в них наночастицами из сополимера молочной и гликолевой кислот. Вместо маннита могут быть использованы другие углеводы (лактоза, трехалоза и пр.) [15]. Кроме этого, для снижения склонности к агломерации вводят стабилизаторы (полиэтиленгликоли, полиэтиленимин [14] и др.).

Вариантом распылительной сушки является распыление с замораживанием. Его отличие от традиционного варианта заключается в распылении не раствора, а расплава вещества, образующего микрочастицы, в поток охлажденного воздуха.

Для формирования микрочастиц типа «ядро-оболочка» распыляют дисперсию вещества ядра микрочастицы в расплаве вещества оболочки. Оборудование для реализации этого варианта распылительной сушки аналогично традиционному. Таким способом получают микрочастицы на основе жирных кислот и спиртов, восков и полимеров, которые являются твердыми при комнатной температуре [6].

Основными факторами, влияющими на свойства (прежде всего, размер) микрочастиц и эффективность микроинкапсулирования методом распылительной сушки, являются характеристики полимера (природа и молекулярная масса), а также исходное содержание лекарственного вещества и его физическое состояние при микроинкапсулировании. В последнем случае имеется в виду, что, если активное вещество берут в сухой форме, то эффективность микроинкапсулирования намного меньше, чем если бы он был взят в виде раствора [16]. В то же время, по мнению Приора (Priog) с сотр. [16] характеристики микрочастиц мало зависят от концентрации полимера и скорости воздуха, в который производится распыление. Интересно, что, в зависимости от природы полимера, свой вклад может вносить и pH среды: так, наилучшая эффективность микроинкапсулирования гентамицина в обычную поли-молочную кислоту методом распылительной сушки с повышением pH от 6.0 до 7.4 улучшается, тогда как для поли-молочной кислоты с модифицированными концевыми группами наблюдается обратный эффект [16].

Распылительная сушка обладает рядом существенных достоинств, к которым относятся, прежде всего, быстрота и легкость регулирования процесса, а также отсутствие необходимости дополнительной очистки и обработки получаемых микрочастиц [17]. Однако при изготовлении микрочастиц на основе биodeградируемых полимеров для систем замедленной доставки лекарств применение этого метода ограничивает чувствительность веществ (прежде всего, лекарств) к высоким температурам. По мнению [4, 18], контроль размера микрочастиц в данном случае довольно сложен, а производительность при мелкосерийном производстве умеренная. Еще одним недостатком распылительной сушки считают склонность к формированию волокон из полимерного раствора [19], которая в значительной мере определяется способностью полимера образовывать сильные межмолекулярные связи и зависит от

природы, молекулярной массы и вязкости раствора полимера [16, 19, 20]. Из-за волокнообразования, агломерации микрочастиц и их налипания на стенки аппарата возможны ощутимые потери продукта [21, 22, 23], однако этот недостаток преодолим за счет применения модифицированных аппаратов – например, с двойным соплом [24].

Тем не менее, распылительная сушка успешно применяется для микроинкапсулирования пептидов [16] и белков [25], а также гидрофобных лекарственных веществ, особенно при крупномасштабном производстве [25]. При распылительной сушке отсутствует контакт с водной средой, что позволяет избежать денатурации белков [25], а по сравнению с экструзионными безрастворительными методами распылительная сушка является более щадящей и меньше способствует деградации, например, пептидов [16]. Ряд исследователей [16, 19, 20] отмечает, что эффективность микроинкапсулирования методом распылительной сушки довольно высока, и превышает эффективность в случае двойного эмульгирования с последующим удалением растворителя. Так, эффективность включения гентамицина в поли-молочную кислоту и сополимер молочной и гликолевой кислот методом распылительной сушки составляет 44.5% против 13.3%, полученных методом испарения растворителя из эмульсии «вода-масло-вода» (номинальная загрузка гентамицина составляла 2 мас.%) [16]. Наконец, по данным Швача (Schwach) с сотр. [20], методом распылительной сушки получают более мелкие и непористые микрочастицы, по сравнению с некоторыми другими методами.

ВЫВОДЫ

Настоящий обзор литературы посвящен применению метода распылительной сушки и ее вариантов к получению микрочастиц с биологически активными веществами для фармацевтического применения. Обсуждены принципы метода, его достоинства и недостатки, а также способы устранения последних. Судя по литературным данным, метод распылительной сушки особенно перспективен при крупномасштабном производстве полимерных микрочастиц, включающих пептиды, белки и гидрофобные лекарственные вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright C.W. Long acting injections and implants / C.W. Wright, D.J. Burgess. // Springer. — 2012. — P. 458
2. Алексеев А.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / А.В. Алексеев [и др.]. — М.: Издательство ИФТ. — 2011. — 662с.
3. Солодовник В.Г. Микрокапсулирование / В.Г. Солодовник — М.: Химия. — 1980. — 216с.
4. Freitas S. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology / S. Freitas, H.P. Merkle, B. Gander // J. of Controlled Release. — 2005. — V.102. — P.313-332
5. Conti B. Use of polylactic acid for the preparation of microparticulate drug delivery systems / B. Conti, F. Pavanetto, I. Genta // J. of Microencapsulation. — 1992. — V.9, №2. — P.153-166.
6. Jyothi S.S. Microencapsulation: a review / S.S. Jyothi [et al.] // International J. of Pharma and BioSciences. — 2012. — V.3, №1. — P.509-531.
7. Akagi T. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine / T. Akagi, M. Baba, M. Akashi // Advances in Polymer Science. — 2012. — V.247. — P.31-64.
8. Makadia H. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier/ H. Makadia, S. Siegel // Polymers. — 2011. — V.3. — P.1377-1397.
9. Hammad U. Microencapsulation: process, techniques and applications/ U. Hammad [et al.] // International J. of Research in Pharmaceutical and BiomedicalSciences.—2011.—V.2,№2.—P.474-481.
10. Rivera P.A. Fluconazole encapsulation in PLGA microspheres by spray-drying/ P.A. Rivera [et al.] // J. of Microencapsulation. — 2004. — V.21, №2. — P.203-211.
11. Mok H. Water-free microencapsulation of proteins within PLGA microparticles by spray drying using PEG-assisted protein solubilization technique in organic solvent / H. Mok , T.G. Park // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. — 2008. — V.70. — P.137-144.
12. Quaglia F. Feeding liquid, non-ionic surfactant and cyclodextrin affect the properties of insulin-loaded poly(lactide-co-glycolide) microspheres prepared by spray-drying / F. Quaglia [et al.] / J. of Controlled Release. — 2003. — V.86, №2-3. — P.267-278.
13. Baveja S.K. Microencapsulation of soluble pharmaceuticals / S.K. Baveja, K.V. Ranga Rao, Y. Kumar // J. of Microencapsulation. — 1986. — V.3, №1. — P.33-37.
14. Takashima Y. Spray-drying preparation of microparticles containing cationic PLGA nanospheres

as gene carriers for avoiding aggregation of nanospheres/ Y. Takashima, [et al.] // International J. of Pharmaceutics. — 2007. — V.343. — P. 262-269.

15. Lacasse F.X. Surface and morphology of spray-dried pegylated PLA microspheres / F.X. Lacasse, P. Hildgen, J.N. McMullen // International J. of Pharmaceutics. — 1998. — V.174. — P.101-109.

16. Prior S. Gentamicin encapsulation in PLA: PLGA microspheres in view of treating Brucella infections / S. Prior [et al.] // International J. of Pharmaceutics. — 2000. — V.196. — P.115-125.

17. Лыков М.В. Распылительные сушилки / М.В. Лыков, Б.И. Леончик — М.: Машиностроение. — 1966. — 332с.

18. Johansen P. Technological considerations related to the up-scaling of protein microencapsulation by spray-drying / P. Johansen, H.P. Merkle, B. Gander // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. — 2000. — V.50. — P.413- 417.

19. Jalil R. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties / R. Jalil, J.R. Nixon // J. of Microencapsulation. — 1990. — V.7, №3. — P.297-325.

20. Schwach G. Biodegradable microparticles for sustained release of a new GnRH antagonist –

part I: screening commercial PLGA and formulation technologies / G. Schwach [et al.] // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. — 2003. — V.56. — P.327-336.

21. Jain R.A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices / R.A. Jain // Biomaterials. — 2000. — V.21. — P.2475-2490.

22. Blanco-Prieto M.J. In vitro evaluation of gentamicin released from microparticles / M.J. Blanco-Prieto [et al.] // International J. of Pharmaceutics. — 2002. — V.242. — P.203-206.

23. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying / Vehring R. // Pharmaceutical Research. — 2008. — V.25, №5. — P.999-1000.

24. Takada S. Application of a spray drying technique in the production of TRH-containing injectable sustained-release microparticles of biodegradable polymers PDA / S. Takada [et al.] // J. of Pharmaceutical Science and Technology. — 1995. — V.49, №4. — P.180-184.

25. Wischke C. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles / C. Wischke, S.P Schwendeman // International J. of Pharmaceutics. — 2008. — V.364. — P. 298-327.

Кедик Станислав Анатольевич — д.т.н., проф., заведующий кафедрой биомедицинских и фармацевтических технологий в Московском университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова. Директор компании ЗАО «Институт фармацевтических технологий»; e-mail: doctorkedik@yandex.ru

Сапельников Максим Дмитриевич — инженер, м.н.с. кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий в Московском университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова. Ведущий инженер компании ЗАО «Институт фармацевтических технологий»; e-mail: maxsapelnikov@gmail.com

Панов Алексей Валерьевич — к.х.н., с.н.с. кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий в Московском университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова. Заместитель директора по научной деятельности компании ЗАО «Институт фармацевтических технологий»; e-mail: alpa602@mail.ru

Kedik Stanislav A. — Doctor of Engineering Science, professor, chief of Biomedical and Pharmaceutical department of Lomonosov Moscow university of fine chemical technology. Director of «Institute of Pharmaceutical Technology» JSC; e-mail: doctorkedik@yandex.ru

Sapelnikov Maxim D. — engineer, junior research associate of Biomedical and Pharmaceutical department of Lomonosov Moscow university of fine chemical technology. Advanced engineer of «Institute of Pharmaceutical Technology» JSC.; e-mail: maxsapelnikov@gmail.com

Panov Alexey V. — Candidate of chemical sciences, senior associate of Biomedical and Pharmaceutical department of Lomonosov Moscow university of fine chemical technology. Associate science director of «Institute of Pharmaceutical Technology» JSC; e-mail: alpa602@mail.ru

Суслов Василий Викторович — к.х.н. с.н.с. кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий в Московском университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова. Заместитель директора по производственной деятельности компании ЗАО «Институт фармацевтических технологий»; телефон: 8-925-518-73-79; e-mail: svvchem@yandex.ru

Жаворонок Елена Сергеевна — к.х.н., с.н.с. кафедры биомедицинских и фармацевтических технологий в Московском университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова. Ведущий научный сотрудник компании ЗАО «Институт фармацевтических технологий»; телефон: 8-903-570-48-30; e-mail: zhavoronok_elena@mail.ru.

Suslov Vasily V. — Candidate of chemical sciences, senior associate of Biomedical and Pharmaceutical department of Lomonosov Moscow university of fine chemical technology. Associate operational director of «Institute of Pharmaceutical Technology» JSC; phone: 8-925-518-73-79; e-mail: svvchem@yandex.ru

Javoronok Elena S. — Candidate of chemical sciences, senior associate of Biomedical and Pharmaceutical department of Lomonosov Moscow university of fine chemical technology. Advanced engineer of «Institute of Pharmaceutical Technology» JSC; phone: 8-903-570-48-30; e-mail: zhavoronok_elena@mail.ru.