

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ КАПСУЛЬНОЇ МАСИ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ

**Вступ.** Фармацевтична розробка муколітичного лікарського засобу на основі густого екстракту чебрецю повзучого (ЧП) та ефірної олії чебрецю звичайного (ЧЗ) у вигляді твердих капсул включала на-самперед технологію одержання рідкого і густого екстрактів ЧП. Останні отримано за технологією, що дозволила зберегти і відтворити біологічно активні речовини трави ЧП. У попередній роботі розглянуто питання щодо підбору ексципієнтів-лідерів згідно з їх властивостями і функціональним призначенням для отримання порошкової маси з ефірною олією ЧЗ. Крім того, висвітлено основні технологічні моменти, які полягали у виборі кращих поєднань допоміжних речовин та способу введення ефірної олії ЧЗ у порошкову масу. Необхідним було також вивчення впливу кількісних факторів на властивості одержаної порошкової маси, які дозволять підібрати відповідну кількість допоміжних речовин, вивчити їх взаємодію та запропонувати оптимальний склад капсульної маси з ефірною олією ЧЗ із задовільними фармако-технологічними показниками для заповнення твердих желатинових капсул.

**Мета дослідження** – підібрати кількість допоміжних речовин і вивчити їх вплив на якість одержаної капсульної маси на основі ефірної олії чебрецю звичайного при розробці твердих капсул.

**Методи дослідження.** Під час дослідження використано ефірну олію чебрецю звичайного, допоміжні речовини (неусілін UFL 2 (“Fuji Chemical Industry”, Японія), просолв SMHD 90 (“JRS Pharma”, Німеччина), кальцію дигідрофосфат (“JRS Pharma, Німеччина”)), регресійний аналіз.

**Результати й обговорення.** Вплив кількісних факторів на властивості капсульної маси вивчали методом регресійного аналізу, використовуючи симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку. В результаті реалізовано 14 дослідів експерименту та 6 додаткових – щодо встановлення помилки експериментатора. Для одержаних порошкових мас з ефірною олією ЧЗ визначено головні фармако-технологічні показники капсульної маси, показано взаємозв'язок між ними у вигляді рівнянь регресії, які приводили до канонічного вигляду, і на основі перетворених моделей будували лінії рівного виходу. Враховуючи результати їх розміщення, було запропоновано оптимальний склад капсульної маси на основі ефірної олії ЧЗ.

**Висновок.** Використання регресійного аналізу дозволило підібрати оптимальну кількість відібраних допоміжних речовин, а також вивчити їх вплив на якість одержаної капсульної маси на основі ефірної олії ЧЗ і запропонувати її оптимальний склад при створенні твердих капсул.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: чебрець звичайний; ефірна олія; капсульна маса; регресійний аналіз.

ВСТУП. Фармацевтична розробка нового фармакологічного засобу на основі густого екстракту чебрецю повзучого (ЧП) та ефірної олії чебрецю звичайного (ЧЗ) включала підбір відповідних способів одержання рідкого і густого екстрактів ЧП, що дозволили отримати їх із відтворюваним вмістом аналізованих біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини ЧП [1]. У попередній роботі здійснено підбір ексципієнтів для одержання порошкової маси з ефірною олією ЧЗ [2]. У результаті виконаного

експерименту відмічено, що кожна речовина має свою кристалічну структуру, заряд і площу поверхні, що дозволяє їй сорбувати ефірну олію ЧЗ. Після проведення мікроскопічного аналізу та спостереження за процесом змішування вибрано речовини, які можна умовно розділити на 3 групи: структуроутворювачі похідні мікрокристалічної целюлози (МКЦ), структуроутворювачі на основі неорганічних солей, розпушувачі на основі ефірів целюлози [3]. Методом дисперсійного аналізу [4] відібрано такі речовини-лідери: неусілін UFL 2, просолв SMHD 90,

© Н. О. Зарівна, 2022.

кальцію дигідрофосфат, які потрібно використати для подальших досліджень з метою оптимізації складу капсульної маси з ефірною олією ЧЗ.

Мета дослідження – підібрати кількість допоміжних речовин і вивчити їх вплив на якість одержаної капсульної маси на основі ефірної олії чебрецю звичайного при розробці твердих капсул.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Проведено статистичну обробку результатів дослідження з використанням регресійного аналізу (симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дослідження оптимальної кількості допоміжних речовин для отримання капсульної маси з ефірною олією ЧЗ із задовільними фармако-технологічними показниками проводили за допомогою методів математичної статистики [4, 5]. Для цього використовували регресійний аналіз, який дозволяє одержати математичну модель процесу за експериментальними даними у вигляді рівняння

регресій і проаналізувати його [4]. З метою визначення кількості й вивчення взаємного впливу допоміжних речовин та розробки оптимального складу капсульної маси з ефірною олією ЧЗ досліджували такі кількісні фактори: кількість неусіліну UFL 2 ( $x_1$ ), кількість просолву SMHD 90 ( $x_2$ ) та кількість кальцію дигідрофосфату ( $x_3$ ). Кожен фактор досліджували на 5 рівнях (табл. 1). Також було вибрано в процесі експерименту речовину МКЦ 102, якою доводили масу суміші до середньої маси. Матрицю будували шляхом включення до плану експерименту дослідів, за умов яких фактори вивчають на верхній  $+\alpha$  і нижній  $-\alpha$  зіркових точках.

У результаті проведеного експерименту модель другого порядку для 3 факторів має вигляд:  

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2 \quad (1)$$

Для досягнення поставленої мети було реалізовано 14 дослідів, для встановлення помилки експериментатора введено додаткових 6 серій. Для одержаних порошкових мас з адсорбентами визначали основні фармако-технологічні показники [4]. Матрицю планування експерименту і його результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 1 – Кількісні фактори та їх рівні для отримання капсульної маси з ефірною олією чебрецю звичайного

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка $-\alpha$	нижній $-1$	основний $0$	верхній $+1$	верхня зіркова точка $+\alpha$
$x_1$ – кількість неусіліну UFL 2, г	0,632	0,7	0,8	0,9	0,968
$x_2$ – кількість просолву SMHD 90, г	0,532	0,6	0,7	0,8	0,868
$x_3$ – кількість кальцію дигідрофосфату, г	0,432	0,5	0,6	0,7	0,768

Таблиця 2 – Матриця планування та результати дослідження порошкової маси ефірної олії чебрецю звичайного з адсорбентами

№ серії	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$
1	+	+	+	105,21	0,300	0,356	95,49	94,53
2	-	+	+	191,00	0,356	0,384	92,68	93,46
3	+	-	+	140,71	0,300	0,356	95,51	95,38
4	-	-	+	158,00	0,343	0,384	89,81	91,8
5	+	+	-	136,67	0,320	0,356	96,83	96,99
6	-	+	-	173,96	0,343	0,384	89,85	91,44
7	+	-	-	101,88	0,300	0,320	101,04	100,78
8	-	-	-	69,25	0,320	0,369	91,84	92,73
9	$+\alpha$	0	0	160,21	0,300	0,331	98,85	98,65
10	$-\alpha$	0	0	206,58	0,356	0,400	88,96	90,97
11	0	$+\alpha$	0	135,63	0,300	0,384	94,17	93,5
12	0	$-\alpha$	0	77,21	0,343	0,384	96,21	95,28
13	0	0	$+\alpha$	133,67	0,331	0,369	92,14	93,65
14	0	0	$-\alpha$	85,00	0,320	0,356	95,22	96,5
15	0	0	0	103,29	0,331	0,369	95,94	97,03
16	0	0	0	103,13	0,267	0,300	95,96	96,7
17	0	0	0	103,08	0,267	0,291	95,89	96,64
18	0	0	0	103,21	0,274	0,300	96,18	96,71
19	0	0	0	102,75	0,282	0,300	96,02	96,62
20	0	0	0	102,88	0,282	0,300	95,86	96,5

Примітка.  $Y_1$  – швидкість течії через насадку, с/100 г;  $Y_2$  – насипна густина до усадки, г/мл;  $Y_3$  – насипна густина після усадки, г/мл;  $Y_4$  – вміст тимолу від теоретичного, %;  $Y_5$  – вміст карвакролу від теоретичного, %.

Вплив досліджених факторів на текучість порошкової маси на основі ефірної олії Ч3 описують відповідним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ}}=4,34$ ):

$$y_1 = 103,02 - 13,6x_1 + 17,23x_2 + 14,28x_3 - 17,7x_1x_2 - 12,3x_1x_3 - 17,75x_2x_3 + 28,34x_1^2 + 1,12x_2^2 + 2,15x_3^2 \quad (2)$$

Після перевірки статистичної значимості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стьюдента ( $t_5=2,571$ ;  $p=0,05$ ), перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію ( $F_{0,05;10;5}=4,74$ ) [4].

Рівняння регресії виявились адекватними, оскільки  $F_{\text{експ}} < F_{\text{табл}}$ . Характер впливу досліджуваних факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Спостерігали значний вплив на час висипання порошкової маси з лійки для всіх 3 факторів, їх парних взаємодій та суттєво значущий квадратичний коефіцієнт для фактора  $x_1$ . Збільшення кількості неусіліну UFL 2 призводило до зростання текучості порошкової маси з адсорбентом на основі ефірної олії Ч3, проте підвищення кількості просолву SMHD 90 і кальцію дигідрофосфату зумовлювало її зменшення. Також спостерігали значну взаємодію між досліджуваними факторами ( $x_1x_2=17,7$ ,  $x_1x_3=12,3$  і  $x_2x_3=17,75$ ).

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами і насипною густиною порошкових мас до усадки описують таким рівнянням регресії (не включено незначущих коефіцієнтів):

$$y_2 = 0,284 - 0,017x_1 \quad (F_{\text{експ}}=2,76) \quad (3)$$

Встановлено, що насипна густина порошкової маси до усадки залежить від кількості доданого неусіліну UFL 2 (зі збільшенням його кількості підвищується цей показник якості).

Вплив досліджуваних факторів на насипну густина порошкової маси після усадки описують таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,310 + 0,024x_2^2 \quad (F_{\text{експ}}=1,99) \quad (4)$$

На насипну густина порошкової маси після усадки достовірно впливає кількість просолву SMHD 90. Знак "+" перед коефіцієнтом регресії вказує на те, що при зміні значення рівнів факторів у інтервалі від  $-\alpha$  до  $+\alpha$  насипна густина суміші порошоків збільшується.

Оскільки ефірна олія Ч3 є легкою речовиною, необхідно контролювати також у отриманих сумішах вміст тимолю і карвакролу як компонентів ефірної олії Ч3. Вплив досліджуваних факторів на вміст тимолю в порошковій масі описують таким рівнянням регресії ( $F_{\text{експ}}=3,57$ ):

$$y_4 = 95,94 + 3,03x_1 - 0,50x_2 - 0,82x_3 - 0,64x_1x_2 - 0,96x_1x_3 + 1,13x_2x_3 - 0,74x_1^2 - 0,29x_2^2 - 0,82x_3^2 \quad (5)$$

Як видно з математичного виразу, при збільшенні кількості неусіліну UFL 2 вміст тимолю значно зростає. Крім того, спостерігали значну взаємодію між факторами  $x_2$  та  $x_3$ .

Вміст карвакролу в порошковій масі залежав від кількості досліджуваних допоміжних речовин таким чином ( $F_{\text{експ}}=0,66$ ):

$$y_5 = 96,67 + 2,28x_1 - 0,53x_2 - 0,85x_3 - 0,63x_1x_2 - 1,12x_1x_3 + 0,74x_2x_3 - 0,67x_1^2 - 0,82x_2^2 - 0,58x_3^2 \quad (6)$$

Проаналізувавши наведене рівняння регресії, можна стверджувати, що вміст карвакролу в порошковій масі з адсорбентом та ефірною олією Ч3 при додаванні досліджуваних допоміжних речовин на основному рівні становитиме 96,67 % від теоретичного. Це значення зростатиме при додаванні більшої кількості неусіліну UFL 2. Встановлено, що підвищення вмісту інших досліджуваних допоміжних речовин призведе до незначного погіршення результатів.

Провівши аналіз рівнянь регресії другого порядку, необхідно знайти оптимальний склад капсульної маси на основі ефірної олії Ч3. Для цього потрібно визначити екстремум і його координати.

Отримані рівняння регресії приводимо до канонічного (стандартного) виразу. За умови, що  $b_{ii} > 0$  і  $|b_{ij}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$ , замість  $x_2$  вводимо в модель 0, будемо нові моделі:

$$y_1 = 103,02 - 13,6x_1 + 14,28x_3 - 12,3x_1x_3 + 28,34x_1^2 + 2,15x_3^2 \quad (7)$$

$$y_2 = 0,284 - 0,017x_1 \quad (8)$$

$$y_3 = 0,310 \quad (9)$$

$$y_4 = 95,94 + 3,03x_1 - 0,82x_3 - 0,96x_1x_3 - 0,74x_1^2 - 0,82x_3^2 \quad (10)$$

$$y_5 = 96,67 + 2,28x_1 - 0,85x_3 - 1,12x_1x_3 - 0,67x_1^2 - 0,58x_3^2 \quad (11)$$

На основі перетворених моделей будемо лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  (рис.).

Враховуючи результати розміщення ліній рівного виходу, запропоновано оптимальний склад капсульної маси на основі ефірної олії Ч3: неусіліну UFL 2 – 0,968 г; просолву SMHD 90 – 0,7 г; кальцію дигідрофосфату – 0,432 г. Підібрана кількість допоміжних речовин дозволяє одержати капсульну масу із задовільними фармако-технологічними показниками.

**ВИСНОВКИ.** 1. Методом регресійного аналізу досліджено відповідну кількість допоміжних речовин для отримання капсульної маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

2. Вивчено кількісну взаємодію ексципієнтів на якість капсульної маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

3. За допомогою рівнянь регресії, а також ліній рівного виходу запропоновано оптимальний склад капсульної маси на основі ефірної олії чебрецю звичайного для заповнення твердих капсул.

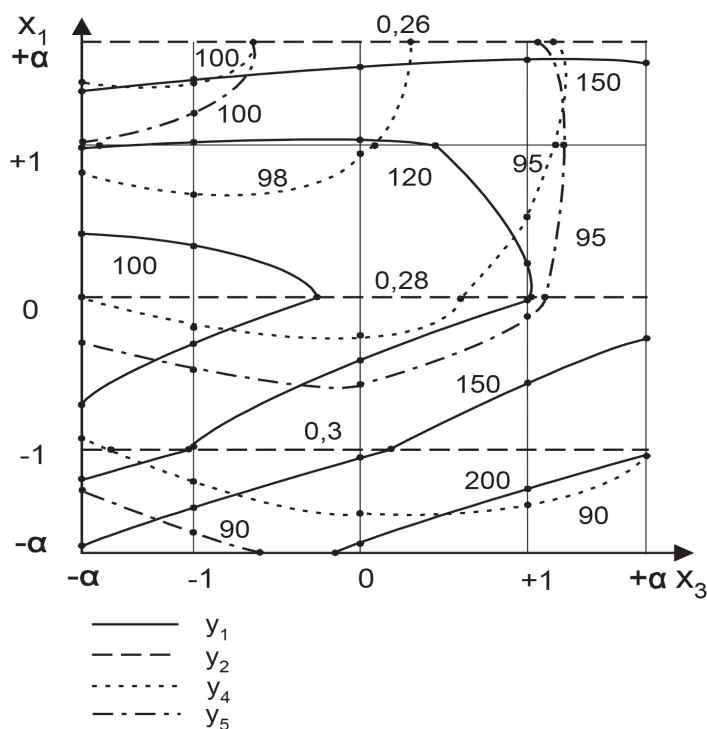


Рис. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  за результатами перетворених рівнянь регресії.  
Примітка.  $y_1$  – швидкість течії порошкової маси через насадку, с/100 г;  $y_2$  – насипна густина до усадки, г/мл;  $y_4$  – вміст тимоли, %;  $y_5$  – вміст карвакролу, %.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пат. 73543 Україна, МПК<sup>51</sup> С 11 В 1/10, А 61 К 9/08, А 61 К 35/00. Спосіб отримання рідкого екстракту чебрецю повзучого / Зарівна Н. О., Вронська Л. В., Грошовий Т. А. ; заявник і патентовласник Терноп. держ. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського. – Заявл. 26.03.12 ; опубл. 25.09.12, Бюл. № 18.
2. Зарівна Н. О. Вивчення режимів згущення при одержанні густого екстракту чебрецю повзучого / Н. О. Зарівна // Мед. та клініч. хімія. – 2019. – 21, № 4 (82). – С. 134–141.
3. Зарівна Н. О. Вибір ексципієнтів для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці твердих капсул / Н. О. Зарівна //

Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2014. – № 2 (21). – С. 69–72.

4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Харків : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2015. – 1. – 1128 с.

#### REFERENCES

1. Zarivna, N.O., Vronska, L.V., Hroshovyi, T.A. (2012). *Patent of Ukraine*. The method of obtaining liquid creeping thyme extract]. № 73543 МПК51 S 11 V 1/10, А 61 К 9/08, А 61 К 35/00; Bul. No.18 [in Ukrainian].
2. Zarivna, N.O. (2019). The study of the modes of condensation in obtaining a thick creeping thyme extract. *Medical and Clinical Chemistry*, 4 (21), 134-141 [in Ukrainian].
3. Zarivna, N.O. (2014). The choice of excipients for obtaining a powder mass with essential oil of thyme in

the development of hard capsules. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2 (21), 69-72 [in Ukrainian].

4. Hroshovyi, T.A, Martsenyuk, V.P., Kucherenko, L.I., Vronska, L.V., & Huryeyeva, C.M. (2008). *Mathematical planning of experiment in pharmacy*. Ternopil: Ternopil State Medical University [in Ukrainian].
5. (2015). *State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol*. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality Medicines” [in Ukrainian].

## INVESTIGATION OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF CAPSULE MASS WITH ESSENTIAL OIL OF THYME ORDINARY IN THE DEVELOPMENT OF SOLID CAPSULES

### Summary

**Introduction.** Pharmaceutical development of mucolytic drug based on thick extract of creeping thyme (CT) and essential oil of thyme ordinary (TO) in the form of solid capsules included, first of all, the technology of obtaining liquid and thick extracts of CT. The latter, obtained by technology, which allowed to preserve and reproduce biologically active substances (BAS) of CT grass. In previous works, we considered the selection of excipient leaders according to their properties and functional purpose for obtaining powder mass with TO essential oil. In addition, the main technological aspects were highlighted, which consisted in choosing the best combinations of excipients and in the method of introducing TO essential oil into the powder mass. It was also necessary to study the influence of quantitative factors on the properties of the resulting powder mass, which will allow you to choose the appropriate amount of excipients, study their interaction and offer the optimal composition of the capsule mass with TO essential oil with satisfactory pharmaco-technological indicators for filling solid gelatin capsules.

**The aim of the study** – selection of quantities of excipients and the study of their impact on the quality of the resulting capsule mass on the basis of TO essential oil in the development of solid capsules.

**Research Methods.** Essential oil of thyme ordinary, excipients (neusillin UFL2 (Fuji Chemical Industry, Japan), brine SMHD 90 (JRS Pharma, Germany), calcium dihydrophosphate (JRS Pharma, Germany)), regression analysis.

**Results and Discussion.** The study of the influence of quantitative factors on the properties of capsule mass was carried out by regression analysis, using a symmetrical compositional rotatable uniform-plan of the second order. As a result, 14 experiments were implemented and 6 additional ones were implemented to establish the experimenter's error. For the obtained powder masses with TO essential oil, the main pharmaco-technological indicators of the capsule mass were determined, the relationship between them in the form of regression equations was shown, which led to the canonical appearance and, on the basis of transformed models, built equal-yield lines. Taking into account the results of their placement, the optimal composition of the capsule mass based on TO essential oil was proposed.

**Conclusions.** The use of regression analysis made it possible to select the optimal amounts of selected excipients, as well as to study their impact on the quality of the capsule mass obtained on the basis of TO essential oil and offer its optimal composition when creating solid capsules.

KEY WORDS: thyme; essential oil; capsule mass; regression analysis.

Отримано 12.04.22

Адреса для листування: Н. О. Зарівна, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: zarivna@tdmu.edu.ua.