

ВИБІР ЕКСЦИПІЕНТІВ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПОРОШКОВОЇ МАСИ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ

©Н. О. Зарівна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Проведено дисперсійний аналіз результатів дослідження із вибору допоміжних речовин при розробці капсул, в яких одним із складників є ефірна олія чебрецю звичайного. Показано, що для одержання порошкової маси з необхідними фармакотехнологічними характеристиками доцільно використати наступне поєднання допоміжних речовин: неусілін UFL2, кальцію дигідрофосфат, МКЦ 101 та просолв SMHD 90.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: допоміжні речовини, ефірна олія чебрецю звичайного, фармакотехнологічні властивості, порошкова маса.

Вступ. Сучасний стан світового фармацевтичного ринку свідчить про чітку тенденцію до розширення сектора препаратів-муколітиків рослинного походження [1]. Віддавна відомою ЛРС і такою, що залишається актуальною для виробництва лікарських засобів є трава чебрецю. Згідно літературних джерел, біологічна активність препаратів чебрецю обумовлена присутністю в ЛРС складного комплексу БАР, що містять ефірну олію, тритерпенові кислоти, прості фенольні сполуки, полісахариди, флавоноїди [2]. Провівши аналіз ринку препаратів-муколітиків на основі трави чебрецю ми встановили, що частка українських та іноземних виробників становить 25 % проти 75 % [3]. Тому, виходячи з вищесказаного, створення нового вітчизняного ЛЗ з муколітичною активністю на основі ефірної олії чебрецю звичайного є актуальною проблемою на сьогодні.

Метою даної роботи є вибір допоміжних речовин для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці муколітичного засобу у вигляді твердих капсул.

Матеріал і методи дослідження. Наявність у складі фармакологічного засобу активного інгредієнта (ефірної олії) [3], яка може втрачатися в процесі зберігання, вимагає використання специфічних допоміжних речовин, які володіють сильними адсорбційними властивостями і також дозволять отримати порошкову масу із задовільними фармакотехнологічними властивостями.

Оптимальною лікарською формою, яка б забезпечувала задовільні органолептичні властивості (маскування смаку, запаху) і стабільність складу та вмісту діючих речовин, була вибрана тверда капсула [4, 5].

Оскільки чебрець звичайний є ефіроолійною сировиною, з допоміжних речовин вибирали такі, які б мали здатність адсорбувати і утримувати на своїй поверхні компоненти ефірної олії, а після змішування – зберігали порошкоподібний стан [5, 6].

Для вирішення проблеми ми вивчали 20 допоміжних речовин, які по-різному впливають на фар-

макотехнологічні показники порошкової маси та належать до різних груп речовин [6]. Для проведення експерименту використовували ДР в різних кількостях. Кожна серія досліду була специфічною через технологію змішування допоміжних речовин з ефірною олією.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що неусілін двох різних марок та неусорб за своїми фармакотехнологічними властивостями найзручніші для вирішення поставлених задач, тому вони були вибрані нами як носії-адсорбенти ефірної олії чебрецю звичайного.

Необхідністю виявилось введення у склад порошкової маси і інших допоміжних речовин, які дозволять забезпечити порошковій масі належні насипну густину та насипний об'єм [6–8]. Також необхідно звернути увагу на плинність порошкових мас, яка є важливим фармакотехнологічним показником якості при створенні капсул [8]. Для цього ми вивчали допоміжні речовини з різними фізичними і технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі та ін.), які широко використовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих лікарських форм та вплив їхніх комбінацій на показники якості отриманої маси [6, 7].

Перелік допоміжних речовин, які вивчали в процесі розробки складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного, наведені в таблиці 1.

З метою вивчення впливу відібраних допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного, при обмеженій кількості експериментів, було вибрано один із методів дисперсійного аналізу – дробний план $1/3^3$ [9]. При використанні такого плану завжди необхідно реалізовувати повторні досліди, так як число ступенів свободи для помилки дорівнює нулю. Тому в якості плану експерименту використовували 3×3 латинський квадрат.

Матриця планування експерименту та результати дослідження показників якості порошкової маси наведені в таблиці 2.

Таблиця 1. Групи допоміжних речовин, які були відібрані для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного

Рівень фактора	Фактор А	Рівень фактора	Фактор В	Рівень фактора	Фактор С
	Структуруювачі на основі МКЦ		Структуруювачі з групи неорганічних солей		Розпушувачі на основі ефірів целюлози
a ₁	МКЦ 500	b ₁	Неусілін US2	c ₁	МЦ-65SH50
a ₂	Prosolv 90	b ₂	Неусілін UFL2	c ₂	Plasdon K-90
a ₃	МКЦ 12	b ₃	Неосорб	c ₃	Pharmacoat 603

Таблиця 2. Матриця планування експерименту на основі 3×3 латинського квадрату і результати визначення фармакотехнологічних показників порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного

№ п/п	A	B	C	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	315,34	312,71	0,24	0,25	0,3	0,31	0,87	0,87
2	a ₁	b ₂	c ₂	166,99	165,12	0,24	0,23	0,47	0,46	0,55	0,54
3	a ₁	b ₃	c ₃	397,67	396,93	0,17	0,19	0,25	0,26	0,81	0,81
4	a ₂	b ₁	c ₂	192,47	198,06	0,24	0,23	0,36	0,37	0,63	0,63
5	a ₂	b ₂	c ₃	207,62	208,54	0,22	0,23	0,25	0,26	0,60	0,61
6	a ₂	b ₃	c ₁	328,16	325,41	0,18	0,19	0,3	0,31	0,88	0,87
7	a ₃	b ₁	c ₃	236,47	233,40	0,23	0,22	0,33	0,32	0,76	0,76
8	a ₃	b ₂	c ₁	284,27	281,85	0,22	0,21	0,29	0,28	0,80	0,80
9	a ₃	b ₃	c ₂	121,97	150,23	0,07	0,11	0,14	0,17	0,10	0,24

Примітка: y₁, y₁' – швидкість течії через насадку, с/100 г; y₂, y₂' – насипна густина до усадки, г/мл; y₃, y₃' – насипна густина після усадки, г/мл; **D**, **D'** – функція бажаності.

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу, за допомогою якого визначали, які групи ДР є значущими, тобто на скільки від їх наявності залежить показник, що вивчається, а також робили порівняльну характеристику всіх ДР [9].

Додатково отримані суміші аналізували на вміст тимолу і карвакролу методом газової хроматографії.

Результати дослідження й обговорення.

Після проведеної статистичної обробки даних [9] дослідження швидкості течії через насадку порошкової маси встановлено, що на цей показник найбільше впливають ефіри целюлози. Ранжований ряд переваг для цієї групи ДР має вигляд: МЦ-65 SH 50 > Pharm 603 > Plasdon K-90.

Вплив похідних целюлози відображає послідовність: a₁ > a₂ > a₃, тобто МКЦ 500 збільшує час висипання порошкової маси з лійки у порівнянні з Prosolv 90 і МКЦ 12. Серед сорбентів сильніше впливають на досліджуваний показник неосорб, а Неусілін UFL 2 має переваги над Неусіліном US 2.

На насипну густина до усадки найбільш вагомий вплив чинять адсорбенти. Їхній вплив можна зобразити послідовністю: b₂ > b₁ > b₃. З даної нерівності випливає, що з неусіліном UFL 2 можна отримати порошкову масу, яка характеризується більшою насипною густиною, порівняно з неусіліном іншої марки.

Кращі показники насипної густини після усадки отримано при використанні ДР – адсорбентів.

Ранжований ряд для цієї групи ДР має вигляд: неусілін UFL 2 > неусілін US 2 > неосорб. Вплив речовин групи А виглядає таким чином: a₁ > a₂ > a₃. Лідерами із інших груп речовин за впливом на насипну густина є відповідно ДР групи ефірів целюлози.

Для вибору кращих, для всіх характеристик порошкової маси, допоміжних речовин ми використовували узагальнений показник – функцію бажаності (рис. 1).

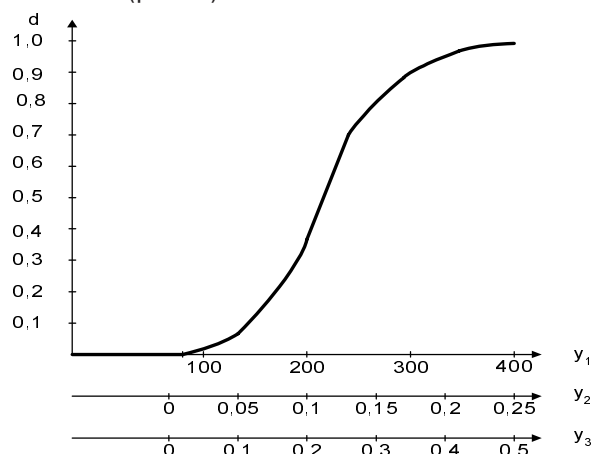


Рис. 1. Функція бажаності для властивостей: y₁ – швидкість течії через насадку, с/100 г; y₂ – насипна густина порошків мас до усадки, г/мл; y₃ – насипна густина порошків мас після усадки, г/мл при розробці складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

В результаті аналізу функції бажаності встановлено, що МЦ-65 SH 50, МКЦ 500, Prosolv SMHD 90, Неусілін US 2, Неусілін UFL 2 найбільше впливають на швидкість течії порошкової маси через насадку з ЕО чебрецю повзучого, тому ці ДР вибрано для подальшого експерименту.

Слід зазначити, що при проведенні прободготовки порошкових мас для газохроматографічного аналізу дуже важко фільтрувалися проби (за рахунок ДР плаздону К-90, який розчиняється в спирті, утворюючи розчини високомолекулярної сполуки (ВМС)). Це завдало немалих труднощів в роботі аналітика. Тому наступним етапом наших досліджень була заміна плаздону на іншу речовину, яка володіє такими ж властивостями і дозво-

лить отримати порошкову масу з задовільними фармакотехнологічними властивостями. Для вирішення поставленої задачі нами були апробовані ряд ДР, а саме: кальцію дигідрофосфат, целактоза 80, лецитин. Одержані зразки сумішей ДР з ЕО чебрецю звичайного аналізували на вміст тимолу та карвакролу методом газової хроматографії. Результати проведеного аналізу наведені у таблиці 3.

Як видно з представлених у таблиці 3 результатів газохроматографічного аналізу, суміш №1 (Неусілін UFL 2, просолв SMHD 90, кальцію дигідрофосфат) можна використати для подальших досліджень оптимізації складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

Таблиця 3. Залежність вмісту компонентів ефірної олії чебрецю звичайного від складу порошкової маси

№ з/п	Склад порошкової маси	Вміст тимолу від теоретичного, %	Вміст карвакролу від теоретичного, %
1	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Кальцію дигідрофосфат ЕО чебрецю звичайного	101,3	100,2
2	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Cellactose 80 ЕО чебрецю звичайного	95,6	97,3
3	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Лецитин ЕО чебрецю звичайного	92,6	94,9

Висновки. 1. Із застосуванням методу дисперсійного аналізу вивчено вплив 9 допоміжних речовин на фармакотехнологічні характеристики порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного і обрано МКЦ 101, просолв SMHD 90, неусілін UFL 2 та кальцій дигідрофосфат для подальших досліджень.

2. Знайдено спосіб введення ефірної олії чебрецю звичайного у порошкову масу для заповнен-

ня твердих желатинових капсул, який забезпечує її належні фармакотехнологічні показники.

3. Вирішено завдання щодо утримування ефірної олії чебрецю звичайного в процесі зберігання.

Перспективи подальших досліджень. Для оптимізації складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного необхідно дослідити вплив кількостей вибраних речовин-лідерів на показники якості капсульної маси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Остапчук И. Ф. Фитотерапия заболеваний легких и верхних дыхательных путей / И. Ф. Остапчук – К. : Украинская Энциклопедия, 1998. – 200 с.

2. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / під ред. В. М. Ковальова. – Х. : Прапор, 2000. – С. 383.

3. Зарівна Н. О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. М. Михалків // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 59–63.

4. Башура Г. С. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм / Г. С. Башура, В. А. Оридорога // Технология и стандартизация лекарств. – Харьков : Рирег, 1996. – С. 317–411.

5. Dahl T. C. The influence of disintegrant level and capsule size on dissolution of hard gelatin capsules stored in high humidity conditions / T. C. Dahl, I. T. Sue // Yum. A Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1991. – № 17. – P. 35–38.

6. Промышленная технология лекарств / [В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.]; под ред. В. И. Чуешова. – Х. : МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.

7. Rowe R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn – London, 2009. – 888 p.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т. А. Гро-

шовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

CHOOSING OF EXCIPIENTS FOR OBTAINING POWDER MASS FROM ESSENTIAL OIL OF THYME IN DEVELOPING SOLID CAPSULES

©N. O. Zarivna

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Dispersion analysis of results in choosing excipients for obtaining capsules which contain of essential oil of Thyme was developed. It is shown that to obtain a powder mass with the necessary pharmaco-technological characteristics it is appropriate to use a combination of the following excipients: neusilin UFL2, prosolv SMHD 90, calcium dihydrogenphosphate, microcrystalline cellulose 101.

KEY WORDS: excipients, essential oil of Thyme, pharmacotechnological characteristics, powder mass.

Отримано 25.06.2014