

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ СУБСТАНЦИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

О.А. Семкина

к.фарм.н,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: semkinaolga@gmail.com

М.А. Джавахян

д.фарм.н., доцент, гл.науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

О.М. Белошапкина

студентка, факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

А.И. Громакова

д.фарм.наук, гл. науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

Обзор посвящен особенностям микрокапсулирования препаратов растительного происхождения, технологическим аспектам различных методов микрокапсулирования и возможностям применения микрокапсул для решения проблем, связанных с хранением и стабильностью лекарственных субстанций. Проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы, размещенные в открытом доступе; использованы электронные базы данных PubMed, Elibrary, Киберленинка и поисковая система Google-академия.

Приведены особенности методов микрокапсулирования и условия их применения на практике. Определены ограничения методик, связанные с физико-химическими свойствами активных действующих веществ, а именно агрегатным состоянием, растворимостью, низкими температурами разложения активных действующих веществ, изменением свойств при взаимодействии с другими компонентами и т.д. Изучены условия для эффективного процесса микрокапсулирования, позволяющие получать частицы с заданными свойствами. Дано описание основных методов инкапсуляции, используемых на данный момент для получения микрокапсул. Рассмотрены условия применения методов для получения микрокапсул активных действующих веществ растительного происхождения, а именно: выбор температурного режима, вспомогательных веществ, оборудования и т.д.

Ключевые слова: микрокапсулы, метод микрокапсулирования, технология, инкапсуляция, экстракты, препараты растительного происхождения.

Для цитирования: Семкина О.А., Джавахян М.А., Белошапкина О.М., Громакова А.И. Технологические аспекты получения микрокапсул субстанций растительного происхождения. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(5):5–14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-01>

В последние годы усовершенствование многих лекарственных препаратов идет по пути изменения лекарственной формы и состава вспомогательных веществ. Данные изменения позволяют не только повысить эффективность фармацевтической субстанции, но и уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов.

Одним из таких направлений, известных на протяжении уже десятка лет, является микрокапсулирование различных по физико-химическим свойствам активных действующих веществ. Полученные микрокапсулы включаются в состав лекарственных форм, изменяя их те или иные свойства [1]. Микрокапсулы используются во всех отраслях:

медицине [1], пищевой [2], косметической [3], тяжелой промышленности, сельском хозяйстве [4] и т.д. В сельском хозяйстве широко распространено применение микрокапсул с пробиотиками и другими добавками для животных; микрокапсулы с пестицидами используются для борьбы с вредителями [4]. Использование микрокапсулирования для предохранения скоропортящихся пищевых добавок или же индивидуальных вкусовых качеств некоторых экстрактов – это активно развивающееся направление в пищевой промышленности [2]. Микрокапсулированные субстанции применяются в косметической промышленности, часто они входят в состав кремов или эссенций [3]. Микрокапсули-

рование позволяет совмещать гидрофильные и гидрофобные вещества в одном продукте, а также использовать несовместимые между собой субстанции. Микрочастицы таких веществ входят в состав средств для пожаротушения и имеют решающее значение для тяжелой промышленности [4].

Микрочастицы используются в лечебных, диагностических и профилактических целях. С помощью микрокапсулирования решаются такие задачи, как пролонгирование действия активной субстанции, продление срока годности нестабильных действующих веществ и возможность использования несовместимых по своей природе субстанций в одной лекарственной форме. Заключение активных субстанций в микрокапсулы достигается также изменение агрегатного состояния вещества и его физических свойств, влияющих на технологические процессы производства и комфорт приема лекарственного препарата [5].

Большинство работ по теме микрокапсулирования относятся к разработке новых лекарственных форм для синтетических веществ, однако микрокапсулирование может эффективно применяться и для лекарственных субстанций растительного происхождения. Выбор методики для микрокапсуляции основывается на физико-химических характеристиках вещества, заключаемого в оболочку, и учитывает характер его взаимодействий с вспомогательными веществами. Проблема выбора метода микрокапсулирования для растительных экстрактов заключается в том, что экс-

тракты представляют собой комплекс биологически активных веществ [6, 7].

Микрокапсулы – это сферические частицы или частицы неправильной формы, в зависимости от агрегатного состояния лекарственной субстанции, заключенной в оболочку. Ядро микрокапсулы может быть твердым, жидким или газообразным [8]. Размеры микрочастиц наиболее часто используемых в лечебных или профилактических целях, варьируются от 1 до 1000 мкм [1]. Микрокапсулы могут быть не только разных форм и размеров, они могут иметь в составе одно (моноядерная микрокапсула, рис. 1,а) или более ядер (полиядерная микрокапсула, рис. 1,б). Покрытие микрочастиц также может быть однослойным или состоять из нескольких слоев одного или нескольких материалов (микрокапсула с многослойной оболочкой, рис. 1,б). Микрочастицы могут быть представлены в виде матрикса, в состав которого включена фармацевтическая субстанция (матричная микрокапсула, рис. 1,г), или действующее вещество может быть диспергировано в растворе пленкообразователя. Подобные микрокапсулы могут иметь дополнительные покрытия (полиядерная микрокапсула, покрытая оболочкой, рис. 1,д). Еще одной разновидностью являются микрокапсулы с двумя разделенными субстанциями (микрокапсула с ядром из двух субстанций, рис. 1,з) – для таких частиц характерно наличие двух действующих субстанций, которые несовместимы из-за химических или физических взаимодействий.

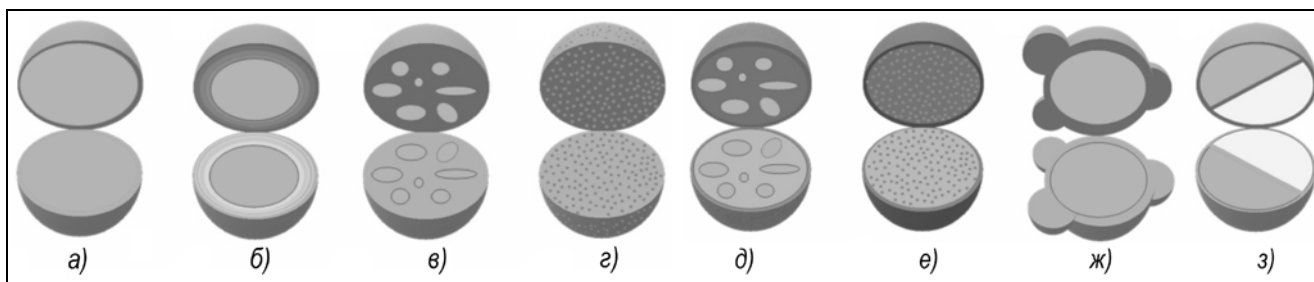


Рис. 1. Типы микрокапсул: а – моноядерная микрокапсула; б – микрокапсула с многослойной оболочкой; в – полиядерная микрокапсула; г – матричная микрокапсула; д – полиядерная микрокапсула, покрытая оболочкой; е – матричная микрокапсула, покрытая оболочкой; ж – микрокапсула с неоднородной оболочкой; з – микрокапсула с ядром из двух субстанций

Свойства микрокапсул напрямую зависят от проницаемости оболочки, которая окружает ядро частицы. Оболочка микрокапсулы с заданными свойствами может предохранять активные субстанции (например, антибиотики, ферменты, витамины) от различных факторов внешней среды, таких как свет, кислород или углекислый газ воз-

духа, влага. Кроме того, полупроницаемые оболочки используются для обеспечения пролонгированного действия активной субстанции или обеспечения ее высвобождения в различных отделах желудочно-кишечного тракта [8]. Таким образом, в случае нестероидных противовоспалительных форм снижает вероятность побочных эффектов на

слизистую желудка. Инкапсулирование в оболочки, растворимые при определенном значении кислотности среды, эффективно также для уменьшения дозировки препарата [9].

Инкапсулирование экстрактов и субстанций растительного происхождения позволяет не только стабилизировать их, но и включать полученные микрокапсулы в комплексные составы лекарственных препаратов и косметических продуктов. Например, эфирные масла чайного дерева (*Melaleuca* L.), центеллы азиатской (*Centella asiatica* L.) и ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) входят в состав кремов и эссенций, предназначенных для восстановления кожных покровов [3, 5].

Широко распространено получение микрокапсул для пролонгированного высвобождения активной субстанции. Известны таблетки и капсулы, которые включают в себя импланты. Например, известен метод получения микросфер с пролонгированным высвобождением эксенатида, которые входят в состав препарата *Vydureon* (Эксенатид) – *Astra Zeneca* (Германия), суспензия для инъекций, предназначенных для терапии диабета второго типа [1].

Микрокапсулирование субстанций позволяет осуществить маскировку горького вкуса и неприятного запаха, открывая новые возможности для создания детских лекарственных форм. Решающее значение микрокапсул заключается не только в возможности совмещения веществ, изменяющих физико-химические свойства при контакте друг с другом, но и в облегчении создания лекарственных форм из субстанций различного агрегатного состояния – жидкого, твердого или газообразного [8]. Подобные модификации придают субстанции необходимые свойства и позволяют упростить включение используемых действующих веществ в состав лекарственных препаратов.

МЕТОДЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ

Микрокапсулирование представляет собой процесс нанесения пленкообразующего материала на частицы действующего вещества [5]. Нанесение пленкообразователя и формирование микрокапсул может происходить благодаря физическим и химическим взаимодействиям. Наиболее часто методы микрокапсулирования разделяют на три группы: 1) физические, 2) физико-химические, 3) химические.

Выбор метода микрокапсулирования осуществляется с учетом множества характеристик:

учитываются в первую очередь физико-химические свойства инкапсулируемого вещества и материала оболочки, вспомогательные вещества, также определяется область применения и характеристики планируемого конечного продукта. Принимаются в расчет технологические возможности производства, эффективность и стоимость производства при данных характеристиках. Основываясь на полученных данных, можно определить возможные для применения методы микрокапсулирования.

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Суть методов микрокапсулирования, основанных на физической природе взаимодействий, заключается в механическом нанесении вещества оболочки на субстанцию активного действующего вещества. Физические методы микрокапсулирования достаточно просты в исполнении и имеют высокую производительность. В большинстве случаев используются только растворитель и пленкообразователь, другие вспомогательные вещества не требуются [5].

Дражирование. Для дражирования характерна простота исполнения и высокая производительность. Данный метод позволяет получать микрокапсулы диаметром от нескольких миллиметров. Сущность метода заключается в нанесении жидкого пленкообразователя на частицы инкапсулируемого вещества в твердом агрегатном состоянии. Для выполнения микрокапсулирования по данной технологии используется дражировочный котел, в котором создаются вращательные движения загруженного материала, дополнительное перемешивание осуществляется с помощью лопастей, приваренных к внутренней поверхности котла. Интенсивность перемещения сыпучего материала в котле является решающим фактором для нанесения равномерного пленочного покрытия. Вещество оболочки распыляется на поверхность загруженного материала с помощью форсунки. Когда микрокапсулы сформированы, наступает этап сушки, которая выполняется в токе нагретого воздуха, подаваемого в котел. Метод дражирования позволяет регулировать толщину оболочки за счет вариации концентрации пленкообразователя, скорости пульверизации и температуры. Существенным недостатком использования данного метода является возможность слипания микрокапсул, что приводит к наличию в смеси частиц, диаметр которых может достигать несколько сантиметров. Подобное откло-

нение существенно влияет на технологические свойства полученных микрокапсул. Полученные методом дражирования микрочастицы называют микродраже, они входят в состав таких лекарственных форм, как таблетки и капсулы. Примером подобного использования микродраже являются спансулы, которые представляют собой капсулы с микрочастицами для перорального применения. На данном этапе развития методов микрокапсулирования и при наличии современного оборудования метод дражирования используется крайне редко [5].

Распыление. Для инкапсуляции вещества в твердом или жидком агрегатном состоянии, одним из наиболее оптимальных методов является метод распыления, позволяющий использовать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества в качестве покрытия для микрокапсул. Инкапсуляция распылением является достаточно простым методом, для которого характерна высокая производительность и широкий спектр используемых субстанций. Данный метод может быть применен с использованием растворителя или без введения дополнительного компонента. Оба варианта позволяют избежать слипания микрокапсул и получать сферические частицы размером до 30–50 мкм. При использовании растворителя пленкообразователь растворяют в жидкой дисперсионной среде с учетом его физико-химических свойств. Затем в полученном растворе диспергируют активную фармацевтическую субстанцию. Далее раствор распыляется с использованием форсунки в распылительной сушилке. Другое подходящее по техническим параметрам оборудование также может быть использовано. Окончательное формирование микрокапсул происходит за счет испарения растворителя с поверхности микрочастиц. Метод распыления имеет существенный недостаток – он может быть использован только для вещества, которое не меняет своих свойств и характеристик при воздействии температуры и взаимодействии с растворителями [2].

При использовании гидрофобных веществ в качестве пленкообразователя можно избежать введения дополнительного растворителя. Такие материалы представлены жирными кислотами, спиртами, которые при комнатной температуре затвердевают, а при нагревании переходят в жидкое агрегатное состояние. На начальном этапе данного метода происходит диспергирование активной действующей субстанции в растворе или расплаве вещества оболочки. Следующим шагом является

распыление полученной суспензии с использованием распылительного устройства. За счет охлаждения системы до значения, при котором оболочка микрочастицы застывает и приобретает твердое состояние, происходит окончательное формирование микрокапсулы.

Метод инкапсулирования, осуществляемый с использованием распылительных аппаратов, подходит для различных растительных экстрактов и позволяет применять широкий спектр пленкообразующих покрытий. Так, получены микрокапсулы антоциановых соединений, выделенных из черники с использованием мальтодекстрина и резистентного крахмала в качестве материалов оболочки. Регулирование условий инкапсуляции обеспечивает снижение потерь активных действующих веществ в процессе нанесения оболочки и стабильность микрокапсулированных агентов при хранении [10].

Диспергирование. Метод диспергирования позволяет заключать в микрокапсулы вещества в твердом или жидком агрегатном состоянии. В основе данного метода лежит использование двух фаз – гидрофильной и гидрофобной. Оболочки микрокапсул, получаемые методом диспергирования, могут быть как гидрофильными, так и гидрофобными. После приготовления раствора пленкообразователя готовится гомогенная смесь, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию, в состав которой входит активное действующее вещество и раствор пленкообразователя. При получении микрокапсул методом диспергирования размер микрочастиц регулируется скоростью оборота магнитной или лопастной мешалки. В результате обеспечивается получение микрокапсул размером от 100 мкм, в зависимости от заданных параметров [11].

Разработана технология получения микрокапсул методом диспергирования с использованием желатина в качестве пленкообразователя для инкапсуляции густого экстракта черемухи. Плоды черемухи поздней содержат природные полифенолы, а именно антоцианы, которые характеризуются антиоксидантными свойствами. Количественное определение антоцианов в полученных микрокапсулах методом спектрофотометрии показало высокую эффективность включения используемой субстанции в оболочку [12].

Напыление в псевдооживленном слое. Метод напыления позволяет проводить инкапсуляцию лекарственных субстанций в твердом и жид-

ком агрегатном состоянии. Пленкообразователь также может быть представлен порошкообразным твердым веществом или жидкостью. Суть процесса напыления в псевдооживленном слое состоит в нанесении тонкого однородного покрытия на поверхность частиц активного действующего вещества, которые в это время находятся в псевдооживленном состоянии. Для микрокапсулирования данным методом необходимо специальное техническое оборудование – используемый аппарат должен обеспечивать протекание нескольких процессов, таких как псевдооживление, нанесение покрытия и сушка [13]. При инкапсуляции лекарственных субстанций методом напыления в псевдооживленном слое покрытие может быть нанесено как на сами частицы активной действующей субстанции, так и на инертные частицы носителя, на которые предварительно наслаивают лекарственное вещество [13].

Микрокапсулирование апельсинового масла по технологии метода псевдооживления с использованием в качестве покрытия мальтодекстрина и модифицированного крахмала проведено для сравнения с методом инкапсуляции распылением. Полученные микрокапсулы сравнивали по различным параметрам, включающим в себя плотность полученных частиц, количество микрокапсул, их размеры, содержание влаги, а также эффективность включения в микрочастицы активной субстанции. Использование специального аппарата для псевдооживления при микрокапсуляции позволило авторам получать однородные микрокапсулы с высокой плотностью, которые также характеризуются низким удержанием влаги [14].

Экструзия. Для инкапсуляции методом экструзии характерен широкий спектр лекарственных субстанций и материалов оболочки, которые могут быть использованы для создания микрокапсул. Сущность метода заключается в продавливании частиц активного действующего вещества через густой вязкий слой вещества, используемого для получения покрытия [15]. Далее происходит обрыв пленки и формирование микрокапсулы, после чего полученные микрочастицы подвергаются полимеризации или охлаждению для стабилизации покрытия, в зависимости от конкретных физико-химических свойств используемых материалов. Данный метод позволяет регулировать толщину оболочки микрокапсул и количество содержимого ядра микрокапсулы [8]. Преимуществом данного метода является возможность получения однород-

ных микрокапсул с заданными параметрами и высокой производительностью.

Для экстракта шафрана посевного разработана технология микрокапсулирования методом экструзии с использованием иглы диаметром 0,8 мм для подачи материала. Покрытие микрокапсул оболочкой проводилось разными составами: с использованием альгината натрия и желатина, а также альгината натрия и хитозана для сравнения физико-химических свойств получаемых микрокапсул. При сравнении полученных микрокапсул было доказано, что микрокапсулы, покрытые оболочкой из альгината натрия в сочетании с хитозаном, имеют более высокую плотность и эффективность включения экстракта в сравнении с микрокапсулами, покрытыми составом из альгината натрия и желатина [15].

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Физико-химические методы микрокапсулирования основаны на физических и химических взаимодействиях. Данные методы отличаются высокой производительностью и простотой аппаратного оформления. Достоинством физико-химических методов микрокапсулирования является также возможность использования субстанций различного агрегатного состояния, как для материала ядра, так и для формирования оболочки микрокапсулы.

Коацервация. Данный метод инкапсулирования позволяет использовать активные действующие вещества как в твердом, так и жидком агрегатном состоянии. Нанесение покрытия в технологии с использованием метода коацервации предполагает использование высокомолекулярных коллоидных полиэлектролитов для формирования оболочки микрокапсул, к ним относятся желатин, гуммиарабик, крахмал, альгинаты, поликислоты и др. В результате данного метода инкапсулирования происходит формирование микрокапсул и отвердевание покрытия на частицах. Различают два типа коацервации: 1) простая коацервация, 2) сложная, или комплексная, коацервация. Простая коацервация вызывается путем добавления к раствору полиэлектролита неорганических солей, таких как сульфат натрия или хлорид лития, и изменением температуры или разбавлением системы [16]. Образование комплексных коацерватов обусловлено взаимодействием двух и более полимеров, которые несут различные заряды и формиру-

ют комплекс, обеспечивающий снижение степени растворимости. Сложная коацервация вызывается взаимодействием макромолекул полиэлектролитов под воздействием разбавления системы, изменения температуры или изменения рН [1].

Для получения микрокапсул экстракта корицы (*Cinna totumverum*) методом комплексной коацервации были подобраны различные полисахариды, такие как гуммиарабик, пектин, каррагинан, карбоксиметилцеллюлоза и камедь дерева кешью, которые сочетали с желатином для покрытия микрокапсул оболочкой. Микрокапсулирование проводилось при различных температурах для каждой технологии с разным составом пленкообразователя и вспомогательных веществ, формирующих среду для проведения реакции коацервации. Полученные результаты инкапсуляции методом комплексной коацервации продемонстрировали высокую эффективность включения экстракта в микрокапсулы. Использование каррагинана в сочетании с желатином для покрытия микрокапсул оболочкой позволяет повысить стабильность экстракта корицы при хранении [17].

Упаривание растворителя. Удаление растворителя методом выпаривания легколетучих соединений широко используется в фармацевтической промышленности. Существуют различные способы применения данного метода и выбор определенной методики зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Для субстанций, которые нерастворимы или мало растворимы в воде, может быть использовано создание фазы масло в воде. В данном случае гидрофобное вещество подвергается растворению в органическом растворителе с содержанием полимера. Полученный раствор эмульгируют в водной фазе, получая эмульсию, которую впоследствии нагревают до упаривания растворителя. Таким образом происходит уплотнение покрытия и окончательное затвердевание оболочки на микрочастицах [18]. Метод инкапсуляции упариванием растворителя обладает высокой эффективностью и производительностью, а также не требует специального технического оборудования, что позволяет применять его как в лаборатории, так и на производстве.

Технология микрокапсуляции по методу выпаривания растворителя разработана для экстракта листьев макаранги гигантской (*Macaranga gigantea* (Rchb.f. & Zoll.) Müll. Arg.). Растение содержит широкий спектр биологически активных веществ, для которых характерно антимикробное,

антиоксидантное, противоопухолевое и анти-малярийное действие. Экстракт листьев макаранги по используемой технологии вводят в органический растворитель, покрытие же представляет собой водный раствор с различными концентрациями этилцеллюлозы и вспомогательных веществ. Для формирования микрокапсул готовят эмульсию органической фазы в водном растворе, затем происходит удаление растворителя выпариванием, обеспечивающее окончательное отвердевание покрытия микрокапсул [18].

Осаждение нерастворителем. Метод микрокапсулирования осаждением нерастворителем является достаточно простым в применении и не требует специального технического оснащения, что делает его удобным для использования как в малых, так и больших объемах. Метод основан на удалении изначального растворителя из сформированных микрокапсул другим растворителем, который не растворяет пленкообразующий материал, но смешивается с растворителем. Например, для пектинов высокоэтерифицированных и низкоэтерифицированных в качестве нерастворителя для осаждения микрокапсул из бензола может быть использован ацетонитрил. На начальном этапе данного метода готовится раствор (смесь растворов), состоящий из растворителя, материала покрытия, активной действующей субстанции и поверхностно-активного вещества. В полученном растворе происходит формирование микрокапсул. Затем к раствору с уже сформированными микрочастицами добавляется нерастворитель при постоянном перемешивании. Таким образом, происходит окончательное формирование микрокапсул и отвердевание покрытия на частицах [19].

Приготовление микрокапсул по методу осаждения нерастворителем широко используется для пищевой и фармацевтической промышленности. Для сухого экстракта топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) предложен метод осаждения нерастворителем с использованием пектина в качестве материала оболочки. Применение данного метода позволяет регулировать толщину оболочки не только за счет скорости перемешивания, но и с помощью различных массовых соотношений экстракта и пектина. Технология получения микрокапсул заключается в приготовлении суспензии пектина в растворителе с использованием поверхностно-активного вещества. Затем в суспензию вводят сухой экстракт и после формирования микрокапсул по каплям добавляют нерастворитель. Полученные

микрокапсулы отфильтровывают и сушат. Данная методика обеспечивает высокую эффективность включения экстракта в микрочастицы [19].

Экстракционное замещение. По протекающим процессам метод, основанный на экстракционном замещении, схож с методом осаждения нерастворителем. Сущность метода состоит в удалении растворителя из оболочки микрокапсулы вытеснением другой жидкостью, смешивающейся с растворителем, но не растворяющей пленкообразующий материал. На начальном этапе данного метода микрокапсулирования получают раствор, содержащий как пленкообразующий материал, так и активное действующее вещество. Далее полученный раствор капельно вводят в нерастворитель в виде уже сформированных капель [20]. Данный метод позволяет не использовать сложное техническое оборудование.

Технология создания полиэлектролитных мультислоев. Данный метод является одним из наиболее перспективных, и механизм микрокапсуляции обеспечивается постадийной адсорбцией разноименно заряженных полиэлектролитов. Микрокапсулы, созданные таким методом, растворяются в различных растворителях. Их растворимость регулируется изменением внешнего слоя, соответственно, за счет гидрофобных слоев происходит увеличение растворимости в маслах, а гидрофильные слои способствуют повышению водорастворимости. Свойства таких капсул зависят от толщины и числа полиэлектролитных слоев. Процесс изготовления таких микрокапсул можно разделить на стадии: формирование ядра и получение на этой частице полиэлектролитной оболочки, которая должна остаться неповрежденной при удалении ядра [21]. Существуют различные подходы к формированию на ядрах слоев, например, адсорбция мономеров и их последующая полимеризация, полимеризация эмульсий и послойная адсорбция противоположно заряженных полиэлектролитов.

Технология наслаивания полиэлектролитных слоев разработана для получения микрокапсул, ядро которых представлено полифенолами, характеризующимися высокой антиоксидантной активностью. В качестве частиц, на которых проводилось наслаивание материалов, использовали карбонат марганца. Наслаивание было выполнено с использованием растворов дубильной кислоты или сульфоната лигнина в качестве отрицательно заряженного слоя и растворов хитозана или полидиаллил-

диметиламония хлорида для получения положительно заряженных слоев. Для удаления карбоната марганца после получения микрокапсул использовали ЭДТА. Затем полученную пустую оболочку заполняли полифенолами различного состава. Предполагается, что подобные микрокапсулы представляют интерес для создания биоматериалов с антиоксидантной активностью и эффективной защитой от ультрафиолетового излучения [22].

Ионотропное гелеобразование. Получение микрокапсул методом ионотропного гелеобразования основано на приготовлении двух растворов и их последующем смешивании, что в результате взаимодействия приводит к образованию микрочастиц. В растворе, содержащем расчетное количество лекарственной субстанции, при нагревании диспергируют биополимер. Впоследствии полученную смесь капельно вносят в раствор двухвалентного металла, например, может быть использован кальций. В результате взаимодействия биополимера и иона металла при определенных условиях происходит сшивание в звеньях цепи полимера с металлом и образование гелевых дисков [23]. Для данного способа получения микрокапсул характерен широкий выбор различных металлов и полимеров, что позволяет производить микрочастицы, устойчивые к кислой среде желудочного сока и обладающие способностью пролонгированного высвобождения активного действующего вещества.

Для масляного экстракта семян льна (*Linum usitatissimum*) предложена технология инкапсуляции по методу ионотропного гелеобразования. На начальном этапе получают эмульсию с масляным экстрактом, в которую затем вводят альгинат натрия. После настаивания полученную эмульсию с помощью иглы вводят в раствор кальция хлорида, в котором происходит формирование гелевых дисков. Полученные частицы некоторое время выдерживают в растворе кальция, затем отфильтровывают и промывают, после чего сушат на воздухе. Микрочастицы, приготовленные описанным методом, характеризуются низким высвобождением в кислой среде и полностью высвобождают свое содержимое при pH 6,8 в течение пяти часов [23].

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Химические методы микрокапсулирования основаны на двух реакциях – полимеризации и поликонденсации, в зависимости от используемых в технологии веществ. В данных методах лекар-

ственная субстанция может использоваться в твердом или жидком состоянии. При выборе материала оболочки микрокапсулы решающим фактором является способность пленкообразователя адсорбироваться на частицах инкапсулируемой субстанции. Средой для протекания реакций в химических методах микрокапсулирования может быть как водная фаза, так и органический растворитель.

Полимеризация. Для возможности применения данных методов инкапсулируемое вещество может находиться в жидком или твердом состоянии. Начальной стадией процесса микрокапсулирования является получение эмульсии или суспензии. При выборе материала оболочки наиболее важным фактором является его способность адсорбироваться на частицах инкапсулируемого вещества. Для того, чтобы обеспечить эффективность методов при использовании лекарственного вещества в твердом агрегатном состоянии, на поверхность капсулируемого вещества предварительно прививают инициатор полимеризации. При капсулировании веществ в жидком агрегатном состоянии для эффективного протекания реакции один из мономеров растворяют в фазе инкапсулируемой субстанции. Данные методы позволяют изменять размеры получаемых микрокапсул в широком диапазоне, от нескольких микрон до нескольких миллиметров [9]. На начальной стадии в масле растворяют лекарственное вещество, а затем мономер и соответствующий катализатор реакции. Полученный раствор подвергается нагреванию в течение определенного времени и вливается в водный раствор эмульгатора. Таким образом, образуется эмульсия типа «масло в воде», которая выдерживается до завершения реакции полимеризации. Полученный полимер, нерастворимый в масле, образует вокруг ядра оболочку. Трудность проведения подобного метода для экстрактов или субстанций растительного происхождения заключается в сложности контроля реакционной смеси, например, реакция может пойти не в заданном направлении или выход реакции может быть крайне мал, поэтому данный метод не является подходящим для получения микрокапсул растительных экстрактов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лекарственных субстанций при микрокапсулировании имеет определенные ограничения, связанные с физико-химическими свойствами активных действующих веществ, а именно:

агрегатное состояние, растворимость, низкие температуры разложения активных действующих веществ, изменение свойств при взаимодействии с другими компонентами. Широкий выбор методов микрокапсулирования и возможность их совмещения позволяют получать микрокапсулы из лекарственных веществ различной природы и агрегатного состояния.

Методы инкапсуляции решают не только технологические проблемы хранения субстанций и их использования для создания комплексных препаратов, но также эффективны для создания препаратов пролонгированного действия и контролируемого высвобождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V. et al. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Sci Pharm.* 2019; 87(20): 1–31.
2. Kalušević A., Veljović M., Salević A. et al. Microencapsulation of herbs extract by spray drying. *Work Fac Agric Food Sci.* 2016; 61(66): 151–155.
3. Carvalho I.T., Estevinho B.N., Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products – a review. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38(2): 109–19.
4. Вилесова М.С., Айзенштадт Н.И., Босенко М.С. и др. Разработка микрокапсулированных и гелеобразных продуктов и материалов для различных отраслей промышленности. *Российский химический журнал.* 2001; 45: 1–10.
5. Farheen T., Shaikh A., Shahi S. A Review on a Process: Microencapsulation. *Int J Pharma Res Heal Sci.* 2017; 5(5): 1823–1830.
6. Редченко В.Н., Хишова О.М. Анализ требований некоторых фармакопей, предъявляемых к экстрактам. *Химико-фармацевтический журнал.* 2006; 40(1): 37–40.
7. Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Балакина М.В. и др. Современное состояние и перспективы развития технологии твердых лекарственных форм для внутреннего применения с растительными сухими экстрактами. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2012; 1: 139–143.
8. Neubauer M.P., Poehlmann M., Fery A. Microcapsule mechanics: From stability to function. *Adv Colloid Interface Sci.* 2014; 207: 65–80.
9. Garg A., Chhipa K., Kumar L. Microencapsulation Techniques in Pharmaceutical Formulation. *Eur J Pharm Med Res.* 2018; 5(3): 199–206.
10. Righi da Rosa J., Nunes G.L., Motta M.H. et al. Microencapsulation of anthocyanin compounds extracted from blueberry (*Vaccinium* spp.) by spray drying: Characterization, stability and simulated gastrointestinal conditions. *Food Hydrocoll.* 2019; 89: 742–748.
11. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф., Куль И.Я. Биофармацевтические исследования афобазола. *Актуальные проблемы мед.* 2010; 10(81): 1–4.
12. Автина Н.В., Пусарев Д.И., Новиков О.О. и др. Разработка состава и технологии микрокапсул с экстрактом чере-

- мухи поздней. Современные проблемы науки и образования. 2012; 4: 1–8.
13. *Меньшутина Н.В.* Технологии инкапсуляции. Фармацевтические технологии и упаковка. 2014; 3: 44–47.
 14. *Patil S.* Encapsulation of Orange oil using fluidized bed granulation. 2019. 66.
 15. *Shakoori P., Krasaekoopt W.* Microencapsulation of Saffron [*Crocus sativus* L.] extract in copolymer complexes using extrusion method. *Chiang Mai Univ J Nat Sci.* 2015; 14(1): 57–76.
 16. *Tavares L., Barros H.L.B., Vagheti J.C.P. et al.* Microencapsulation of Garlic Extract by Complex Coacervation Using Whey Protein Isolate/Chitosan and Gum Arabic/Chitosan as Wall Materials: Influence of Anionic Biopolymers on the Physicochemical and Structural Properties of Microparticles. *Food Bioprocess Technol.* 2019; 12(12): 2093–2106.
 17. *Brito de Souza V., Thomazini M., Chaves I.E. et al.* Microencapsulation by complex coacervation as a tool to protect bioactive compounds and to reduce astringency and strong flavor of vegetable extracts. *Food Hydrocoll.* 2020; 98: 1–40.
 18. *Muhaimin M., Yusnaidar Y., Syahri W. et al.* Microencapsulation of macaranga gigantea leaf extracts: Production and characterization. *Pharmacogn J.* 2020; 12(4): 716–724.
 19. *Кролевец А.А., Богачев И.А., Никитин К.С. и др.* Способ получения микрокапсул сухого экстракта топинамбура в пектине. Российская Федерация: Федеральная служба по интеллектуальной собственности; RU 2555824 C1-2014. 1–9.
 20. *Elkharraz K., Ahmed A.R., Dashevsky A. et al.* Encapsulation of water-soluble drugs by an o/o/o-solvent extraction microencapsulation method. *Int J Pharm.* 2011; 409(1–2): 89–95.
 21. *Мусабаева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е. и др.* Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов. *Фармация и фармакология.* 2017; 5(2): 164–176.
 22. *Piccinino D., Capocchi E., Botta L. et al.* Layer-by-Layer Preparation of Microcapsules and Nanocapsules of Mixed Polyphenols with High Antioxidant and UV-Shielding Properties. *Biomacromolecules.* 2018; 19(9): 3883–3893.
 23. *Wissam Z., Samer H.* Encapsulation of flaxseed oil extract in alginate-salep system by ionic gelation. *Brazilian J Pharm Sci.* 2019; 55(12): 1–9.

Поступила 24 марта 2021 г.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF OBTAINING MICROCAPSULES OF PLANT ORIGIN SUBSTANCES

© Authors, 2021

O.A. Semkina

Ph.D. (Pharm.),

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

E-mail: semkinaolga@gmail.com

M.A. Dzhevakhyan

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor, Chief Research Scientist,

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

O.M. Beloshapkina

Student, Faculty of Fundamental Medicine,

M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

A.N. Gromakova

Dr.Sc. (Pharm.), Chief Research Scientist

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

The review presents data devoted to the specifics of microencapsulation of plant origin drugs, technological aspects of various microencapsulation methods and possibilities of microencapsulation application for solving problems related to the storage and stability of active substances.

Domestic and foreign sources of open access literature were analyzed; the following electronic databases were used: PubMed, Elibrary, CyberLeninka and Google Scholar search system.

The article presents features of microencapsulation methods and conditions of their application in practice. The limitations of the techniques related to the physico-chemical properties of biologically active substances, namely the aggregate condition, solubility, low decomposition temperatures of active substances, changes in properties when interacting with other components, etc., have been identified. The conditions for efficient microencapsulation process, allowing to obtain particles with the given properties, have been investigated. The main encapsulation methods currently used for obtaining microcapsules are described. The conditions of application of methods for obtaining microcapsules of biologically active substances of plant origin are considered. The medicinal substances derived from plants, depending on the constituent components, require certain restrictions, namely the selection of temperature regime, excipients and equipment, in the use of which the qualitative and quantitative composition of the substance remains unchanged.

Key words: *microcapsules, microencapsulation method, technology, incapsulation, extracts, herbal medicines.*

For citation: Semkina O.A., Dzhavakhyan M.A., Beloshapkina O.M., Gromakova A.N. Technological aspects of obtaining microcapsules of plant origin substances. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(5):5-14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-01>

REFERENCES

- Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V. et al. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Sci Pharm.* 2019; 87(20): 1–31.
- Kalušević A., Veljović M., Salević A. et al. Microencapsulation of herbs extract by spray drying. *Work Fac Agric Food Sci.* 2016; 61(66): 151–155.
- Carvalho I.T., Estevinho B.N., Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products – a review. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38(2): 109–19.
- Vilesova M.S., Ajzenshtadt N.I., Bosenko M.S. i dr. Razrabotka mikroapsulirovannyh i geleobraznyh produktov i materialov dlja razlichnyh otraslej promyshlennosti. *Rossijskij himicheskij zhurnal.* 2001; 45: 1–10.
- Farheen T., Shaikh A., Shahi S. AReview on a Process: Microencapsulation. *Int J Pharma Res Heal Sci.* 2017; 5(5): 1823–1830.
- Redchenkova V.N., Hishova O.M. Analiz trebovanij nekotoryh farmakopej, pred#javljaemyh k jekstraktam. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2006; 40(1): 37–40.
- Ohotnikova V.F., Kachalina T.V., Balakina M.V. i dr. Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitiya tehnologii tverdyh lekarstvennyh form dlja vnutrennego primeneniya s rastitel'nymi suhimi jekstraktami. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii.* 2012; 1: 139–143.
- Neubauer M.P., Poehlmann M., Fery A. Microcapsule mechanics: From stability to function. *Adv Colloid Interface Sci.* 2014; 207: 65–80.
- Garg A., Chhipa K., Kumar L. Microencapsulation Techniques in Pharmaceutical Formulation. *Eur J Pharm Med Res.* 2018; 5(3): 199–206.
- Righi da Rosa J., Nunes G.L., Motta M.H. et al. Microencapsulation of anthocyanin compounds extracted from blueberry (*Vaccinium spp.*) by spray drying: Characterization, stability and simulated gastrointestinal conditions. *Food Hydrocoll.* 2019; 89: 742–748.
- Polkovnikova Ju.A., Stepanova Je.F., Kul' I.Ja. Biofarmaceuticheskie issledovaniya afobazola. *Aktual'nye problemy med.* 2010; 10(81): 1–4.
- Avtina N.V., Pisarev D.I., Novikov O.O. i dr. Razrabotka sostava i tehnologii mikroapsul s jekstraktom cheremuhi pozdnej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2012; 4: 1–8.
- Men'shutina N.V. Tehnologii inkapsuljacji. *Farmaceuticheskie tehnologii i upakovka.* 2014; 3: 44–47.
- Patil S. Encapsulation of Orange oil using fluidized bed granulation. 2019. 66.
- Shakoori P., Krasaekoopt W. Microencapsulation of Saffron [*Crocus sativus L.*] extract in copolymer complexes using extrusion method. *Chiang Mai Univ J Nat Sci.* 2015; 14(1): 57–76.
- Tavares L., Barros H.L.B., Vaghetti J.C.P. et al. Microencapsulation of Garlic Extract by Complex Coacervation Using Whey Protein Isolate/Chitosan and Gum Arabic/Chitosan as Wall Materials: Influence of Anionic Biopolymers on the Physicochemical and Structural Properties of Microparticles. *Food Bioprocess Technol.* 2019; 12(12): 2093–2106.
- Brito de Souza V., Thomazini M., Chaves I.E. et al. Microencapsulation by complex coacervation as a tool to protect bioactive compounds and to reduce astringency and strong flavor of vegetable extracts. *Food Hydrocoll.* 2020; 98: 1–40.
- Muhaimin M., Yusnaidar Y., Syahri W. et al. Microencapsulation of macaranga gigantea leaf extracts: Production and characterization. *Pharmacogn J.* 2020; 12(4): 716–724.
- Krolevec A.A., Bogachev I.A., Nikitin K.S. i dr. Sposob poluchenija mikroapsul suhogo jekstrakta topinambura v pektine. *Rossijskaja Federacija: Federal'naja sluzhba po intellektual'noj sobstvennosti; RU 2555824 C1-2014.* 1–9.
- Elkharraz K., Ahmed A.R., Dashevsky A. et al. Encapsulation of water-soluble drugs by an o/o/o-solvent extraction microencapsulation method. *Int J Pharm.* 2011; 409(1–2): 89–95.
- Musabaeva B.H., Murzagulova K.B., Kim M.E. i dr. Poluchenie mikroapsul protivotuberkuleznyh preparatov na osnove biopolimerov i polielektrolitov. *Farmacija i farmakologija.* 2017; 5(2): 164–176.
- Piccinino D., Capecci E., Botta L. et al. Layer-by-Layer Preparation of Microcapsules and Nanocapsules of Mixed Polyphenols with High Antioxidant and UV-Shielding Properties. *Biomacromolecules.* 2018; 19(9): 3883–3893.
- Wissam Z., Samer H. Encapsulation of flaxseed oil extract in alginate–salep system by ionic gelation. *Brazilian J Pharm Sci.* 2019; 55(12): 1–9.