

Изучение кинетики высвобождения липофильных ингредиентов из капсул с использованием синтетических и природных систем

А.А. Шарипова¹, А.Б. Исаева^{1,2*},
С.Б. Айдарова^{1,2}, Ж.Б. Оспанова^{3**},
А.Б. Бектурсын³, А.А. Бабаев²

¹Satbayev University, Алматы, Казахстан

²Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан

³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

*E-mail: isa-asev@mail.ru

**E-mail: zhanar.ospanova@kaznu.kz

Синтетикалық және табиғи жүйелерді қолдана отырып капсулалардан липофильді ингредиенттердің бөліну кинетикасын зерттеу

А.А. Шарипова¹, А.Б. Исаева^{1,2*},
С.Б. Айдарова^{1,2}, Ж.Б. Оспанова^{3**},
А.Б. Бектурсын³, А.А. Бабаев²

¹Satbayev University, Алматы, Қазақстан

²Қазақстан-Британ техникалық университеті, Алматы, Қазақстан

³Әл-Фараби Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

*E-mail: isa-asev@mail.ru

**E-mail: zhanar.ospanova@kaznu.kz

Study of the kinetics of the release of lipophilic ingredients from capsules using synthetic and natural systems

A.A. Sharipova¹, A.B. Issayeva^{1,2*},
S.B. Aidarova^{1,2}, Zh.B. Ospanova^{3**},
A.B. Bektursyn³, A.A. Babayev²

¹Satbayev University, Almaty, Kazakhstan

²Kazakh-British Technical University, Almaty, Kazakhstan

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

*E-mail: isa-asev@mail.ru

**E-mail: zhanar.ospanova@kaznu.kz

В работе была изучена кинетика высвобождения витамина Е и полифитового масла из капсул с использованием синтетических и природных систем. Высвобождение активных ингредиентов исследовали на УФ-спектрофотометре Cary 50 Cons, оснащенного программным обеспечением CaryWinUV. Кинетика высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных казеинатом натрия и затем покрытых хитозаном показывает замедленное пролонгированное высвобождение 20% витамина Е в течение 1 ч, в течение 5 ч высвобождается около 45%, в течение 48 ч около 80%. Установлено, что эффективность капсулирования витамина Е выше, чем полифитового масла, высвобождение витамина Е более замедленное и пролонгированное по сравнению с полифитовым маслом. Также исследовано высвобождение витамина Е из капсул, стабилизированных синтетической системой полимер-ПАВ/витамин Е) хитозан) полистирол сульфат PSS. Определено, что высвобождение витамина Е из капсул, стабилизированных синтетической системой (полимер-ПАВ и покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer) пролонгированное, в течение 1 ч – 23% высвобождается витамина Е, 70 % – в течение 12 ч и 100% – в течение 80 ч.

Ключевые слова: кинетика высвобождения; витамин Е; полифитовое масло; казеинат натрия; хитозан; метод Layer-by-Layer; полистирол сульфат.

Жұмыста синтетикалық және табиғи жүйелерді қолдана отырып, капсулалардан Е дәрумені мен полифит майының бөліну кинетикасы зерттелді. Белсенді ингредиенттердің шығарылуы CaryWinUV бағдарламалық жасақтамасымен жабдықталған Cary 50 Cons ультракүлгін спектрофотометрінде бақыланды. Натрий казеинатымен тұрақтандырылған және содан кейін хитозанмен қапталған капсулалардан Е дәрумені шығарудың кинетикасы ұзақ уақыт бойы 20% Е дәруменінің 1 сағат ішінде, 5 сағат ішінде 45%, 48 сағат ішінде шамамен 80% бөлінуін көрсетеді. Е витаминінің капсуляция тиімділігі полифит майына қарағанда жоғары екендігі анықталды, полифит майымен салыстырғанда Е витаминінің шығарылуы баяу және ұзаққа созылады. Сондай-ақ синтетикалық жүйемен полимер-беттік-белсенді зат / Е дәрумені) хитозан) полистирол сульфат PSS тұрақтандырылған капсулалардан Е дәруменінің бөлінуі зерттелді. Синтетикалық жүйемен тұрақтандырылған капсулалардан (полимер-беттік-белсенді зат және қабат-қабат бойынша қарама-қарсы зарядталған полиэлектролиттің екі қабатымен қапталған) Е бөлінуі ұзаққа созылатыны анықталды, 1 сағат ішінде - Е дәрумені 23% құрайды. шығарылды, 70% - 12 сағат ішінде және 100% - 80 сағат ішінде.

Түйін сөздер: бөлініп шығу кинетикасы; Е дәрумені; полифит майы; натрий казеинаты; хитозан; Layer-by-Layer әдісі; полистирол сульфат.

In the work, the kinetics of the release of vitamin E and polyphyte oil from capsules was studied using synthetic and natural systems. The release of active ingredients was monitored on a Cary 50 Cons UV spectrophotometer equipped with CaryWinUV software. The kinetics of the release of vitamin E from capsules stabilized with sodium caseinate and then coated with chitosan shows a sustained prolonged release of 20% of vitamin E within 1 h, within 5 h about 45% is released, within 48 h about 80%. It was found that the efficiency of capsulation of vitamin E is higher than that of polyphyte oil, the release of vitamin E is more delayed and prolonged in comparison with polyphyte oil. The release of vitamin E from capsules stabilized with a synthetic system polymer-surfactant / vitamin E) chitosan) polystyrene sulfonate PSS was also investigated. It was determined that the release of vitamin E from capsules stabilized by a synthetic system (polymer-surfactant and coated with two layers of oppositely charged polyelectrolyte by the Layer-by-Layer method) is prolonged, within 1 h – 23% of vitamin E is released, 70% – within 12 h and 100% – within 80 h.

Keywords: release kinetics; vitamin E; polyphyte oil; sodium caseinate; chitosan; Layer-by-Layer method; polystyrene sulfonate.



Изучение кинетики высвобождения липофильных ингредиентов из капсул с использованием синтетических и природных систем

А.А. Шарипова¹ , А.Б. Исаева^{1,2*} , С.Б. Айдарова^{1,2} , Ж.Б. Оспанова^{3*} ,
А.Б. Бектурсын³ , А.А. Бабаев² 

¹Satbayev University, ул. Сатпаева 22а, 050013 Алматы, Казахстан

²Казахстанско-Британский технический университет, ул. Толе би 59, 050000 Алматы, Казахстан

³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, 050040 пр. аль-Фараби 71, Алматы, Казахстан

*E-mail: isa-asev@mail.ru

**E-mail: zhanar.ospanova@kaznu.kz

1. Введение

Одной из актуальных задач современной научно-прикладной коллоидной химии и нанотехнологий является разработка перспективных эффективных технологий капсулирования активных реагентов, которые широко применяются в различных отраслях промышленности [1-7]. В этом аспекте для развития нанотехнологий и получения новых наноматериалов перспективны такие композиционные материалы, которые способны эффективно модифицировать практически важные свойства дисперсных систем.

В настоящее время наблюдается интенсивный рост исследований, посвященных получению микро- и нанокапсул, обладающих уникальными свойствами и высоким потенциалом для разработки на их основе эффективных лекарственных, фармацевтических препаратов, а также лакокрасочных материалов. Одним из методов, позволяющих получить частицы в нанометровом диапазоне, является микроэмульсионное капсулирование.

Эмульсии широко используются в фармацевтике, пищевой и других отраслях промышленности для капсулирования, солюбилизации и контролируемой доставки активных ингредиентов. Особенное внимание привлекает использование синтетических полимеров и ПАВ для стабилизации эмульсий. Для удовлетворения растущего спроса на экологически чистые компоненты, природные полимеры могут с успехом использоваться в процессе получения эмульсий.

2. Эксперимент

В работе была изучена кинетика высвобождения витамина Е и полифитового масла из капсул с использованием синтетических и природных систем.

Высвобождение активных ингредиентов исследовали на УФ-спектрофотометре Cary 50 Cons, оснащенного программным обеспечением CaryWinUV.

Спектры поглощения эмульсий капсул, содержащих витамин Е и полифитового масла в ультрафиолетовой/видимой областях спектра, снимали с помощью двухлучевого сканирующего спектрофотометра Cary 50 Cons (Perkin-Elmer, Германия) с диапазоном длин волн 190-900 нм.

Профиль высвобождения витамина Е и полифитового масла из микрокапсул изучали в 50% водном растворе этанола (H₂O/EtOH). Микрокапсулы были помещены в диализную трубку (12000 MCOW), которая была погружена в 50% спиртовой раствор при непрерывном перемешивании (300 оборотов/мин на магнитной мешалке) при комнатной температуре. Аликвоты супернатанта (1 мл) отбирали и заменяли свежим 50% водным раствором этанола в соответствующие интервалы времени. Супернатант, содержащий растворенный активный ингредиент, анализировали с помощью UV-VIS-спектроскопии.

Для построения градуировочного графика в начале записывали спектр поглощения раствора вещества и находили длину волны, соответствующую максимуму поглощения (максимум поглощения витамина Е

соответствует длине волны 280 нм). Затем готовили серию стандартных растворов с различным содержанием определяемого компонента и измеряли их оптическую плотность при выбранной длине волны (280 нм) и толщине слоя. Строили градуировочный график в координатах A от C . В случае подчинения закону Бугера-Ламберта-Бера и при измерении оптической плотности относительно растворителя, график представляет собой прямую, проходящую через начало координат. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации витамина Е представлен на рисунке 1.

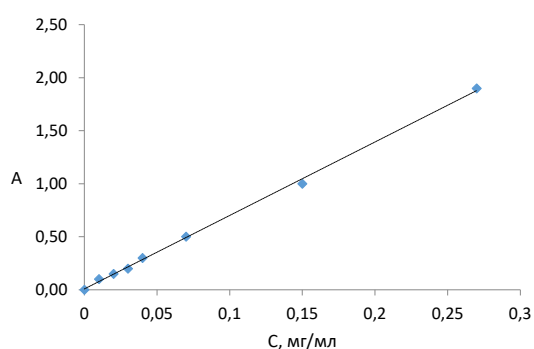


Рисунок 1 – Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации витамина Е

Для количественного определения витамина Е, высвобожденного из капсул, использовали метод стандартного раствора, согласно которому измеряли оптическую плотность исследуемого раствора A_x и по калибровочному графику находили концентрацию C_x вещества в растворе. Расчет концентрации C_x проводили по формуле, исходя из закона Бугера-Ламберта-Бера:

$$C_x = A_x \cdot C_{cm} / A_{cm} \quad (1)$$

Аналогичный калибровочный график был получен для полифитового масла.

3. Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлены оптимальные условия для капсулирования витамина Е биосовместимыми системами и исследования их высвобождения: стабилизатор – 1% казеинат натрия, покрытый 1% хитозаном методом Layer-by-Layer, концентрация витамина Е – 5%, время эмульгирования 7 мин, амплитуда 50 Гц, pH=6. Эффективность инкапсуляции витамина Е составляет 53%.

Выявлены также оптимальные условия для капсулирования полифитового масла: стабилизатор – 1% казеинат натрия, покрытый 1% хитозаном методом Layer-by-Layer, концентрация полифитового масла 10%, время

эмульгирования 3 мин, амплитуда 50 Гц, pH=4. Эффективность капсулирования полифитового масла составила 45%.

Схема получения капсул витамина Е и полифитового масла на основе М/В эмульсий, стабилизированных биосовместимыми системами представлена на рисунке 2.

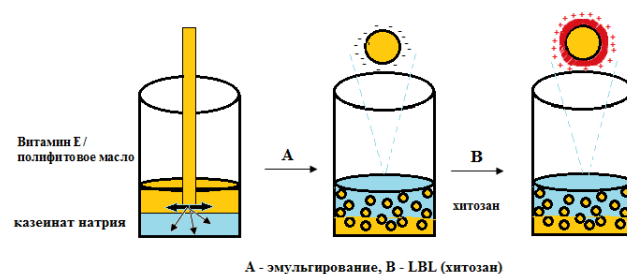


Рисунок 2 – Схема процесса получения эмульсий/капсул, содержащих активное вещество, стабилизированных 1% казеинатом натрия и покрытым биосовместимым хитозаном

Профиль высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных 1% казеинатом натрия, покрытым 1% хитозаном методом Layer-by-Layer представлен на рисунке 3.

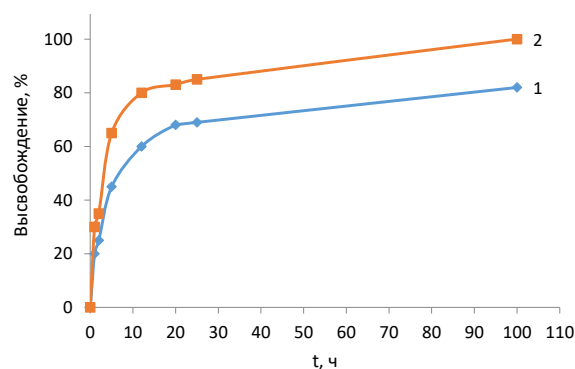


Рисунок 3 – Кинетика высвобождения активных ингредиентов (1 – витамина Е; 2 – полифитового масла)

50% водный раствор этанола ($H_2O/EtOH$) выбран в качестве среды для высвобождения витамина Е [8]. Несмотря на то, что витамин Е не растворяется в воде, добавление спирта приводит к значительному увеличению его растворимости, скорее всего, из-за неполярных взаимодействий между этанолом и молекулами витамина Е.

Кинетика высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных казеинатом натрия и затем покрытых хитозаном показывает замедленное пролонгированное высвобождение 20% витамина Е в течение 1 ч (рисунок 3), в течение 5 ч высвобождается около 45%, в течение 48 ч около 80%.

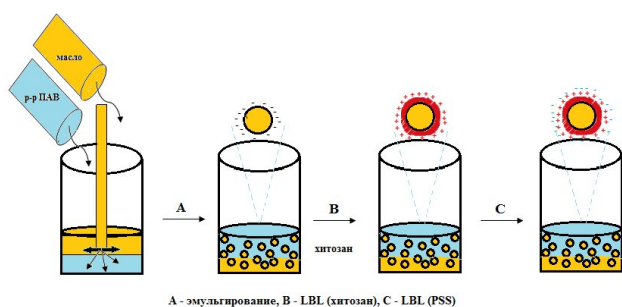
Таблица 1 – Высвобождение активных ингредиентов из капсул

Активный ингредиент	Высвобождение активных ингредиентов, %			
	В течение 1 ч	В течение 5 ч	В течение 12 ч	В течение 48 ч
Витамин Е	20%	45%	65%	80%
Полифитовое масло	30%	65%	80%	100%

Кинетика высвобождения полифитового масла из капсул, стабилизированных казеинатом натрия и далее покрытым хитозаном также показывает замедленное его высвобождение. В частности, в течение первого часа выделяется около 30%, в течение 12 ч – 80% и в течение 48 ч происходит полное высвобождение.

Таким образом, сравнивая полученные данные установлено, что эффективность капсулирования витамина Е выше, чем полифитового масла, а также высвобождение витамина Е более замедленное и пролонгированное по сравнению с полифитовым маслом (таблица 1).

Метод многослойного капсулирования позволяет замедлить процесс высвобождения активного компонента [9], что обеспечивает терапевтически действующую концентрацию лекарственного вещества в организме в течение длительного периода времени [10]. Кроме того, многослойное капсулирование позволяет повысить устойчивость капсул для возможности их длительного хранения [11]. Была изучена кинетика высвобождения витамина Е капсул, стабилизированных полимер-ПАВ комплексом и покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer. Схема получения микрокапсул на основе прямых М/В эмульсий, стабилизированных полимер-ПАВ и покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer представлена на рисунке 4.

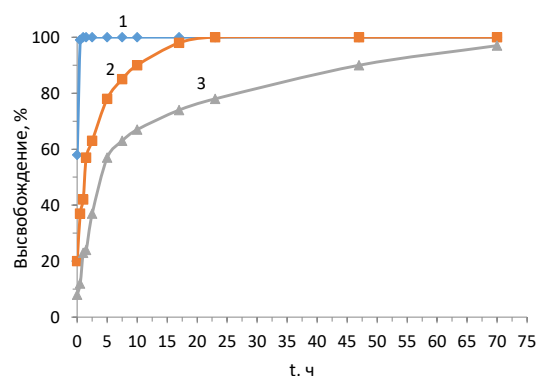
**Рисунок 4** – Схема получения микрокапсул, стабилизированных синтетической системой

На рисунке 5 представлена кинетика высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных синтетической системой полимер-ПАВ/витамин Е) хитозан) PSS.

Кинетика высвобождения витамина Е в контрольной эмульсии показывает 100% высвобождение витамина Е в течение 1 ч из-за нестабильности контрольной эмульсии витамина Е (рисунок 5, кривая 1).

Во втором случае, представлен профиль высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных комплексом полимер/ПАВ, который показывает более постепенное высвобождение витамина Е (около 40%) в течение 1 ч. Примерно 70% витамина Е было обнаружено в водно-спиртовом растворе после 3 ч, а 100% полное высвобождение достигнуто почти после 24 ч (рисунок 5, кривая 2).

Профиль высвобождения витамина Е капсул, стабилизированных полимер-ПАВ и покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer наиболее замедленный, только 23% витамина Е высвобождается в течение 1 ч, 70% – в течение 12 ч и 100% – в течение 80 ч (рисунок 5, кривая 3).

**Рисунок 5** – Высвобождение витамина Е в 50% водный раствор этанола (H₂O/этанол)**Рисунок 5** – Высвобождение витамина Е в 50% водный раствор этанола (H₂O/этанол)

Таким образом, замедленная кинетика высвобождения витамина Е из конечных капсул, составляющая 80 ч доказывает эффективность методологии инкапсулирования, основанной на стабилизации композиций полиэлектrolит-ПАВ, покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer.

4. Заключение

Изучена кинетика высвобождения активных ингредиентов из капсул, основанных на прямых М/В эмульсиях, стабилизированных биосовместимыми и синтетическими системами с сочетанием метода Layer-by-Layer, из капсул.

Выявлено, что кинетика высвобождения витамина Е из капсул, стабилизированных биосистемой (казеинатом натрия и затем покрытых хитозаном) показывает замедленное пролонгированное его высвобождение, которое составляет в течение первого часа 20% витамина Е, в течение 5 ч – около 45%, в течение 48 ч – около 8%.

Установлено, что высвобождение полифитового масла из капсул, стабилизированных натуральной системой (казеинатом натрия и затем покрытым хитозаном) также показывает замедленное его высвобождение. В частности,

в течение первого часа выделяется около 30%, в течение 12 ч – 80% и в течение 48 ч происходит полное высвобождение.

Определено, что высвобождение Е из капсул, стабилизированных синтетической системой (полимер-ПАВ и покрытых двумя слоями противоположно заряженных полиэлектролитов методом Layer-by-Layer) пролонгированное, в течение 1 ч – 23% высвобождается витамина Е, 70% – в течение 12 ч и 100 % – в течение 80 ч.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о медленном высвобождении и пролонгированном действии активного вещества.

Благодарности

Эта работа была профинансирована Министерством образования и науки Республики Казахстан (AP09562433).

Литература

- 1 Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S., Lichtenfeld H., Caruso F., Popov V.I., Mohwald H. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: a novel approach to colloid design // *Polymers for Advanced Technologies*. – 1998. – Vol.9, Is.10-11. – P.759-767.
- 2 Schneider G., Decher G. From functional core/shell nanoparticles prepared via layer-by-layer deposition to empty nanospheres // *Nano Letters*. – 2004. – Vol.4. – P.1833-1839.
- 3 Trojer M., Li Y., Abrahamsson C., Mohamed A., Eastoe J., Holmberga K., Nyd'ena M. Charged microcapsules for controlled release of hydrophobic actives. Part I: encapsulation methodology and interfacial properties // *Soft Matter*. – 2013. – Vol.9, Is.5. – P.1468-1477.
- 4 Peter S. Given Jr. Encapsulation of Flavors in Emulsions for Beverages // *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. – 2009. – Vol.14. – P.43-47.
- 5 Ezhilarasi P.N., Karthik P., Chhanwal N., Anandharamkrishnan C. Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review // *Food and Bioprocess Technology*. – 2013. – Vol.6. – P.628-647.
- 6 Voigt A., Lichtenfeld H., Sukhorukov G., Zastrow H., Donath E., Baumler H. and Mohwald H. Membrane Filtration for Microencapsulation and Microcapsules Fabrication by Layer-by-Layer Polyelectrolyte Adsorption // *Industrial & Engineering Chemistry Research* 38. – 1999. – Vol.38. – P.4037-4043.
- 7 Trojer M.A., Mohamed A., Eastoe J. A highly hydrophobic anionic surfactant at oil-water, water-polymer and oil-polymer interfaces: Implications for spreading coefficients, polymer interactions and microencapsulation via internal phase separation // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2013. – Vol.436. – P.1048-1059.
- 8 Shahidi F., Abuzaytoun R. Chitin, chitosan and co-products: chemistry, production, applications and health effects in *Advances in Food and Nutrition Research*. – Academic Press, 2005. – Vol.49. – P.93-135.
- 9 Mateos-Maroto A., Abelenda-Núñez I., Ortega F., Rubio R.G., Guzmán E. Polyelectrolyte Multilayers on Soft Colloidal Nanosurfaces: A New Life for the Layer-By-Layer Method // *Polymers*. – 2021. – Vol.13, Is.8. – ID1221.
- 10 Pereira G.G., Detoni C.B., Balducci A.G., Rondelli V., Colombo P., Guterres S.S., Sonvico F. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol.83. – P.203-211.
- 11 Morais Diane J.M., Burgess J. Vitamin e nanoemulsions characterization and analysis // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – Vol.465, Is.1-2. – P.455-463.

References

- 1 Sukhorukov GB, Donath E, Davis S, Lichtenfeld H, Caruso F, et al (1998) *Polyme Advan Technol* 9:759-767. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1581\(199810\)9:10<759::AID-PAT846%3E3.0.CO;2-Q](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1581(199810)9:10<759::AID-PAT846%3E3.0.CO;2-Q)
- 2 Schneider G, Decher G (2004) *Nano Lett* 4:1833-1839. <http://doi.org/10.1021/nl0490826>
- 3 Trojer M, Li Y, Abrahamsson C, Mohamed A, Eastoe J, Holmberg K, Nyd'en M (2013) *Soft Matter* 9:1468-1477. <http://doi.org/10.1039/C2SM27275J>

- 4 Peter S Given Jr (2009) *Curr Opin Colloid In* 14:43-47. <http://doi.org/10.1016/j.cocis.2008.01.007>
- 5 Ezhilarasi PN, Karthik P, Chhanwal N, Anandharamakrishnan C (2013) *Food Bioprocess Tech* 6:628-647. <http://doi.org/10.1007/s11947-012-0944-0>
- 6 Voigt A, Lichtenfeld H, Sukhorukov G, Zastrow H, Donath E, et al (1999) *Ind Eng Chem Res* 38:4037-4043. <http://doi.org/10.1021/ie9900925>
- 7 Trojer MA, Mohamed A, Eastoe J (2013) *Colloid Surface A* 436:1048-1059. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.08.005>
- 8 Shahidi F, Abuzaytoun R (2005) Chitin, Chitosan, and Co-Products: Chemistry, Production, Applications, and Health Effects in *Advances in Food and Nutrition Research*, Academic Press. Vol.49. P.93-135. [http://doi.org/10.1016/S1043-4526\(05\)49003-8](http://doi.org/10.1016/S1043-4526(05)49003-8)
- 9 Mateos-Maroto A, Abelenda-Núñez I, Ortega F, Rubio RG, Guzmán E (2021) *Polymers-Basel* 13:1221. <http://doi.org/10.3390/polym13081221>
- 10 Pereira GG, Detoni CB, Balducci AG, Rondelli V, Colombo P, et al (2016) *Eur J Pharm Sci* 83:203-211. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.002>
- 11 Morais Diane JM, Burgess J (2014) *Int J Pharm* 465:455-463. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.034>