

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.014.2/.672:615.451.16:615.322:581.135.5

## АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ КОМПЛЕКСНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ

© М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** розглянуто особливості розробки складу і технології капсул з густим екстрактом та ефірними оліями. У результаті проведених випробувань вибрано оптимальні допоміжні речовини та запропоновано алгоритм, який може бути використаний при розробці інших твердих лікарських форм з екстрактами та ефірними оліями.

**Ключові слова:** капсули, капсульна маса, комплексний густий екстракт, ефірні олії, допоміжні речовини.

**Вступ.** Активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) твердих лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження є сухі або густі екстракти. Труднощі вибору допоміжних речовин і технології при розробці твердих лікарських форм пов'язані з різною природою екстрактів, їхніми фізико-хімічними і фармако-технологічними властивостями, гідрофільністю/гідрофобністю і навіть з проблемами введення як незначної, так і значної кількості цих екстрактів у склад засобу. Практично відсутні на ринку вітчизняні тверді лікарські засоби з ефірними оліями. Тому питання розробки складу та технології твердих лікарських форм на основі густих екстрактів та ефірних олій є особливо актуальним для вітчизняної фармацевтичної галузі.

Мета роботи – розробка дизайну створення твердих капсул на основі комплексного густого екстракту (КГЕ) трави материнки, шишок хмелю та плодів моркви дикої, а також ефірних олій ялиці сибірської та м'яти перцевої.

**Методи дослідження.** Одночасна наявність в лікарській формі густого екстракту, маса з яким підлягає висушуванню, й ефірних олій, які є леткими і маса з якими не терпить нагрівання, зумовлює необхідність розробки стадійної технології капсульної маси з даними АФІ.

У процесі попередніх випробувань вирішено густий екстракт додавати на першому етапі, застосовуючи метод вологого гранулювання та вивчаючи вплив різних зв'язуючих речовин на фармако-технологічні показники одержаних гранул. Ефірні олії вирішено вводити до складу капсульної маси на другому етапі шляхом диспергування їх з допоміжними речовинами (ДР) і наступним перемішуванням отриманих двох мас (рис. 1).

Експериментальними дослідженнями встановлено необхідність додавання рицинової олії до порошкової маси допоміжних речовин як

своєрідного носія-адсорбента ефірних олій. Леткі речовини ефірних олій, розчиняючись в рицинової олії, зменшують свою леткість, що забезпечує оптимальні умови виготовлення препарату та його стабільність при зберіганні.

Окрім цього, введення рицинової олії разом з КГЕ в одній стадії технологічного процесу приготування капсульної маси забезпечує рівномірний розподіл екстракту у порошковій масі.

При виборі ексципієнтів для капсульної маси з ефірними оліями застосовували речовини, які мають велику питому поверхню для адсорбції ефірних олій, а після змішування з ними зберігають належні фармако-технологічні характеристики. Для цього можна використати аеросил різних марок (аморфний діоксид кремнію безводний), який має велику питому адсорбційну



**Рис. 1.** Алгоритм технології капсульної маси з комплексним густим екстрактом та ефірними оліями.

поверхню – 50–450 м<sup>2</sup>/г (залежно від марки), насипний об'єм – близько 50 г/л, насипну густину – 2,36 г/мл [2, 3]. Аеросил обрано як носій – адсорбент ефірних олій.

Окрім адсорбентів, до складу капсульної маси необхідно додавати і ряд інших ДР, які б давали можливість гомогенізувати масу з рослинним екстрактом та отримати з неї гранули бажаної міцності, а в загальному – забезпечити відповідну насипну густину та насипний об'єм капсульної маси. Порошкові маси повинні характеризуватися відповідною плинністю, яка є важливим фармако-технологічним показником якості при приготуванні капсульних ЛФ і в подальшому визначає можливість чи неможливість наповнення твердих капсул. Для цього ми вивчали ДР з різними фізичними і технологічними властивостями, які широко використовують для виробництва твердих ЛФ. Зважаючи на високий вміст ефірних олій було вирішено вводити його у комбінації з адсорбентами, наповнювачами і розпушувачами [2, 3].

Отже, вивченню підлягали ДР з різними фізичними і технологічними властивостями, які умовно віднесено до п'ятих груп якісних факторів (табл. 1).

Для вивчення 5-ти факторів, кожен з яких взятий на 5-ти рівнях, використовували латинсь-

кий квадрат третього порядку [4]. Матриця планування експерименту та результати дослідження капсульної маси наведено в таблиці 2.

**Результати й обговорення.** Порошкові маси досліджували за такими фармако-технологічними показниками якості: швидкість течії порошкових мас через насадку (плинність), насипна густина, кут природного укусу [5].

Результати дисперсійного аналізу показали, що вплив факторів на насипну густину порошкових мас ( $y_1$ ) та взаємодію між ними можна виразити наступним чином:  $E > A > B > D > C$ .

Порівняння середніх значень рівнів фактора E дозволяє побудувати наступний ряд переваг:  $e_1 > e_2 > e_3 > e_4 > e_5$ . Найбільше значення насипної густини отримували при використанні МКЦ 102. Фактори A та B характеризуються близькими значеннями впливу їхніх рівнів, із цих факторів найкращі результати насипної густини отримані при використанні відповідно сумішей аеросилу з ПВП та аеросилу з МКЦ 101. Вплив факторів D та C значно менший порівняно з іншими факторами, а саме, лідерами із них є лактоза ( $d_1$ ) та натрій карбоксиметилкрохмаль ( $c_1$ ).

Другий відгук, який характеризує якість капсульної маси, є кут природного укусу ( $y_2$ ). Результати дослідження показали, що на цей показ-

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали в процесі розробки технології капсул на основі КГЕ та ефірних олій ялиці сибірської та м'яти перцевої

Фактори	Рівні факторів
A – структуроутворюючі речовини, які вводилися на 1 стадії технологічного процесу	$a_1$ – аеросил + ПВП $a_2$ – аеросил + МЦ 100 $a_3$ – аеросил + ГПМЦ 606 $a_4$ – аеросил + магнію карбонат основний $a_5$ – аеросил + МКЦ 101
B – структуроутворюючі речовини, що вводилися в 2 стадії технологічного процесу	$b_1$ – аеросил + МКЦ 101 $b_2$ – аеросил + МЦ 100 $b_3$ – аеросил + ГПМЦ 606 $b_4$ – аеросил + ПВП $b_5$ – аеросил + магнію карбонат основний
C – розпушуючі речовини	$c_1$ – натрій карбоксиметилкрохмаль $c_2$ – натрій кроскармельоза $c_3$ – кросповідон XL $c_4$ – кросповідон XL 10 $c_5$ – крохмаль картопляний
D – дрібнодисперсні порошки на основі цукрів та кальцію карбонату	$d_1$ – лактоза $d_2$ – кальцію карбонат $d_3$ – таблетоза-80 $d_4$ – маніт $d_5$ – сорбіт
E – ковзні речовини	$e_1$ – МКЦ 102 $e_2$ – МКЦ 12 $e_3$ – МКЦ 101 $e_4$ – МКЦ 500 $e_5$ – Prosolv 90

**Таблиця 2.** П'ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрата 5x5 та результати дослідження капсульної маси

№ за/п	A	B	C	D	E	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	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>1</sub>	0,883	0,885	58	58	2,38	2,32	0,28	0,28
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>2</sub>	0,803	0,800	58	58	2,51	2,75	0,26	0,26
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>3</sub>	0,782	0,780	58	55	2,26	2,20	0,20	0,15
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>4</sub>	0,744	0,742	55	58	2,75	2,93	0,14	0,17
5	a <sub>1</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>5</sub>	0,744	0,745	43	48	3,67	3,67	0,52	0,50
6	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>4</sub>	0,744	0,745	40	40	3,83	3,83	0,54	0,54
7	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>5</sub>	0,709	0,712	38	38	4,00	4,19	0,21	0,22
8	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>1</sub>	0,782	0,780	53	55	2,59	2,32	0,47	0,41
9	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>2</sub>	0,763	0,761	48	45	2,84	2,93	0,55	0,56
10	a <sub>2</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>3</sub>	0,763	0,764	60	60	1,83	1,76	0,08	0,08
11	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>2</sub>	0,793	0,792	60	58	2,67	2,75	0,21	0,27
12	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>3</sub>	0,763	0,762	60	63	1,66	1,60	0,06	0
13	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>4</sub>	0,753	0,751	55	50	2,51	2,67	0,20	0,26
14	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>5</sub>	0,744	0,743	45	48	3,26	3,03	0,44	0,42
15	a <sub>3</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>1</sub>	0,744	0,745	40	45	2,75	2,93	0,40	0,39
16	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>5</sub>	0,753	0,754	50	48	2,67	2,75	0,42	0,44
17	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>1</sub>	0,770	0,771	50	51	3,26	3,32	0,61	0,58
18	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>2</sub>	0,793	0,793	53	53	2,93	2,93	0,56	0,57
19	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>3</sub>	0,744	0,743	50	48	4,63	4,63	0,47	0,49
20	a <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>4</sub>	0,753	0,751	40	45	2,59	2,67	0,47	0,46
21	a <sub>5</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>3</sub>	0,753	0,754	40	40	4,40	4,00	0,61	0,61
22	a <sub>5</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>4</sub>	0,753	0,755	55	45	3,03	3,03	0,38	0,55
23	a <sub>5</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>5</sub>	0,763	0,762	40	40	2,05	2,38	0,28	0,29
24	a <sub>5</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>1</sub>	0,770	0,772	55	53	2,59	2,59	0,38	0,44
25	a <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>2</sub>	0,744	0,744	38	40	3,67	3,52	0,53	0,53

Позначення:

1. y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub>' – насипна густина порошкових мас першої та другої серії, відповідно, г/мл;
2. y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub>' – кут природного укусу порошкових мас першої та другої серії, відповідно, °;
3. y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub>' – швидкість течії порошкових мас через насадку першої та другої серії, відповідно, г/с;
4. D і D' – функція бажаності порошкових мас першої та другої серії відповідно.

ник суттєво впливають всі п'ять факторів A > E > D > C > B. Найбільший вплив на цей показник виявила група структуроутворюючих речовин, що вводяться в капсульну масу у першій стадії технологічного процесу, тобто, найкращі значення отримано при використанні суміші аеросилу з МКЦ 101, а найгірші – суміші аеросилу з ПВП. Серед представників ковзних речовин значущим є вплив Prosolv 90. Порівняння рівнів фактора D дає наступний ряд переваг: d<sub>4</sub> > d<sub>3</sub> > d<sub>1</sub> > d<sub>5</sub> > d<sub>2</sub>. Ранжувальний ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на кут природного укусу має наступний вигляд: натрій кроскармелльоза > крохмаль картопляний > кросповідон XL > кросповідон XL 10 > натрій карбоксиметилкрохмаль. Найкращі значення кута природного укусу мали суміші, до складу яких входили аеросил з магнію карбонатом основним (b<sub>5</sub>) із струк-

туроутворюючих речовин, що вводилися в другій стадії.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявилися статистично значущими і суттєво впливають на плинність порошкової маси (швидкість течії порошкових мас через насадку) (y<sub>3</sub>) D > C > B > A > E.

Вивчення групи дрібнодисперсних порошоків на основі цукрів та кальцію карбонату (фактор D) дозволило побудувати ряд переваг: d<sub>4</sub> > d<sub>5</sub> > d<sub>3</sub> > d<sub>2</sub> > d<sub>1</sub>, тобто найкращу швидкість течії мала капсульна маса, що містила маніт. Ранжувальний ряд переваг для речовин-представників групи C має такий вигляд: c<sub>5</sub> > c<sub>2</sub> > c<sub>3</sub> > c<sub>1</sub> > c<sub>4</sub>, тобто, найбільший показник плинності мала порошкова маса, що містила крохмаль картопляний, а найменший – кросповідон XL 10. Вплив ефектів структуроутворюючих речовин, що вво-

дяться в другій стадії технологічного процесу, (фактор В) на плинність порошкової маси ілюструє наступний ряд переваг:  $b_4 > b_1 > b_5 > b_2 > b_3$ . Найбільш вагомим на швидкість течії маси є вплив суміші аеросилу та ПВП, а найменш – суміші аеросилу з ГПМЦ 606. Речовини групи А впливають на даний показник капсульної маси таким чином:  $a_4 > a_5 > a_2 > a_1 > a_3$ , тобто найкращі результати отримані при використанні суміші аеросилу та магнію карбонату основного. Порівняння ковзних речовин дає ряд переваг:  $\text{Prosolv 90} > \text{МКЦ 101} > \text{МКЦ 500} > \text{МКЦ 12} > \text{МКЦ 102}$ . Ефект впливу ProsoIv 90 дещо сильніший від впливу МКЦ 12, МКЦ 500 та МКЦ 101 та значно сильніший ніж МКЦ 102.

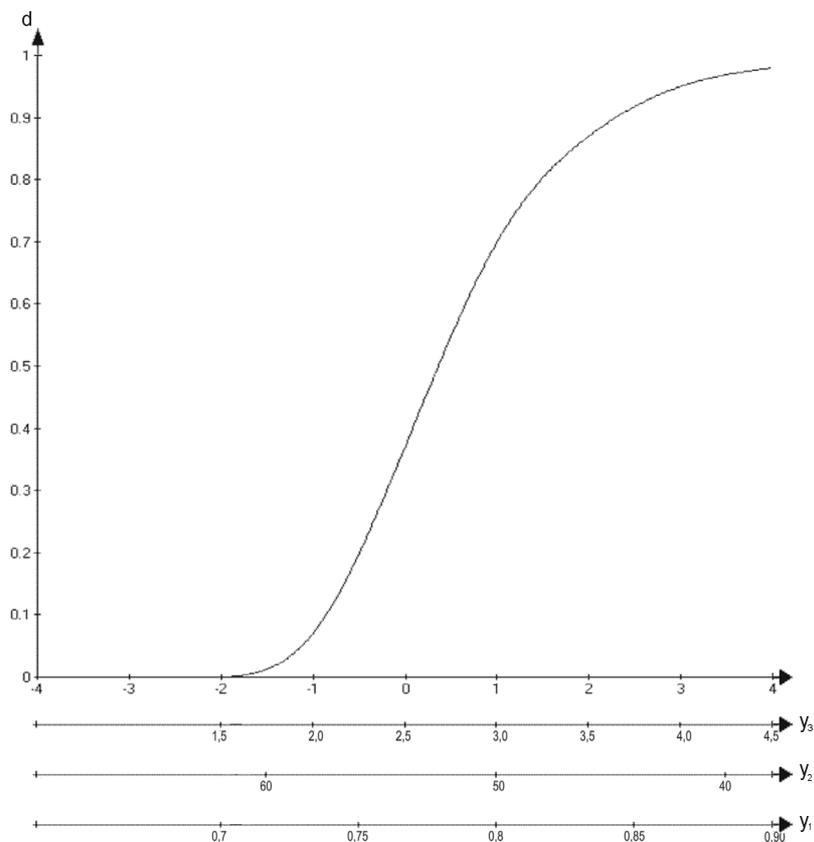
Проведені дослідження дозволили оцінити вплив 25 ДР на фармако-технологічні характеристики порошкової маси, проте “лідера”, який би позитивно впливав на усі показники якості, виявити не вдалося. Саме тому з метою вибору найбільш оптимальних ексципієнтів використовували узагальнений показник якості – функцію бажаності (рис. 2) [4].

Результати, отримані за допомогою функції бажаності, наведено в таблиці 2 (графа D та D'). Вплив вивчених факторів на узагальнений показник (насипна густина, кут природного укосу,

плинність) можна показати в послідовності:  $A > C > D > E > B$ . Встановлено, що на сукупний показник найбільшою мірою впливає суміш аеросилу та магнію карбонату основного із групи структуроутворюючих речовин, що вводяться на першому етапі технологічного процесу. Серед розпушуючих речовин перевагу мають крохмаль картопляний, натрій кроскармельоза, натрій карбоксиметилкрохмаль. З дрібнодисперсних порошоків на основі цукрів та кальцію карбонату найбільший вплив проявляють таблетоза-80 та сорбіт, із ковзних речовин – МКЦ 12, МКЦ 102, а з рівнів фактора В – суміші аеросилу з МКЦ 101, ПВП та магнію карбонатом основним.

Після встановлення кількісного співвідношення відібраних ДР у складі капсульної маси оптимальний склад апробували у промислових умовах, проте виникли труднощі з введенням в склад капсульної маси значної кількості аеросилу через його легкість, пухкість (висока питома поверхня речовини), тому було проведено ряд випробувань з використанням сучасної функціонально ідентичної аеросилової речовини – неусіліну [6].

Неусілін (магнію алюмометасилікат) – допоміжна речовина японської фірми “Fuji Chemical Industry Co. Ltd.”, яка пропонується у формі по-



**Рис. 2.** Функція бажаності при розробці складу капсульної маси з КГЕ та ефірними оліями: насипна густина порошкових мас ( $y_1$ ); кут природного укосу порошкових мас ( $y_2$ ); швидкість течії порошкових мас через насадку ( $y_3$ ).

рошку та гранул з різними фізико-хімічними властивостями залежно від типу. Експериментально підтверджено, що оптимальним адсорбентом є неусілін UFL2, який має достатньо велику площу поверхні (300 м<sup>2</sup>/г) і характеризується високим ступенем адсорбції олій (3,1 мл/г) та води (2,8 мл/г) і доцільно його вводити до складу капсульної маси в обох стадіях технологічного процесу [6].

#### Література

1. Обґрунтування доцільності створення твердої лікарської форми на основі Уролесану® / [Чубка М. Б., Вронська Л. В., Сур С. В. та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. (1-2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль) – Тернопіль : Вид-во “Укрмедкнига”. – С. 106-107.
2. Чубка М. Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул / М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 2. – С. 91–95.
3. Stegemann S. Hard gelatin capsules today and

**Висновки.** Вивчено вплив 25 ексципієнтів та різних їх комбінацій на фармако-технологічні показники капсульної маси; встановлено взаємозв'язок між кількостями вибраних ДР і якістю капсульної маси. На підставі запропонованого алгоритму розроблено двостадійну технологію капсульної маси із КГЕ шишок хмелю, трави материнки, плодів моркви дикої та ефірними оліями ялиці сибірської та м'яти перцевої.

- tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – P. 4–16.
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 / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
6. [http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji\\_Neusilin.pdf](http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf)

## АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С КОМПЛЕКСНЫМ ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

**М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий**

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

**Резюме:** рассмотрены особенности разработки состава и технологии капсул с густым экстрактом и эфирными маслами. В результате проведенных исследований выбраны оптимальные вспомогательные вещества и предложен алгоритм технологии, который может использоваться при разработке других твердых лекарственных форм с экстрактами и эфирными маслами.

**Ключевые слова:** капсулы, капсульная масса, комплексный густой экстракт, эфирные масла, вспомогательные вещества.

## ALGORITHM OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF HARD CAPSULES WITH COMPLEX DENSE EXTRACT AND ESSENTIAL OILS

**M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovi**

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

**Summary:** development features of the structure and technology of capsules with a dense extract and essential oils was considered. Optimal excipients selected as a result of the tests and algorithm was proposed, which can be used in the development of other solid dosage forms of the extracts and essential oils.

**Key words:** capsules, capsul mass, complex dense extracts, essential oils, excipients.

Отримано 12.01.14