

ФОРМУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ МІКРОКАПСУЛ З ІНКАПСУЛЬОВАНИМ ГЕКСАНОМ ЕКСТРАКЦІЙНО- КОАЦЕРВАЦІЙНИМ МЕТОДОМ

© Сердюк В.О., Борова С.Г., Бубен Р.Г., 2012

Одержано полімерні мікрокапсули на основі синтезованого гетерофункціонального тетраполімеру як оболонкотвірного матеріалу, що містять інкапсульований гексан із застосуванням розробленого екстракційно-коацерваційного методу мікрокапсульовання. Досліджено вплив швидкості диспергування на кінцевий розмір мікрокапсул та ефективність інкапсульовання гексану.

Ключові слова: гетерофункціональний тетраполімер, мікрокапсула, мікрокапсульовання.

The formation of polymer microcapsules containing encapsulated hexane on the basis of synthesized heterofunctional tetrapolymer as shell-building material using the developed “extraction-coacervation” method of microcapsulation was performed. The effect of dispergation rate on the final size of microcapsules and efficiency of hexane incapsulation was determined.

Key words: heterofunctional tetrapolymer, microcapsules, microcapsulation.

Постановка проблеми

У наш час існує багато методів капсулювання речовин, що відрізняються природою ядра мікрокапсул, капсулювальної оболонки і дисперсного середовища, способом одержання капсулювальної оболонки, розміром мікрокапсул тощо. Різні методи мікрокапсульовання можуть мати як певні переваги, так і недоліки залежно від області застосування, яка і зумовлює, насамперед вибір того чи іншого методу. Одними з необхідних умов успішного мікрокапсульовання є: а) високі вихід і ефективність інкапсульовання; б) якість і профіль мікросфер повинні відтворюватись в зазначених межах; в) мікросфери не мають агломерувати. Згідно з цими вимогами, відомі методики, такі як видалення розчинника емульгуванням, полімерний розділ фаз, сушка розпиленням і методи розмелювання, не завжди придатні у загальних формах. Так, сушка розпиленням і розмелювання можуть викликати втрату інкапсульованих речовин. Під час розмелювання утворюються мікрокапсули з широким розподілом за розміром. Розділ полімерної фази, сушка розпиленням і емульгування не завжди забезпечують ефективно видалення розчинника. Тому розроблення нових або поліпшення відомих методів мікрокапсульовання, особливо хімічно активних речовин, є актуальним завданням полімерної хімії.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Одними з перспективних методів мікрокапсульовання гідрофобних речовин, що використовують органічні розчинники, нині є метод видалення розчинника при емульгуванні розчину і метод розділення органічної фази (коацервація у дисперсній фазі).

Однак ці методи мають певні недоліки. У першому випадку швидкість видалення розчинника впливає на основні характеристики мікросфер – швидке видалення призводить до формування пористих структур на поверхні мікросфер і до затверднення полімерів у безформному стані. Видалення розчинника екстракційним методом є швидшим (зазвичай триває менше ніж 30 хвилин), ніж процес випаровування і, отже, сформовані вищезгаданим методом мікросфери є більш пористими й безформними [1]. Розчинники, що використовуються в мікрокапсульованні методом

емульсійного видалення розчинника, особливо такі, що містять хлор (дихлорметан, хлороформ), можуть залишатись у мікросферах у вигляді домішок. Заміна токсичних розчинників, що містять хлор, на менш токсичні, такі як етилацетат (ЕАЦ), суміш ЕАЦ/ацетон, або етилформіат, є перспективним напрямом [2].

Другий метод дав змогу створити перші мікросфери з інкапсульованим пептидом (нафарелін ацетат) для парентерального застосування в індустріальному масштабі [3]. Цей процес відбувається завдяки зменшенню розчинності полімерів, розчинених в органічному розчиннику, зміною температури або додаванням третього компонента – коацерваційної речовини, яка взаємодіє з органічним розчинником, але не з полімером [4]. У процесі коацервації фазова рівновага ніколи не досягається. Тому склад і параметри процесу істотно впливають на кінетику всього процесу і, в підсумку, на характеристики мікросфер. Крім того, крапельки коацервату є зазвичай липкими і злипаються перед завершенням процесу розділу фаз або перед отвердженням. Тобто ця система має тенденцію до формування агломератів [5].

Ми розробили новий метод – “екстракційно-коацерваційний” метод мікрокапсулювання [6], що фактично об’єднав перелічені вище методи мікрокапсулювання і дав змогу позбавитись перелічених недоліків. З одного боку, використання розчинника ЕАЦ, що дозволяє виділення його екстракцією під час диспергування, характерне для методу видалення розчинника під час емульгування розчину. А з іншого боку – застосування гетерофункціонального тетраполімеру як коацерваційної речовини і як основного оболонкотвірного матеріалу притаманне методу розділення органічної фази (коацервація у дисперсній фазі).

Мета роботи – дослідження процесів мікрокапсулювання гексану розробленим “екстракційно-коацерваційним” методом та встановлення залежності розміру мікрокапсул та ефективності мікрокапсулювання від параметрів процесу, зокрема швидкості диспергування.

Експериментальна частина

В роботі використано такі матеріали: синтезований гетерофункціональний тетраполімер АБСМ-5311 – кополімер акрилонітрилу (АН), бутилметакрилату (БМА), стирену (СТ) та малеїнового ангідриду (МА), такого складу і властивостей (табл. 1): ПВС марка POVAL UV; ЕАЦ марки “ч”; ГЕК марки “чда”; толуен марки “чда”; дистильована вода.

Таблиця 1

Склад і властивості тетраполімеру АБСМ-5311

Склад кополімеру, % моль				[η] в ацетоні, дл·г ⁻¹	M _n	M _w	Коефіцієнт полідисперсності (M _w /M _n)	ρ, кг/м ³	T _c , К
АН	БМА	СТ	МА						
50,2	27,9	14,3	7,6	0,31	28602	53013	1,85	1094±3	356±1

Розмір частинок визначали за допомогою оптичного мікроскопа “JENAVAL” Carl Zeiss. За результатами статистичної обробки вимірів зображень 200–400 частинок було розраховано середньочисловий (d_n) і середньомасовий (d_w) розмір, коефіцієнт полідисперсності (k_p) і побудовано диференційні криві розподілу МК за розмірами.

Визначали кількість інкапсульованого ГЕК за хроматографічним аналізом розчинених у ЕАЦ МК, на газорідинному хроматографі Селміхром-1 з детектором теплопровідності. Аналіз проводили за методом внутрішнього стандарту. Як стандарт для кількісного визначення ГЕК у зразку використовували толуол.

Концентрацію ГЕК у пробі визначали усередненням результатів не менше ніж трьох хроматограм за формулою:

$$C_{\text{ГЕК}} = \frac{m_{\text{ст.}} \cdot S_{\text{ГЕК}} \cdot k}{m_{\text{пр.}} \cdot S_{\text{ст.}}}$$

де $C_{\text{ГЕК}}$ – концентрація ГЕК, що визначається, мас. частки; $m_{\text{ст.}}$ та $m_{\text{пр.}}$ – маса стандарту та проби, г; $S_{\text{ст.}}$ та $S_{\text{ГЕК}}$ – площі піків стандарту та ГЕК, що визначається, г; k – хроматографічний коефіцієнт.

Ефективність мікрокапсулювання ГЕК визначали за формулою:

$$e = \frac{C_{\text{ГЕК}}}{C_{\text{ГЕК (теор.)}}} \cdot 100\% ,$$

де e – ефективність мікрокапсулювання ГЕК, %; $C_{\text{ГЕК}}$ – концентрація ГЕК, що визначена за хроматографічним аналізом, мас. частки; $C_{\text{ГЕК (теор.)}}$ – концентрація ГЕК у приготовленому органічному розчині для мікрокапсулювання.

Результати та обговорення

Розроблений “екстракційно-коацерваційний” метод мікрокапсулювання передбачає приготування окремо: 1) водного розчину стабілізуючої системи, до складу якої входить ЕАЦ, полівініловий спирт (ПВС); 2) олеофази – розчин матеріалу оболонки мікрокапсул (кополімер) та речовини, що капсулюється (у цьому випадку ГЕК) у ЕАЦ.

Розчини водної і органічної фаз змішуються і диспергуються з утворенням дисперсії типу “олія у воді”. Після формування дисперсії до системи повільно додається вода для екстракції ЕАЦ з крапель органічної фази. В результаті екстракції органічного розчинника та фазового розділення полімерорганічного розчинника краплі органічної фази поступово перетворюються на мікрокапсули сферичної форми з твердою полімерною оболонкою з інкапсульованим ГЕК.

У цій роботі готували 1 % водний розчин ПВС, насичений ЕАЦ та 12 % розчин тетраполімеру АБСМ-5311 у ЕАЦ, до якого додавали ГЕК у кількості 30 % на тетраполімер. Диспергування і формування мікрокапсул здійснювали при температурі 298 К за різних швидкостей перемішування і співвідношень фаз [розчин полімеру] : [водна фаза].

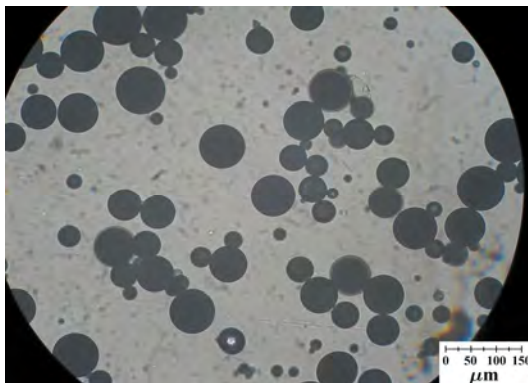
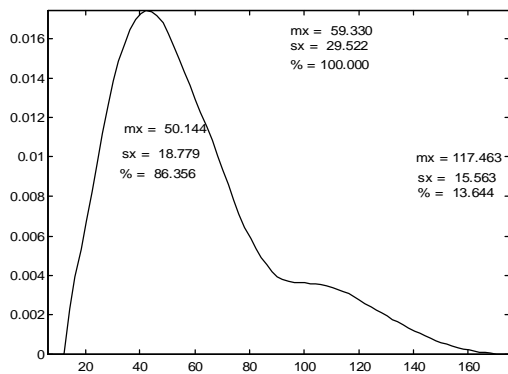


Рис. 1. Мікрофотографія МК з інкапсульованим гексаном (дослід № 5)

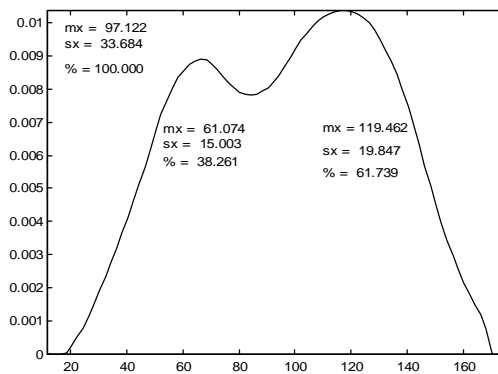
Як видно (рис. 1), в результаті отримують мікрокапсули строго сферичної форми, причому агломерації частинок не спостерігається.

У табл. 2 наведено результати досліджень залежності колоїдно-хімічних властивостей синтезованих МК від параметрів процесу. Як видно з одержаних результатів, зміна співвідношення фаз впливає на розмір і розподіл за розміром МК. Так, при співвідношенні фаз 1:15 середньомасовий діаметр МК становить від 58 до 100 мкм, а коефіцієнт полідисперсності – 1,34÷1,77, а у разі співвідношення фаз 1:7,5 – від 63 до 97 мкм і 1,4–1,6 відповідно.

Збільшення швидкості диспергування, як і очікувалось, приводить до зменшення середньочислового та середньомасового діаметрів МК, а також коефіцієнта полідисперсності. Це, очевидно, пояснюється зменшенням розміру частинок на стадії формування дисперсії в результаті збільшення інтенсивності перемішування. Діаграми числового і масового розподілу розміру МК мають переважно бімодальний характер (рис. 2), що може бути пов'язано з полідисперсністю молекулярної маси використаного плівкотвірного кополімеру АБСМ.

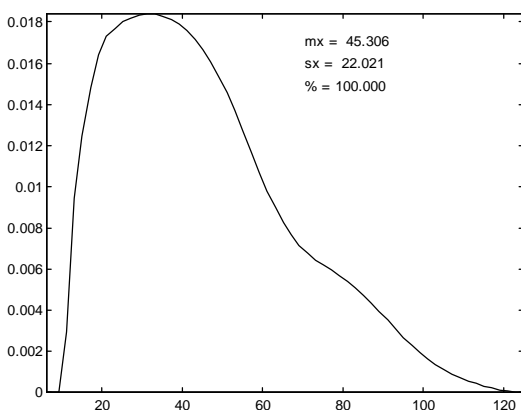


a)

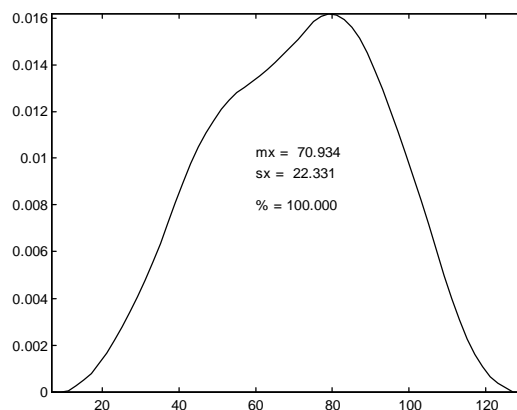


б)

Дослід №4

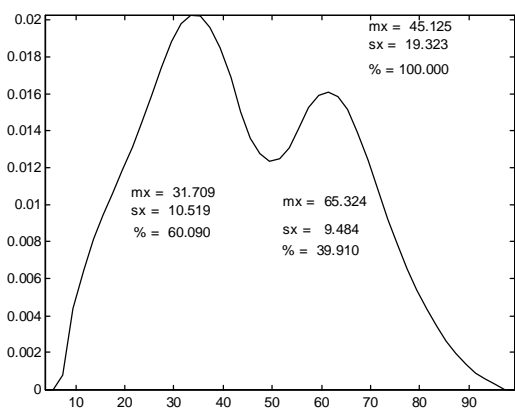


в)

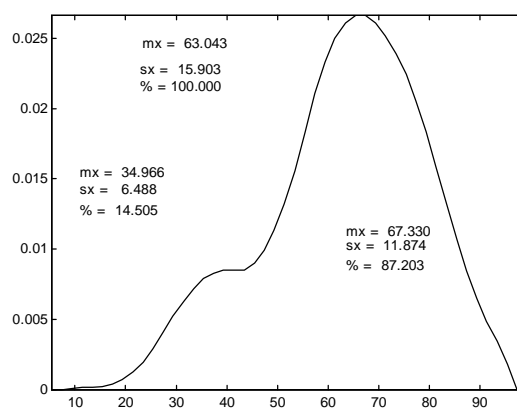


г)

Дослід №5



д)



е)

Дослід №6

Рис. 2. Діаграми числового і масового розподілу МК дослідів 4–6 за розміром:
а, в, д – числові розподіли; б, г, е – масові розподіли

Ефективність капсулювання зменшується з пришвидшенням диспергування. Як вже вказувалось, при цьому зменшується розмір МК і, відповідно, за однакових концентрацій реагентів зростає загальна площа поверхні. В результаті зменшується товщина полімерної оболонки, що призводить до швидшої втрати легкої інкапсульованої речовини порівняно з МК більшого розміру.

Умови формування та характеристики МК

№ зразка з/п	Співвідношення фаз [розч.пол]: [водна фаза]	Швидк. дисперг., об/хв	Середньо-числовий діаметр МК (d_n), мкм	Середньо-масовий діаметр МК (d_w), мкм	k_p	e , %
1	1:15	450	56,8	100,7	1,77	-
2		600	53,7	77,6	1,44	-
3		700	43,3	58,01	1,34	-
4	1:7,5	450	59,3	97,1	1,64	28,0
5		600	45,3	70,9	1,57	15,4
6		700	45,1	63,0	1,40	5,4

Висновки

Отже, в роботі досліджено формування МК з інкапсульованим гексаном із застосуванням розробленого “екстракційно-коацерваційного” методу мікрокапсулювання. Одержано МК строго сферичної форми, що не утворюють агломерати. Досліджено залежність колоїдно-хімічних властивостей синтезованих МК від параметрів процесу. Показано, що збільшення швидкості диспергування приводить до зменшення середньочислового, середньомасового розміру МК та зменшення коефіцієнта полідисперсності. Водночас ефективність капсулювання зменшується зі збільшенням швидкості диспергування.

1. Arshady R. Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules: 2. Polylactides and related polyesters / R. Arshady // J. Contr. Rel. – 1991. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 1–21. 2. Functionalisation of allergen-loaded microspheres with wheat germ agglutinin for targeting enterocytes / F. Walter, I. Scholl, E. Untermayr [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 315, Iss. 2. – P. 281–287. 3. European Patent EP 0052510, Int.Cl. A61K9/50, A61K9/52. Microencapsulation of water-soluble polypeptides / Kent J.S. (Cupertino, California, US), Sanders L.M. (Palo Alto California, US), Lewis D.H. (Gardendale, Alabama, US), Tice T.R. (Birmingham, Alabama, US); assignee: Syntex Inc. (Palo Alto, California, US). – № EP 19810305426; date of filling 17.11.1981; date of publication 19.10.1994, Bulletin 94/42. 4. PLGA-PEG microspheres of teverelix: influence of polymer type on microsphere characteristics and on teverelix in vitro release / D. Mallarde, F. Boutignon, F. Moine [et al.] // Int. J. Pharm. – 2003. – Vol. 261, Iss. 1-2. – P. 69–80. 5. Nihant N. Microencapsulation by coacervation of poly(lactide-co-glycolide) IV. Effect of the processing parameters on coacervation and encapsulation / N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome, P. Teyssie // J. Contr. Rel. – 1995. – Vol. 35, Iss. 2–3. – P. 117–125. 6. Пат. 88858 України, МПК9 В01J 13/02, В01J 13/06, А61К 9/50, С08F 22/00. Спосіб мікрокапсулювання вуглеводнів / винахідники: Сердюк В.О., Шевчук О.М., Токарев В.С.; власник: Національний університет “Львівська політехніка”. – № а200907310; заявл. 13.07.2009; опубл. 25.11.2009, Бюл. № 22.