

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615. 014. 47/.672 : 615. 451. 16 : 615. 322: 582: 929.4

## **ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ КАПСУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО**

© **Н. О. Зарівна, Т. А. Groшовий, Л. В. Вронська**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** проведено дослідження з вибору допоміжних речовин при створенні нового лікарського засобу у формі капсул, що вміщує густий екстракт чебрецю. Показано, що для одержання порошкової маси з необхідними фармако-технологічними характеристиками доцільно використати наступне поєднання допоміжних речовин: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза, МКЦ 101.

**Ключові слова:** порошкова маса, густий екстракт, чебрець повзучий, допоміжні речовини, капсули.

**Вступ.** Згідно з даними інституту фізіатрії і пульмонології НАМН України, частка захворювань органів дихання складає третину всіх зареєстрованих в Україні захворювань, а в структурі смертності вони займають четверте місце після патологій системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків [1]. У фармакотерапії патологій верхніх дихальних шляхів значна частка препаратів, виготовлених з рослинної сировини [2]. Це зумовлено тим, що фітозасоби, при правильному дозуванні, практично нетоксичні, але ефективні, відносно доступні і замінити їх синтетичними препаратами почасти неможливо, оскільки комплекс біологічно активних речовин (БАР) лікарської рослинної сировини є унікальним.

Препарати на основі чебрецю повзучого призначають при бронхітах, запаленні легень, кашлю як відхаркувальний засіб [3, 4]. Аналіз ринку препаратів-муколітиків на основі трави чебрецю повзучого показав, що частка українських виробників щодо іноземних становить 25 % проти 75 % [5]. Тому, виходячи з вище сказаного, створення нового вітчизняного ЛЗ з муколітичною активністю на основі чебрецю повзучого є актуальним завданням сьогодення. Метою дослідження є вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул, які містять густий екстракт чебрецю повзучого.

**Методи дослідження.** Активним інгредієнтом розроблюваного засобу є густий екстракт чебрецю повзучого, який отримували згущенням при температурі 80 °С рідкого екстракту чебрецю повзучого, технологія якого була запропонована нами раніше [6]. До складу густого екстракту входять різні за хімічною природою БАР чебрецю повзучого: амінокислоти, флавоноїди, полісахариди та інші, які, зазнаючи впливу навколишнього середовища, можуть окислюватись, гідролізувати тощо.

Крім того, потрібно було, отримуючи тверду лікарську форму, використати різні за природою і властивостями допоміжні речовини. Оскільки чебрець повзучий є ефіроолійною сировиною, з допоміжних речовин вибирали такі, які б мали здатність адсорбувати і утримувати компоненти ефірної олії, а після змішування з екстрактом зберігали б порошкоподібний стан. Необхідно було ввести до складу також і ряд інших допоміжних речовин, які б давали можливість гомогенізувати масу з рослинним екстрактом та отримати гранули відповідної міцності та в загальному – забезпечити порошковій масі належну насипну густину та насипний об'єм [7–9]. Тому 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 і досліджували вплив їхніх поєднань на показники якості отриманої маси для капсулювання [10, 11].

Перелік допоміжних речовин, які застосовувалися в процесі розробки складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю, наведено в таблиці 1.

Експеримент будували на основі 3х3 греко-латинського квадрату, що дозволило обмежитись лише 9 серіями дослідів.

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

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 порівнювали допоміжні речовини у межах досліджуваної групи за значущістю впливу на той чи інший технологічний показник [12].

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні при отриманні порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

Фактор	Рівень фактора
А – структуроутворювачі з групи неорганічних солей	a <sub>1</sub> – магнію карбонат легкий a <sub>2</sub> – магнію карбонат важкий a <sub>3</sub> – неусілін UFL2
В – розпушувачі	b <sub>1</sub> – крохмаль картопляний b <sub>2</sub> – натрію кроскармелоза b <sub>3</sub> – поліплаздон К-90
С – структуроутворювачі з групи целюлоз	c <sub>1</sub> – МКЦ 101 c <sub>2</sub> – МКЦ 102 c <sub>3</sub> – Prosolv 90

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту і результати визначення технологічних показників порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

№ серії	А	В	С	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	D	D'
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	53,16	52,72	0,31	0,32	0,33	0,34	0,70	0,70
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	48,62	49,34	0,38	0,36	0,40	0,39	0,80	0,80
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	42,75	43,18	0,27	0,28	0,32	0,33	0,45	0,45
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	48,51	49,02	0,24	0,25	0,27	0,28	0,25	0,26
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	37,95	38,36	0,33	0,32	0,36	0,35	0,49	0,49
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	34,15	33,91	0,30	0,31	0,36	0,37	0,30	0,39
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	44,86	45,13	0,41	0,43	0,48	0,49	0,79	0,80
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	58,72	58,67	0,38	0,39	0,44	0,45	0,91	0,91
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	69,23	68,92	0,32	0,33	0,36	0,37	0,80	0,80

**Примітка:** y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – швидкість течії через насадку, с/100 г; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – насипна густина до усадки, г/мл; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – насипна густина після усадки, г/мл; D, D' – функція бажаності.

**Результати й обговорення.** Результати дисперсійного аналізу показали, що найбільш значущий вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси мають структуроутворюючі речовини з групи неорганічних солей (фактор А). Ранжований ряд для цих речовин має вигляд: a<sub>3</sub> > a<sub>1</sub> > a<sub>2</sub>. Найбільший вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси має неусілін UFL2.

Наступною групою речовин за значущістю впливу на швидкість течії через насадку є зразки МКЦ. Сила впливу речовин групи С може бути представлена таким рядом: c<sub>2</sub> > c<sub>1</sub> > c<sub>3</sub>. Лідером із цієї групи речовин є МКЦ 102, їй поступаються МКЦ 101 та Prosolv 90.

Найменший вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси проявляють розпушувачі, які дають близькі значення даного показника. Проте і з цих речовин кращий показник плинності порошкової маси забезпечує крохмаль картопляний.

Наступним відгуком, який характеризує якість порошкової маси, є насипна густина до усадки (y<sub>2</sub>). Вплив факторів на даний показник можна відобразити наступним рядом переваг: А > В > С. Серед структуроутворюючих речовин з групи неорганічних солей лідером за впливом на даний показник є неусілін UFL2. Гірші показники насипної маси до усадки спостерігали при зас-

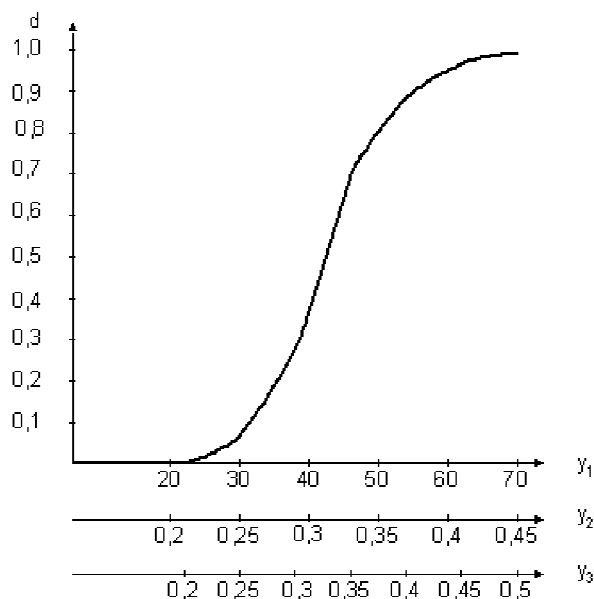
тосуванні у складі порошкової маси магнію карбонату легкого та магнію карбонату важкого.

Менш виражений вплив на досліджуваний показник проявляли ДР з групи розпушувачів. Лідером у цій групі можна вважати натрій кроскармелозу. Вплив на цей показник інших речовин з цієї групи виявився подібним. Менш впливовими на насипну густина до усадки виявились зразки МКЦ, проте серед них найбільший вплив має Prosolv 90.

На підставі отриманих результатів і проведеного дисперсійного аналізу встановлено, що значущість впливу використовуваних речовин на насипну густина після усадки можна представити наступним рядом: А > В > С. Найбільш значущий вплив на цю характеристику порошкової маси мають структуроутворюючі речовини з групи неорганічних солей, зокрема, неусілін UFL2. Дещо менш значущим за ступенем впливу були речовини фактора В. Серед вказаної групи слід виділити натрію кроскармелозу. Із рівнів фактора С лідером за впливом на цей показник є Prosolv 90. Інші речовини з цієї групи характеризуються близькими значеннями впливу на насипну густина після усадки і суттєво на неї не впливають.

Для вибору кращих поєднань допоміжних речовин при отриманні порошкової маси для капсулювання використовували узагальнений

показник якості – функцію бажаності. При цьому первинні результати усіх відгуків переводили у безрозмірні величини і відкладали отримані значення показників у відповідній шкалі.



**Рис. 1.** Функція бажаності при розробці складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю для властивостей:  $y_1$  – швидкість течії через насадку порошкової маси, г/с;  $y_2$  – насипна густина порошкової маси до усадки, г/мл;  $y_3$  – насипна густина порошкової маси після усадки, г/мл.

Результати, отримані за допомогою функції бажаності, наведені в таблиці 2 (графи **D** та **D'**). Дисперсійний аналіз отриманих значень дозволив встановити, що найбільш значущий вплив на функцію бажаності проявляють структуроутворювачі з групи неорганічних солей, зокрема,

#### Література

1. Зайцева О. В. Рациональный выбор муколитической терапии в комплексном лечении осложненных пневмоний и хронических болезней органов дыхания / О. В. Зайцева, А. Б. Левин // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 175–179
2. Волошин О. І. Ліки рослинного походження : сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації / О. І. Волошин, О. В. Пішок, Л. О. Волошина // *Фітотерапія*. – 2003. – № 3. – С. 3–7.
3. Остапчук И. Ф. Фитотерапия заболеваний легких и верхних дыхательных путей / И. Ф. Остапчук. – К. : Украинская Энциклопедия, 1998. – 200 с.
4. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / під ред. В. М. Ковальова. – Х. : Прапор, 2000. – С. 383.
5. 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.

лідером є неусілін UFL2, який забезпечує найкращі результати швидкості течії через насадку, насипної густини до та після усадки. Натрій кроскармелоза виступає лідером серед розпушувачів. Для групи зразків МКЦ ранжований ряд переваг має наступний вигляд: МКЦ 101 > МКЦ 102 > Prosolv 90 тощо.

При реалізації наступної комбінації допоміжних речовин: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза і МКЦ 101 з густим екстрактом чебрецю повзучого одержана порошкова маса мала такі фармако-технологічні показники: насипна густина до усадки – 0,39 г/мл, насипна густина після усадки – 0,45 г/мл, швидкість течії через насадку – 58,72 с/100 г. Використання цих ДР дозволило одержати капсульну масу із задовільними фармако-технологічними характеристиками. Тому для подальших досліджень впливу кількостей ДР на фармако-технологічні показники порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого необхідно зупинити свій вибір на такій комбінації: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза і МКЦ 101.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив 9 допоміжних речовин та різних їхніх комбінацій на фармако-технологічні показники порошкової маси, що містить густий екстракт чебрецю повзучого.

2. Проведені дослідження дозволили встановити значущий вплив на фармако-технологічні показники якості порошкової маси для капсулювання таких речовин – неусілін UFL2, натрій кроскармелоза та МКЦ 101.

3. Для оптимізації складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого необхідно дослідити вплив кількостей відібраних речовин-лідерів на показники якості маси для капсулювання.

6. Пат. 73543 України, 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 ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"; заявл. 26.03.2012; опубл. 25.09.2012; Бюл. № 18.

7. 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.

8. Kokubo H. Effect of several cellulosic binders on particle size distribution in fluidized bed granulation / H. Kokubo, S. Nacamura, H. Sunada // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1995. – Vol. 43, № 8. – P. 1402–1406.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».

– 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 280 с.

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

11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і

терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт. – уклад: І. А. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та інш.; за ред. І. А. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600с.

12. 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.

## **ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЧАБРЕЦА ПОЛЗУЧЕГО**

**Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый, Л. В. Вронска**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** проведены исследования по выбору вспомогательных веществ при создании нового лекарственного препарата в форме капсул, содержащих густой экстракт чабреца. Показано, что для получения порошкообразной массы с необходимыми фармако-технологическими характеристиками рационально использовать следующую композицию вспомогательных веществ: неусилин UFL2, натрий кроскармеллоза, МКЦ 101.

**Ключевые слова:** порошковая масса, густой экстракт, чабрец ползучий, вспомогательные вещества, капсулы.

## **CHOICE OF EXCIPIENTS FOR CAPSULE OBTAINING WITH A DENSE EXTRACT OF THE WILD THYME**

**N. O. Zarivna, T. A. Hroshovyi, L. V. Vronska**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** a study on the choice of excipients in the development of a new drug in capsule form that contains a dense extract of thyme was conducted. 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, croscarmellose sodium and microcrystalline cellulose 101.

**Key words:** powder mass, dense extracts, wild thym, dense extract, excipients, capsules.