

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Фармацевтичний факультет

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ
СЕДАТИВНОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувачка вищої освіти

групи Фм 24 (1,10)-01

спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

освітньої програми «Фармація»

Анна СОКОЛОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,

д.фарм.н., професор

Олена РУБАН

Рецензент: завідувачка кафедри аптечної технології
ліків, д.фарм.н., професор

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 40 сторінок, 11 таблиць, 6 рисунків, список джерел літератури з 35 найменувань.

Розробити технологію отримання мікрокапсул з екстрактом «Неврін» на основі біополімерних матриць та створити тверді капсули седативної дії з оптимальними фізико-хімічними та фармакотехнологічними властивостями. У ході виконання обґрунтовано використання альгінату натрію як ефективної біополімерної матриці для інкапсуляції біологічно активних речовин рідкого екстракту, що забезпечує їх захист від зовнішніх чинників та контрольоване вивільнення.

Ключові слова: склад, технологія, рідкий екстракт, пектин, альгінат натрію

ANNOTATION

The qualification work consists of 40 pages, 11 tables, 6 figures, and a list of 35 references.

The aim was to develop a technology for obtaining microcapsules with the extract “Nevrin” based on biopolymeric matrices and to create solid capsules of sedative action with optimal physicochemical and pharmacotechnological properties. During the study, the use of sodium alginate was substantiated as an effective biopolymeric matrix for the encapsulation of biologically active substances of the liquid extract, ensuring their protection from external factors and controlled release.

Keywords: composition, technology, liquid extract, pectin, sodium alginate

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АЛЬГІНАТУ ТА ПУЛУЛАНУ В ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ	7
1.1 Доцільність використання пулулану в технології капсульованих препаратів	7
1.2 Шляхи підвищення стабільності препаратів з рослинними компонентами	9
Висновки розділу 1	13
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДОВИХ КАПСУЛ. ХАРАКТЕРИСТИКА АФІ, ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОКАПСУЛ З РІДКИМ ЕКСТРАКТОМ	14
2.1 Характеристика діючих та допоміжних речовин у складі капсул седативної дії	17
2.2 Опис технології отримання мікрокапсул з рідкими екстрактами та методів дослідження	21
Висновки розділу 2	24
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ВИГЛЯДІ КАПСУЛ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ З РІДКИМ ЕКСТРАКТОМ «НЕВРІН»	25
3.1 Визначенні концентрації полімеру у складі капсул	25
3.2 Дослідження в'язкості альгінатних розчинів для інкапсуляції різної концентрації	30
3.3 Дослідження з розробки складу та технології твердого лікарського засобу седативної дії	35
Висновки до розділу 3	41
ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43
ДОДАТКИ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВВ – відносна вологість

ВМВ – втрата маси при висушуванні

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

КМП – карбоксиметильований пулулан

КМХ – карбоксиметилхітозан

ПА – ацетат пулулану

ПБ – бутилат пулулану

ПП – пропіонат пулулану

ЦНС - центральна нервова система

СЛАМ – зшиті альгінатні мікрокапсули

ВСТУП

Актуальність теми. Розробка сучасних лікарських форм на основі біополімерів є одним із ключових напрямів фармацевтичної технології. Використання пулулану, альгінату та пектину як біосумісних і біорозкладних матеріалів дозволяє створювати капсули з контрольованим вивільненням, високою стабільністю та екологічною безпечністю. Актуальність дослідження зумовлена потребою у вдосконаленні седативних препаратів рослинного походження, підвищенні їх стабільності та комплаєнсу пацієнтів.

Особливу увагу заслуговує застосування пулулану як капсульного матеріалу. Цей природний полісахарид, отриманий шляхом ферментації *Aureobasidium pullulans*, характеризується високою прозорістю, механічною міцністю, стійкістю до кислих умов та здатністю до біорозкладання. Використання пулуланових капсул для седативних препаратів є доцільним завдяки їхній здатності забезпечувати захист біоактивних речовин від руйнування у шлунково-кишковому тракті; контрольоване та пролонговане вивільнення; відсутність небажаного смаку чи запаху; підвищення комплаєнсу пацієнтів за рахунок зручності застосування.

Мета дослідження. Розробити технологію отримання мікрокапсул з екстрактом «Неврін» на основі біополімерних матриць та створити тверді капсули седативної дії з оптимальними фізико-хімічними та фармакотехнологічними властивостями.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати дані джерел літератури щодо властивостей пулулану, альгінату та пектину як перспективних біополімерів для фармацевтичних технологій.

2. Дослідити асортимент рідких екстракційних препаратів седативної дії та обґрунтувати вибір екстракту для інкапсуляції.

3. Визначити оптимальний метод інкапсуляції та дослідити морфологічні та структурно-механічні характеристики отриманих мікрокапсул.

4. Обґрунтувати вибір типу та концентрації полімеру для інкапсуляції рідкого екстракту.

5. Розробити склад та технологію капсул седативної дії з мікрокапсулами рідкого екстракту.

Об'єкт дослідження – технологічний процес отримання мікрокапсул та твердих капсул седативної дії з екстрактом «Неврін».

Предмет дослідження – фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості мікрокапсул та твердих капсул, отриманих із використанням пулулану, альгінату та пектину як біополімерних матриць.

Методи дослідження. У процесі роботи використано аналітичні методи (огляд та аналіз літературних джерел), мікроскопічний аналіз (визначення морфології та розміру мікрокапсул), структурно-механічний аналіз (оцінка стабільності та міцності мікрокапсул, експериментальні методи (отримання мікрокапсул методом іонного утворення гелю та розробка технології твердих капсул).

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені у роботі VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», яка відбулася 10-11 грудня 2025 р. у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини (40 сторінок), загальних висновків і списку 35 використаних джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АЛЬГІНАТУ ТА ПУЛУЛАНУ В ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ

1.1 Доцільність використання пулулану в технології капсульованих препаратів

Відомо, що механічні властивості високомолекулярних сполук визначають їх здатність зберігати функціональні характеристики під дією механічного навантаження. Пулулан є високоефективним плівкоутворювачем, однак отримані з нього плівки характеризуються крихкістю, що зумовлено недостатніми структурно-механічними властивостями. Для покращення зазначених характеристик пулулану застосовують методи карбоксиметилування та періодатного окиснення, які сприяють підвищенню його механічної міцності [1].

Карбоксиметилування передбачає введення карбоксильних груп або карбоксиметилхітозану до структури пулулану [2]. Карбоксиметильований пулулан може бути синтезований шляхом реакції пулулану з натрій хлороацетатом у присутності ізопропілового спирту. У результаті відбувається приєднання карбоксильних груп до макромолекули пулулану. Такий модифікований полімер стабільним до впливу рН та іонної сили середовища, що відкриває перспективи його використання для цільової доставки лікарських засобів [3].

Утворення пулулан–карбоксиметилхітозану відбувається за аналогічним механізмом. Введення карбоксиметилхітозану до структури пулулану дозволяє усунути проблеми, пов'язані з крихкістю плівок, та водночас знизити вартість кінцевого продукту [4].

Пулулан у чистому вигляді є досить вартісним, що обмежує його широке промислове застосування. Для подолання цієї проблеми доцільно використовувати модифікацію речовинами із високими механічними властивостями та нижчою собівартістю є доцільною стратегією. Наприклад,

застосування хітозану, який є катіонним біополімером з бажаними механічними властивостями, біорозкладністю, біосумісністю та низькою проникністю для кисню. Для утворення карбоксиметильованого пулулану (КМП) використовують карбоксиметилхітозан (КМХ), який є водорозчинним похідним хітозану. Отриманий КМП має покращені структурно-механічні характеристики плівок, антимікробні властивості, може сприяти зниженню вартості порівняно з чистим пулуланом [5].

Отже, модифікація пулулану шляхом карбоксиметилування та синтезування з карбоксиметилхітозаном є ефективним підходом для створення біополімерних плівок із підвищеною міцністю, функціональністю та економічною доцільністю.

За аналізом джерел літератури були встановлені приклади використання пулулану у фармацевтичній індустрії. Так була отримана плівка на основі карбоксиметилхітозан–пулулану для збереження плодів. Використання такої плівки забезпечило подовження терміну їх зберігання. Додатково до складу плівки було введено ефірну олію галангалу, яка надала антимікробну дію. Отже, карбоксиметилхітозан–пулулан є перспективною речовиною для пакування харчових продуктів, що дозволяє подовжити термін зберігання як свіжої, так і переробленої продукції [6].

Аналіз даних літератури було встановлено технологію отримання ін'єкційного гідрогелю з амоксициліном шляхом зшивання поллоксамеру 407 з КМП. Отриманий гідрогель мав високу еластичність та здатність відновлювати початкову структуру після зняття механічного навантаження. Поллоксамер 407 є термочутливим кополімером, що забезпечує контрольоване вивільнення амоксициліну. Ця розробка свідчить про успішність використання КМП–поллоксамерного кополімеру для створення ін'єкційних гідрогелів із пролонгованим вивільненням лікарського засобу [7].

Періодатне окиснення пулулану також сприяє підвищенню його механічної міцності. Різні полісахариди, такі як декстран, крохмаль та похідні целюлози, застосовуються як носії біологічно активних речовин (БАР).

Переваги пулулану полягають у його сумісності з кров'ю та здатності до біодеградації. Однак структура пулулану не містить функціональних груп, необхідних для кон'югації з макромолекулярними продуктами. Періодатне окиснення пулулану відбувається шляхом взаємодії з натрій періодатом, що призводить до введення у структуру полімеру альдегідних груп, що забезпечує пряме зшивання полісахариду з АФІ [8]. Як приклад доцільного використання зазначеної похідної пулану можна привести отримання желатинового гідрогелю із використанням періодатно-окисненого пулулану. Така модифікація усунула проблему утворення занадто малої кількості міцних зв'язків желатину та забезпечила підвищену міцність на стискання. Це пояснюється формуванням додаткових ковалентних зв'язків між альдегідними групами модифікованого пулулану та аміногрупами желатину, що потребує значно більшої сили для їх руйнування [9].

1.2 Шляхи підвищення стабільності препаратів з рослинними компонентами

Відомо, що стабільність є ключовою характеристикою будь-якого лікарського засобу. Для запобігання деградації до складу вводять стабілізатори. Пулулан може бути використаний як саме така речовина після модифікації шляхом введення сукцинільних груп до його структури, інкорпорації холестерину та утворення уретанових похідних [10].

Пулулан — це високо біосумісний та біорозкладний полімер, який може застосовуватися як носій для доставки АФІ. Він є водорозчинним полімером із гідрофільними властивостями, що ускладнює інкапсуляцію гідрофобних та білків з іонізованими амінокислотними залишками. Ось тому до структури пулулану вводять гідрофобні або функціональні ділянки полімерного ланцюга з електричним зарядом. Додавання сукцинільних груп забезпечує утворення його похідних: пулулану ацетату (ПА), пулулану пропіонату (ПП) та пулулану бутилату (ПБ) [11]. Цей процес відбувається із використанням негативно

зарядженого сукцинового ангідриду (ацетатного, пропіонатного та бутіратного ангідридів), що робить полімер придатним для доставки позитивно заряджених білків. Введення сукцинільних груп здійснюється у присутності каталізатора диметилсульфоксиду (4-диметиламінопіридину) при температурі 40 °С протягом 24 годин. Переважним місцем приєднання сукцинового ангідриду у пулулані є атом вуглецю (С-6). Для активації карбоксильної групи сукцинільований пулулан потребує використання N,N'-карбонілдіімідазолу. Отримана похідна полімеру може утворювати зв'язки з аміногрупами [12].

Також підвищення стабільності рослинних препаратів можливо шляхом утворення мікрокапсул. За даними літератури відомо про їх синтез із ПА для перенесення амінокислот. Метод подвійної емульсії забезпечує отримання цього виду лікарської форми із тривалою стабільністю АФІ та утричі вищою ефективністю дозування порівняно зрадиційними системами доставки ліків. Це підтверджує можливість препаратів із довготривалою стабільністю за допомогою ПА [13].

Підвищення стабільності рослинних препаратів можна досягти також шляхом інкапсуляції в інший полімер, який є похідним альгінату. Альгінати швидко утворюють гелі за звичайних умов і мають підтвердження результати щодо формування захисних матриць, здатних утримувати БАР [14]. Найчастіше утворення гелю альгінату відбувається шляхом кальцій-опосередкованих електростатичних зшивань між лінійними поліуроновими кислотними полімерами [15]. За даними літератури встановлено новітню технологію - утворення зшитих альгінатних мікрокапсул (CLAMs) шляхом *in situ* гелеутворення під час розпилювального сушіння («процес CLAMs»). Результати технологічних досліджень показали широкі можливості застосування цієї технології для захисту та контрольованої доставки БАР у фармації, харчовій промисловості, косметиці та сільському господарстві [15].

Ефективність бар'єрних властивостей CLAMs залежить від ступеня зшивання альгінату. Так, підвищений ступінь зшивання покращує

оксидативну стабільність та обмежує дифузію інкапсульованого матеріалу [16]. Контроль зшивання у CLAMs здійснюється шляхом варіювання співвідношення кальцій–альгінат; однак вибір конкретного типу альгінату також впливає на кінцевий ступінь зшивання. Результати досліджень щодо визначення ролі молекулярних характеристик альгінату, дозволили зробити висновок, утворення альгінової кислоти у CLAMs є наслідком одночасного та швидкого зниження рН і видалення вологи під час розпилювального сушіння. Таким чином, гелеутворення у CLAMs зумовлене як кальцій-опосередкованим зшиванням, так і утворенням альгінової кислоти, і, на відміну від зовнішніх методів геляції, є нечутливим до молекулярного складу альгінату [17].

Ступінь гелеутворення у CLAMs визначається молекулярною масою альгінату при насичених концентраціях кальцію. В'язкість розчину альгінату корелює з його молекулярною масою, тому цей показник є зручним критерієм для вибору альгінатів для досягнення необхідного ступеня гелеутворення у процесі отримання CLAMs [18].

Іон-опосередковане зшивання альгінатів може здійснюватися різними шляхами. Ступінь зшивання контролюється варіюванням концентрації кальцієвих солей та часу контакту «альгінат–кальцій». Проте традиційні методи гелеутворення потребують багатоступеневих операцій, тривалого часу обробки, високої вартості масштабування та спеціалізованого обладнання, що обмежує промислове застосування цього виду інкапсуляції [19].

Саме встановлення можливості у природному середовищі гелеутворення під час розпилювального сушіння дозволило розробити технологію CLAMs, яка використовує кальцієві солі, нерозчинні при рН вихідної суспензії, що запобігає передчасному утворенню гелю до моменту сушіння. Під час розпилення суспензії відбувається зниження рН внаслідок випаровування, що призводить до розчинення кальцієвої солі та вивільнення іонів кальцію, які забезпечують зшивання альгінату. Таким чином, багатоступеневий процес утворення сфер капсул, зшивання та сушіння

зводиться до єдиної операції розпилювального сушіння, яка є широко поширеною у промисловості [20].

Механізми утворення капсул та їх сушіння у розпилювальній сушарці має дані літературного аналізу підтверджених результатів експоненційного видалення вологи під час сушіння [21]. Утворення гелю альгінату у процесі CLAMs контролюється концентрацією кальцієвої солі у робочому пропису.

Не тільки технологічні параметри, а і властивості самого альгінату суттєво впливають на його здатність до утворення гелю. При виборі альгінату треба звертати увагу на вихідну сировину та спосіб обробки, які напряду впливають на молекулярну масу та склад кінцевого продукту. Така визначеність у характеристиках дозволяє прогнозувати властивості матриці CLAMs.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Показано, що пулулан є перспективним екзополісахаридом із широким спектром використання у фармації завдяки своїм природним властивостям – біосумісності, біорозкладності, плівкоутворенню та антиоксидантній активності. Хімічна модифікація пулулану шляхом заміни гідроксильних груп різними функціональними замісниками дозволяє суттєво розширити його функціональні можливості, що забезпечить покращення розчинності АФІ, механічної міцності покриття, стабільності лікарських препаратів тощо. Отже, пулулан може розглядатися як універсальний біополімер для створення сучасних лікарських засобів.

2. За результатами даних літератури встановлено, що альгінат є перспективною речовиною для інкапсуляції БАР, оскільки забезпечує їх захист від зовнішніх чинників та контрольоване вивільнення. Завдяки своїм властивостям він може ефективно забезпечувати стабільність препаратів з рослинними екстрактами протягом терміну зберігання.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДОВИХ КАПСУЛ. ХАРАКТЕРИСТИКА АФІ, ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОКАПСУЛ З РІДКИМ ЕКСТРАКТОМ

Інкапсуляція біоактивних агентів передбачає укладання малих частинок (твердих, рідких або газоподібних) у полімерну оболонку або матрицю для формування мікро- або нанорозмірних капсул. Ці технології інкапсуляції служать для стабілізації чутливих сполук, контролю їх вивільнення та захисту від несприятливих умов навколишнього середовища [22]. Серед різних стратегій інкапсуляції відмінності в методах обробки можуть суттєво впливати на розмір, структуру та функціональні характеристики капсули, що робить вибір методики критично важливим для конкретних застосувань [23].

Альгінатні та пектинові мікрокапсули з рослинними екстрактами отримують переважно методом іонної гелеутворюючої інкапсуляції, де полімери утворюють тривимірну систему при взаємодії з іонами кальцію, забезпечуючи захист і контрольоване вивільнення БАР. Основні принципи методу отримання мікрокапсул полягають у наступних етапах:

- Іонна гелеутворююча інкапсуляція: альгінат натрію у водному розчині змішують з рослинним екстрактом, після чого краплі цього розчину вводять у розчин CaCl_2 . Іони кальцію зшивають полімерні ланцюги, утворюючи стабільні мікрокапсули.
- Мікроемульсійний метод: використовується для отримання більш рівномірних капсул. Водний розчин альгінату з екстрактом диспергують у масляній фазі з емульгатором, а потім додають кальцій для утворення гелю. Це дозволяє контролювати розмір і морфологію капсул.

При отриманні пектинових капсул відбувається аналогічний процес, але пектин має високу спорідненість до кальцію та магнію, що забезпечує щільнішу матрицю. Пектин часто застосовують для інкапсуляції поліфенолів та антиоксидантів, оскільки він краще зберігає їх активність [24].

Технологія отримання полягає у наступному:

1. Підготовка розчину полімеру (альгінат натрію (1–2%) або пектин розчиняють у воді та додають рослинний екстракт.
2. Формування крапель (розчин подають через шприц або форсунку у розчин CaCl_2 , де відбувається миттєве утворення гелю навколо краплі.
3. Стабілізація та сушіння (капсули витримують у розчині кальцію для зміцнення. Можливе висушування (ліофілізація, розпилювальна сушка) для отримання порошкової форми.). Переваги методу полягають у захисті БАР від окиснення, світла та температури; контрольованому вивільненні у шлунково-кишковому тракті; біосумісності і безпечності альгінату та пектину як природних полісахаридів; у гнучкості технології: можна варіювати розмір капсул, ступінь зшивання та швидкість вивільнення (табл. 2.1). Таким чином, метод іонної гелеутворюючої інкапсуляції є оптимальним для створення альгінатних та пектинових мікрокапсул з рослинними екстрактами, оскільки він забезпечує простоту, екологічність та ефективний захист БАР рослинної сировини.

Таблиця 2.1

Порівняння альгінатних і пектинових капсул

Показник	Альгінатні капсули	Пектинові капсули
Джерело полімеру	Бурі водорості	Рослинні клітинні стінки
Механізм утворення	Іони Ca^{2+}	Іони Ca^{2+} , Mg^{2+}
Щільність матриці	Середня	Вища
Сфера застосування	Фармація, харчова промисловість	Антиоксидантні препарати, нутрицевтики
Стійкість до рН	Помірна	Вища у кислому середовищі

У фармацевтичній промисловості технологія інкапсуляції АФІ вже давно використовується для підвищення ефективності, зниження токсичності та маскуванню небажаних смаків або запахів [25]. Інкапсуляція молочнокислих бактерій, пробіотичних штамів або рослинних екстрактів є особливо цінною для захисту чутливих корисних речовин від шлункової кислотності та забезпечення цілеспрямованої доставки до кишечника [26]. Полісахариди, такі як пектин та альгінат натрію, широко використовуються завдяки своїй біосумісності, здатності до гелеутворення та чутливості до змін рН. Альгінат, наприклад, швидко іонно зшивається в присутності іонів кальцію, утворюючи гідрогелі, які залишаються неушкодженими в кислому середовищі, але набухають і розчиняються в нейтральних та лужних умовах. Пектин доповнює цю поведінку, забезпечуючи регульовану міцність мережі та плівкоутворюючі властивості [27].

Щоб краще зрозуміти переваги інкапсульованих рослинних екстрактів, важливо вивчити фармакологічні властивості їхніх ключових біоактивних компонентів. Ці фітохімічні сполуки, включаючи таніни, сапоніни та флавоноїди, не лише визначають терапевтичну цінність інкапсульованих екстрактів, але й впливають на їх стабільність, біодоступність та цільову доставку в шлунково-кишковому середовищі [28].

Таніни, сапоніни та флавоноїди демонструють широку фармакологічну активність, таку як антиоксидантна та імуностимулююча дія, що підвищує стійкість організму до стресових факторів навколишнього середовища [29]. Однак пероральні вживані біоактивні сполуки часто розкладаються у шлунково-кишковому тракті, що обмежує їхній терапевтичний потенціал. Інкапсуляція в біосумісні полімери, такі як рН-чутливі альгінатні матриці, захищає ці сполуки від кислих умов шлунку та забезпечує контрольоване вивільнення в кишечнику, де ентероцити, що вистилають понад 90% поверхні, сприяють всмоктуванню флавоноїдів у системний кровотік [30]. Інкапсуляція збільшує всмоктування активних сполук, приховує будь-які неприємні смаки та зберігає сполуки хімічно стабільними. Полімери, які реагують на такі

тригери, як зміни рН, наявність травних ферментів або температура, можна вибрати таким чином, щоб вони розщеплювалися в потрібний час і в потрібному місці, вивільняючи активний інгредієнт там, де він потрібен, і зберігаючи його дію протягом тривалішого періоду [31].

2.1 Характеристика діючих та допоміжних речовин у складі капсул седативної дії

При виборі активного компонента було проаналізовано асортимент седативних засобів у вигляді настоек (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Порівняння складу та дії настоек із седативною дією

Препарат	Склад	Основні ефекти	Доцільність застосування
Фітосед	Глід, собача кропива, хміль, овес, меліса, коріандр, буркун	Седативний, кардіотонічний, анксиолітичний, спазмолітичний	М'яке зняття стресу, нормалізація серцевого ритму, покращення сну
Ново-Пассит	Екстракти: звіробій, глід, меліса, пасифлора, хміль, валеріана, бузина + гвайфенезин	Седативний, антидепресивний, анксиолітичний	Виражене зниження тривожності, корисний при неврозах, депресивних станах
Краплі заспокійливі (Віола ФФ, 50 мл)	Валеріана, собача кропива, глід, м'ята перцева (комбінація настоек)	Седативний, кардіотонічний, спазмолітичний	Доцільні при нервовій збудливості, стресі, легких порушеннях сну, особливо у

			пацієнтів із серцево- судинними проявами
Неврін фітоконцентрат (Екомед, 30 мл)	Комплекс рослинних екстрактів (валеріана, собача кропива, меліса, глід, хміль, пасифлора)	Седативний, анксиолітичний, нормалізує сон, зменшує тривожність	Доцільний при хронічному стресі, неврозах, порушеннях сну, як альтернатива синтетичним транквілізаторам

На підставі даних, що наведено у табл. 2.2 можна зробити висновок, що кожний препарат має ключові відмінності. Фітосед має найбільш комплексний склад із додатковими адаптогенними компонентами (овес, коріандр, буркун), що робить його корисним при стресі з виснаженням та серцевими проявами. Ново-Пассит вирізняється наявністю гвайфенезину та звіробою, що додає антидепресивний ефект. Краплі заспокійливі (Віола ФФ) є класичною комбінацією валеріани, глоду та собачої кропиви, яка підходить для пацієнтів із легкими формами нервової збудливості та серцево-судинними симптомами. Неврін – це фітоконцентрат із широким спектром рослинних екстрактів, позиціонується як засіб для глибокого зняття тривожності та нормалізації сну без побічних ефектів синтетичних препаратів.

Отже, Фітосед та Неврін є найбільш багатоконпонентними засобами, що забезпечують комплексний вплив на нервову систему та серце. Краплі Віола ФФ є більш традиційним варіантом, який є доцільним при легких стресових станах. Ново-Пассит є оптимальним засобом при тривожних та депресивних розладах.

Тому далі нами розглядалися два лікарських засоби «Фітосед» та «Неврін», порівняльна характеристика їх складу та властивостей наведено у табл. 2.3

Таблиця 2.3

Порівняння препаратів «Фітосед» та «Неврін»

Характеристика	Фітосед	Неврін
Склад	Глід, собача кропива, хміль, овес, меліса, коріандр, буркун	Валеріана, собача кропива, меліса, глід, хміль, пасифлора
Основні групи речовин	Флавоноїди, ефірні олії, органічні кислоти, сапоніни	Ефірні олії, алкалоїди, флавоноїди, глікозиди
Седативний ефект	М'який, з акцентом на зниження нервової збудливості	Виражений, завдяки валеріані та пасифлорі
Анксиолітичний ефект	Помірний (меліса, хміль)	Сильніший (меліса + пасифлора)
Кардіотонічний ефект	Виражений (глід, собача кропива)	Помірний (глід, собача кропива)
Адаптогенний ефект	Наявний (овес, коріандр, буркун), підтримка при виснаженні	Відсутній, більше спрямований на седативну дію
Основні показання	Стрес із серцево-судинними проявами, виснаження, порушення сну	Хронічна тривожність, невротичні стани, безсоння
Доцільність застосування	Краще при стресі, що супроводжується тахікардією, гіпертензією, виснаженням	Краще при тривожних розладах, порушеннях сну, емоційній нестабільності



Рис. 2.1. Алгоритм вибору діючого компоненту при розробці капсул седативної дії

Отже, як активний компонент був обраний рідкий екстракт «Неврін», який краще використовувати при тривожності, неврозах та безсонні. Склад наведено у табл. 2.4.

Як видно з даних табл. 2.4, лікарський засіб «Неврін» (фітоконцентрат, 30 мл, Екомед, Україна) - це багатокомпонентний рослинний засіб, який застосовується для зняття нервового напруження, тривожності та нормалізації сну. Його доцільність використання ґрунтується на синергії рослинних екстрактів, що забезпечують м'який седативний та анксиолітичний ефект без вираженого пригнічення ЦНС.

Таблиця 2.4

Склад та дія компонентів рідкого екстракту концентрату «Неврін»

Компонент	Характеристика	Основний ефект
Валеріана (<i>Valeriana officinalis</i>)	Містить ефірні олії, валепотріати, алкалоїди	Седативний, зменшує нервову збудливість, покращує сон
Собача кропива (<i>Leonurus cardiaca</i>)	Алкалоїди, глікозиди	Заспокійливий, регулює серцевий ритм, знижує тривожність
Меліса лікарська (<i>Melissa officinalis</i>)	Ефірні олії (цитраль, гераніол), фенольні сполуки	Анксиолітичний, спазмолітичний, покращує якість сну
Глід (<i>Crataegus spp.</i>)	Флавоноїди, проантоціанідини	Кардіотонічний, нормалізує серцеву діяльність, зменшує прояви стресу
Хміль (<i>Humulus lupulus</i>)	Ефірні олії, гіркі речовини	Седативний, снодійний, знімає нервову напругу
Пасифлора (<i>Passiflora incarnata</i>)	Алкалоїди, флавоноїди	Анксиолітичний, протитривожний, нормалізує сон

2.2. Опис технології отримання мікрокапсул з рідкими екстрактами та методів дослідження

Для обґрунтування вибору інкапсулюючої матриці були проведені експериментальні випробування для оцінки капсулоутворюючої здатності пектину та альгінату натрію при концентраціях полімеру 0,5%, 1%, 2% та 3%

(мас. / мас.). Кожен розчин обробляли за однакових умов змішування, а отримані капсули оцінювали на сферичність за допомогою оптичної мікроскопії. Основною метою цих дослідів було визначити концентрацію, яка давала капсули з найвищим ступенем округлості, оскільки оптимальна сферична геометрія є критично важливою для досягнення рівномірної товщини оболонки та функціональних характеристик. Як гелеутворюючу рідину готували 0,15 М розчин хлориду кальцію.

Розчин альгінату та рідкого екстракту для виведення готували шляхом змішування порошку альгінату натрію зі змішаним рослинним екстрактом у масовому співвідношенні 1:3 при кімнатній температурі протягом 5 хвилин до утворення однорідної суспензії. Цю суміш розпилювали крізь форсунку у розчин CaCl_2 , ініціюючи миттєве іонне гелеутворення оболонки капсули. Гелеві капсули залишали затвердіти протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, потім відділяли через сито, яке видало залишки гелеутворюючого розчину. Капсули збирали та переносились безпосередньо на наступний етап без проміжного промивання. При капсулюванні обробляли аеросилом.

В'язкість визначали за допомогою ротаційного віскозиметра Murg VR3000 модель V2 модифікації R, оснащеного термостатованою ємністю для зразків Murg (Іспанія)). Для всіх вимірювань було обрано шпindel № 4, а швидкості ротора варіювали для оцінки залежності від швидкості зсуву. Зразки врівноважували при цільовій температурі (10 °C або 50 °C) перед вимірюванням, щоб відобразити умови гелеутворення. Всі визначення проводили у трьох повтореннях, а результати представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення.

Зображення були отримані за допомогою цифрової камери (Delta Optical DLT-Cam 2.0 мП) з мікроскопом Мікроскоп KONUS ACADEMY-2 40x-1000x (KONUS, Італія) протягом 30 хвилин після виробництва. Середній діаметр капсули визначали на основі вимірювань щонайменше 50 частинок на партію та порівнювали як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення.

Усі експерименти проводилися у трьох повторностях, а дані представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення. Статистичні порівняння між кількома групами проводилися за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим застосуванням постфакторного тесту Тьюкі для виявлення значущих попарних відмінностей. Було застосовано поріг значущості $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Обґрунтовано вибір альгінату та пектину як біополімерних матриць для інкапсуляції багатокомпонентного рідкого екстракту. Аналіз даних літератури підтверджує доцільність їх використання при інкапсуляції завдяки біосумісності, біорозкладності та здатності утворювати стабільні гелі.

2. Проведено аналіз асортименту рідких екстракційних препаратів седативної дії. Встановлено, що кожен із них має специфічні особливості складу та фармакологічного впливу. Найбільш багатокомпонентними є «Фітосед» та «Неврін», які забезпечують комплексний вплив на нервову систему та серцево-судинну діяльність. «Віола ФФ» є засобом для легких стресових станів, тоді як «Ново-Пассит» оптимальний при тривожних та депресивних розладах. Для подальших досліджень обрано екстракт «Неврін».

3. Визначено оптимальну технологію інкапсуляції — метод іонного гелеутворення, який дозволяє отримати мікрокапсули з високою стабільністю та контрольованим вивільненням активних речовин. Охарактеризовано методи дослідження, які застосовуються при розробці твердих капсул з мікрокапсулами, що забезпечує комплексну оцінку їх фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ВИГЛЯДІ КАПСУЛ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ З РІДКИМ ЕКСТРАКТОМ «НЕВРІН»

3.1 Визначенні концентрації полімеру у складі капсул

При концентрації пектину 0,5–2% краплі суміші лише частково утворювали гель при контакті з розчином CaCl_2 , утворюючи деформовані капсули у вигляді кульок з неправильними контурами та шорсткою пористою поверхнею (рис. 3.1).

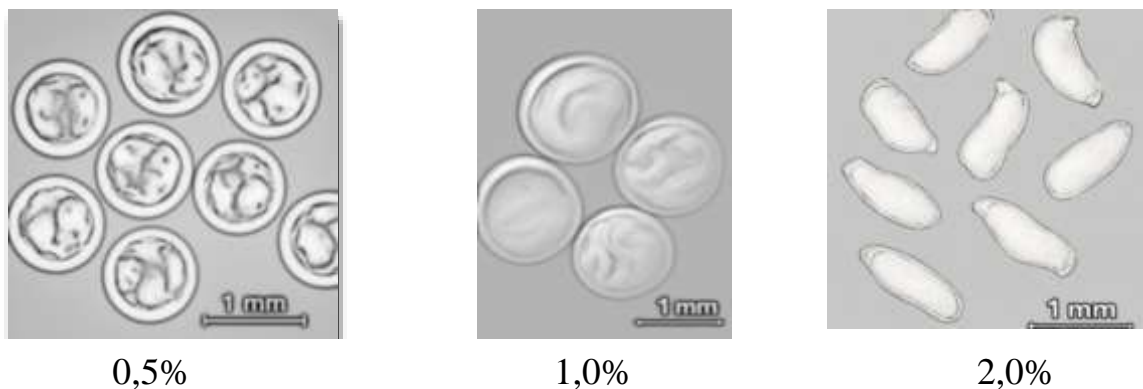


Рис. 3.1. Мікросвітлини капсул, отриманих пектиновим розчином різної концентрації

Збільшення концентрації до 3% посилює розпад струменя через високу в'язкість суміші. Отримані капсули мали широкий розподіл за розмірами ($1,8 \pm 0,4$ мм) і не утворювали окремих капсул. Усі пектинові рецептури не дозволяли утворювати капсули, які були б майже сферичними (співвідношення сторін $\leq 1,1$) та механічно стабільними при перемішуванні. Пектин не утворював стабільних сферичних капсул, оскільки його ланцюгова структура та умови розчину не сприяли швидкому, рівномірному гелеутворенню у розчині хлориду кальція. Це можна пояснити, що висока етерифікація або ацетилювання блокує карбоксильні групи, необхідні для зшивок Ca^{2+} типу «яєчна коробка», тоді як розгалужені області стерично перешкоджають росту мережі. При концентрації пектину 0,5–2% утворюється

слабка, плямиста оболонка, що з часом перетворюється в неправильну форму; при 3% розчин пектину стає занадто в'язким для утворення капсул, що призводить до утворення ниток та агломератів. Додаткові розчинені речовини - одновалентні солі, поліфеноли або білки - можуть додатково конкурувати за Ca^{2+} або спотворювати межу розділу, зменшуючи щільність зшивки та запобігаючи утворенню когерентних стінок капсули [32].

На підставі мікроскопічних досліджень було зроблено порівняльний аналіз отриманих капсул (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика пектинових капсул з рідким екстрактом «Неврін»

Ознака	Опис		
	0,5%	1,0%	2,0%
Форма	Переважно сферична, з чітко окресленими контурами	Нерівномірна, з вираженою асиметрією; можливо локальне ущільнення або деформація оболонки	Асиметрична, з вираженим розширенням у центральній частині та звуженням до периферії
Оболонка	Напівпрозора, рівномірна, має гладку поверхню		
Вміст	Гетерогенний, з ділянками різної щільності — можливо, емульсійна або суспензійна структура		Світло-бежевий, неоднорідний, з гелеподібною текстурою; має внутрішні ділянки різної щільності
Оптичні властивості	Світлорозсіювання вказує на наявність внутрішніх фаз або включень		

Порівняльна характеристика альгінатних капсул з рідким екстрактом «Неврін»

Ознака	Опис		
	0,5%	1,0%	2,0%
Форма	майже ідеально сферична	Переважно сферична, з незначною асиметрією; поверхня гладка	Нерівномірно округла, з дещо згладженими краями; можливі локальні деформації
Оболонка	гладка, напівпрозора, рівномірنا		Напівпрозора, гладка, з неоднорідною товщиною
Вміст	гелеподібний	гелеподібний з неоднорідною текстурою	
Оптичні властивості	чіткі контури		чітко контури, внутрішні структури помірно виражені

Ці спостереження підтверджують, що надмірна в'язкість перешкоджає утворенню крапель у полі розпилення. Це можна пояснити тим, що альгінат легко утворює капсули. Його гулуранатні блоки несуть близько розташовані карбоксильні групи, які швидко зв'язують Ca^{2+} , створюючи гель типу «яйцеподібної коробки», який утворює поверхню краплі до того, як відбудеться будь-яка деформація [33]. При використанні 0,5% розчину альгінату, значення в'язкості суміші знаходиться в такому діапазоні, при

якому можлива нестабільна поведінка рідини в капілярних умовах - зокрема, утворення крапель, ниток, мікрокапсул або розривів струменя, тому струмінь розбивається на однорідні краплі, які округляються під впливом поверхневого натягу, створюючи гладкі сферичні кульки. При 1% альгілату поверхня швидше утворює гель. Зовнішній шар твердне, поки внутрішня частина ще рідка, що запобігає повному округленню краплі та призводить до утворення трохи більших кульок. Використання понад 1,0% вмісту альгілату створює молекулярне переплутання, що підвищує в'язкість та пружну віддачу, запобігаючи чистому защемленню струменя; вихідний потік розтягується у нитки, які складаються у витягнуті або фрагментовані маси. Отримані капсули мали однорідну сферичну форму та зберігали еластичну консистенцію та структурну цілісність під час обробки. За даними органолептичних було зроблено висновок, про відсутність помітного смаку чи запаху, колір відзначався як білий з легким кремовим відтінком. Ці органолептичні характеристики свідчать про те, що процес інкапсуляції призвів до отримання мікрокапсул з відмінною візуальною привабливістю, текстурною стійкістю та сенсорною нейтральністю, що відповідає бажаним критеріям їх якості.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо використання гідроколоїдів для інкапсуляції. Відомо, що підвищення концентрації альгілату з 1% до 3% істотно збільшує в'язкість системи. Це сприяє покращенню цілісності гранул, проте водночас знижує технологічність процесу екструзії. Концентрація альгілату понад 2% може призводити до утворення більших та менш однорідних гранул унаслідок надмірної в'язкості вихідної сировини. Натомість нижчі значення в'язкості полегшують розпад крапель, але зменшують механічну міцність гранул. Вміст альгілату у межах 0,5–1,5% забезпечує оптимальний баланс між реологічними властивостями та кислотостійкістю, що є важливим при пероральному прийомі

Аналіз даних літератури показав, що широкий діапазон розмірів капсул залежить головним чином від методу формування крапель та в'язкості

розчину. Електростатична або шприцева екструзія зазвичай дає альгінатні кульки розміром від міліметра: близько 80–300 мкм для альгінату-псілліуму, 200–1000 мкм для альгінату-пажитника, близько 600 мкм для альгінату кальцію. Розпилювальне сушіння, що використовується для поліфенолів, дає порошки, а не гідрогелеві кульки. Це можливо за використання носіїв з розміром частинок 40–70 нм, які є текстурно непомітними. Внутрішні гелеутворюючі емульсії зазвичай утворюють мікро- та субміліметрові кульки з ширшою дисперсією розмірів [34]. Використання методу розпилення з 1 % розчином альгінату дозволило отримати гладкі, сферичні альгінатні капсули розміром 1,00–1,10.

3.2. Дослідження в'язкості альгінатних розчинів для інкапсуляції різної концентрації

Відомо, що в'язкість, або внутрішнє тертя, є фундаментальною властивістю полімерних розчинів, що відображає їх опір відносному руху між сусідніми шарами рідини. У процесах перемішування чи перекачування полімерних систем механічна енергія частково розсіюється через внутрішнє тертя, що призводить до виділення тепла й може впливати на реологічні властивості та стабільність продукту. Тому для отримання капсул з рівномірно товстими стінками потрібні розчини зі специфічною, чітко визначеними показниками в'язкості. На цей структурно-механічний показник впливають численні фактори, включаючи склад розчину, концентрацію полімеру, температуру, рН, вміст електроліту та умови обробки [35]. Тому для отримання розчину з оптимальними характеристиками важливо охарактеризувати реологічну поведінку кожного компонента у водному середовищі. Зокрема, розуміння того, як в'язкість гелеутворюючої суміші змінюється залежно від концентрації полімеру та температури, має вирішальне значення для прогнозування властивостей та контролю формування капсул. Відповідно, наступним етапом дослідження було встановити реологічні властивості обраних полімерів, які є перспективними

для виробництва капсул з рідкими екстрактами. З цією метою було проведено реологічні дослідження альгінатних та пектинових розчинів різної концентрації (0,5%, 1,00%, 2,0%), результати представлені на рис. 3.3 – 3.6.

У досліджених біополімерних системах в'язкість зростала зі збільшенням концентрації полімеру, але мала різні значення та чутливість до температури та зсуву (рис. 3.3-3.6). Розчини альгінату натрію коливалися від 410 Па·с при 0,5% до 3433 Па·с при 3% при 20 °С та 20 об/хв (рис. 3.3), що відображає перехід від розбавлених клубків до заплутаної мережі полімерних нитей при концентрації вище 1%. Нагрівання до 50 °С зменшило в'язкість розчину альгінату приблизно на 45% при низьких концентраціях та на 60% при концентрації 2%, тоді як збільшення зсуву з 20 до 50 об/хв призвело до подальшого зниження на 28–32%, що показує помірне розрідження при зсуві (рис. 3.4).

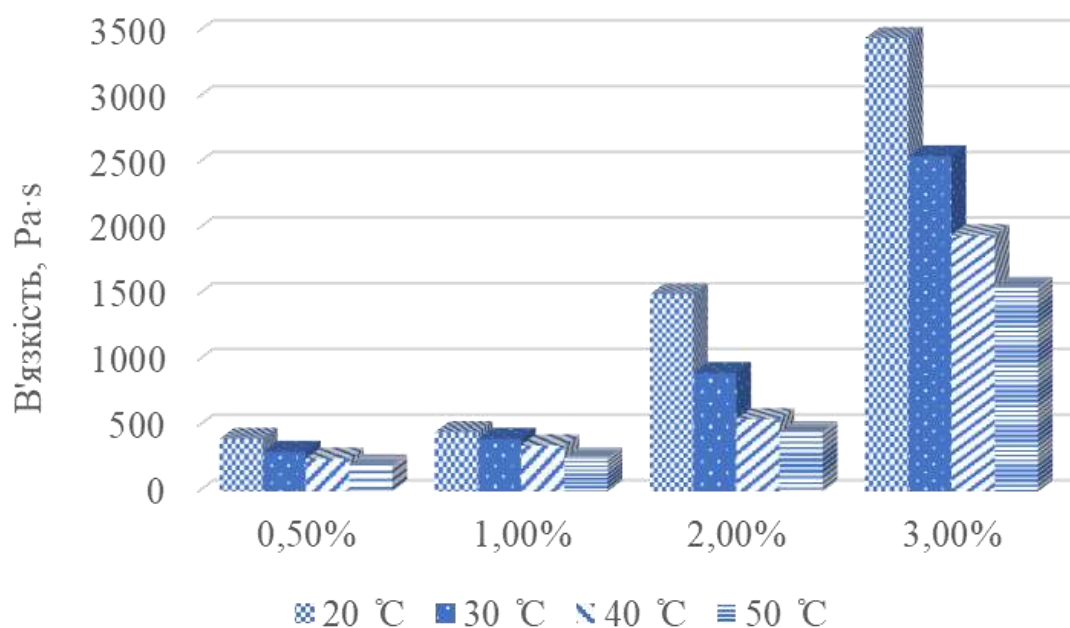


Рис. 3.3. Залежність в'язкості гелеутворюючої суміші від концентрації розчину альгінату натрію за різних температур (при 20 об/хв)

За отриманими результатами можна зробити висновок про виражену температурну залежність. При вищих температурах в'язкість суміші

зменшується, що пов'язано з руйнуванням структури гелю та зменшенням міжмолекулярних зв'язків у системі. Візуально відмінності між температурними кривими стають особливо помітними при високих концентраціях альгінату, при яких температурний вплив найбільш виражений.

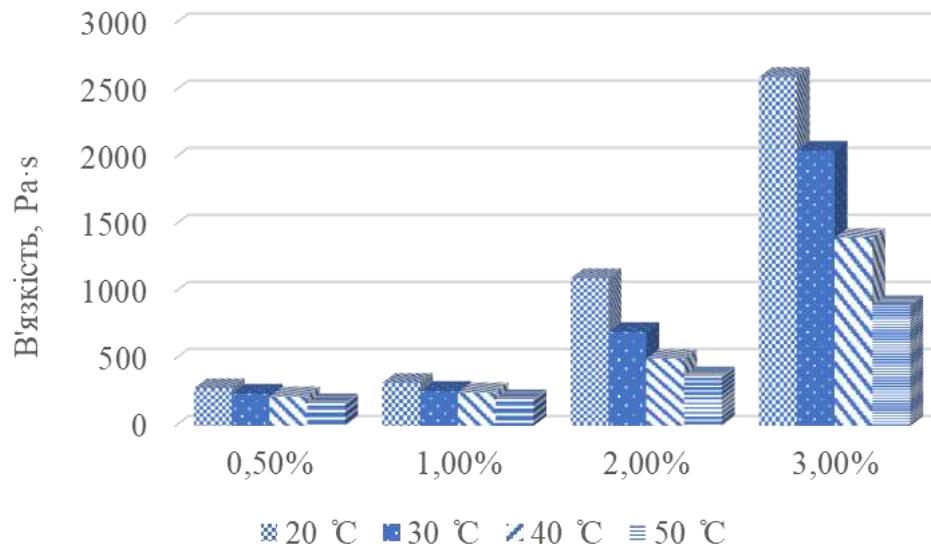


Рис. 3.4. Залежність в'язкості гелеутворюючої суміші від концентрації розчину альгінату натрію за різних температур (при 50 об/хв)

Розчини пектину були значно менш в'язкими, змінюючись майже лінійно від 19 Па·с (0,5%) до 160 Па·с (3%) за тих самих базових умов.

Рівномірне падіння в'язкості на 52% спостерігалось при нагріванні до 50 °C за всіх концентрацій пектину у розчині, а збільшення швидкості зсуву зменшило в'язкість на 21–29% для 0,5–2% пектину, але лише на 6% для 3%, що свідчить про раннє формування системи (рис. 3.5 та 3.6).

Загалом, в'язкість системи визначається насамперед концентрацією полімеру та температурними умовами. Підвищений вміст твердих речовин сприяє перекриттю полімерних ланцюгів і збільшенню опору течії, тоді як нагрівання знижує в'язкість за рахунок ослаблення водневих зв'язків. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що 1% альгінатна система забезпечила оптимальне «вікно тиску» на рівні 350–450 Па·с при 20 °C для

формування гранул методом струменевого різання. Це дозволило отримати гранули з високою цілісністю без надмірного потовщення, яке спостерігалось при концентрації альгінату 2% і більше.

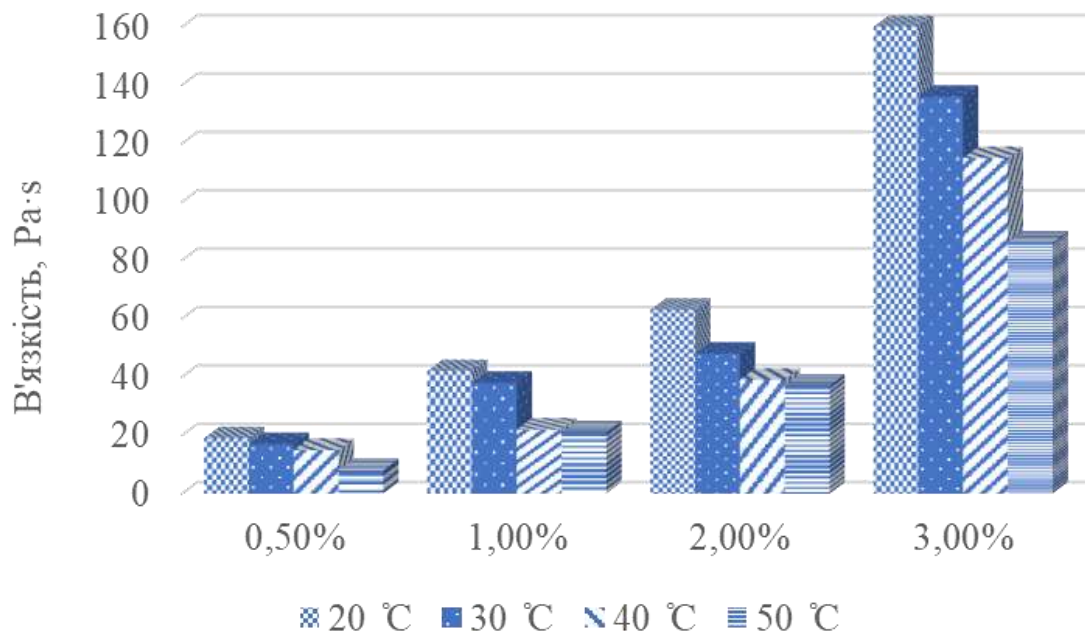


Рис. 3.5. Залежність в'язкості гелеутворюючої суміші від концентрації розчину пектину за різних температур (при 20 об/хв)

Ці реологічні відмінності визначають область обробки кожного полімеру. Низька в'язкість пектину та його чутливість до високої температури перешкоджають стабільному утворенню крапель розпилення, оскільки недостатнє демпфування в'язкості призводить до утворення нерівномірних кульок. Альгінат досягає балансу, необхідного для розпилення: 1% розчин за умов кімнатної температури ($\eta \approx 350\text{--}450 \text{ Па}\cdot\text{с}$) забезпечує як ефективне розбиття струменя з утворенням однорідних капсул, так і формування її міцної стінки. Завдяки здатності до зниження в'язкості при зсувному навантаженні, такий розчин легко рухається, не порушуючи структуру сформованих кульок. Це можна пояснити тим, що альгінат має властивість зменшувати свою в'язкість при зсуві. Коли розчин рухається через трубки або насос, він зазнає

зсувного навантаження, і його в'язкість тимчасово знижується, що полегшує перекачування.

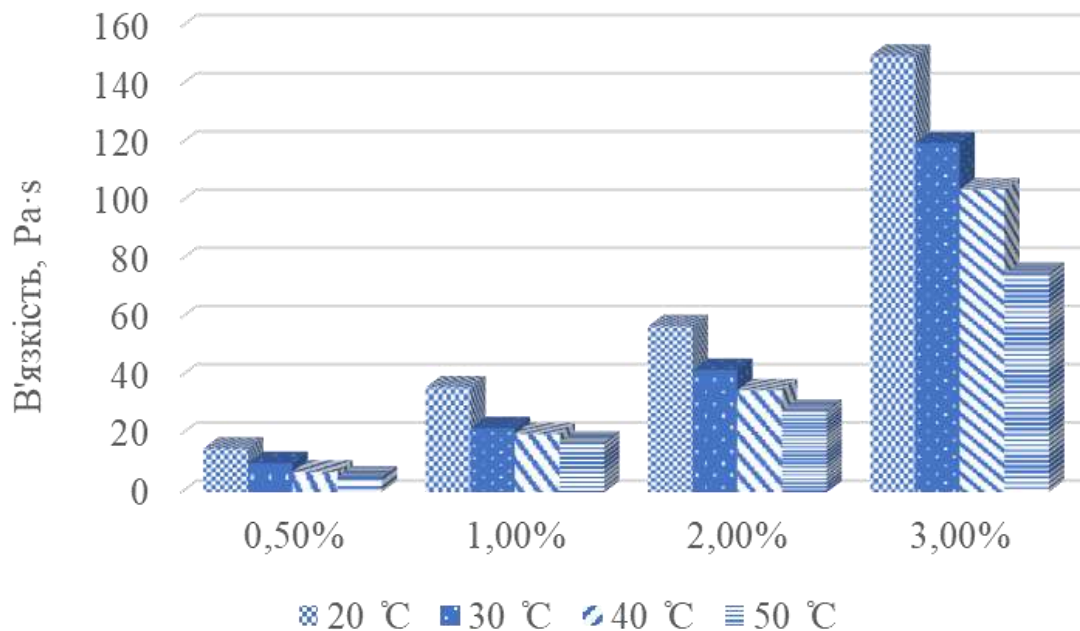


Рис. 3.6. Залежність в'язкості гелеутворюючої суміші від концентрації розчину пектину за різних температур (при 50 об/хв)

Але щойно рух припиняється, в'язкість повертається до початкового рівня, і розчин знову стає достатньо густим, щоб зберігати форму кульок, не руйнуючи їхню оболонку. Це критично для технологій мікрокапсулювання, де важливо не пошкодити структуру при транспортуванні.

Отримані дані показують, що підвищення температури призводить до значного зниження в'язкості, що пояснюється руйнуванням структури гелю та зменшенням міжмолекулярних взаємодій. Температура також відіграє значну роль у цьому взаємозв'язку. Зі збільшенням температури в'язкість може зменшуватися через збільшення молекулярної рухливості, що призводить до порушення деяких міжмолекулярних взаємодій [30]. Таким чином, температура та концентрація є ключовими факторами, що визначають

реологічні властивості гелеутворюючих сумішей. Саме 1% альгінат натрію забезпечував формування оптимальних капсул, що характеризувалися однорідною сферичною формою, механічною стабільністю та контрольованим розчиненням у модельній кишковій рідині.

3.3 Дослідження з розробки складу та технології твердого лікарського засобу седативної дії

На першому етапі розробки твердих желатинових капсул з альгінатними капсулами на основі рідкого екстракту «Неврін» проводилося обґрунтування типу капсул для інкапсуляції (табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Порівняння капсул залежно від типу оболонки для інкапсуляції рослинних компонентів

Критерій	Капсули		
	Желатинові	ГПМЦ	Пулуанові
Походження	Тваринний білок (колаген)	Напівсинтетичний полімер із целюлози	Біополімер із крохмалю (<i>pullulan</i>)
Бар'єрність до кисню	Середня	Низька	Висока
Сумісність із мікрокапсулами	Може взаємодіяти з гідрофільними мікрокапсулами, що знижує стабільність	Обмежена механічна міцність, ризик руйнування дрібних мікрокапсул	Висока сумісність, зберігає цілісність мікрокапсул
Стабільність при зберіганні	Чутливі до вологості, можуть руйнуватися	Стабільніші, але є проникними для газів	Стабільні, добре зберігають структуру та активність

За результатами порівняльного аналізу для інкапсуляції були обрані пулуанові капсули, які мають ключові переваги при використанні з мікрокапсулами та рослинними компонентами: захист антиоксидантів, пробіотиків та нестабільних рослинних екстрактів, збереження структури мікрокапсул та здатність до контрольованого вивільнення.

Дали розраховували номер капсули для інкапсуляції альгінатними капсулами з рідким екстрактом «Неврін» (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Таблиця доз екстракту «Неврін» з рекомендацією номеру капсули

Доза (крапель)	Об'єм екстракту (мл)	Об'єм суміші (мл)	Рекомендований номер капсул
10	0,50	0,75	1 × капсула 0 (0,49 мл) + 1 × капсула 4 (0,21 мл) + 1 × капсула 5 (0,13 мл) ≈ 0,83 мл
15	0,75	1,12	1 × капсула 00 (0,95 мл) + 1 × капсула 5 (0,13 мл) ≈ 1,08 мл або 1 × капсула 00 + 1 × капсула 4 (0,21 мл) ≈ 1,16 мл
20	1,00	1,50	1 × капсула 000 (1,37 мл) + 1 × капсула 5 (0,13 мл) = 1,50 мл
30	1,50	2,24	2 × капсули 00 (1,90 мл) + 1 × капсула 1 (0,39 мл) ≈ 2,29 мл

При виборі розміру твердих капсул виходили з дози на 1 прийом (20-30 крапель) або з можливістю її подрібнення (10 – 15 крапель). Розрахунок робили з передумов: 1 крапля \approx 0,05 мл. Співвідношення мікрокапсульованої суміші: 1 частина 1% альгінату : 2 частини екстракту. Екстракт \approx 67% від об'єму, тобто загальний об'єм суміші = V екстракту / 0,67. Орієнтовні об'єми капсул відповідали їх розміру: № 5 = 0,13 мл; № 4 = 0,21 мл; №3 = 0,30 мл; № 2 = 0,37 мл; № 1 = 0,39 мл; № 0 = 0,49 мл; № 00 = 0,95 мл; № 000 = 1,37 мл. Результати розрахунків наведено у табл. 3.4.

Входячи з даних, наведених у табл. 3.4 та з урахуванням невеликого запасу об'єму для технологічних втрат і пакування мікрокапсул, було зроблено наступний висновок: якщо потрібно мінімізувати кількість капсул, пріоритет — великий розмір. Якщо важлива зручність ковтання, то доцільно використовувати середній розмір. Для оптимізації вибору номера капсули та зменшення капсул на прийом, враховували конкретний діаметр мікрокапсул та коефіцієнт заповнення, конкретні вихідні дані наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Враховані параметри при виборі номера капсул седативної дії

Параметр	Значення
Доза екстракту	10, 15, 20, 30 крапель
Розрахунок дози екстракту	1 крапля \approx 0,05 мл - відповідно 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 мл екстракту.
Співвідношення альгінат : екстракт	1 : 2 - екстракт \approx 67% від суміші.
Об'єм суміші	V екстракту / 0,67
Середній діаметр мікрокапсули	1 мм - об'єм \approx 0,00052 мл.
Коефіцієнт пакування сфер у капсулі	\approx 0,64 (щільне укладання)

Розрахунок проводився за допомогою наступної формули:

Кількість мікрокапсул = (Об'єм суміші / Об'єм однієї мікрокапсули) \times 0,64. Результат наведено у таблиці 3.6.

Результати розрахунку вмісту альгінатних капсул у складі твердих капсул седативної дії

Доза (крапель)	Об'єм екстракту (мл)	Об'єм суміші (мл)	Кількість мікрокапсул (≈ 1 мм)
10	0,50	0,75	≈ 920
15	0,75	1,12	$\approx 1\ 380$
20	1,00	1,50	$\approx 1\ 850$
30	1,50	2,24	$\approx 2\ 760$

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що:

- капсула № 5 (0,13 мл) - занадто мала.
- капсула № 0 (0,49 мл) - підходить лише для ~ 10 крапель.
- капсула № 00 (0,95 мл) - оптимальна для $\sim 15-20$ крапель.
- капсула № 000 (1,37 мл) - майже достатня для 20 крапель, але для 30 крапель потрібно 2 капсули 00 або більший формат.

Отже, для 10 крапель підходить капсула №0, для 15–20 крапель підходить капсула № 00, для 30 крапель підходить 2 капсули № 00 або 1 капсула № 000 з додатковою №4/5. На підставі проведених розрахунків обрали капсулу № 00, яка буде містити 15 крапель і рекомендували на прийом 2 капсули.

Отже, за проведеними розрахунками було встановлено, що маса однієї мікрокапсули становить 0,52, середній діаметр мікрокапсули = 1 мм, об'єм однієї мікрокапсули $\approx 0,00052$ мл, густина суміші 0,9895 г/мл. Отже, маса вмісту твердої капсули буде становити 0,72 г (маса 1380 мікрокапсул діаметром ~ 1 мм).

Отже, за проведеними розрахунками було встановлено, що маса однієї мікрокапсули становить 0,52, середній діаметр мікрокапсули = 1 мм, об'єм однієї мікрокапсули $\approx 0,00052$ мл, густина суміші 0,9895 г/мл. Отже, маса вмісту твердої капсули буде становити 0,72 г (маса 1380 мікрокапсул діаметром ~ 1 мм).

Для забезпечення стабільності вмісту твердої капсули, до маси альгінатних капсул було вирішено додати аеросил. Для альгінатних мікрокапсул з рідким екстрактом «Неврін» доцільні гідрофільні марки

колоїдного діоксиду кремнію з високою питомою поверхнею - вони ефективно адсорбують вологу, запобігають злежуванню та покращують плинність суміші в твердій капсулі. На підставі аналізу даних літератури щодо технологічних рішень капсулювання нами було обрано Aerosil A 200, який має збалансовану площу поверхні і відноситься до класу допоміжних речовин, що дозволені для використання у фармацевтичній промисловості. За рекомендаціями виробника (табл. 3.7) цю марку доцільно використовувати у складі твердих капсул з інкапсульованим до альгінату рідким екстрактом «Неврін» у концентрації 1,5%.

Таблиця 3.7

Рекомендовані межі вмісту Aerosil A200 у складі капсул з інкапсульованим рідким екстрактом «Неврін»

Роль	Діапазон, мас. %	Коментар
Поліпшення плинності	0,2–0,8	Стартувати з 0,3 – 0,5%; знижує злежування та варіабельність маси капсул
Антизлежувач	0,5–1,5	Для мікрокапсул з підвищеною поверхневою вологістю або липкістю
Регулятор вологи	0,5–2,0	За ВВ 40 – 60% і ВМВ мікрокапсул > 4 – 5%
Реологічний модифікатор	0,8–2,5	Обережно: надлишок збільшує псевдопластичність і може уповільнити розпад капсул

Примітка. ВВ – відносна вологість, ВМВ – втрата маси при висушуванні

Отже, за даними, які наведені у таблиці 3.7, можна зробити висновок, що використання Aerosil A 200 у концентрації 1,5% дозволяє стабілізувати мікрокапсульну масу й досягти рівномірного дозування у тверді капсули. Ця

марка аеросилу буде відігравати роль антизлежувача і гліданта, зменшуючи агломерацію частинок мікрокапсул, покращувати сипкість та запобігати сегрегації при фасуванні. Висока питома поверхня ($\sim 200 \text{ м}^2/\text{г}$) дає здатність поглинати поверхневу вологу і частково леткі органічні компоненти, що буде корисно для стабілізації гігроскопічних мас.

Згідно даних джерел літератури, було запропоновано додавати Aerosil A 200 до маси альгінатних мікрокапсул в декілька етапів з підтримкою 40–55% вологості у приміщенні (занадто сухе середовище може призвести до електростатики, занадто вологе - до агломерації):

- висушування мікрокапсул до 3% вологи;
- попереднє фракціонування аеросилу А 200 і мікрокапсул;
- отримання попередньої дисперсної системи аеросилу з мікрокапсулами рідкого екстракту (1 до 3), яка далі змішувалася з залишком мікрокапсул.

Змішування проводилося за допомогою лопатевого змішувача при швидкості 40 об/хв. Така технологія повинна забезпечувати більш рівномірне покриття поверхні мікрокапсул частинками аеросилу, полегшувати подальше змішування зі всією масою мікрокапсул, бо аеросил дуже легкий і схильний до агломерації. Як результат, було отримано добре плинну масу ($6,05 \pm 0,02 \text{ г/с}$), без утворення локальних агломератів.

Отже, у результаті експериментальних досліджень було встановлено, що для отримання мікрокапсул з рідким екстрактом «Неврін» доцільно використовувати 1% альгінат. Мікрокапсули доцільно інкапсулювати у тверді капсули пулалану, який забезпечує додатковий захист капсул від агресивних умов шлунково-кишкового тракту. На основі отриманих експериментальних даних була розроблена технологія отримання мікрокапсул та твердих капсул седативної дії на їх основі.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Оптимальною технологією інкапсуляції визначено метод іонного утворення гелю, який дозволяє отримати мікрокапсули з високою стабільністю та контрольованим вивільненням активних речовин.

2. За результатами мікроскопічного та структурно-механічного аналізу встановлено, що використання 1% розчину альгінату натрію забезпечує формування мікрокапсул однорідної сферичної форми з високою механічною стабільністю та задовільними органолептичними властивостями.

3. Обґрунтовано вибір твердих пулуланових капсул №00 як оптимальної лікарської форми для введення екстракту «Неврін», що забезпечує необхідну терапевтичну дозу.

4. Доведено доцільність введення Aerosil A 200 у концентрації 1,5% як ковзної речовини, що покращує сипкість та рівномірність маси мікрокапсул, стабільність технологічного процесу та відтворюваність дозування.

5. На основі отриманих експериментальних даних розроблено технологію отримання мікрокапсул та створення на їх основі твердих капсул седативної дії, що підтверджує практичну значущість та ефективність запропонованого технологічного рішення.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що пулулан є перспективним екзополісахаридом для створення оболонки капсул завдяки його біосумісності, біорозкладності, плівкоутворювальним властивостям та можливості хімічної модифікації, що розширює функціональні можливості у фармацевтичних технологіях.
2. Обґрунтовано використання альгінаут натрію та пектину як ефективних біополімерних матриць для інкапсуляції біологічно активних речовин рідких екстрактів, що забезпечують їх захист від зовнішніх чинників та контрольоване вивільнення.
3. Проведено аналіз асортименту седативних екстракційних препаратів, який підтвердив доцільність вибору багатокомпонентного екстракту «Неврін» для подальших досліджень.
4. Оптимальною технологією інкапсуляції визначено метод іонного утворення гелю, який дозволяє отримати мікрокапсули з високою стабільністю та контрольованим вивільненням активних речовин.
5. За результатами мікроскопічного та структурно-механічного аналізу встановлено, що використання 1% розчину альгінаут натрію забезпечує формування мікрокапсул однорідної сферичної форми з високою механічною стабільністю та задовільними органолептичними властивостями.
6. Обґрунтовано вибір твердих пулуланових капсул №00 як оптимальної лікарської форми для введення екстракту «Неврін», що забезпечує необхідну терапевтичну дозу.
7. Доведено доцільність введення Aerosil A 200 у концентрації 1,5% як ковзної речовини, що покращує сипкість та рівномірність маси мікрокапсул, стабільність технологічного процесу та відтворюваність дозування. На основі отриманих експериментальних даних розроблено технологію отримання мікрокапсул та створення на їх основі твердих капсул седативної дії, що підтверджує практичну значущість та ефективність запропонованого технологічного рішення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pullulan derivative with cationic and hydrophobic moieties as an appropriate macromolecule in the synthesis of nanoparticles for drug delivery / M. Constantin et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 164. P. 4487–4498.
2. Thermosensitive poloxamer-graft-carboxymethyl pullulan: a potential injectable hydrogel for drug delivery / M. Constantin et al. *Polymers.* 2021. Vol. 13. P. 3025.
3. Chemical modification of pullulan exopolysaccharide by grafting poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)(PHBHV) via click chemistry / L. T. de Carvalho et al. *Polymers.* 2020. Vol. 12. P. 2527.
4. An alternative hard capsule prepared with the high molecular weight pullulan and gellan: processing, characterization, and in vitro drug release / Y. Ding et al. *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 237. P. 116172.
5. Charged pullulan derivatives for the development of nanocarriers by polyelectrolyte complexation / M. Dionísio et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. Vol. 86. P. 129–138.
6. Significant role of cationic polymers in drug delivery systems / M. Farshbaf et al. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2018. Vol. 46. P. 1872–1891.
7. Pullulan: properties and applications / S. A. Ganie et al. *Pullulan.* Jenny Stanford Publishing, 2020. P. 89–132.
8. Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement / S. M. Krull et al. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2016. Vol. 42. P. 1073–1085.
9. Pullulan: an advantageous natural polysaccharide excipient to formulate tablets of alendronate-loaded microparticles / L. M. Ferreira et al. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 51. P. 27–33.
10. Synthesis of cationic quaternized pullulan derivatives for miRNA delivery / F. C. Moraes et al. *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 577. P. 119041.

11. Structural and physiochemical characterization of novel hydrophobic packaging films based on pullulan derivatives for fruits preservation / B. Niu et al. *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 208. P. 276–84.
12. Pullulan based stimuli responsive and sub cellular targeted nanoplatforms for biomedical application: synthesis, nanoformulations and toxicological perspective / R. Raychaudhuri et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 161. P. 1189–205.
13. Pullulan and pullulan derivatives as promising biomolecules for drug and gene targeting / R. S. Singh et al. *Carbohydr. Polym.* 2015. Vol. 123. P. 190–207.
14. Method for quantifying alginate and determining release from a food vehicle in gastrointestinal digesta / D. Houghton et al. *Food Chem.* 2014. Vol. 151. P. 352–357. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.070.
15. In situ cross-linking of alginate during spray-drying to microencapsulate lipids in powder / S. A. Strobel et al. *Food Hydrocoll.* 2016. Vol. 58. P. 141–149.
16. Stability of Fish Oil in Calcium Alginate Microcapsules Cross-Linked by In Situ Internal Gelation During Spray Drying / S. A. Strobel et al. *Food Bioprocess. Technol.* 2020. Vol. 13. P. 275–287.
17. Industrially-Scalable Microencapsulation of Plant Beneficial Bacteria in Dry Cross-Linked Alginate Matrix / S. A. Strobel et al. *Ind. Biotechnol.* 2018. Vol. 14(3). P. 138–147. DOI: 10.1089/ind.2017.0032.
18. Control of physicochemical and cargo release properties of cross-linked alginate microcapsules formed by spray-drying / S. A. Strobel et al. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 2019. Vol. 49. P. 440–447.
19. Chelator Regulation of In Situ Calcium Availability to Enable Spray-Dry Microencapsulation in Cross-Linked Alginates / D. E. Wong et al. *ACS Omega.* 2020. Vol. 5. P. 24453–24460. DOI: 10.1021/acsomega.0c02030.
20. Characterization of the structure and diffusion behavior of calcium alginate gel beads / M. Hu et al. *J. Appl. Polym. Sci.* 2020. Vol. 137(31). P. 48923.

21. Comparative technoeconomic process analysis of industrial-scale microencapsulation of bioactives in cross-linked alginate / S. A. Strobel et al. *J. Food Eng.* 2019. Vol. 266. P. 109695.
22. Abulateefeh S. R., Taha M. O. Enhanced drug encapsulation and extended release profiles of calcium–alginate nanoparticles by using tannic acid as a bridging cross-linking agent. *Journal of microencapsulation.* 2015. Vol. 32(1). P. 96–105.
23. Sodium hyaluronate microcapsules to promote antitumor selectivity of anacardic acid / M. E. P. Rosa et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025. Vol. 296. P. 139616. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.139616.
24. Comparison of Alginate Mixtures as Wall Materials of Schizochytrium Oil Microcapsules Formed by Coaxial Electrospray / A. Arevalo-Gallegos et al. *Polymers (Basel).* 2023. Vol. 15(12). P. 2756. DOI: 10.3390/polym15122756.
25. Protective Effect of Alginate Microcapsules with Different Rheological Behavior on *Lactiplantibacillus plantarum* 299v / M. A. Hernández-Gallegos et al. *Gels.* 2023. Vol. 9(9). P. 682. DOI: 10.3390/gels9090682.
26. Akimoto T., Yasuda K. Content Size-Dependent Alginate Microcapsule Formation Using Centrifugation to Eliminate Empty Microcapsules for On-Chip Imaging Cell Sorter Application. *Micromachines (Basel).* 2022. Vol. 14(1). P. 72. DOI: 10.3390/mi14010072.
27. *Morus alba*: a comprehensive phytochemical and pharmacological review / G. E. Batiha et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2023. Vol. 396(7). P. 1399–1413. DOI: 10.1007/s00210-023-02434-4.
28. Adak M., Kumar P. Herbal anthelmintic agents: a narrative review. *J. Tradit. Chin. Med.* 2022. Vol. 42(4). P. 641–651. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2022.04.007.
29. Anti-Aging Effect of Traditional Plant-Based Food: An Overview / G. Das et al. *Foods.* 2024. Vol. 13(23). P. 3785. DOI: 10.3390/foods13233785.

30. Chitin Nanofibrils Enabled Core-Shell Microcapsules of Alginate Hydrogel / T. Sapkota et al. *Nanomaterials (Basel)*. 2023. Vol. 13(17). P. 2470. DOI: 10.3390/nano13172470.
31. Said N. S., Olawuyi I. F., Lee W. Y. Pectin Hydrogels: Gel-Forming Behaviors, Mechanisms, and Food Applications. *Gels*. 2023. Vol. 9(9). P. 732. DOI: 10.3390/gels9090732.
32. Multilayer Alginate Microcapsules For Live Cell Microencapsulation; Is There Any Preference For Selecting Cationic Polymers? / F. Hajifathaliha et al. *Iran. J. Pharm. Res.* 2021. Vol. 20(2). P. 173–182. DOI: 10.22037/ijpr.2020.114096.14660.
33. Development of alginate/pectin microcapsules by a dual process combining emulsification and ultrasonic gelation for encapsulation and controlled release of anthocyanins from grapes (*Vitis labrusca* L.) / L. B. Norcino et al. *Food Chem.* 2022. Vol. 391. P. 133256. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.133256.
34. In Vitro Release of Anthocyanins from Microencapsulated Natal Plum (*Carissa macrocarpa*) Phenolic Extract in Alginate/Psyllium Mucilage Beads / F. Seke et al. *Foods*. 2022. Vol. 11(17). P. 2550. DOI: 10.3390/foods11172550.
35. Truong-Le Q. A., Lee S. O., Ubeyitogullari A. Encapsulation of *Bifidobacterium bifidum* into a pH-sensitive alginate-pectin gel system using 3D food printing: Enhanced viability and targeted release. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025. Vol. 318(Pt 3). P. 145134. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145134.

ДОДАТКИ