



УДК 615.453.42:615.322:615.246

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.13335>

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ ФЕНХЕЛЮ

О. М. Филипюк, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет

liliiavyshnevsk@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
13.05.2022

Після доопрацювання / Revised:
27.05.2022

Прийнято до друку / Accepted:
02.06.2022

Ключові слова:

екстракт сухий фенхелю;
склад;
допоміжні речовини;
технологія;
біофармацевтичні та
фармакотехнологічні
дослідження.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка складу і технології препарату у твердих желатинових капсулах із екстрактом сухим фенхелю від спазмів кишечника, метеоризму та диспепсії спазмолітичної, вітрогінної, болетамувальної, протизапальної, протимікробної та м'якої сечогінної дії.

Матеріали і методи. При розробці складу і технології препарату обирали допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування та які широко застосовують у фармацевтичній практиці. Використовували методи оцінки фізичних та фармакотехнологічних властивостей екстракту сухого (розмір і форма кристалів, фракційний склад, плинність, насипна густина, насипний об'єм) та оцінки показників якості капсульних мас (плинність, насипна густина).

Результати й обговорення. Кристалографічними дослідженнями екстракту сухого фенхелю встановлено, що він є полідисперсною субстанцією з пластинчастою структурою і нерівними краями кристалів. Досліджуваний екстракт є гігроскопічним та має незадовільну плинність. На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних та фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: лактози моногідрату як наповнювача в кількості 31 %, аеросилу як лубриканта і вологорегулятора – 2 %, мікрокристалічної целюлози і магнію стеарату як лубриканта – 3,5 та 1,5 %, відповідно.

Запропоновано технологію виробництва капсул з екстрактом сухим фенхелю та технологічну схему, яку покладено в основу проекту технологічного регламенту на їх виробництво.

Висновок. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізичних і біофармацевтичних досліджень експериментально обґрунтовано і запропоновано склад та раціональну технологію капсул з екстрактом сухим фенхелю, які можуть застосовуватися при функціональних розладах травного тракту.

Вступ. Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту діагностують у 15–25 % дорослого населення розвинених країн незалежно від

віку, раси, віросповідання або соціально-економічного статусу. Анатомо-фізіологічний зв'язок органів травлення призводить до значного поширення

функціональних порушень при різних захворюваннях [1, 2].

Синдром подразненого кишечника – це функціональне захворювання, яке характеризується порушенням роботи прямої кишки і травної системи в цілому без наявності ушкоджень їх тканин. Згідно з даними ВООЗ, сьогодні кожна п'ята людина планети страждає від такої патології. Найчастіше це люди віком 30–40 років, причому майже 70 % хворих – жінки [3, 4]. Часто метеоризм є симптомом різноманітних захворювань органів травлення і зустрічається також у практично здорових людей. Кишкові гази впливають на всі відділи травної системи і спричиняють значний дискомфорт. Більшість синтетичних препаратів, які використовують для зменшення метеоризму, має побічні ефекти, тому більшу увагу наразі приділяють використанню препаратів рослинного походження [5–7].

Капсульовані лікарські форми становлять значний інтерес за рахунок низки переваг: зручність застосування, точність дозування, маскування неприємного смаку, запаху, захист активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) від впливу вологи, світла, що особливо важливо при виготовленні препаратів на основі рослинних компонентів [8, 9].

Мета роботи: розробка оптимального складу і технології препарату у твердих желатинових капсулах із екстрактом сухим фенхелем від спазмів кишечника, метеоризму та диспепсії спазмолітичної, вітрогінної, болетамувальної, протизапальної, протимікробної та м'якої сечогінної дії.

Матеріали і методи. При розробці складу і технології препарату обирали допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування та які широко застосовують у фармацевтичній практиці. Використовували методи оцінки фізичних та фармако-технологічних властивостей екстракту сухого (розмір і

форма кристалів, фракційний склад, плинність, насипна густина, насипний об'єм) та оцінки показників якості капсульних мас (плинність, насипна густина) [10].

Результати й обговорення. Результати фізико-хімічних та технологічних досліджень АФІ є визначальними при обґрунтуванні технології. Зокрема, форма і розмір частинок, вологовміст, насипний об'єм до та після усадки зумовлюють такі технологічні характеристики субстанцій, як здатність до пресування, плинність, насипний об'єм, питому поверхню, що, у свою чергу, дає змогу прогнозувати необхідність використання тих чи інших допоміжних речовин у технології твердих лікарських форм та параметри технологічного процесу.

Кристаліграфічні дослідження екстракту сухого фенхелю проводили за допомогою мікроскопічного аналізу на лабораторному мікроскопі «Konus-Academy» (при збільшенні окуляра в 40–60 разів) із вбудованою відеокамерою Scope Tek. Для визначення розчинності екстракту сухого фенхелю мікроскопічним методом було отримано мікросвітлина виготовлених з його експериментальних зразків з водою очищеною у співвідношенні 1:2 та температурі 20 °С. Результати кристаліграфічних досліджень екстракту сухого фенхелю наведені на рисунку 1 і 2.

Отримані дані (див. рис. 1) свідчать, що порошок екстракту сухого фенхелю є тонкодисперсним і складається з прозорих частинок із гладкою поверхнею і нерівними краями світло-коричневого та коричневого кольору, які являють собою полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. Фактор форми варіює від 0,30 до 0,75. За результатами аналізу субстанцію можна охарактеризувати як полідисперсну, з незадовільною плинністю, що вимагатиме введення допоміжних речовин з групи наповнювачів і



Рис. 1. Мікросвітлина екстракту сухого фенхелю.



Рис. 2. Мікросвітлина екстракту сухого фенхелю у воді очищеній.

лубрикантів. Результати експерименту (див. рис. 2), отримані при дослідженні розчинності екстракту сухого фенхелю у воді очищеній, свідчать, що він належить до легко розчинних речовин.

Наступним етапом експериментальних досліджень стало вивчення фракційного складу екстракту, який впливає на його технологічні властивості і точність дозування. Результати оцінювання фракційного складу екстракту сухого фенхелю ситовим аналізом наведено на рисунку 3.

За даними рисунка 3, кількість найбільших і найменших частинок екстракту незначна, основна його маса має приблизно однакові розміри, що може зумовлювати незадовільні технологічні властивості, зокрема, враховуючи і пластинчасту структуру та нерівні краї субстанції.

Для отримання технологічної капсульної суміші нам необхідно було вивчити вихідні технологічні параметри екстракту сухого фенхелю (табл. 1).

За результатами таблиці 1, досліджувана субстанція за вологовмістом відповідає вимогам ДФУ до сухих екстрактів, показник плинності є задовільним для проведення процесу інкапсулювання, пресованість має високе значення, але при цьому запресовка розпалася впродовж 7,6 хв, завдяки добрій розчинності екстракту у воді очищеній.

При дослідженні органолептичних властивостей екстракту сухого фенхелю після зберігання впродовж 2 діб у скляному контейнері з пластиковою кришкою було визначено, що він перетворюється на грудкоподібну масу, яка втрачає плинність, і це свідчить про високу гігроскопічність субстанції. Для покращення

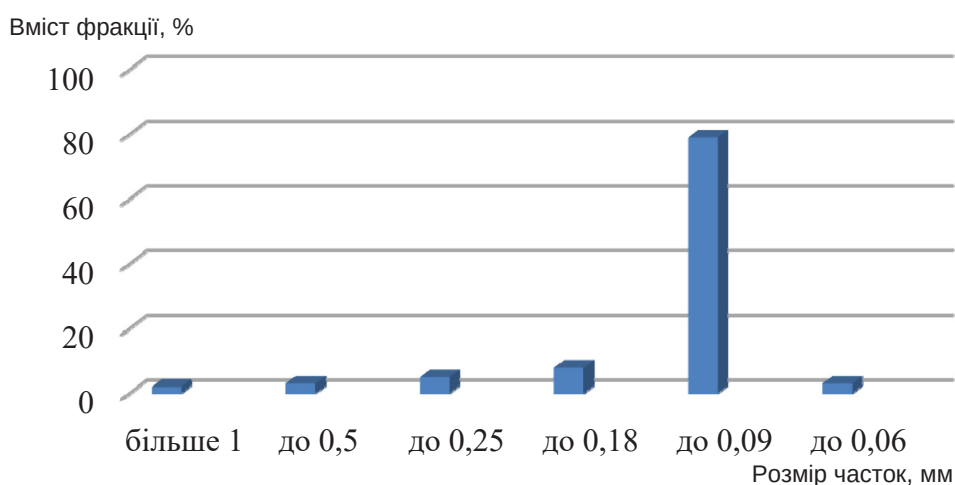


Рис. 3. Фракційний склад екстракту сухого фенхелю.

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості екстракту сухого фенхелю

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	мл	88,87±0,23
Насипний об'єм після усадки, V_{10}	мл	82,79±0,24
Насипний об'єм після усадки, V_{500}	мл	67,43±0,26
Насипний об'єм після усадки, V_{1250}	мл	65,87±0,23
Здатність до усадки, $V_{10} - V_{500}$	–	15,36±0,15
Насипна густина до усадки, m / V_0	г / мл	0,56±0,02
Насипна густина після усадки, m / V_{1250}	г / мл	0,75±0,03
Пресованість	Н	89,0±1,1
Плинність	с / 100 г	33,17±0,67
Вологовміст	%	2,96±0,06
Розпадання запресовки	хв	7,50±0,11

Примітки: n=5, P=95 %.

властивостей плинності і запобігання злипанню частинок екстракту ми дослідили гігроскопічність екстракту сухого фенхелю. Результати з визначення вологопоглинання екстракту сухого фенхелю при відносній вологості повітря 45 і 75 % наведено на рисунку 4.

За даними рисунка 4, при зниженій вологості повітря в екстракті сухому фенхелю вологовміст підвищується впродовж 8 год до близько 4,0 %, в подальшому поступово підвищувався і через 5 діб частинки повністю злипалися між собою в суцільну масу. При відносній вологості повітря 75 % вологовміст субстанції впродовж перших 8 год зріс до 7,5 %, у суцільну масу його частинки злиплися на 3 добу.

Для забезпечення основних показників якості капсул (розпадання, розчинення, однорідність дозування) вдавалися до такого біофармацевтичного прийому, як додавання допоміжних речовин.

За результатами проведених досліджень, масу для інкапсулювання вирішили формувати у вигляді суміші з урахуванням вихідних фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей екстракту сухого фенхелю та допоміжних речовин. Як наповнювач обрали лактози моногідрат 80 mesh, оскільки основну її масу складають частинки фракції 0,09–0,18 мм, що є близьким до розміру частинок екстракту, тобто вона буде добре з ним змішуватися, утворюючи однорідну капсульну суміш. Для покращення плинності, одного із важливих параметрів капсульної маси, який забезпечує точ-

ність дозування та безперервність роботи капсулонаповнювальної машини, додавали такі допоміжні речовини, як лактози моногідрат 80 mesh (наповнювач), тальк і аеросил (поліфункціональні, ковзні речовини, стабілізатори гігроскопічних субстанцій), магнію стеарат (ковзна та антифрикційна речовина), магнію оксид (зв'язувач надлишкової води та підсушувач, антифрикційна речовина), мікрокристалічну целюлозу (наповнювач) (МКЦ) [10–12]. При визначенні терапевтичного дозування АФІ, тобто фенхелю звичайного плодів екстракту сухого, керувалися даними щодо способу застосування та дозування зареєстрованого в Україні ЛЗ «Фенхелю плоди» (Реєстраційне посвідчення UA/6032/01/01, виробництва ПрАТ «Ліктрави», Україна) – 1/3 склянки настою, отриманого шляхом мацерації 200 мл води, вживається три-чотири рази на добу. Враховуючи насипну густину сухого екстракту та внутрішній об'єм, разова доза субстанції становить 62 % у капсулі (табл. 2).

З метою визначення оптимальної комбінації допоміжних речовин, були проведені дослідження технологічних характеристик отриманих капсульних сумішей (табл. 3).

Отже, серед досліджених складів кращим є склад № 5, що має задовільні технологічні характеристики, зокрема, найкращий показник плинності. Ці допоміжні речовини дають змогу обрати пряме змішування компонентів і наступне наповнення капсул, а також забезпечать нормальну роботу капсульної машини і відповідне дозування капсульної маси у капсули № 1.

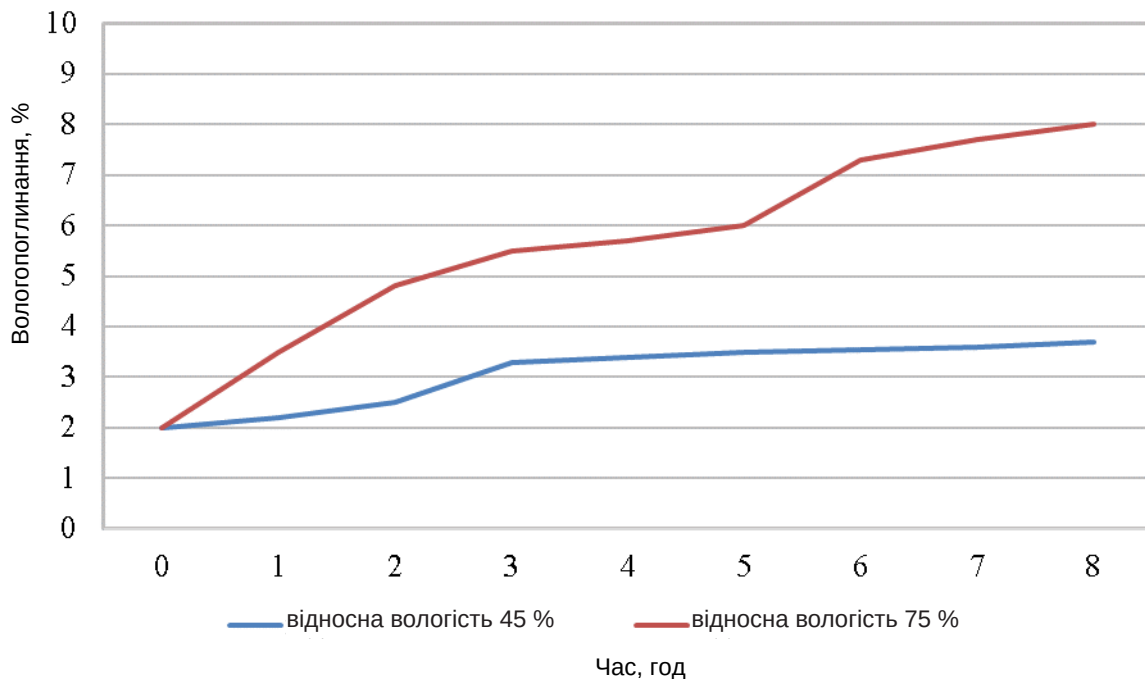


Рис. 4. Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання екстракту сухого фенхелю.

Таблиця 2

Склад модельних зразків капсульних сумішей

Інгредієнти, г/100,0	Модельні зразки					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Екстракт сухий фенхелю	62,0					
Лактози моногідрат	31,0					
МКЦ	–	5,0	–	3,5	3,5	6,0
Магнію оксид	2,0	–	2,0	1,5	–	–
Магнію стеарат	–	2,0	–	–	1,5	1,0
Аеросил	5,0	–	2,0	–	2,0	–
Тальк	–	–	3,0	2,0	–	–
Разом	100,0					

Таблиця 3

Технологічні характеристики модельних зразків капсульних сумішей

Параметр, розмірність	Модельні зразки					
	1	2	3	4	5	6
Плинність, с/100 г	23,16±0,25	25,13±0,19	22,10±0,24	22,48±0,23	19,22±0,18	25,38±0,22
Насипна густина до усадки, г/мл	0,51±0,02	0,61±0,03	0,55±0,01	0,59±0,02	0,55±0,02	0,62±0,03
Насипна густина після усадки, г/мл	0,66±0,02	0,77±0,03	0,71±0,02	0,76±0,02	0,75±0,02	0,78±0,03

Примітки: n=5, P=95 %.

Технологічний процес отримання розроблених капсул у промислових умовах складається з 6 стадій: стадія 1. Підготовка сировини; стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання; стадія 3. Інкапсулювання; стадія 4. Фасування капсул у блістери; стадія 5. Пакування блістерів у пачки; стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул з екстрактом сухим фенхелю наведена на рисунку 5.

Висновки. На підставі результатів фізичних, кристаліграфічних, фармакотехнологічних досліджень

обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: лактози моногідрату в кількості 31 %, аеросилу – 9 %, мікрокристалічної целюлози і магнію стеарату – 3,5 та 1,5 %, відповідно.

Запропоновано технологічну схему, яку покладено в основу проєкту технологічного регламенту виробництва капсул з екстрактом сухим фенхелю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interests: authors have no conflict of interest to declare.

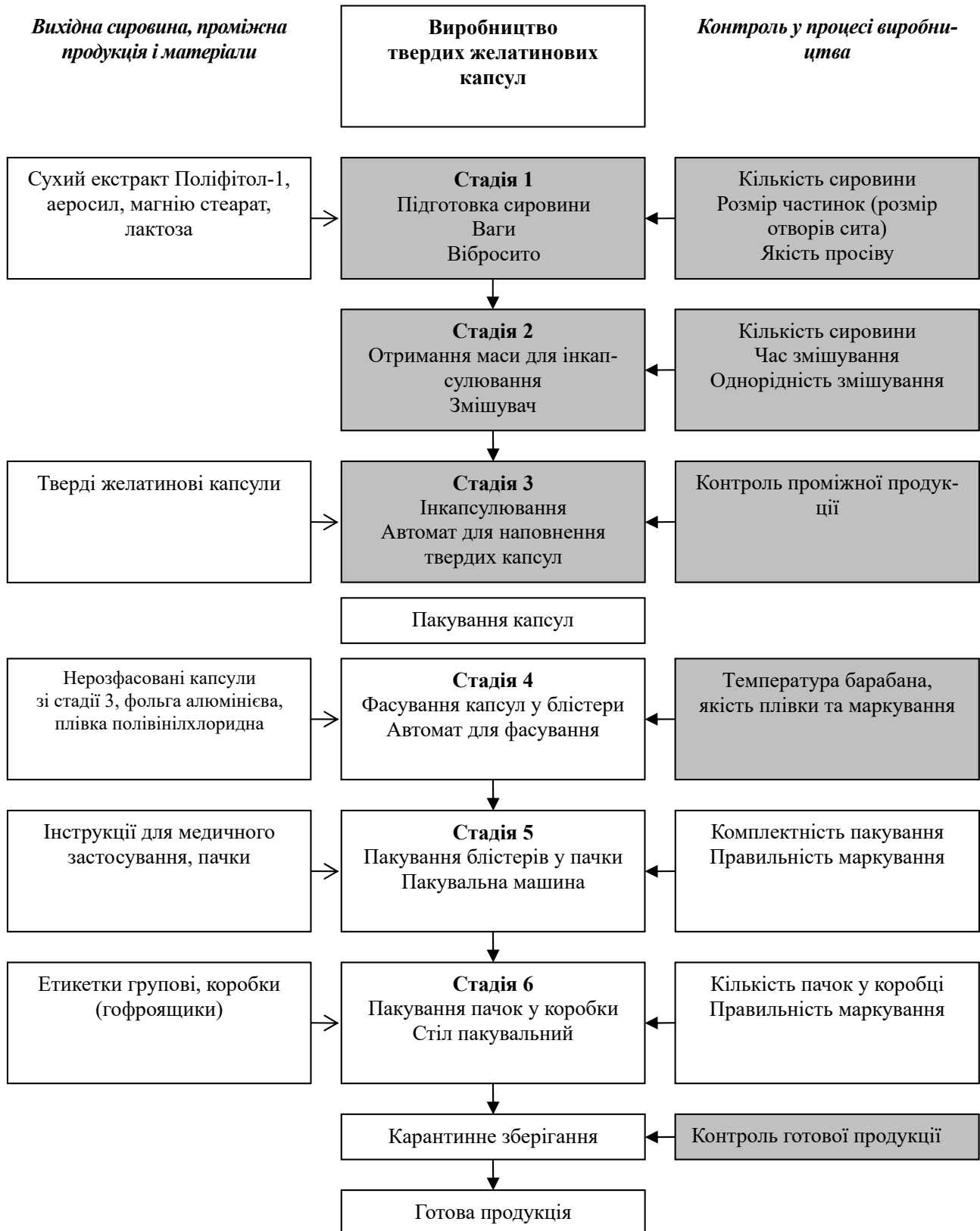


Рис. 5. Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул з екстрактом сухим фенхелю.

RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE HARD CAPSULES WITH THE DRY FENNEL EXTRACT

O. M. Fylypyuk, L. I. Vyshnevskya

National University of Pharmacy

liliavyshnevskya@gmail.com

The aim of the work. To develop the composition and technology of the drug in hard gelatine capsules with fennel dry extract for intestinal spasms, flatulence and dyspepsia antispasmodic, carminative, analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial and mild diuretic action.

Materials and Methods. Excipients approved for medical use and widely used in pharmaceutical practice were selected during the development of the composition and technology of the drug. Physico-chemical, crystallographic, biopharmaceutical, pharmacotherapeutic research methods were used. Crystallographic studies of fennel dry extract were performed using microscopic analysis on a laboratory microscope "Konus-Academy" (with a magnification 40–60 times) with a built-in video camera Scope Tek. Bulk volume and bulk density were determined on a shaking device model 545-AK-3, flowability – using a funnel with a vibrating device VP-12A.

Results and Discussion. Crystallographic studies of fennel dry extract have shown that it is a polydisperse substance with a lamellar structure and uneven edges and belongs to easily soluble substances. The studied extract is hygroscopic and has unsatisfactory fluidity.

Based on the results of physicochemical, crystallographic, biopharmaceutical and pharmaco-technological studies, the choice of excipients in the mass for encapsulation is substantiated, namely: lactose monohydrate as a filler in the amount of 31 aerosil as a lubricant and moisture regulator in 2 % concentration, microcrystalline cellulose and magnesium stearate as lubricants in the amount of 3.5 and 1.5 %, respectively.

The technology of production of capsules with fennel dry extract and the technological scheme which is the basis of the project of technological regulations for their production were proposed.

Conclusions. The composition and rational technology of the hard capsules with fennel dry extract were experimentally proved and developed based on the conducted pharmaco-technological, physicochemical and biopharmaceutical researches. These capsules can be applied at functional frustration of a digestive tract.

Key words: fennel dry extract; composition; excipients; technology; biopharmaceutical and pharmacotechnological studies.

Перелік бібліографічних посилань

1. Палій І. Г., Заїка С. В. Синдром подразненого кишечника: актуальність проблеми та питання сучасної терапії згідно з Римськими критеріями ІV перегляду. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6 (98).
2. Сорокман Т. В., Хлуновська Л. Ю., Лозюк І. Я. Частота залучення в патологічний процес різних відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із біліарною дисфункцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 4 (116). С. 24–28.
3. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. N. De Bortoli, S. Tolone, M. Frazzoni et al. *Ann. Gastroenterol.* 2018. Vol. 31 (6). P. 639–648.
4. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 2. С. 79–86.
5. Белоусов Ю. В. Метеоризм – от аэрофагии до флатуленции. *Здоровье Украины*. 2010. № 2. С. 38–39.
6. Nasiri A. A. A comparative study of dimethicone and su-permint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8 (1). P. 97–101.
7. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis*. 2017. Vol. 35 (Suppl. 1). P. 5–13.
8. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106, No. 6. P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
9. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process. *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 532, No. 1. P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
10. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., том 3. Харків : PIPEG. 2018. 415 с.
11. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care (EDQM). Strasbourg: Council of Europe, 2017. [Електронний ресурс]. – Available at : <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.10.2017).
12. United States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville. 2000. 2569 p.

References

1. Paliy IH, Zayika SV. [Irritable bowel syndrome: relevance of the problem and questions of modern therapy according to the Rome criteria IV revision]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2017;6(98). Ukrainian.
2. Sorokman TV, Khlunovska LYu, Lozyuk IYa. [The frequency of involvement in the pathological process of various departments of the gastrointestinal tract in children with biliary dysfunction]. *Suchasna pediatriya*. Ukraina. 2021;4(116): 24-28. Ukrainian.
3. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterol*. 2018;31(6): 639-48.
4. Zhuravlova LV, Shekhovtsova YuO. [Etiopathogenetic aspects of the formation of functional diseases of the gastrointestinal tract: emphasis on changes in intestinal permeability]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2021;2:79-86. Ukrainian.
5. Belousov YuV. [Flatulence - from aerophagia to flatulence]. *Zdorovyе Ukrainy*. 2010;2: 38-39. Russian.
6. Nasiri AA. A comparative study of dimethicone and su-permint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome. *Der Pharmacia Lettre*. 2016;8.1: 97-101.
7. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis*. 2017;35 (suppl. 1): 5-13.
8. Gullapalli RP, Mazzitelli CL. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *J. Pharm Sci*. 2017;106(6): 1453-65. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
9. Loidolt P, Madlmeir S, Khinast JG. Mechanistic modeling of a capsule filling process. *Int J Pharm*. 2017;532(1): 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
10. State Pharmacopoeia of Ukraine [Державна фармакопея України]. Derzh. p-vo «Naukovo-ekspertnyi farmakoreynnyi tsentr». Kharkiv: RIREH. Ukrainian.
11. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care (EDQM). Strasbourg: Council of Europe. 2017. [Електронний ресурс]. Available at <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.10.2017).
12. United States Pharmacopoeia. 24 ed. Rockville. 2000:2569.

Відомості про авторів

Филипчук О. М. – аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: fylypyuk0901@gmail.com, ORCID 0000-0002-1907-3408.

Вишнеvsька Л. І. – д. фармац. наук, професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: liliiavyshnevsk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6887-3591.

Information about the authors

Fylypyuk O. M. – PhD-student of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: fylypyuk0901@gmail.com, ORCID 0000-0002-1907-3408.

Vyshnevskaya L. I. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Drug Technology Department, Kharkiv, Ukraine. E-mail: liliiavyshnevsk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6887-3591.