https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj22-02-073
DOI: 10.30888/2663-5712.2023-22-02-073

УДК 615.014.07:443.631.21:615.446:15:381.928.4

INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE PROCESS OF MIXING WITH THYME ESSENTIAL OIL IN THE PRODUCTION OF A POWDER MASS BASED ON IT

ВПЛИВ ЕКСЦИПІЄНТІВ НА ПРОЦЕС ЗМІШУВАННЯ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРИ ОДЕРЖАННІ ПОРОШКОВОЇ АСИ НА ЇЇ ОСНОВІ

Zarivna N.O. / Зарівна Н.О.
c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.
ORCID: 0000-0002-8522-4024
Horlachuk N.V. / Горлачук Н. В.
c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.
ORCID: 0000-0003-3575-6652
I. Horbachevsky Ternopil National Medical Unversity,
Ternopil, Ruska,36, 46000
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
Тернопіль, Руська,36, 46000

Анотація. *В роботі представлено вплив допоміжних речовин на процес змішування з ефірною олією чебрецю звичайного при одержанні порошкової маси на її основі. Проаналізувавши насиченість фармацевтичного ринку препаратів з муколітичною активністю, було вказано на доцільність розробки нового оригінального муколітичного препарату на основі густого екстракту чебрецю повзучого та ефірною олією чебрецю звичайного в твердих капсулах. Запропонована нами технологія одержання капсул передбачала дві стадії: отримання порошкової маси допоміжних речовин з ефірною олією чебрецю звичайного та порошкової маси допоміжних речовин із густим екстрактом чебрецю повзучого. Якраз, поєднання двох видів чебрецю: повзучого і звичайного дозволять, на нашу думку, усунути недоліки, які властиві готовому лікарському засобі «Пертусин». Для розробки першої стадії технологічного процесу твердих капсул, необхідно насамперед, підібрати не лише оптимальні ексципієнти, а й дослідити їхній вплив на процес змішування з ефірною олією при одержанні порошкової маси на її основі.*

Ключові слова: *чебрець повзучий, чебрець звичайний, допоміжні речовини, технологія, порошкова маса.*

Вступ.

Розробка нового вітчизняного твердого лікарського засобу (ЛЗ) з муколітичною активністю на основі густого екстракту чебрецю повзучого (ЧП) та ефірної олії чебрецю звичайного (ЧЗ) є актуальним завданням сучасної фармації. Фармацевтична розробка, представлена нами, включала дві стадії технологічного процесу, які полягали в отриманні порошкової маси допоміжних речовин (ДР) з ефірною олією ЧЗ та порошкової маси ДР із густим екстрактом ЧП. В процесі вибору твердої лікарської форми виходили із того, що ЛЗ містить ефірну олію ЧЗ, яка може втрачатися у процесі зберігання, та екстракт, біологічно активні речовини (БАР) якого, можуть окислюватись та гідролізувати. Також, необхідним виявилось маскувати органолептичні властивості діючих речовин і відповідно, захист їх від чинників навколишнього середовища. Тому, було вирішено розробляти тверді капсули на їх основі. Враховуючи те, що технологія розробки твердих капсул включає дві стадії технологічного процесу, в першу чергу, необхідно дослідити ДР для розробки

першої стадії технологічного процесу. Для його забезпечення, необхідним виявилося підібрати оптимальні ДР, враховували їхній склад, фізико-хімічні властивості, функціональне призначення, а також показати їхній вплив на процес змішування з ефірною олією чебрецю звичайного при одержанні порошкової маси на її основі.

Джерело: [1- 6]

Основний текст.

Запропонована фармацевтична розробка, включала дві стадії технологічного процесу: одержання порошкової маси допоміжних речовин (ДР) з ефірною олією ЧЗ і порошкової маси ДР з густим екстрактом ЧП [2, 3]. В процесі вибору твердих капсул, ми враховували наступне:

- в ЛЗ входить ефірна олія ЧЗ, яка є летким компонентом і може втрачатись у процесі зберігання, тому з метою запобігання її втраті, виникла необхідність створення саме капсул, або таблеток вкритих оболонкою;

- в ЛЗ входить густий екстракт ЧП, який є в певній мірі є гігроскопічний, а окремі його БАР можуть окислюватись, гідролізувати, для уникнення цього доцільно застосувати капсули, або таблетки, покриті оболонкою;

- при наявності неприємного смаку та специфічного запаху діючих речовин, їх потрібно замаскувати, цього можна досягнути за допомогою оболонки лікарського засобу [4].

Крім цього, велике значення має собівартість готової лікарської форми (ЛФ) при її виборі. При порівнянні ціни виробництва капсул і таблеток з оболонкою, перевагу надають таблеткам, виготовленими методом прямого пресування. Проте, наявність ефірної олії ЧЗ у складі даного ЛЗ унеможливлює нанесення оболонки на таблетки навіть при незначній температурі. У зв'язку з цим, при розробці твердої ЛФ на основі густого екстракту ЧП і ефірної олії ЧЗ було обрано тверді капсули як оптимальну ЛФ. Оскільки першою стадією технологічного процесу створення твердих капсул на їх основі є – розробка порошкової маси ДР з ефірною олією ЧЗ. Тому, першочергово, потрібно підібрати експериментальним шляхом, такі допоміжні речовини, що дозволять отримати порошкову масу – належної якості, а також показати їх вплив на процес змішування з ефірною олією ЧЗ, що має важливе значення у запропонованій нами технології при одержанні порошкової маси на її основі.

Для приготування порошкової маси використовували густий екстракт ЧП та ефірну олію ЧЗ як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ). Ефірна олія ЧЗ застосовувалась як окрема субстанція, якість якої відповідала вимогам нормативної документації [5].

Насамперед вивчали спосіб введення діючих речовин в склад порошкової маси та їх процес змішування з ДР, що є досить важливим етапом даного технологічного процесу. Відповідно, введення АФІ до складу порошкової маси для заповнення твердих желатинових капсул проводили у різних стадіях технологічного процесу, зокрема, густий екстракт вводили в одній стадії, а ефірну олію – в іншій. Перша стадія технологічного процесу полягала в одержанні гранул на основі суміші допоміжних речовин з рослинним екстрактом методом вологої грануляції.

Оскільки в склад порошкової маси входить ефірна олія ЧЗ в дозі 0,0035 г, необхідним виявилося підбір таких ДР, які б мали велику питому поверхню, тобто здатність адсорбувати на своїй поверхні ефірну олію, а після змішування з нею зберігали б, відповідно, порошкоподібний стан. Нижче показано дослідження процесу змішування ДР з ефірною олією ЧЗ для одержання порошкової маси на їх основі. Для вирішення даної проблеми нами вивчалися двадцять допоміжних речовин, які досить, по-різному впливають на фармако-технологічні показники порошкової маси та мають різне функціональне призначення тощо. Для проведення експерименту використовували ДР в різних кількостях. Використані ДР умовно об'єднували в групи, залежно від хімічної природи речовин та їх функціонального впливу на технологічні параметри порошкових мас. Кожна серія досліду була специфічною через технологію змішування допоміжних речовин з ефірною олією. Результати дослідження процесу змішування ефірної олії ЧЗ із ДР представлено у таблиці 1.

Таблиця 1 - Результати змішування допоміжних речовин з ефірною олією чебрецю звичайного

Допоміжні речовини	Характеристика змішування
1	2
МКЦ 250	Порошкова маса задовільно змішується із ефірною олією ЧЗ, проте не має належної текучості
МКЦ 500	Порошкова маса дуже добре змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє гарною сипучістю, однорідна
МКЦ 101	Порошкова маса не змішується зовсім з ефірною олією ЧЗ, не є сипучою
МКЦ 12	Порошкова маса добре змішується з ефірною олією ЧЗ, не володіє достатньою сипучістю
МКЦ 112	Порошкова маса погано змішується з ефірною олією ЧЗ , але не утворює «грудки»
Металоза 65 SH – 50	Порошкова маса добре змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє здатністю «сипатися»
Explosol 634 a	Порошкова маса збивається в «грудки»
Solutab 634	Порошкова маса погано змішується з ефірною олією ЧЗ, розшаровується
Prosolv SMHD 90	Порошкова маса дуже добре змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє хорошою сипучістю
Prosolv SMCC 50	Порошкова маса задовільно змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє хорошою сипучістю
Натрій карбоксиметил-крохмаль	Порошкова маса не змішується з ефірною олією ЧЗ, спостерігаються «грудки»
Kollicoat IR white	Порошкова маса погано змішується з ефірною олією ЧЗ

Ludipress	Порошкова маса дуже добре змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє хорошою сипучістю
Lycatab PGS	Порошкова маса не змішується з ефірною олією «тече»
ProsolvEASYtab SP	Порошкова маса задовільно змішується з ефірною олією ЧЗ, але не має доброї сипучості
Neusilin US2	Порошкова маса дуже добре змішується з ефірною олією ЧЗ, володіє хорошою сипучістю
Neusilin UFL2	Порошкова маса добре змішується з ефірною олією ЧЗ та володіє хорошою адсорбтивною здатністю
Plasdone K – 90	Порошкова маса зовсім не змішувалася з ефірною олією ЧЗ, збилася в клейкі «грудки»
Neosorb PGOV – Sorbitol	Порошкова маса дуже добре змішувалася з ефірною олією ЧЗ, не розшаровувалася та володіє гарною сипучістю
Аеросил	Порошкова маса не змішувалася з ефірною олією ЧЗ, розшаровується

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що неусілін двох різних марок та неусорб за своїми фармако-технологічними властивостями найбільш зручні для вирішення поставлених задач, тому вони були вибрані нами як оптимальні носії-адсорбенти ефірної олії.

Крім того, необхідно було ввести до складу порошкової маси з ефірною олією ЧЗ і ряд інших ДР, щоб забезпечити порошковій масі відповідну насипну густину та насипний об'єм. Отриманим порошковим масам необхідно було надати відповідної текучості, яка є важливим фармако-технологічним показником якості при створенні ЛФ у вигляді твердих капсул. Для цього ми вивчали ряд інших ДР з різних груп та з різним функціональним призначенням. Після проведеного експерименту нами було відібрано по три ексципієнти-лідери з кожної групи ДР, за допомогою яких було отримано належні фармако-технологічні параметри досліджуваної порошкової маси. Ними виявилися такі ДР: лудіпрес, МКЦ 500, МКЦ 112, металоза 65 SH – 50, просолв SMCC 50, просолв SMHD 90.

Наступним етапом експерименту було дослідження отриманих сумішей порошкової маси з ефірною олією ЧЗ під електронним мікроскопом. Для цього, вибрані ДР змішували з ефірною олією ЧЗ і отримані суміші досліджували мікроскопічно. Оскільки, кожна речовина має свою кристалічну структуру, заряд, площу поверхні, яка дозволяє їй сорбувати дану ефірну олію ЧЗ. В результаті мікроскопічного аналізу та спостереження за процесом змішування були обрані речовини, які можна умовно розділили на 3 групи-фактори: структуроутворювачі, на основі похідних МКЦ, структуроутворювачі на основі неорганічних солей, розпушувачі на основі ефірів целюлози. Запропонована нами таблиця 2, буде використана для вивчення впливу відібраних ДР на фармако-технологічні властивості порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного методом математичного планування експерименту [6].

Таблиця 2 - Групи допоміжних речовин, які були відібрані для одержання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного

Рівень фактора	Фактор А	Рівень фактора	Фактор В	Рівень Фактора	Фактор С
	Структуро-утворювачі на основі МКЦ		Структуро-утворювачі з групи неорганічних солей		Розпушувачі на основі ефірів целюлози
a_1	МКЦ 500	b_1	Неусілін US2	c_1	МЦ-65SH50
a_2	Prosolv 90	b_2	Неусілін UFL2	c_2	Plasdon K-90
a_3	МКЦ 12	b_3	Неосорб	c_3	Pharmacoat 603

Висновки.

Досліджено спосіб введення АФІ в склад порошкової маси з ефірною олією ЧЗ. Представлено результати процесу змішування відібраних ДР з ефірною олією ЧЗ для одержання порошкової маси на її основі.

В результаті аналізу процесу змішування та проведеного мікроскопічного аналізу, підібрано ексципієнти-лідери: неусилін, неусорб, лудіпрес, МКЦ 500, МКЦ 112, металоза 65 SH – 50, просолв SMCC 50, просолв SMHD 90 для одержання порошкової маси з ефірною олією ЧЗ, які будуть детально вивчені методом математичного планування експерименту.

Література:

1. 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

2. Зарівна Н. О. Підбір кількостей допоміжних речовин при створенні капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого з використанням регресійного аналізу/ Н. О. Зарівна, О. В. Тригубчак// – Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2. – С. 47-51.

3. Зарівна Н. О. Використання регресійного аналізу при розробці твердих капсул на основі чебрецю звичайного/ Н. О. Зарівна, О. В. Тригубчак, Л. С. Логойда // Південноукраїнський медичний науковий журнал. - 2017.- №16.- С. 54-56.

4. Чубка М. Б., Зарівна Н. О., Вронська Л. В. Проблеми створення твердих лікарських форм із значною кількістю ефірних олій // Мат. II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», 17-18 листопада 2011 р.: тези доповідей. – Харків, 2011. – С. 215.

5. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів". – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т.1 – 1128 с.

6. 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.

References.

1. (2010) Zarivna N.O. Analiz rynku likarskykh zasobiv na osnovi chebretsiu zvychainoho [Market analysis of medicinal products based on common thyme]. Farmatsevtychnyi chasopys, 4, 59-63. [in Ukrainian].

2. (2017) Zarivna N. O. Pidbir kilkostei dopomizhnykh rechovyn pry stvorenni kapsul z hustym ekstraktom chebretsiu povzuchoho z vykorystanniam rehresiinoho analizu [Selection of the quantities of auxiliary substances in the creation of capsules with a thick extract of creeping thyme using regression analysis]. Farmatsevtychnyi chasopys, 2, 47-51. [in Ukrainian].

3. (2017) Zarivna N. O., Tryhubchak O. B., Lohoida L. S. Vykorystannia rehresiinoho analizu pry rozrobtsi tverdykh kapsul na osnovi chebretsiu zvychainoho [The use of regression analysis in the development of hard capsules based on thyme vulgaris]. Pivdennoukrainskyi medychnyi naukovyi zhurnal, 16, 54-56. [in Ukrainian].

4. (2011) Chubka M. B., Zarivna N. O., Vronska L. V. Problemy stvorennia tverdykh likarskykh form iz znachnoiu kilkistiu efirnykh olii [Problems of Creating Solid Dosage Forms with a Significant Amount of Essential Oils]. Mat. II Naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Suchasni dosiahnennia farmatsevtychnoi tekhnolohii», 17-18 lystopada 2011 r.: tezy dopovidei. – Kharkiv, S. 215. [in Ukrainian].

5. (2015) Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. [State Pharmacopoeia of Ukraine:in 3 vol.]. State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality Medicines " [in Ukrainian].

6. (2008) Hroshovyi T. A, Martsenyuk V. P, Kucherenko L. I, Vronska L. V, Huryeyeva C. M. Matematychne planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen u farmatsii [Mathematical planning of experiment in pharmacy]. Ternopil: Ternopil State Medical UniversityUkrainian [in Ukrainian].

Abstract. *The paper presents the effect of excipients on the process of mixing with thyme essential oil in obtaining a powder mass based on it. Having analyzed the saturation of the pharmaceutical market of drugs with mucolytic activity, it was pointed out the feasibility of developing a new original mucolytic drug based on a thick extract of creeping thyme and essential oil of common thyme in hard capsules. The proposed technology for obtaining capsules involved two stages: obtaining a powder mass of excipients with essential oil of common thyme and a powder mass of excipients with a thick extract of creeping thyme. Just the combination of two types of thyme: creeping and ordinary will allow, in our opinion, to eliminate the shortcomings that are inherent in the finished drug "Pertusin". To develop the first stage of the technological process of hard capsules, it is necessary, first of all, to select not only the optimal excipients, but also to investigate their effect on the process of mixing with essential oil in obtaining a powder mass based on it*

Key words: *creeping thyme, common thyme, excipients, technology, powder mass.*

Стаття відправлена: 28.11.23

© Зарівна Н.О.