

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОКАПСУЛИРОВАННЫХ ФОРМ ФЕНИБУТА

Ю. А. Полковникова, У. А. Тульская, Е. Е. Чупандина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 10.01.2017 г.

**Аннотация.** Получен микрокапсулированный материал, содержащий в качестве действующего вещества – фенибут, в качестве оболочки – натрия альгинат. Методом растровой электронной микроскопии исследованы особенности поверхности полученных микрокапсул с различным соотношением вещества: полимер. Установлена зависимость эффективности микрокапсулирования от концентрации раствора пленкообразователя и соотношения ядро: вещество.

**Ключевые слова:** фенибут, микрокапсулирование, морфология, электронная микроскопия, эффективность микрокапсулирования

**Abstract.** The obtained microencapsulated material containing, as active ingredient – phenibut, as the shell–sodium alginate. The scanning electron microscopy investigated the surface properties of the obtained microcapsules with different ratio of substance to polymer. The dependence of microencapsulation efficiency on the concentration of film-forming solution and the ratio of substance to polymer.

**Keywords:** phenibut, microencapsulation, morphology, electron microscopy, efficiency of microencapsulation

Для лекарственных форм перорального применения важнейшими свойствами являются способность защитить заключенное в них лекарственное вещество от деструктивного воздействия среды желудка, доставить лекарственное вещество в нижние отделы желудочно-кишечного тракта, где оно наиболее эффективно всасывается слизистой, а также обеспечить пролонгированное, стабильное высвобождение лекарственного вещества. Важность этих свойств будет также справедлива и в отношении микрокапсул, «загруженных» лекарственной субстанцией [1,2].

Микрокапсулирование является способом получения традиционных материалов в уникальной форме, которая способна защитить вещества от воздействия факторов окружающей среды, вызывающих их разложение [1,4].

Одними из наиболее перспективных основ для подобного рода лекарственных форм являются природные полисахариды, в частности, соли

альгиновой кислоты [5]. Основным свойством альгинатов является их способность образовывать гели при взаимодействии с катионами (кальций, барий) [6-9].

Важным этапом исследования микрокапсул является изучение состояния их поверхности. Одним из современных методов оценки морфологии поверхностей служит растровая электронная микроскопия, позволяющая выявить особенности строения поверхности материалов [10].

**Цель исследования** – разработка методики получения микрокапсул фенибута с установлением зависимости между особенностями поверхности микрокапсул и эффективностью микрокапсулирования.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

На первом этапе был изучен процесс поперечной сшивки альгиновой кислоты ионами кальция.

*Методика получения микрокапсул:* навеску фенибута 1.0 г помещали в раствор альгината натрия (концентрация 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3%) и дози-

ровали с помощью экструзии через форсунку в 0.2 М раствор кальция хлорида. Соотношение объема раствора пленкообразователя : раствора кальция хлорида 1:10. Образовавшиеся частицы альгината кальция выдерживали в растворе сшивающего агента в течение 20 минут для затвердевания.

*Структура поверхности* представляет важную информацию о пористости микросистем доставки лекарственных веществ. Для определения морфологических особенностей полученных образцов использовалась растровая электронная микроскопия (РЭМ) на приборе JSM-6380LV, JEOL.

Исследование непроводящих образцов методами РЭМ потребовало разработки специальной методики нанесения на исследуемую поверхность проводящего покрытия, стойкого к окислению в атмосферных условиях при воздействии электронного пучка. На модельных образцах посредством электродугового реактивного осаждения был отработан способ напыления пленки золота.

*Эффективность микрокапсулирования:* Ключевое значение при получении микрокапсулированного продукта имеет эффективность микрокапсулирования, т.е. доля капсулируемого вещества, включенного внутрь капсул, от его исходного количества. Эффективность микрокапсулирования была определена «прямым» способом.

Навеску микрокапсул массой 50 мг растворяли в 10 мл 0.1 М раствора кислоты хлористоводородной в течение 30 минут при перемешивании на магнитной мешалке в закрытой емкости. Оптическую плотность полученного раствора определяли спектрофотометрически на спектрофотометре Hitachi U-1900 при длине волны  $257 \pm 2$  нм. В качестве раствора сравнения использовали 0.1 М раствор кислоты хлористоводородной. Концентрацию вещества в растворе находили по калибровочному графику.

Для построения калибровочного графика зависимости оптической плотности от концентрации стандартного образца фенибута точную навеску 0.25 г фенибута переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 200 мл 0.1 М раствор кислоты хлористоводородной, затем объем раствора доводили до метки.

Для приготовления разведений в мерные колбы на 25 мл переносили аликвоты раствора стандарта и доводили до метки раствором 0.1 М кислоты хлористоводородной. Использовали аликвоты раствора стандарта, мл: 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 2.5; 3.0; 3.5.

После определения количества выделившегося при растворении фенибута, зная его исходную концентрацию, рассчитывали эффективность микрокапсулирования с учетом количества включенного в микрокапсулы вещества  $C_{\text{капс}}$ , исходным количеством вещества, которое подвергалось растворению  $C_{\text{исх}}$  согласно формуле:

$$\Xi = \frac{m_{\text{капс}}}{m_{\text{исх}}} * 100\%$$

Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью пакета программ «Microsoft Excel» с использованием t-критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0.95.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Морфология микрокапсул.* Известно, что на пористость структуры микрокапсул может оказывать влияние состав и соотношение вещество: полимер [11]. В связи с этим было изучено влияние соотношения вещество: полимер на морфологию получаемых образцов.

На микрофотографии полученных полимерных микрокапсул (рис. 1,2) хорошо заметна их шероховатая поверхность с множеством тяжей.

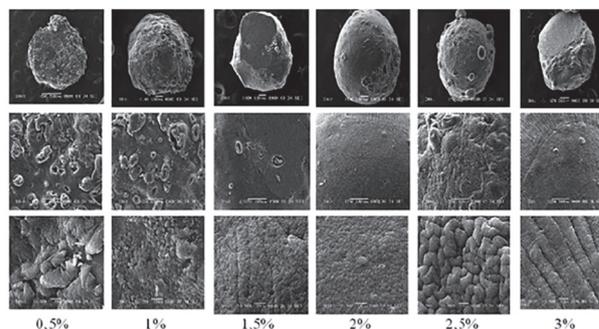


Рис. 1. Микрофотографии поверхности микрокапсул натрия альгината с фенибутом (соотношение 1:1)

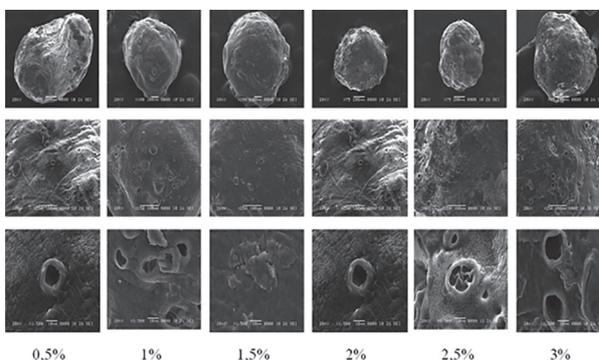


Рис. 2. Микрофотографии поверхности микрокапсул натрия альгината с фенибутом (соотношение 0.5:1)

Полученные микрокапсулы характеризуются рельефной, пористой поверхностью и наличием объемных «холлов». Пористость поверхности и формирование «холлов» зависят от соотношения ядро /полимер. Так, при соотношении вещество: полимер 0.5:1 выражена более ровная поверхность микрокапсул с небольшими характерными «складками». Поверхность же микрокапсул с соотношением вещество: полимер 0.5:1 представлена глубокими складками и тяжами.

Анализ изображений позволил сделать вывод, что более высокие концентрации раствора натрия альгината (2-3%) обеспечивают формирование системы открытых, соединенных между собой пор, в то время, как при более низких концентрациях (0.5-1.5%) поры располагаются относительно далеко друг от друга и связаны между собой лишь частично.

Концентрация раствора натрия альгината в свою очередь тоже оказывает влияние на морфологию поверхности. Так, с увеличением концентрации раствора пленкообразователя происходит небольшое выравнивание поверхности с увеличением размера объектов.

*Эффективность микрокапсулирования.* Калибровочный график зависимости оптической плотности от количества фенибута в растворе имеет вид прямой линии (рис. 3).

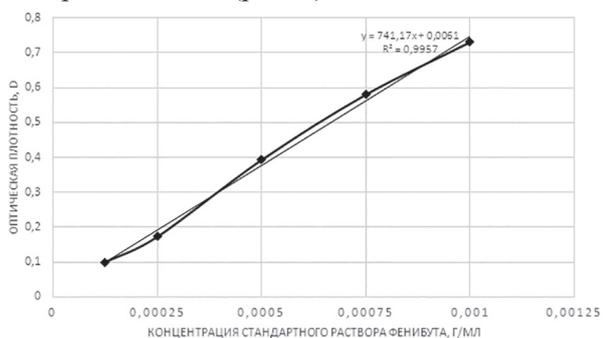


Рис. 3. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации фенибута в растворе

Зависимость эффективности микрокапсулирования фенибута в зависимости от концентрации раствора пленкообразователя и соотношения вещество/полимер представлена на рис. 4.

По данным, представленным на рисунке 4, видно, что на эффективность микрокапсулирования существенное значение оказывает и концентрация раствора пленкообразователя, и соотношение ядро /полимер. Так, с увеличением концентрации раствора натрия альгината увеличивается эффективность микрокапсулирования

и достигает 28.1 % при концентрации раствора натрия альгината 2 % и соотношении вещество/полимер 1:1. При концентрации раствора натрия альгината более 2% заметно существенное снижение эффективности как при соотношении вещество/полимер 1:1, так и 0.5:1.

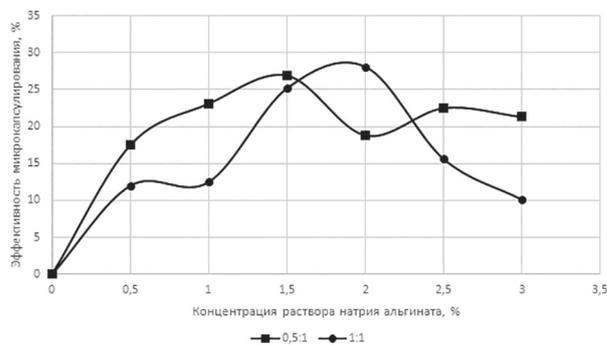


Рис. 4. Зависимость эффективности микрокапсулирования фенибута от концентрации раствора пленкообразователя при различном соотношении вещество : полимер

## ВЫВОДЫ

Разработка методика получения микрокапсул фенибута с оболочкой натрия альгинат в соотношении вещество : полимер. Методом РЭМ изучена поверхность микрокапсул.

Установлена зависимость эффективности микрокапсулирования от концентрации раствора пленкообразователя и соотношения ядро: вещество: с увеличением концентрации раствора натрия альгината увеличивается эффективность микрокапсулирования и достигает 28.1 % при концентрации раствора натрия альгината 2 % и соотношении вещество/полимер 1:1.

Разработанная система пролонгированного высвобождения фенибута, основанная на использовании в качестве микрокапсул природного биополимера — натрия альгината, может служить основой для создания новых лекарственных форм ноотропного действия.

Результаты исследований получены на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием ВГУ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полковникова Ю.А. Экспериментальное обоснование технологических параметров микрокапсулирования афобазола методом математического планирования / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2014. — № 2. — С. 121-124.

2. Полковникова Ю.А. Возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола (обзор) / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2011. — Т. 4, № 13. — С. 190-193.

3. Herrero E.P. Development of a new technology for the production of microcapsules based in atomization processes / E.P. Herrero, E.M. Mart'in Del Valle, M.A. Galan // Chemical Engineering Journal. — 2006. — № 117. — P. 137-142.

4. Preparation of Cross-Linked microcapsules entrapping inorganic salt by in-situ polymerization in (W/O/W) emulsion system / S. Kiyoyama [et al.] // J. Chem. Eng. Japan. — 2001. — V. 34, № 1. — P. 36-42.

5. Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia / C.H. Sadowsky [et al.] // Prim Care Companion CNS Disord. — 2014. — V.16, № 5. — P. 790-798.

6. New frontiers for encapsulation in the chemical industry / B Andrade [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. 2015. — V. 12, № 7. — P. 6359-68.

7. Полковникова Ю.А. Разработка пролонгированной пероральной лекарственной формы

для композиции винпоцетина с ретинола ацетатом / Ю.А. Полковникова, К.О. Ганзюк // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 5 Всерос. с международ. участием науч. – метод. конф. «Фармобразование–2013». — Воронеж. — С. 303-305.

8. Aubert-Pouessel A. Preparation of PLGA of PLGA microparticles by an emulsion-extraction process using glycofurol as polymersolvent / A. Aubert-Pouessel // Pharm. Res. — 2004. — № 21 — P. 2384-2391.

9. Cinteza O. Influence of the polymer on the release of hydrophilic drugs from microstructured carriers / O.Cinteza // Rev. roum. chim. — 2004. — T.49. — P. 1005-1013.

10. Электронная микроскопия для изучения микрокапсулированных объектов / А.Г. Широкова [и др.] // Аналитика и контроль. — 2010. — Т. 14, № 2. — С. 95-99.

11. Microcapsule mechanics: from stability to function / M.P. Neubauer [et al.] // Adv Colloid Interface Sci. — 2014. — № 207. — P. 65-80.

*Воронежский государственный университет  
Полковникова Ю. А., к. фармацевт. н., доцент  
кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, ;  
Тел.: +7 908 139-75-82  
E-mail: juli-polk@mail.ru*

*Тулская У. А., Студент фармацевтического факультета*

*Чупандина Е. Е., Заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармакогнозии  
Тел.: +7 (473) 220-84-28  
E-mail: chupandina@vsu.ru*

*Voronezh State University  
Polkovnikova Yu. A., PhD., Associate Professor,  
department of pharmaceutical chemistry and  
pharmaceutical technology  
Ph.: +7 908 139-75-82  
E-mail: juli-polk@mail.ru*

*Tulskaya U. A., Student of faculty of pharmacy*

*Chupandina E. E., Head of Department of  
Management and Economics of Pharmacy and  
Pharmacognosy  
Ph.: +7(473)2-208-428  
E-mail: chupandina@vsu.ru*