

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОКАПСУЛ

О.А. Семкина

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

О.М. Белошапкина

аспирант, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

М.А. Джавахян

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

В обзоре представлен материал, посвященный особенностям методов оценки качества микрокапсул лекарственных субстанций, а также возможностям применения официальных методик и дополнительных испытаний, предложенных для активных действующих субстанций, заключенных в микрокапсулы. Проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы, размещенные в открытом доступе; использованы следующие электронные базы данных: PubMed, Elibrary, Киберленинка и поисковая система Google-академия. Определены эффективные испытания, предложенные для микрокапсулированных форм. Обоснована необходимость проведения дополнительных испытаний для микрокапсул в зависимости от их состава и назначения. Описаны возможности стандартизации микрокапсул как лекарственной формы для эффективной оценки и понимания качественных и количественных характеристик при рассмотрении микрочастиц как фармацевтической субстанции, так и лекарственной формы.

Ключевые слова: микрокапсулы, инкапсулирование, стандартизация, оценка качества, микрокапсулирование, испытания.

Для цитирования: Семкина О.А., Белошапкина О.М., Джавахян М.А. Критерии оценки качественных и количественных показателей микрокапсул. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(12):11-17. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-02>

Микрокапсулирование является методом, позволяющим предохранять биологически активные вещества от воздействия экзогенных факторов, таких как свет, температура, влага воздуха и др. Покрытие микрочастиц препятствует испарению летучих веществ и предотвращает взаимодействие субстанции с другими веществами. Эффективность инкапсулирования показана для субстанций синтетического и природного происхождения, что открывает перспективы создания различных лекарственных форм, в том числе комбинированных и сочетающихся субстанции, несовместимые друг с другом [1].

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной нормативной документации отсутствует официальный перечень испытаний, предлагаемых для определения качества микрокапсул. Некоторые статьи и монографии предлагают краткий перечень испытаний для микрокапсул, основанных на официальных методиках, которые могут быть применимы для оценки их качества [2]. Данные испытания включают в себя: гранулометрический

или фракционный состав; насыпную массу; сыпучесть; плотность (пикнометрический метод); содержание активных действующих веществ; распадаемость; скорость высвобождения активных действующих веществ. Подобный перечень испытаний не позволяет провести полную оценку полученных микрокапсул как лекарственной формы или как субстанции, которая в дальнейшем может быть использована для создания комплексного препарата [3].

Согласно научным статьям и патентам, показатели качества микрокапсул определяют в соответствии с нормативными документами, регламентирующими проведение испытаний. Например, количественное определение, как и оценку эффективности включения субстанции в микрокапсулы, авторы часто проводят в соответствии с фармакопеей страны проведения эксперимента, по утвержденным методикам [4].

Микрокапсулы, как и любая другая лекарственная форма, имеют определенные стандарты или характеристики, которым должны соответ-

ствовать получаемые микрочастицы. Для понимания качественных и количественных характеристик, а также возможности дальнейшего введения микрокапсул в технологические процессы, проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, освещающих данное направление исследований.

Французская фармакопея приводит определение для микрокапсул – микрочастицы представляют собой твердую субстанцию, которая, в свою очередь, состоит из твердой оболочки, содержащей жидкое, твердое или пастообразное вещество, могут быть представлены в виде порошка с частицами диаметром менее 1250 мкм. Микрокапсулы, в зависимости от агрегатного состояния содержащего, могут быть шарообразной или неправильной формы. Развитие методологии, как и технического оборудования, способствовало усовершенствованию технологии получения микрокапсул, и в настоящее время существует более 15 типов микрокапсул разной структуры. Наиболее часто для практического применения в фармации используются микрокапсулы размером до 500 мкм [5].

ВНЕШНИЙ ВИД И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРОКАПСУЛ

Внешний вид микрокапсул, их форма и поверхность определяют их технологические свойства, следовательно, могут быть предложены условия проведения микрокапсулирования, позволяющие получать частицы с наиболее гладкой поверхностью. Метод получения микрокапсул, как и вспомогательные вещества, определяются назначением микрочастиц и их предполагаемыми характеристиками [6]. Форма, а также размер частиц, их поверхность и структура, материал покрытия оказывают влияние на характеристики микрокапсул, их возможные пути применения.

Для определения *формы, размера частиц и характера их поверхности* может использоваться оптическая и электронная микроскопия, так как форма и размер частиц оказывают значительное влияние на условия и параметры технологических процессов изготовления лекарственных форм, в состав которых включают микрокапсулы. Микроскопический метод позволяет исследовать дисперсность массы частиц, используя систему «окуляр-объектив» или микрофотографии образцов. Проведение микроскопии возможно в соответствии с ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» ГФ XIV или другими нормативными до-

кументами, определяющими условия испытаний в фармацевтической практике [7].

Оболочка определяет свойства микрокапсул, например, *пористость микрочастиц* играет важную роль в поглощении воды, набухании, восстановлении и механизме высвобождения, что в свою очередь влияет на биодоступность и терапевтический эффект лекарственного средства. Пористость частиц можно измерить напрямую с помощью ртутных порозиметров [7].

Для микрочастиц могут быть проведены испытания на *эластичность, твердость и прочность частиц при давлении*. Определение данных параметров может быть использовано для таблетлируемых микрокапсул.

Технологические характеристики получаемого продукта – массы микрокапсул, зависят от формы и размеров, полученных микрочастиц. Определение гранулометрического состава позволяет наглядно увидеть распределение микрокапсул или их кластеров по размеру. Равномерность распределения размеров и диаметр полученных частиц влияют на сыпучесть массы и, соответственно, оказывают влияние на возможности дальнейшего использования микрокапсул в других лекарственных формах. Определение гранулометрического состава возможно с помощью ситового анализа в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» ГФ XIV.

Индийская фармакопея регламентирует определение размера частиц, которое было проведено для микрокапсулированной формы ламивудина методом просеивания для сыпучих субстанций [8].

Российская, Американская и Европейская фармакопеи допускают использование лазерного анализатора частиц для определения размера частиц. Например, в соответствии с ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света» ГФ XIV испытание может быть проведено для сыпучих субстанций.

Счетчик Коултера дает возможность определения абсолютного количества частиц на единицу объема для различных диапазонов размеров частиц и очень важен при анализе микрочастиц для парентерального применения [7].

Микрокапсулы гигроскопичных субстанций получают с целью предотвращения впитывания влаги активным действующим веществом. Например, большинство экстрактов являются гигроскопичными, поэтому одним из показателей качества для них является *содержание влаги* в полученных

микрокапсулах или потеря в массе при высушивании, испытание проводится в соответствии с ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» ГФ XIV.

Измерение показателя содержания воды является необходимым для эффективной оценки количественного содержания активных действующих веществ, поэтому практически все исследования включают в себя определение содержания влаги в микрокапсулах [9].

Сыпучесть является необходимой характеристикой для сухих субстанций, таких как порошки и экстракты. Оценка сыпучести, помимо собственно определения сыпучести, включает в себя также проведение определения насыпной плотности, насыпной массы, истинной и относительной плотности и угла естественного откоса. Насыпная плотность характеризует сыпучие материалы в естественном состоянии, она определяется в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV. Под насыпной плотностью понимают массу единицы объема свободно насыпанного материала. Насыпная масса зависит от множества факторов, к которым относят содержание влаги, форму, размер, поверхность и плотность частиц исследуемого материала.

Сыпучесть определяют как время, за которое определенная масса вещества проходит через отверстие определенного размера. Показатель сыпучести важен для планирования дальнейших действий с полученными микрочастицами при включении их в состав таблеток [10]. Регламентирует проведение испытаний ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV.

Оценка сыпучести регламентируется также иностранными фармакопеями. *Сыпучесть, индекс Карра, коэффициент Хауснера и угол естественного откоса* могут быть выполнены, как описано в официальных фармакопеях (например, Европейской фармакопее, фармакопее Соединенных Штатов) [11].

Для некоторых микрокапсул, например, для введения их в состав коллоидных систем, возможно проведение определения *дзета*-потенциала, который может охарактеризовать устойчивость коллоидной системы [7].

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОКАПСУЛ

Контроль качества микрокапсул должен включать в себя методики идентификации и коли-

чественного определения основных групп биологически активных веществ.

Идентификация выполняется в соответствии с методиками, предложенными для инкапсулируемой субстанции, и обычно включает в себя проведение качественных реакций, ИК-спектроскопию, УФ-спектрофотометрию и хроматографирование в тонком слое сорбента с использованием определенной системы растворителей в соответствии с ОФС ГФ XIV, регламентирующими данные испытания. Могут быть использованы другие виды хроматографии – высокоэффективная жидкостная хроматография или газовая хроматография.

Наличие дополнительных веществ в микрокапсулах, как в лекарственной форме, может мешать проведению испытаний, следовательно, в методику должны быть внесены изменения, блокирующие влияние вспомогательных веществ на определение целевых компонентов, например, изменение температурных условий или введение дополнительных этапов испытания для удаления компонентов, нарушающих проведение испытаний [12].

Современная система качества контроля лекарственных средств требует повышения эффективности методов анализа. Таким образом допустимо применение новых методик к анализу количественного содержания активных действующих веществ в микрокапсулах [13].

Содержание активных действующих веществ в микрокапсулах определяется методом, характерным для количественного определения используемой субстанции. Наиболее часто количественное определение основных групп биологически активных веществ проводится спектроскопически или спектрофотометрически, а также методом титрования, который отвечает требованиям методики для конкретной субстанции. Обычно в исследованиях используются методики, предложенные в фармакопеях [7, 13].

Результаты количественного определения основных действующих веществ в микрокапсулах могут быть использованы для оценки эффективности включения субстанции в микрокапсулы. Эффективность включения активной субстанции в микрокапсулы является показателем производительности используемого метода инкапсулирования. При значении эффективности, приближенном к 100%, можно сделать вывод о минимизации потерь в технологическом процессе получения микрочастиц, следовательно, выбранный метод проведения микрокапсулирования является продуктивным.

БИОДОСТУПНОСТЬ МИКРОКАПСУЛ

Микрокапсулы могут быть рассмотрены не только как субстанция, но и как твердая лекарственная форма, соответственно к микрочастицам могут быть применены методы оценки качества твердых лекарственных форм, такие как распадаемость таблеток и капсул и растворение.

Испытание на *распадаемость микрочастиц* может быть проведено в соответствии с ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» ГФ XIV. Данное испытание позволяет определить способность частиц распадаться в жидкой среде с подходящими условиями, указанными в нормативной документации, за определенный промежуток времени.

Скорость высвобождения лекарственной субстанции из микрокапсул исследуется в соответствии со статьей ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных форм» ГФ XIV. Это испытание предназначено для определения количества активного действующего вещества, которое в соответствующих условиях, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы. В зависимости от скорости, с которой происходит высвобождение действующего вещества, выделяют три группы: 1) микрокапсулы, 2) кишечнорастворимые микрокапсулы, 3) микрокапсулы с пролонгированным высвобождением. Среда растворения также зависит от специфических свойств проверяемой лекарственной формы, могут быть добавлены поверхностно-активные вещества и ферменты. Температура должна поддерживаться на уровне $37 \pm 0,5$ °С, создавая имитацию среды биологических жидкостей.

Американская фармакопея регламентирует определение скорости высвобождения активных действующих веществ из лекарственной формы, такое испытание проводят для микрокапсул нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков [14]. Данные субстанции заключаются в микрокапсулы с кишечнорастворимой оболочкой. Микрокапсулирование с целью контролируемого высвобождения можно рассматривать не только для доставки лекарственного средства в определенную часть желудочно-кишечного тракта, но и с целью разграничения места всасывания активного вещества при применении двух лекарственных препаратов и более. При лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза пациенту может быть предписан прием до шести различных анти-

биотиков. Побочные эффекты от приема антибиотиков в таком случае могут суммироваться с токсическими эффектами от их взаимодействия. Например, высвобождение пипразинамида и моксифлоксацина из геллановых микрокапсул не происходило в течение суток при pH=1,2 в условиях, имитирующих среду желудочно-кишечного тракта [15]. Также с помощью подобного метода получены хитозан-декстрасульфатные микрокапсулы, ядро которых содержало диоксид кремния и рифампицин. Высвобождение активной субстанции происходило в кислой (pH=1,2) и слабощелочной (pH=7,4) средах в течение 72 ч [16].

Применение лекарственных средств с пролонгированным высвобождением активной субстанции обеспечивает замедленное высвобождение малых доз активного действующего вещества, а значит и поддержание определенного уровня активного компонента в организме, за счет этого достигается эффективное терапевтическое действие. Предложен метод инкапсулирования окситетрациклина и цефтриаксона в двойную оболочку, что предполагает не только пролонгирование действия лекарственных средств, но и повышение биодоступности за счет второй оболочки [17].

Британская, Европейская и Американская фармакопеи регламентируют *определение кислотности или щелочности раствора*. Данное испытание рекомендуется в основном для лекарственных форм, предназначенных для парентерального введения, и проводится в различных средах с учетом особенностей ионного и ферментного состава. В некоторых монографиях предлагается измерение значения pH среды для микрокапсул с полимерной оболочкой ввиду особенностей взаимодействия со средой полимерных субстанций различной природы. Данное испытание может быть проведено в соответствии с ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» ГФ XIV.

Любая лекарственная форма в течение определенного срока годности должна быть стабильной, а именно сохранять свойства и отвечать требованиям качества в период хранения и применения при соблюдении установленных условий хранения. Микрокапсуляция субстанций, нестабильных под воздействием окружающей среды или обладающих высокой реакционной способностью, проводится в целях стабилизации для продления их сроков хранения. Оценка *стабильности при хранении* является важным этапом в оценке качества микрочастиц и может быть проведена в соот-

ветствии с ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Могут быть использованы методики моделирования условий хранения, позволяющие провести оценку стабильности лекарственного средства в ускоренном режиме, например, испытание стабильности в «стрессовых» условиях в соответствии с ГОСТ Р 57129-2016.

Микрокапсулы могут являться субстанциями для получения других форм лекарственных препаратов. Такие лекарственные формы, как таблетки, капсулы, суспензии и другие, должны отвечать требованиям ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» ГФ XIV и отдельных ОФС соответственно.

БЕЗОПАСНОСТЬ МИКРОКАПСУЛ

Не все вспомогательные вещества должны обнаруживаться в конечном продукте – лекарственной форме. Для многих органических растворителей, используемых в технологиях получения микрочастиц, характерна высокая токсичность. Таким образом, показатель содержания остаточных органических растворителей также должен быть рассмотрен и учтен при оценке качества полученных микрокапсул в соответствии с ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» ГФ XIV.

Для всех лекарственных средств определены требования к микробиологической чистоте, поэтому, в зависимости от назначения микрокапсул, лекарственные средства должны проходить испытания на микробиологическую чистоту в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» ГФ XIV. Это испытание подтверждает качество и безопасность лекарственных средств. При несоответствии данного показателя нормам, прописанным в нормативной документации, лекарственный препарат может подвергаться изменениям, которые напрямую влияют на его качество. Под влиянием загрязнения лекарственного средства микроорганизмами могут изменяться физико-химические свойства лекарственных средств, что, в свою очередь, ведет к существенным изменениям в терапевтической эффективности препарата. Вредоносными факторами являются также возможность передачи и распространения устойчивых форм микроорганизмов и возникновение побочных реакций или развитие заболеваний, связанных с воздействием на организм микроорганизмов и их токсинов.

Согласно требованиям ОФС «Микробиологическая чистота», для проведения анализа требуется образец не менее 10 г (мл). Зарубежные фармакопеи, в том числе Европейская, Британская, Японская, фармакопея США, имеют схожие требования. Наибольшее внимание в последние годы уделяется вопросам безопасности лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с расширением границ возможного использования микрокапсулированных форм, а также повышением требований к контролю безопасности лекарственных средств, увеличивается перечень испытаний для лекарственных препаратов.

Анализ данных литературы и нормативной документации, освещающих вопросы микрокапсулирования и оценки их качества, представленной в отечественных и зарубежных источниках, позволил сформулировать основные требования, как руководство для полной оценки качественных и количественных характеристик микрокапсул получаемых микрочастиц, которые в зависимости от природы субстанции могут обладать различными характеристиками. Среди критериев оценки качества необходимо отметить следующие: форму и размер частиц, потерю в массе при высушивании, сыпучесть, содержание активных действующих веществ, распадаемость, скорость высвобождения лекарственной субстанции из микрокапсул, стабильность при хранении, остаточные органические растворители, микробиологическую чистоту.

Вышеперечисленные критерии оценки качества микрокапсул позволяют разработать алгоритм создания лекарственного препарата, обладающего стабильностью, эффективностью и безопасностью.

Работа выполнена по теме НИР ФГБНУ ВИЛАР № FNSZ-2019-0010.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garg A., Chhipa K., Kumar L. Microencapsulation Techniques in Pharmaceutical Formulation. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2018; 5(3): 199–206.
2. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. Технология лекарств промышленного производства. В 2-х частях. Винница: Новая книга. 2014. 696 с.
3. Carvalho I.T., Estevinho B.N., Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products – a review. *International Journal of Cosmetic Science*. 2016; 38(2): 109–119.

4. Farheen T., Shaikh A., Shahi S. A Review on a Process: Microencapsulation. *Int. J. Pharma Res. Health Sci.* 2017; 5(5): 1823–1830.
5. Surini S., Nursatyani K., Ramadon D. Gel formulation containing microcapsules of grape seed oil (*Vitis vinifera* L.) for skin moisturizer. *Journal of Young Pharmacists.* 2018; 10(1): 41–47.
6. Neubauer M.P., Poehlmann M., Fery A. Microcapsule mechanics: From stability to function. *Advances in Colloid and Interface Science.* 2014; 207: 65–80.
7. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V. et al. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica.* 2019; 87(20): 1–31.
8. Prakash K., Raju P.N., Shanta K.K. et al. Preparation and characterization of lamivudine microcapsules using various cellulose polymers. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2007; 6(4): 841–847.
9. Antonio-Gomez M.V., Salinas-Moreno Y., Hernandez-Rosas F. et al. Optimised extraction, microencapsulation, and stability of anthocyanins from *Ardisia compressa* K. fruit. *Pol. J Food Nutr Sci.* 2021; 71(3): 299–310.
10. Степанова Э.Ф., Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Евсеева С.Б. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2014; 5: 1–8.
11. Pudziuvelyte L., Marksa M., Jakstas V., et al. Microencapsulation of *Elsholtzia ciliata* herb ethanolic extract by spray-drying: impact of resistant-maltodextrin complemented with sodium caseinate, skim milk, and beta-cyclodextrin on the quality of spray-dried powders. *Molecules.* 2019; 24(1461): 1–22.
12. Yan X., Zhao W., Qian X. Effect of water-based emulsion core microcapsules on aging resistance and self-repairing properties of water-based coatings on linden. *Applied Sciences.* 2021; 11(10): 1–15.
13. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза. Патент России № 2642275.2006. Бюл. № 3.
14. Manjanna K.M., Shivakumar B., Pramod Kumar T.M. Microencapsulation: An acclaimed Novel Drug-Delivery System for NSAIDs in arthritis. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 2010; 27(6): 501–532.
15. 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.
16. Devi M., Dutta S., Hinai A.H., Feroz S. Studies on encapsulation of Rifampicin and its release from chitosan-dextran sulfate capsules. *Korean Journal of Chemical Engineering.* 2015; 32(1): 118–124.
17. Грехнёва Е.В., Власова В.В. Особенности микрокапсулирования окситетрациклина и цефтриаксона в двойные оболочки. *Auditorium.* 2017; 2: 1–5.

Поступила 11 октября 2021 г.

CRITERIA FOR EVALUATING THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF MICROCAPSULES

© 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

O.M. Beloshapkina

Post-graduate Student, Lomonosov Moscow State University; All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

M.A. Dzhavakhyan

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

The review presents material on the peculiarities of methods for assessing the quality of microcapsules of drug substances and the potential application of formal techniques and additional tests proposed for active pharmaceutical substances enclosed in microcapsules. We analyzed domestic and foreign sources of open access literature; the following digital databases were used: PubMed, Elibrary, CyberLeninka and the Google Scholar search engine. The effective tests proposed for microencapsulated substances and the need for additional tests for microcapsules depending on their composition and purpose were identified. Opportunities of microcapsules standardization as a dosage form for effective evaluation and understanding of qualitative and quantitative characteristics while considering microparticles as a pharmaceutical substance and a dosage form intended for use were described.

Key words: *microcapsules, encapsulation, standardization, quality assessment, microencapsulation, trials.*

For citation: Semkina O.A., Beloshapkina O.M., Dzhavakhyan M.A. Criteria for evaluating the qualitative and quantitative characteristics of microcapsules. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2021;24(12):3–17. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-02>

REFERENCES

1. Garg A., Chhipa K., Kumar L. Microencapsulation Techniques in Pharmaceutical Formulation. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research.* 2018; 5(3): 199–206.
2. Chueshov V.I., Gladu E.V., Sajko I.V. Tehnologija lekarstv promyshlennogo proizvodstva. V 2-h chastjah. Vinnica: Novaja kniga. 2014. 696 s.

3. Carvalho I.T., Estevinho B.N., Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products – a review. *International Journal of Cosmetic Science*. 2016; 38(2): 109–119.
4. Farheen T., Shaikh A., Shahi S. A Review on a Process: Microencapsulation. *Int. J. Pharma Res. Health Sci*. 2017; 5(5): 1823–1830.
5. Surini S., Nursatyani K., Ramadon D. Gel formulation containing microcapsules of grape seed oil (*Vitis vinifera* L.) for skin moisturizer. *Journal of Young Pharmacists*. 2018; 10(1): 41–47.
6. Neubauer M.P., Poehlmann M., Fery A. Microcapsule mechanics: From stability to function. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2014; 207: 65–80.
7. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V. et al. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica*. 2019; 87(20): 1–31.
8. Prakash K., Raju P.N., Shanta K.K. et al. Preparation and characterization of lamivudine microcapsules using various cellulose polymers. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2007; 6(4): 841–847.
9. Antonio-Gomez M.V., Salinas-Moreno Y., Hernandez-Rosas F. et al. Optimised extraction, microencapsulation, and stability of anthocyanins from *Ardisia compressa* K. fruit. *Pol. J Food Nutr Sci*. 2021; 71(3): 299–310.
10. Stepanova E.F., Kim M.E., Murzagulova K.B., Evseeva S.B. Mikrokapsuly: perspektivy ispol'zovaniya v sovremennoj farmacevticheskoj praktike. *Sovrem. probl. nauki i obraz.* 2014; 5: 1–8.
11. Pudziuvelyte L., Marksa M., Jakstas V., et al. Microencapsulation of *Elsholtzia ciliata* herb ethanolic extract by spray-drying: impact of resistant-maltodextrin complemented with sodium caseinate, skim milk, and beta-cyclodextrin on the quality of spray-dried powders. *Molecules*. 2019; 24(1461): 1–22.
12. Yan X., Zhao W., Qian X. Effect of water-based emulsion core microcapsules on aging resistance and self-repairing properties of water-based coatings on linden. *Applied Sciences*. 2021; 11(10): 1–15.
13. Polkovnikova Ju.A., Slivkin A.I. Sposob kolichestvennogo opredelenija fenibuta v mikrokapsulah metodom kapilljnogo jelektroforeza. Patent Rossii № 2642275.2006. *Bjul.* № 3.
14. Manjanna K.M., Shivakumar B., Pramod Kumar T.M. Microencapsulation: An acclaimed Novel Drug-Delivery System for NSAIDs in arthritis. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2010; 27(6): 501–532.
15. Musabaeva B.H., Murzagulova K.B., Kim M.E. i dr. Poluchenie mikrokapsul protivotuberkuleznych preparatov na osnove biopolimerov i polielektrolitov. *Farmacija i farmakologija*. 2017; 5(2): 164–176.
16. Devi M., Dutta S., Hinai A.H., Feroz S. Studies on encapsulation of Rifampicin and its release from chitosan-dextran sulfate capsules. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 2015; 32(1): 118–124.
17. Grehnjova E.V., Vlasova V.V. Osobennosti mikrokapsulirovaniya oksitetraciklina i ceftriaksona v dvojnye obolochki. *Auditorium*. 2017; 2: 1–5.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«**Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений**»

приглашает к сотрудничеству
фармпроизводителей и сельхозпредприятия
для совместного продвижения наших научных разработок.
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru