

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ МАСИ ДЛЯ КАПСУЛЮВАННЯ ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЧОРНОБРИВЦІВ

**Вступ.** Рослинну сировину широко використовують для профілактики та лікування багатьох захворювань. Інтерес становлять поглиблене дослідження чорнобривців *Tagetes lucida* квітів, листя і трави та створення лікарських засобів на їх основі. Основна мета внесення допоміжної речовини до складу лікарського засобу полягає в тому, щоб підвищити точність дозування активного фармацевтичного інгредієнта, покращити всмоктування і розчинність препарату, поліпшити стабільність (подовжити термін придатності), сприяти кращій переносимості та прийняттю лікарського засобу пацієнтами, включаючи його зовнішній вигляд і смак.

**Мета дослідження** – підібрати допоміжні речовини для створення капсул на основі сухого екстракту чорнобривців *Tagetes lucida* трави.

**Методи дослідження.** Вивчено вплив дев'яти допоміжних речовин на технологічні властивості мас для капсулювання на основі сухого екстракту чорнобривців трави та обґрунтовано вибір кращих допоміжних речовин при розробці капсульованого лікарського засобу із застосуванням методу математичного планування експерименту.

**Результати й обговорення.** На першому етапі експерименту було вивчено морфометричні та фармако-технологічні показники сухого екстракту чорнобривців *Tagetes lucida* трави. У роботі розглянуто питання щодо підбору ексципієнтів-лідерів згідно з їх властивостями і функціональним призначенням для отримання порошкової маси із сухого екстракту чорнобривців *Tagetes lucida* трави. Крім того, висвітлено основні технологічні моменти, які полягали у виборі кращих поєднань допоміжних речовин та способу введення екстракту в порошкову масу. Проведено дослідження і здійснено вибір допоміжних речовин при розробці лікарського засобу на основі сухого екстракту чорнобривців у формі капсул.

**Висновки.** Щоб одержати масу для капсулювання з необхідними фармако-технологічними показниками, доцільно використати таке поєднання допоміжних речовин: *Lycatab PGS*, *compri Zucker* та *Prosolv*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: маса для капсулювання; сухий екстракт; чорнобривці; допоміжні речовини; капсули.

ВСТУП. Чорнобривці – багатофункціональна рослинна сировина, їх можна використовувати як декоративну, кормову і харчову рослину, а також для профілактики та лікування багатьох захворювань. Ця чудодійна рослина володіє гепатопротекторними, протизапальними, ранозагоювальними, антигельмінтними, інсектицидними й антибактеріальними властивостями [1–7].

Зважаючи на вищевикладене, розробка лікарських засобів на основі чорнобривців трави та листя є перспективним завданням сьогодення.

Лікарські засоби в рідкій лікарській формі не завжди зручні у застосуванні, при довготривалому зберіганні є можливість випадання осаду, тобто така лікарська форма не є стабільною. Тому варто розробляти лікарський засіб на ос-

© Г. Р. Козир, М. М. Васенда, 2023.

нові рослинної сировини у вигляді твердої лікарської форми, перспективною формою є капсули [8, 9].

Відомо, що до складу готових лікарських засобів, окрім активних фармацевтичних інгредієнтів, входять різні групи допоміжних речовин (ексципієнтів). Основна мета внесення допоміжної речовини до складу лікарського засобу полягає в тому, щоб підвищити точність дозування активного фармацевтичного інгредієнта, покращити всмоктування і розчинність препарату, поліпшити стабільність (подовжити термін придатності), сприяти кращій переносимості та прийняттю лікарського засобу пацієнтами, включаючи його зовнішній вигляд і смак [9, 10].

Мета дослідження – підібрати допоміжні речовини для створення капсул на основі сухого екстракту чорнобривців *Tagetes lucida* трави.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** На першому етапі експерименту провели морфометричні та кількісні дослідження сухого екстракту чорнобривців, застосовуючи світлооптичний мікроскоп, цифрову камеру та комп'ютерну програму. Для підрахунків використовували середнє значення найбільшого і найменшого лінійних розмірів частинок. На монітор комп'ютера зображення виводили з мікроскопа "ЛОМО Биолам И" за допомогою відео-камери "Vision CCD Camera" і програми Inter Video Win DVR. Морфометричні дослідження виконували за допомогою програм Test 5.0 та Exel на персональному комп'ютері. Одержані дані наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Розподіл різних за розмірами частинок, %

Великі (>140 мкм)	Середні (80–140 мкм)	Дрібні (<80 мкм)
15,1±0,5	21,7±0,8	63,2±2,4

Примітка.  $p < 0,05$ .

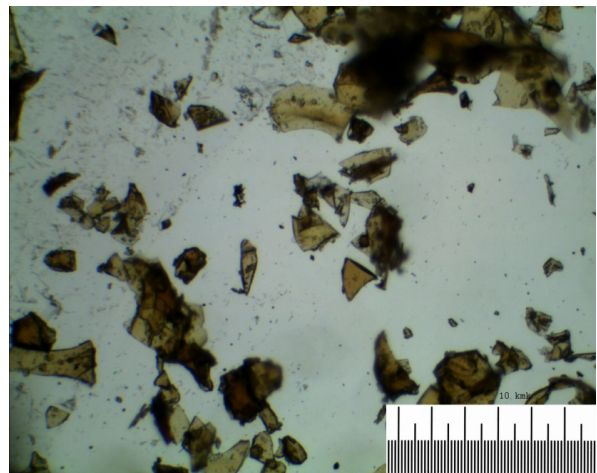
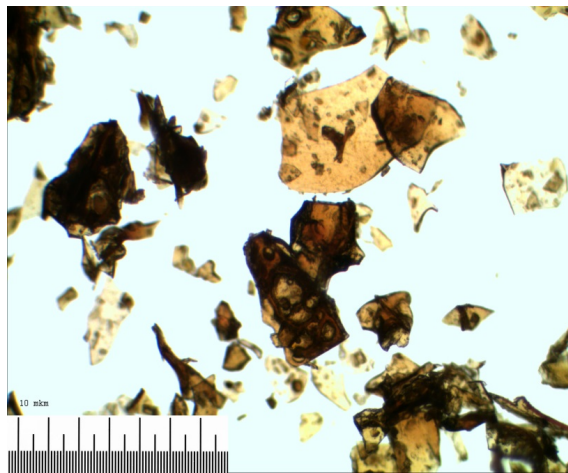


Рис. 1. Мікрофотознімки сухого екстракту чорнобривців (збільшення в 400 разів).

Таблиця 2 – Дослідження фармако-технологічних показників сухого екстракту чорнобривців

$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$
14,1	53	1,20	0,45	0,55

Примітка.  $y_1$  – швидкість течії через насадку 100 г/с ( $d=1,5$  см);  $y_2$  – кут природного відкосу, градус;  $y_3$  – коефіцієнт Гауснера;  $y_4$  – насипна густина, г/мл;  $y_5$  – насипна густина після усадки, г/мл.

При розробці складу маси для капсулювання було використано один із методів математичного планування експерименту – дисперсійний аналіз, а саме  $3 \times 3$  греко-латинський квадрат [13, 14]. Допоміжні речовини, які вивчали, було поділено на три групи по три фактори. До першої групи входили ковзні речовини ( $a_1$  – натрій карбоксиметил крохмаль (NaCM крохмаль),  $a_2$  –

Встановлено, що частинки сухого екстракту мають анізодіаметричну форму у вигляді пластинок різних форми та розмірів. Результати спостережень наведено на рисунку 1.

Було досліджено такі технологічні показники сухого екстракту: текучість (швидкість течії через насадку, кут природного відкосу і коефіцієнт Гауснера), насипну густина до та після усадки [11]. Отримані результати, наведені в таблиці 2, і кристалографічні характеристики сухого екстракту чорнобривців свідчать про можливість одержання твердої лікарської форми, а саме капсул.

Щоб покращити текучість і насипну густина маси для капсулювання, необхідно підібрати певні групи допоміжних речовин (ДР) (наповнювачі, ковзні речовини), які широко використовують у фармацевтичній промисловості з метою отримання твердих лікарських форм, та вивчити їх вплив на показники якості одержаної маси для капсулювання [9–12].

крохмаль картопляний,  $a_3$  – Lycatab PGS). Другу групу становили ДР на основі цукрів ( $b_1$  – сорбі M3,  $b_2$  – лактоза,  $b_3$  – сорбі Zucker). До третьої групи належали наповнювачі ( $c_1$  – МКЦ 102,  $c_2$  – Prosolv,  $c_3$  –  $Na_2H_2PO_4$ ). Матрицю планування експерименту і результати досліджень наведено в таблиці 3.

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу, за допомогою якого визначали, які групи ДР є значущими, тобто наскільки від їх наявності залежить показник, який вивчають, а також порівнювали вплив ДР у межах досліджуваної групи на той чи інший технологічний показник.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати дисперсійного аналізу показали, що найбільш

Таблиця 3 – Матриця планування експерименту і результати визначення технологічних показників маси для капсулювання із сухим екстрактом чорнобривців

№ з/п	Фактор			Відгук				
	A	B	C	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	D
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	11,9	1,13	0,98	1,11	0,26
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	13,9	1,09	0,83	0,90	0,31
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	10,1	1,00	1,25	1,25	0,06
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	7,6	1,19	0,82	0,98	0,39
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	9,1	1,14	1,25	1,43	0,05
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	7,2	1,19	0,90	1,09	0,23
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	19,9	1,15	1,09	1,25	0,26
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	15,9	1,10	0,89	0,98	0,26
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	9,1	1,17	0,71	0,83	0,54

Примітка. y<sub>1</sub> – текучість, 100 г/с; y<sub>2</sub> – коефіцієнт Гауснера; y<sub>3</sub> – насипна густина до усадки, г/мл; y<sub>4</sub> – насипна густина після усадки, г/мл; D – функція бажаності.

значущий вплив на текучість капсульованої маси мали ковзні речовини. Найкращі результати з усіх ковзних речовин (фактор A) дав Lycatab PGS, не набагато гірші результати отримано при використанні NaKM крохмалю. Серед ДР на основі цукрів найліпший результат одержано при застосуванні compri Zucker (рис. 2). При використанні цієї ДР текучість становила 100 г/8,8 с. У разі застосування лактози значення текучості маси для капсулювання становило 100 г/12,96 с. Найповільніше висипалася маса, яка містила compri M3 (100 г/13,13 с). Серед наповнювачів найкраще себе зарекомендував Prosolv.

Наступним відгуком, який характеризує текучість маси для капсулювання, є коефіцієнт Гауснера (y<sub>2</sub>). Вплив факторів на цей показник можна відобразити таким рядом переваг: A>C>B. Найбільше даний показник залежить від ковзних речовин. Ранжований ряд переваг має такий вигляд: NaKM крохмаль>Lycatab PGS>крохмаль картопляний.

Серед наповнювачів (фактор C) найкраще значення коефіцієнта Гауснера одержано при введенні у масу для капсулювання Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> та Prosolv.

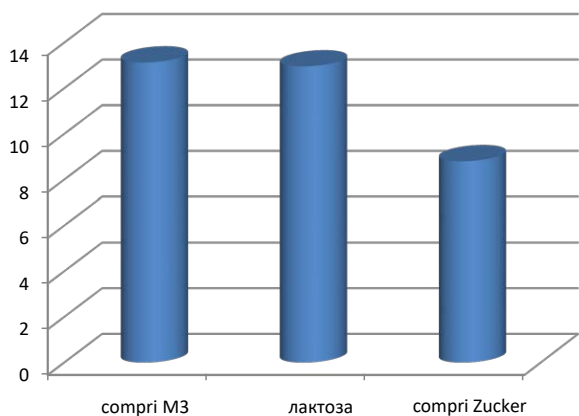


Рис. 2. Вплив допоміжних речовин на основі цукрів на текучість маси для капсулювання.

Менш виражений вплив на досліджуваний показник (y<sub>2</sub>) мали ДР на основі цукрів (фактор B). Лідером у цій групі виявилась лактоза.

Найбільше на насипну густина до усадки впливали наповнювачі та ДР на основі цукрів. При введенні в масу для капсулювання Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> та МКЦ 102 насипна густина зростала. Для ДР на основі цукрів ряд переваг має такий вигляд: лактоза>compri M3 = compri Zucker.

Серед ковзних речовин найкраще себе зарекомендували NaKM крохмаль та крохмаль картопляний.

Наступним відгуком, який характеризує якість маси для капсулювання, є насипна густина після усадки (y<sub>4</sub>). Найбільш виражений лідер відсутній, проте суттєво вплинули на досліджуваний показник наповнювачі – визначальний вплив мали МКЦ 102 та Prosolv. Із ковзних речовин насипну густина після усадки поліпшувало введення у масу для капсулювання Lycatab PGS та NaKM крохмалю. Найкраще значення насипної густини після усадки серед ДР на основі цукрів одержано при використанні лактози.

Проведені дослідження показали, що в жодній групі ДР немає єдиного лідера, який би покращував усі вивчені показники. Тому ми застосували функцію бажаності як узагальнений показник, що дозволив отримати значення перевести в безрозмірні величини, статистична обробка яких дасть відповідь, які допоміжні речовини є найбільш перспективними для подальшого їх вивчення при розробці складу і технології капсул на основі екстракту чорнобривців. Результати, одержані за допомогою функції бажаності, наведено в таблиці 3 (граф D).

З урахуванням графічної функції бажаності для наступних досліджень було вирішено залишити з ковзних речовин Lycatab PGS, із ДР на основі цукрів – compri Zucker та Prosolv як наповнювач.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено фізико-технологічні характеристики сухого екстракту чорнобривців.

2. Досліджено вплив дев'яти допоміжних речовин та їх поєднання на фармако-технологічні показники маси для капсулювання, що містить сухий екстракт чорнобривців.

3. Проведені дослідження дозволили встановити значущий вплив на фармако-технологіч-

ні показники якості маси для капсулювання таких речовин, як Lycatab PGS, compri Zucker, Prosol.

4. З метою оптимізації складу маси для капсулювання, що містить сухий екстракт чорнобривців, необхідно встановити вплив кількості відібраних допоміжних речовин-лідерів на основні показники якості маси для капсулювання та капсул.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cytotoxic and antioxidant properties of phenolic compounds from *Tagetes patula* flower. / Kashif M., Bano S., Naqvi [et al.] // Pharm. Biol. – 2015. – **53**, No. 5. – P. 672–681. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.936471>.

2. Anti-inflammatory effects of lutein in retinal ischemic/hypoxic injury: in vivo and in vitro studies / S.-Y. Li, F. K. C. Fung, Z. J. Fu [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2012. – **53**, No. 10. – P. 5976–5984. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10007>.

3. Karimian P. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of *Tagetes minuta* essential oil in activated macrophages / P. Karimian, G. Kavooosi, Z. Amirghofran // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2014 – **4**, No. 3 – P. 219–227. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(14\)60235-5](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(14)60235-5).

4. Hydrophilic and lipophilic antioxidant capacities of Georgian spices for meat and their possible health implications / V. Rodov, Y. Vinokur, N. Gogia, I. Chkhikvishvili // Georgian Medical News. – 2010. – **179**. – P. 61–66.

5. Визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот у траві *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L. і *Tagetes tenuifolia* Cav. методом ВЕРХ / С. М. Марчишин, Т. С. Бердей, С. С. Козачок, О. Л. Демидяк // Журн. Сибір. мед. наук. – 2013. – № 6.

6. Slobodianiuk L. Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn [et al.] // Pharmacia – 2021. – **68** (4) – P. 859-867.

7. Chkhikvishvili I. Constituents of French Marigold (*Tagetes patula* L.) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress / I. Chkhikvishvili, T. Sanikidze, N. Gogia

[et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2016. – 4216285. <https://doi.org/10.1155/2016/4216285>

8. Зарівна Н. О. Дослідження оптимального складу капсульної маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці твердих капсул / Н. О. Зарівна // Мед. та клініч. хімія. – 2023. – **25**, № 3 (97). – С. 123–128.

9. 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. – С. 69–72.

10. Гіперчутливість до ексципієнтів лікарських засобів. Огляд літератури / С. В. Зайков, А. Є. Богомолів, Н. А. Гріцова, Л. В. Веселовський // Астма та алергія. – 2023. – № 1. – С. 51–62. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-1-51-62>.

11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Харків, 2014. – Допов. 3. – 724 с.

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

13. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

14. Грошовий Т. А. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук, Н. М. Белей [та ін.] // Фармац. часоп. – 2020. – № 2. – С. 101–109.

#### REFERENCES

1. Kashif, M., Bano, S., Naqvi, S., Faizi, S., Lubna, M., Mesaik, A., Shamsuddin Azeemi, K., & Farooq, A. (2015). Cytotoxic and antioxidant properties of phenolic compounds from *Tagetes patula* flower. *Pharm. Biol.*, 53(5), 672-681. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.936471>.

2. Suk-Yee Li, Frederic K.C. Fung, Zhong Jie Fu, David Wong, Henry H.L. Chan, Amy C.Y. Lo. (2012). Anti-inflammatory effects of lutein in retinal ischemic/hypoxic injury: in vivo and in vitro studies. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.*, 53(10), 5976-5984. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10007>.

3. Karimian, P., Kavooosi, G., & Amirghofran, Z. (2014). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of *Tagetes minuta* essential oil in activated macrophages. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.*, 4(3), 219-227. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(14\)60235-5](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(14)60235-5).

4. Rodov, V., Vinokur, Y., Gogia, N., & Chkhikvishvili, I. (2010). Hydrophilic and lipophilic antioxidant capacities

of Georgian spices for meat and their possible health implications. *Georgian Medical News.*, 179, 61-66.

5. Marchyshyn, S.M., Berdei, T.S., Kozachok, S.S., & Demydiak, O.L. (2013). Determination of flavonoids and hydroxycinnamic acids in *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L. and *Tagetes tenuifolia* Cav. HPLC method. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 6 [in Ukrainian].

6. Slobodianiuk, L., Budniak, L., & Marchyshyn, S. (2021). Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS. *Pharmacia*, 68(4), 859-867.

7. Chkhikvishvili, I., Sanikidze, T., Gogia, N., Erukidze, M., Machavariani, M., Kipiani, N., Vinokur, Y., & Rodov, V. (2016). Constituents of French Marigold (*Tagetes patula* L.) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell Longev*, 4216285. <https://doi.org/10.1155/2016/4216285>.

8. Zarivna, N.O. (2023). Study of the optimal composition of capsule mass with essential oil of common thyme in the development of hard capsules. *Medical and clinical chemistry*, 25 (3), 123-128 [in Ukrainian].

9. Zarivna, N.O. (2014). The choice of excipients for obtaining a powder mass with essential oil of common thyme in the development of hard capsules. *Achievements*

*of clinical and experimental medicine*, 2, 69-72 [in Ukrainian].

10. Zaikov, S.V., Bohomolov, A.Ye., Hritsova, N.A., & Veselovskyi, L.V. (2023). Hypersensitivity to drug excipients. Literature review. *Asthma and Allergy*, 1, 51-62. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-1-51-62> [in Ukrainian].

11. (2014). State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". 2nd edition. Kharkiv [in Ukrainian].

12. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 Ed. London.

13. Hroshovyi, T.A., Martsenyuk, V.P., Kucherenko, L.I., Vronska, L.V., & Huryeyeva, C.M. (2008). *Mathematical planning of an experiment when conducting an experiment of scientific research in pharmacy*. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

14. Hroshovyi1, T.A., Demchuk, M.B., Belei, N.M. Naida, Yu.V., & Pavliuk, B.V. (2020). The design of the experiment when conducting research on the creation of tablet medicines. *Pharmaceutical journal*, 2, 101-109 [in Ukrainian].

Отримано 19.10.2023

Адреса для листування: Г. Р. Козыр, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: [kozyr@tdmu.edu.ua](mailto:kozyr@tdmu.edu.ua).

G. R. Kozyr, M. M. Vasenda

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## SELECTION OF EXCIPIENTS FOR OBTAINING CAPSULATION MASS WITH DRY EXTRACT OF MARIGOLDS

### Summary

**Introduction.** Plant raw materials are widely used to prevent and treat many diseases. An in-depth study of the flowers, leaves and herbs of *Tagetes lucida* and the creation of medicines based on them is an interest. It is known that, in addition to active pharmaceutical ingredients (API), various groups of auxiliary substances (excipients) are included in the composition of ready-made medicinal products. Increasing the accuracy of the API dosage, improving absorption and solubility of the drug, improving stability (extend the shelf life) and promotion better patient tolerance and perception of the drug, including its appearance and taste is a main purpose of adding an excipient to the drug composition.

**The aim of the study** – to select auxiliary substances for creating capsules based on the dry extract of the marigold herb *Tagetes lucida*.

**Research Methods.** The influence of 9 excipients on the technological properties of the masses for encapsulation based on the dry extract of marigolds and the rationale for choosing the best excipients in the development of the encapsulated drug using the method of mathematical planning of the experiment were studied.

**Results and Discussion.** At the first stage of the experiment, the morphometric and pharmacotechnological parameters of the dry extract of the marigold herb *Tagetes lucida* were studied. In our works, we considered the selection of excipient leaders according to their properties and functional purpose for obtaining powder mass with the dry extract of the marigold herb *Tagetes lucida*. In addition, the main technological aspects were covered, which consisted in choosing the best combinations of excipients and in the method of introducing the dry extract into the powder mass. The study and selection of excipients in the development of a drug based on dry extract of marigolds in the form of capsules were carried out.

**Conclusions.** It was found that to obtain a mass for encapsulation with the necessary pharmaco-technological indicators, it is advisable to use the following combination of excipients: Lycatab PGS, compri Zucker and Prosolv.

KEY WORDS: mass for encapsulation; dry extract; marigolds; excipients; capsules.