[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-63-68](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-63-68)
УДК 615.453.43

Оригинальная статья / Research article

Экспериментальное обоснование состава желатиновой массы для получения капсул с эфирными маслами

Е. И. Молохова¹, Е. И. Пономарева¹, Ю. В. Сорокина^{1*}, И. В. Алексеева¹, Т. Е. Рюмина¹,
В. В. Новикова¹, А. Л. Голованенко¹, Е. С. Березина¹, Ю. М. Ладутько²

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Сорокина Юлия Васильевна. E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

ORCID: Е. И. Молохова – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>; Е. И. Пономарева – <https://orcid.org/0000-0002-3407-3879>; Ю. В. Сорокина – <https://orcid.org/0000-0001-9114-7208>;

И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Т. Е. Рюмина – <https://orcid.org/0000-0002-7084-5602>; В. В. Новикова – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>;

А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Е. С. Березина – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; Ю. М. Ладутько – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 29.11.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. Перспективной лекарственной формой, включающей эфирные масла в качестве действующих веществ, являются мягкие желатиновые капсулы. Совместными исследованиями сотрудников Пермской государственной фармацевтической академии, исследовательского института питания Министерства энергетики и промышленности Республики Таджикистан предложен состав желатиновой массы для капсулирования ротационно-матричным методом. Определены необходимые для сохранения прочности и эластичности оболочки капсулы во время производственного процесса и хранения механические и физико-технологические параметры.

Цель. Изучение реологических свойств желатиновых масс на основе желатина разных марок, а также миграции эфирных масел через капсульные оболочки.

Материалы и методы. В качестве действующих веществ, вводимых в состав мягких желатиновых капсул, использовали фармацевтические активные субстанции «Липовитол» и «Лимонеол», полученные в Республике Таджикистан. В качестве растворителя применяли подсолнечное масло. Для получения желатиновых масс использовали образцы желатина: 1 – Foodchem (Китай), 2 – Brodnickie Zakłady Żelatyny Sp. z o.o. (Польша), 3 – Italgelatines p.a. (Италия), 4 – Ewald-Gelatine GmbH (Германия), 5 – Weishardt International (Франция); глицерин; масло подсолнечное. Желатиновую массу для производства мягких капсул готовили в закрытом реакторе. Капсулы получали на автоматической линии для капсулирования RJWJ – 115 SoftGelatin Encapsulator Machine (Китай). Структурно-механические свойства мягких желатиновых масс определяли на ротационном вискозиметре «Reotest 2» типа RV (Германия). Динамику процесса миграции эфирных масел и его компонентов изучали по изменению их количества в капсуле хромато-масс-спектрометрическим методом на хроматографе Varian CP 3800 с квадрупольным масс-спектрометром 4000 MS в качестве детектора (США).

Результаты и обсуждение. При изучении реологических свойств модельных композиций установлено, что для всех образцов желатиновых масс характерно уменьшение значений эффективной вязкости при возрастании скорости сдвига, что характеризуют исследуемые образцы как структурированную дисперсную систему. В ходе дополнительных исследований показано, что используемые желатиновые массы обладают тиксотропными свойствами. Образцы желатиновых масс 3–5 имели более узкие петли гистерезиса, при этом у 5 образца самая узкая, восстановление структуры происходило достаточно быстро. Из массы образца 5 получались ленты повышенной прочности, требовалась высокая температура для запайки капсул, в некоторых капсулах шов не склеивался с одной стороны, в результате капсулы получались жесткими и хрупкими. Капсулы, полученные из желатиновой массы 3 и 4 образцов, имели прочный шов и хорошо вырезались из ленты. В результате проведенного исследования определен реологический оптимум желатиновой массы пригодной для получения капсул ротационно-матричным методом, который имеет границы в диапазонах скоростей сдвига 0,556–243 с⁻¹ и развивающихся при этих скоростях диапазоны вязкости 11,46–5028,76 Па·с и напряжением сдвига 2788–2808 Па.

При изучении миграции действующих веществ через капсульную оболочку установлено, что за три года хранения капсул в закрытой полимерной банке содержание эфирного масла в капсулах «Липовитол» уменьшилось на 4,88 %, в капсулах «Лимонеол» на 5 %, что свидетельствует о частичной миграции масла через желатиновую оболочку. Содержание при этом оставалось в пределах допустимых отклонений (±10 %). Содержание основных компонентов эфирных масел также оставалось в норме допустимых отклонений на протяжении всего срока хранения.

Заключение. Обоснован оптимальный состав оболочки для получения мягких капсул ротационно-матричным методом. Установлено, что реологический оптимум желатиновой массы характеризуется диапазонами вязкости 11,46–5028,76 Па·с и напряжением сдвига 2788–2808 Па. По результатам изучения миграции эфирных масел через оболочку установлен срок хранения мягких желатиновых капсул в стеклянных банках из темного стекла и температуре от 15 до 25 °С – 3 года.

Ключевые слова: желатиновая масса, мягкие капсулы, эфирное масло, реология

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в исследовательской работе, обобщении научной литературы, обсуждении и написании текста статьи.

© Молохова Е. И., Пономарева Е. И., Сорокина Ю. В., Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Новикова В. В., Голованенко А. Л., Березина Е. С., Ладутько Ю. М., 2021

© Molokhova E. I., Ponomareva E. I., Sorokina Yu. V., Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Novikova V. V., Golovanenko A. L., Berezina E. S., Ladutko Yu. M., 2021

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Молохова Е. И., Пономарева Е. И., Сорокина Ю. В., Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Новикова В. В., Голованенко А. Л., Березина Е. С., Ладутко Ю. М. Экспериментальное обоснование состава желатиновой массы для получения капсул с эфирными маслами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):63–68. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-63-68](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-63-68)

Experimental Substantiation of the Composition of Gelatin Mass for Obtaining Capsules with Essential Oils

Elena I. Molokhova¹, Ekaterina I. Ponomareva¹, Yuliya V. Sorokina^{1*}, Irina V. Alekseeva¹, Tatyana E. Ryumina¹, Valentina V. Novikova¹, Anna L. Golovanenko¹, Elena S. Berezina¹, Yuliya M. Ladutko²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Yuliya V. Sorokina. E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

ORCID: Elena I. Molokhova – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>; Ekaterina I. Ponomareva – <https://orcid.org/0000-0002-3407-3879>;

Yuliya V. Sorokina – <https://orcid.org/0000-0001-9114-7208>; Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>;

Tatyana E. Ryumina – <https://orcid.org/0000-0002-7084-5602>; Valentina V. Novikova – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>;

Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Elena S. Berezina – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; Yuliya M. Ladutko – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>.

Received: 20.10.2021

Revised: 29.11.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. Soft gelatin capsules are a promising dosage form comprising essential oils as active agents. Joint research of the staff of the Perm State Pharmaceutical Academy, the Research Institute of Nutrition of the Ministry of Energy and Industry of the Republic of Tajikistan have proposed the composition of gelatin mass for encapsulation by the rotary matrix method. The mechanical and physical-technological parameters required to preserve the strength and elasticity of the capsule shell during the production process and storage are determined.

Aim. Study of the rheological properties of gelatin masses based on gelatin of different grades, as well as the migration of essential oils through capsule shells.

Materials and methods. Pharmaceutical active substances "Lipovitol" and "Limoneol" obtained in the Republic of Tajikistan were used as active substances introduced into the composition of soft gelatin capsules. Sunflower oil was used as the solvent. Gelatin samples were used to obtain gelatin masses: 1 – Foodchem (China), 2 – Brodnickie Zaklady Zelatyny Sp. zo.o. (Poland), 3 – Italgelatine s.p.a. (Italy), 4 – Ewald-Gelatine GmbH (Germany), 5 – Weishardt International (France); glycerol; sunflower oil. Gelatin mass for manufacturing soft capsules was prepared in a closed reactor. Capsules were prepared on an automatic encapsulation line RJWJ – 115 Soft Gelatin Encapsulator Machine (China). The structural and mechanical properties of soft gelatin masses were determined on a rotary viscometer RV type "Reotest 2" (Germany). The dynamics of the process of migration of essential oils and its components were studied by changing their amount in a capsule by chromat-mass spectrometry method on a chromatograph Varian CP 3800 with a quadrupole mass spectrometer 4000 MS as a detector (USA).

Results and discussion. When studying the rheological properties of model compositions, it was found that for all samples of gelatin masses there is a decrease in values of effective viscosity when the shear rate increases, which characterizes the tested samples as a structured dispersion system. Additional studies have shown that the gelatin masses have thixotropic properties. Samples of gelatin masses 3–5 had narrower hysteresis loops, while sample 5 the narrowest, restoration of the structure took place quite quickly. Capsules obtained from gelatin mass 3 and 4 samples had a strong seam and were well cut out of the tape. From the mass of sample 5, high strength ribbons were obtained, a high temperature was required to seal the capsules, in some capsules the seam was not glued on one side, as a result, the capsules were rigid and brittle. As a result of the study, the rheological optimum of the gelatin mass suitable for preparing capsules by a rotary matrix method was determined, which has boundaries in the ranges of shear rates of 0.556–243 s⁻¹ and viscosity ranges of 11.46–5028.76 Pa · s and shear stress of 2788–2808 Pa developing at these rates. When studying the migration of active substances through the capsule shell, it was found that over three years of storage of capsules in a closed polymer can, the content of essential oil in Lipovitol capsules decreased by 4.88 %, in Limoneol capsules by 5 %, which indicates partial migration of oil through the gelatin shell. The content remained within the permissible deviations (±10 %). The content of essential essential oil components also remained within acceptable deviations throughout the shelf life.

Conclusion. The optimal composition of the shell for producing soft capsules by a rotary matrix method is justified. It was found that the rheological optimum of gelatin mass is characterized by viscosity ranges of 11.46–5028.76 Pa · s and shear stress of 2788–2808 Pa. According to the results of the study of the migration of essential oils through the shell, has been established the shelf life of soft gelatin capsules in glass jars made of dark glass and a temperature of 15 to 25 °C – 3 years.

Keywords: gelatin mass, soft capsules, essential oil, rheology

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors equally participated in research work, generalization of scientific literature, discussion and writing of the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Molokhova E. I., Ponomareva E. I., Sorokina Yu. V., Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Novikova V. V., Golovanenko A. L., Berezina E. S., Ladutko Yu. M. Experimental substantiation of the composition of gelatin mass for obtaining capsules with essential oils. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):63–68. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-63-68](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-63-68)

ВВЕДЕНИЕ

При разработке лекарственных средств с эфирными маслами большое значение имеет выбор оптимальной лекарственной формы [1–3]. Преимуществами мягких желатиновых капсул с эфирными маслами является их способность сохранять и доставлять липофильные вещества в легкодоступной для организма форме, а также меньшее раздражающее действие масел на слизистую оболочку желудка [4–7].

Совместными исследованиями сотрудников Пермской государственной фармацевтической академии, исследовательского института питания Министерства энергетики и промышленности Республики Таджикистан предложен состав желатиновой массы для капсулирования ротационно-матричным методом. При изучении механических и физико-технологических свойств желатиновой ленты установлено, что для сохранения прочности и эластичности оболочки капсулы во время производственного процесса и хранения модуль Юнга желатиновой ленты должен находиться в интервале 35–50 МПа, удлинение при разрыве – 210–240 %, предел прочности 8–9 МПа [7–9].

При разработке мягких желатиновых капсул особое внимание уделяют изучению реологических свойств желатиновой массы, а также миграции действующих веществ (эфирных масел) через капсульные оболочки, что и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В качестве действующего вещества, вводимого в состав мягких желатиновых капсул, использовали фармацевтическую активную субстанцию «Липовитол», включающую эфирное масло травы герани душистой; α -токоферола ацетат; ретинола ацетат. Для получения мягких желатиновых капсул «Лимонеол» использовали эфирное масло лимона Мейера.

Эфирное масло герани получено паровой дистилляцией свежих или слегка подсушенных надземных частей герани душистой *Pelargonium graveolens* L'Her, семейства Гераниевые; эфирное масло лимона Мейера – прямым прессованием без нагревания в Республике Таджикистан.

В качестве растворителя использовали подсолнечное масло до 0,5 г.

Вспомогательные вещества. Для получения желатиновых масс использовали образцы желатина: 1 – Foodchem (Китай, серия 12061214), 2 – Brodnickie-ZakladyZelatynySp. zo.o. (Польша, серия A-091213), 3 – Italgelatin.es.p.a. (Италия, серия 010211), 4 – Ewald-Gelatine GmbH (Германия, серия T-0141006), 5 – WeisshardtInternational (Франция, серия 081086087); глицерин марка ПК-94 (Акрихимфарм, ГОСТ 6824-96, Россия); масло подсолнечное (ООО «Алтайский подсолнух», ГОСТ 1129-2013).

Методы

Желатиновую массу готовили по следующей технологии: в закрытый реактор, снабженный водяной рубашкой, автоматическим регулятором температур и якорной мешалкой, вносили рассчитанный объем воды очищенной и нагревали до 70–75 °С. В нагретой воде растворяли глицерин. При включенной мешалке в реактор добавляли необходимое количество желатина. Реактор герметично закрывали и после 15 минут перемешивания, смесь нагревалась до 70–75 °С. Желатин расплавлялся, при работающей мешалке, в течение 0,5 часа. После отключения мешалки и обогрева желатиновую массу оставляли в реакторе в течение 1,5–2 часов с подключением вакуума для удаления из массы пузырьков воздуха. Отсутствие пузырьков воздуха и растворение желатина оценивали визуально. Приготовленную желатиновую массу выдерживали при температуре 50–60 °С в течение 2,5–3 часов.

Капсулы получали на автоматической линии для капсулирования RJWJ – 115 SoftGelatinEncapsulatorMachine (Китай).

Структурно-механические свойства мягких желатиновых масс определяли на ротационном вискозиметре «Reotest 2» типа RV (Германия). Анализируемый объект помещали на плиту в количестве 0,1 г. Проводили три измерения с интервалом в 30 мин при температуре 60 °С. Скорость вращения конуса изменяли последовательно от 0,333 до 145,8 оборотов в секунду (по 12 скоростям вращения) и после достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига последовательно уменьшали скорость вращения. Обработку экспериментальных данных проводили по разработанной программе «Reotest» на персональном компьютере.

Динамику процесса миграции эфирных масел и его компонентов изучали по изменению их количества в капсуле хромато-масс-спектрометрическим методом на хроматографе Varian CP 3800 с квадрупольным масс-спектрометром 4000 MS в качестве детектора (США). Использовали кварцевую колонку VF-5ms (5 % фенил, 95 % диметилполисилоксан) длиной 30 м с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280 °С, газ-носитель – гелий – 1 мл/мин. Температура колонки: 50 °С (2 мин), 50–270 °С (со скоростью 4 °С в мин), изотермический режим при 270 °С в течение 10 мин. Пробу масла растворяли в гексане до концентрации 0,5–1 мас.% и полученный раствор вводили в хроматограф в объеме 1 мкл при делении потока 1 : 50. Идентификацию отдельных компонентов производили на основе сравнения времен удерживания, индексов Ковача и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выбора оптимального состава желатиновой массы для получения мягких капсул проведено исследование реологических характеристик исследу-

емых объектов. В работе исследованы реологические свойства желатиновых масс, имеющих в своем составе желатин разной прочности (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика образцов желатина, используемых в исследовании

Table 1. Characterization of gelatin samples used in the study

Образец № Number of the sample	Фирма производитель Manufacturer	Страна Country	Прочность студня с массовой долей желатина 10 %, Н Jelly strength with mass fraction gelatin 10 %, N
1	Foodchem	Китай China	11,60
2	BrodnickieZaklady Zelatyny Sp. z o.o.	Польша Poland	13,00
3	Italgelatinе.p.a.	Италия Italy	14,25
4	Ewald-Gelatine GmbH	Германия Germany	15,50
5	Weishardt International	Франция France	16,80

Реологические параметры модельных композиций измеряли при температуре 60,0 °С. Выбор температурного режима обоснован условиями критической стадии: температурой желатиновой массы при подаче на барабаны для образования ленты, после термостатирования.

По полученным экспериментальным данным рассчитывали значение касательного напряжения сдвига (τ , Па), динамическую вязкость (η , Па·с) и строили реологические кривые.

Экспериментальные данные показали, что при указанной температуре для всех образцов желатиновых масс характерно уменьшение значений эффективной вязкости при возрастании скорости сдвига в прямо пропорциональной зависимости, что характеризуют исследуемые образцы как структурированную дисперсную систему.

Для углубленного реологического исследования образцов желатиновой массы строили кривые кинетики деформации в координатах скорость сдвига от напряжения сдвига в области изменения от малых к большим и от больших к малым, представленные на рисунке 1. Наличие восходящих и нисходящих кривых указывают на то, что исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами.

Ширина петли гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах [10–11]. Чем больше разрастается сетка коагуляционных структур, тем меньше их прочность и разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением, такую систему можно охарактеризовать, как тиксолабильную. И, наоборот, чем меньше выражена петля гистерезиса, тем быстрее происходит восстановление сопротивления деформации, а система приближается к тиксостабильности [12].

Рисунок 1. Реограммы течения образцов желатиновой массы при температуре 60 °С

Figure 1. Rheograms of the flow of samples of gelatinous mass at a temperature of 60 °C

Как видно из представленных графиков, образцы 1 и 2 имеют более широкие петли гистерезиса. При снижении скорости сдвига системы не возвращаются к своему первоначальному состоянию при низкой скорости сдвига, что приближает их к тиксолабильным структурам. В результате производственного процесса из желатиновых масс этих образцов, получались ленты недостаточной прочности, разрывались во время движения между валиками, смоченными вазелином и капсулы с низким качеством спайки.

Образцы 3–5 имели более узкие петли гистерезиса, при этом у 5 образца самая узкая. Как видно из графика на рис.1, восстановление структуры у данных образцов происходит быстро. Следовательно, образцы 3–5 можно охарактеризовать как тиксостабильные структуры. Капсулы, полученные из желатиновой массы 3 и 4 образцов, имели прочный шов и хорошо вырезались из ленты. Из массы образца 5 получались ленты повышенной прочности, требовалась высокая температура для запайки капсул, в некоторых капсулах шов не склеивался с одной стороны, в результате капсулы получатся жесткими и хрупкими.

В результате проведенного исследования определен реологический оптимум желатиновой массы пригодной для получения капсул ротационно-матричным методом (АБ и ВГ) (рисунок 1), который имеет границы в диапазонах скоростей сдвига 0,556–243 с⁻¹ и развивающихся при этих скоростях диапазоны вязкости 11,46–5028,76 Па·с и напряжением сдвига 2788–2808 Па.

На следующем этапе работы проводили изучение миграции эфирного масла через желатиновую оболочку в процессе хранения капсул.

Основной ингредиент желатиновой массы – желатин, главное свойство которого – возможность образования сетчатый пространственный каркас в водных растворах за счет асимметрией высокополимерных

частиц. В процессе сушки и хранения капсул происходит миграция влаги из каркаса, следовательно, оболочка становится проницаема для летучих веществ – эфирных масел [13–14]. Процесс миграции изучали по изменению количества основных компонентов эфирных масел в капсуле, данные представлены в таблице 2.

В ходе исследования установлено, что за три года хранения капсул в закрытой полимерной банке содержание эфирного масла в капсулах «Липовитол» уменьшилось на 4,88 %, в капсулах «Лимонеол» на 5 %, что свидетельствует о частичной миграции масла через желатиновую оболочку. Содержание при этом оставалось в пределах допустимых отклонений ($\pm 10\%$). Содержание основных компонентов эфирных масел также оставалось в норме допустимых отклонений на протяжении всего срока хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследований структурно-реологических свойств желатиновой массы обоснован оптимальный состав оболочки для получения мягких капсул ротационно-матричным методом. Установлено, что реологический оптимум желатиновой массы характеризуется диапазонами вязкости 11,46–5028,76 Па · с и напряжением сдвига 2788–2808 Па.

По результатам изучения миграции эфирных масел через оболочку установлен срок хранения мягких желатиновых капсул в стеклянных банках из темного стекла и температуре от 15 до 25 °C – 3 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kwabena D. K., Kwakye O. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-an overview. *Journal of Critical Reviews*. 2017;4(4):1–8. DOI: 10.22159/jcr.2017v4i4.16077.
2. Sachan A. K., Sachan N. K., Kumar S., Sachan A., Gangwar S. S. Evaluation and standardization of essential oils for development of alternative dosage forms. *European Journal of Scientific Research*. 2010;46(2):194–203.
3. da Silva D. J., Gomes M. V., Cabral L. M., de Sousa P. V. Evaluation of the in vitro release and permeation of Cordia verbenacea DC essential oil from topical dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;101173. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101173.
4. Демченко Д. В., Пожарицкая О. Н., Шиков А. Н., Макаров В. Г. История развития производства капсул. *Фармация*. 2015;8:47–51.
5. Damian F., Harati M., Schwartzenhauer J., Van Cauwenberghe O., Wettig S. D. Challenges of dissolution methods development for soft gelatin capsules. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):214. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020214.
6. Gullapalli R. P. Soft gelatin capsules (Softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(10):4107–4148. DOI: 10.1002/jps.22151.
7. Рождественский Д. А. Клиническая фармакология лекарственных средств на основе эфирных масел. *Медицинские новости*. 2015;10:16–18.
8. Джавахян М. А., Токарева М. Г., Прожогина Ю. Э., Каленикова Е. И. Разработка капсул «Седофлав», стандартизация и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):118–127. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-118-127.
9. Романова Е. И., Молохова Е. И., Холов А. К., Мысов М. В. Разработка состава желатиновой массы для получения мягких желатиновых капсул. *Медицинский альманах*. 2014;32(2):135–138.
10. Молохова Е. И., Пономарева Е. И., Адамов А. А., Холов А. К. Механические и физико-технологические свойства желатиновых лент при производстве мягких желатиновых капсул. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):46–49.
11. Moss J., Clarke N. A folk theory of the EEC: popular euroscepticism in the early 1980s. *Contemporary British History*. 2021;1–24. DOI: 10.1080/13619462.2021.1918107.

Таблица 2. Динамика процесса миграции эфирного масла и его компонентов через оболочку капсул «Липовитол» и «Лимонеол»

Table 2. Dynamics of the process of migration of essential oil and its components through the capsule shell "Lipovitol" and "Limoneol"

Срок хранения Shelf life	Количество эфирного масла в капсуле Липовитол, г The amount of essential oil in a Lipovitol capsule, g	Количество эфирного масла в капсуле Лимонеол, г The amount of essential oil in a Limoneol capsule, g	Содержание действующих веществ, г Content of active ingredients, g			
			Липовитол Lipovitol			Лимонеол Limoneol
			Цитронеллол Citronellol	Гераниол Geraniol	Линалоол Linalool	Лимонен Limonene
0	0,0410 ± 0,0020	0,0400 ± 0,0020	0,0170 ± 0,0003	0,0043 ± 0,0003	0,0015 ± 0,0003	0,0290 ± 0,0003
3 мес 3 months	0,0410 ± 0,0020	0,0400 ± 0,0020	0,0170 ± 0,0004	0,0043 ± 0,0003	0,0015 ± 0,0001	0,0290 ± 0,0003
6 мес 6 months	0,0410 ± 0,0020	0,0400 ± 0,0010	0,0170 ± 0,0003	0,0043 ± 0,0004	0,0015 ± 0,0002	0,0290 ± 0,0004
1 год 1 year	0,0410 ± 0,0010	0,0400 ± 0,0020	0,0170 ± 0,0002	0,0043 ± 0,0003	0,0015 ± 0,0003	0,0290 ± 0,0002
1 год 6 мес 1 year 6 months	0,0410 ± 0,0020	0,0400 ± 0,0030	0,0170 ± 0,0003	0,0041 ± 0,0003	0,0012 ± 0,0001	0,0286 ± 0,0003
2 года 2 years	0,0410 ± 0,0010	0,0380 ± 0,0010	0,0169 ± 0,0003	0,0041 ± 0,0003	0,0012 ± 0,0002	0,0286 ± 0,0003
2 года 6 мес 2 years 6 months	0,0390 ± 0,0010	0,0380 ± 0,0020	0,0169 ± 0,0004	0,0040 ± 0,0002	0,0012 ± 0,0002	0,0285 ± 0,0003
3 года 3 years	0,0390 ± 0,0020	0,0380 ± 0,0010	0,0169 ± 0,0004	0,0040 ± 0,0003	0,0012 ± 0,0002	0,0285 ± 0,0002

12. Дьячкова Л. В., Трухачева Т. В., Жебентяев А. И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. Вестник фармации. 2012;3(57):23–28.
13. Stone V., Nowack B., Baun A., van den Brink N., von der Kammer F., Dusinska M., Fernandes T. F. Nanomaterials for environmental studies: Classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation. *Science of The Total Environment*. 2010;408(7):1745–1754. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.0.
14. Иванова Н. А., Селянинов А. А., Вихарева Е. В., Баранов А. А. Влажность оболочки и прочностные характеристики мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями. *Фармация*. 2013;2:36–38.
6. Gullapalli R. P. Soft gelatin capsules (Softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(10):4107–4148. DOI: 10.1002/jps.22151.
7. Rozhddestvensky D. A. Clinical pharmacology of medicines based on essential oils. *Medicinskie novosti*. 2015;10:16–18. (In Russ.)
8. Dzhavakhyan M. A., Tokareva M. G., Prozhogina Yu. E., Kalenikova E. I. Pharmaceutical Development of «Sedoflav» Capsules, Standardization and Validation of Flavonoids Assay Methods. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):118–127. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-118-127.
9. Romanova E. I., Molokhova E. I., Kholov A. K., Mysov M. V. Development of the composition of gelatin mass for the production of soft gelatin capsules. *Medicinskii almanac*. 2014;32(2):135–138. (In Russ.)
10. Molokhova E. I., Ponomareva E. I., Adamov A. A., Kholov A. K. Mechanical and physical-technological properties of gelatinous tapes in the production of soft gelatin capsules. *Khimico-pharmaceuticheskii journal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(7):46–49. (In Russ.)
11. Moss J., Clarke N. A folk theory of the EEC: popular euroscepticism in the early 1980s. *Contemporary British History*. 2021;1–24. DOI: 10.1080/13619462.2021.1918107.
12. Dyachkova L. V., Trukhacheva T. V., Zhebentyaev A. I. Study of structural and mechanical properties of ointment bases. *Vestnik farmacii*. 2012;3(57):23–28. (In Russ.)
13. Stone V., Nowack B., Baun A., van den Brink N., von der Kammer F., Dusinska M., Fernandes T. F. Nanomaterials for environmental studies: Classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation. *Science of The Total Environment*. 2010;408(7):1745–1754. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.0.
14. Ivanova N. A., Selyaninov A. A., Vikhareva E. V., Baranov A. A. Shell moisture and strength characteristics of soft gelatin capsules with hydrophilic fillers. *Pharmaciya = Pharmacy*. 2013;2:36–38. (In Russ.)

REFERENCES

1. Kwabena D. K., Kwakye O. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-an overview. *Journal of Critical Reviews*. 2017;4(4):1–8. DOI: 10.22159/jcr.2017v4i4.16077.
2. Sachan A. K., Sachan N. K., Kumar S., Sachan A., Gangwar S. S. Evaluation and standardization of essential oils for development of alternative dosage forms. *European Journal of Scientific Research*. 2010;46(2):194–203.
3. da Silva D. J., Gomes M. V., Cabral L. M., de Sousa P. V. Evaluation of the in vitro release and permeation of Cordia verbenacea DC essential oil from topical dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;101173. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101173.
4. Demchenko D. V., Pozharitskaya O. N., Shikov A. N., Makarov V. G. History of capsule production development. *Pharmaciya = Pharmacy*. 2015;8:47–51. (In Russ.)
5. Damian F., Harati M., Schwartzenhauer J., Van Cauwenberghe O., Wettig S. D. Challenges of dissolution methods development for soft gelatin capsules. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):214. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020214.