



УДК 615.014.07:543.631.22:615.452:15:482.938.4

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGICAL SCHEME FOR THE PRODUCTION OF CAPSULES WITH THICK EXTRACT OF CREEPING THYME AND ESSENTIAL OIL OF COMMON THYME**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО****Zarivna N.O. / Зарівна Н.О.***s.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-8522-4024

*I. Horbachevsky Ternopil national medical university, Ternopil, Ruska, 36, 46000
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
Тернопіль, Руська, 36, 46000*

Анотація. В роботі представлено технологічні стадії виробництва капсул на основі густого екстракту чебрецю повзучого та ефірної олії чебрецю звичайного, що покладені в основу розробки технологічної схеми їх виробництва. Оскільки, в лікарський засіб (ЛЗ) входить ефірна олія, яка є легкою і може втрачатись у процесі зберігання, тому з метою запобігання даному процесу, виникає необхідність створення капсул чи таблеток покритих оболонкою. Також, другим компонентом лікарського препарату є густий екстракт чебрецю повзучого, який в процесі зберігання може поглинати вологу, а окремі його біологічно активні речовини можуть окислюватись, гідролізувати, в результаті чого виникнуть небажані явища. Для уникнення цих негативних процесів доцільно застосувати капсули, або таблетки, покриті оболонкою. Саме, наявність ефірної олії у складі ЛЗ унеможливорює нанесення оболонки на таблетки навіть при незначних температурах. У зв'язку з цим, при створенні твердої лікарської форми (ЛФ) на основі густого екстракту чебрецю повзучого та ефірної олії чебрецю звичайного було обрано тверду капсулу як оптимальну ЛФ.

Попередніми нашими дослідженнями, було підібрано оптимальний спосіб одержання порошкових мас на основі густого екстракту чебрецю повзучого та ефірної олії чебрецю звичайного для заповнення твердих капсул та досліджено їхні фармако-технологічні показники якості.

Також, невід'ємним етапом виготовлення даного ЛЗ є розробка технологічної схеми його виробництва.

Ключові слова: чебрець повзучий, чебрець звичайний, капсули, технологічна схема.

Вступ.

Розробка технології даних капсул передбачала дві стадії: отримання порошкової маси допоміжних речовин (ДР) з ефірною олією (ЕО) чебрецю звичайного і порошкової маси ДР з густим екстрактом чебрецю повзучого.

Для отримання порошкової маси з ЕО чебрецю звичайного вивчалися різні допоміжні речовини за природою і функціональним призначенням. Застосувавши основи дисперсійного аналізу підібрано речовини-лідери для подальшого вивчення їх кількостей. В результаті прийомів регресійного аналізу підібрано оптимальні кількості ДР для утворення порошкової маси із задовільними фармако-технологічними показниками. Одержану порошкову масу оцінювали за швидкістю течії порошкових мас через насадку, насипною густиною до і після усадки.

При підборі оптимального способу одержання порошкової маси з густим



екстрактом чебрецю повзучого, були вивчені групи ДР: структуроутворювачі з групи неорганічних солей, розпушувачі, структуроутворювачі на основі мікрокристалічної целюлози. Отриману порошкову масу з густим екстрактом чебрецю повзучого оцінювали за такими фармако-технологічними показниками: швидкістю течії порошкових мас через насадку, насипною густиною до і після усадки, кутом природного укосу. Провівши регресійний аналіз, підбрано кількості ДР, в результаті проведених експериментів, запропоновано оптимальний склад капсул муколітичної дії.

Джерело: [1- 6]

Основний текст.

У даному дослідженні використовували отримані порошкові маси з густим екстрактом чебрецю повзучого та ЕО чебрецю звичайного [1-4]. Вивчались їхні фармако-технологічні параметри якості [5, 6]. В результаті їх змішування отримували капсульну масу, якою наповнювали тверді капсули. На основі комплексу проведених досліджень [1-5]. запропоновано оптимальний склад досліджуваних капсул (табл. 1).

Таблиця 1 - Склад капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого й ефірною олією чебрецю звичайного

Активні фармацевтичні інгредієнти та ДР	Кількість, г
Густий екстракт чебрецю повзучого в перерахунку на вологу 20 %	0,075 (0,06 г сухого)
Ефірна олія чебрецю звичайного	0,0035
Магнію алюмометасилікат (Неусілін UFL 2)	0,0394
Просолв SMHD 90	0,0140
Кальцію дигідрофосфат	0,0086
Натрію кроскармелоза	0,0217
МКЦ 101	0,0843
Крохмаль картопляний	0,0035
Середня маса	0,2350

Виходячи з оптимального складу порошкової маси для капсулювання і розробленої технології (порядок введення, змішування інгредієнтів тощо), нами запропонована наступна технологічна схема із зазначенням «контрольних точок» виробництва капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого та ЕО чебрецю звичайного, яка представлена на рисунку 1.

Стадія ДР-1. Підготовка сировини. Стадія охоплює наступні процеси:

- розтарювання сировини: прийом сировини здійснюють в приміщенні класу чистоти D та віддають на наступну операцію;
- відважування, просіювання основної та допоміжної сировини виконують в приміщенні класу чистоти D та приготування крохмального клейстеру.

Відважування здійснюють на вагах (КП-1а) та (КП-1б) у чисті попередньо відтаровані ємності різної місткості в залежності від кількості сировини, потім сировину просіюють у чисті ємності. Використовують сепаратор (ГФ-32) з ситами з регламентованим діаметром отворів.



Для приготування крохмального клейстеру на вагах (КП-2) відважують регламентовані кількості води очищеної у ємкості (З-16) та додають регламентовані кількості просіяного крохмалю картопляного. Воду очищену у ємкості для приготування зволожувача (Р-34) нагрівають до заданої температури та завантажують суспензію крохмалю картопляного з ємкості (З-16). Суміш перемішують до однорідності та охолоджують до температури, що не перевищує 20 °С.

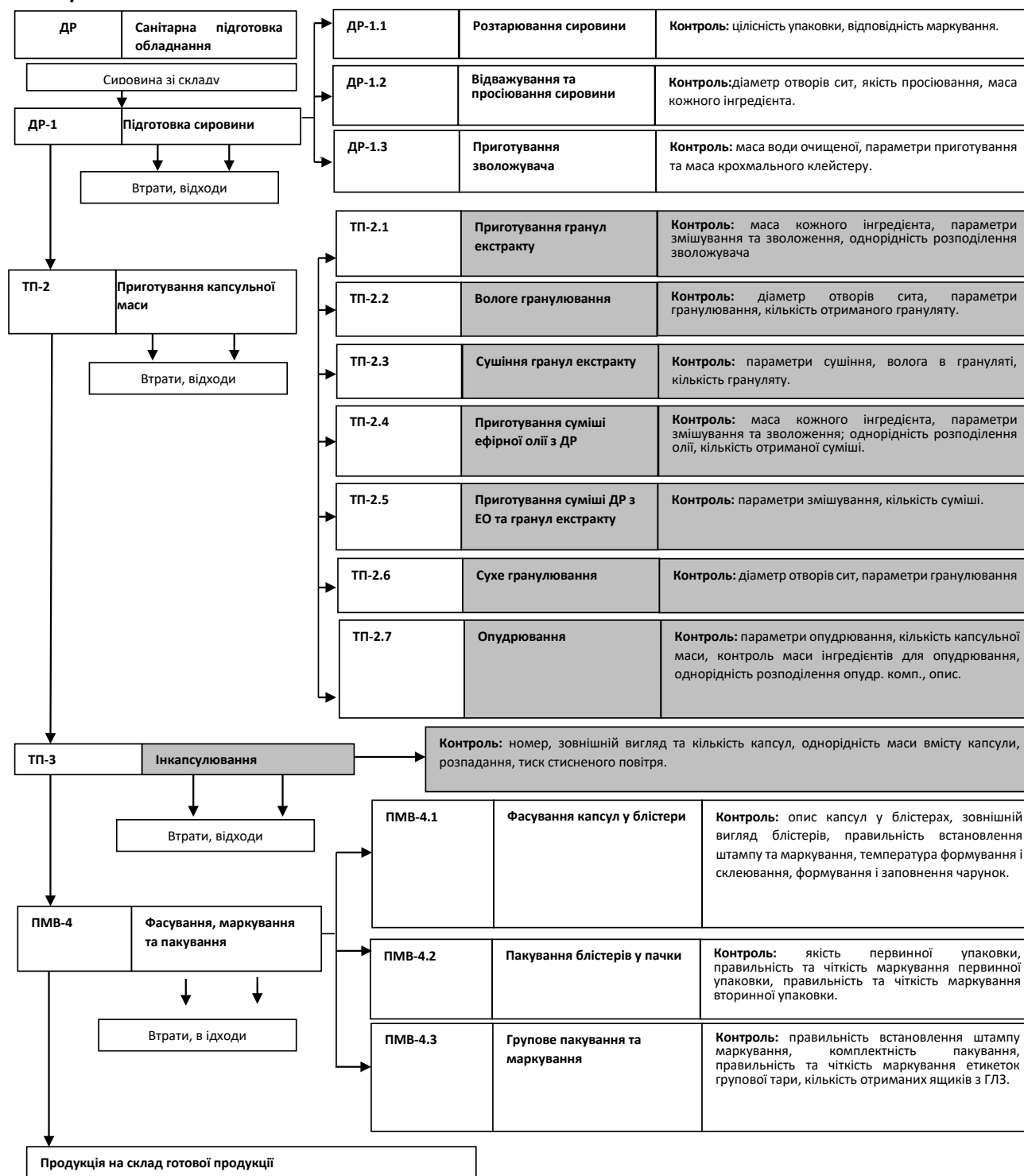


Рисунок 1 - Технологічна схема виробництва капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого та ефірною олією чебрецю звичайного



В якості зволожувача для приготування гранул екстракту використовують суміш, що складається з густого екстракту чебрецю повзучого та розчину крохмального клейстеру. Стадія ТП-2. Приготування маси для капсулювання. Усі операції стадії приготування капсульної маси виконують у відповідних приміщеннях класу чистоти D.

Операція ТП-2.1. – приготування гранул екстракту полягає в проведенні операцій змішування та зволоження компонентів.

Змішування сухих компонентів (магнію алюмометасилікату (неусіліну UFL 2), натрію кроскармелози, МКЦ 101) проводять у змішувачі (ГФ-37). Після чого масу зволожують зволожувачем та 2 % крохмальним клейстером. Вологу масу вивантажують у ємкості (3-16, 3-17) та передають на операцію ТП-2.2.

Вологе гранулювання (ТП-2.2.) проводять у калібраторі (ГФ-42) в відповідному приміщенні.

Сушіння гранул (ТП-2.3.) - програнульовану масу, отриману на операції ТП-2.2, розкладають на деки та висушують на полицях вакуум-сушильної шафи (СШ-43).

Після закінчення сушіння висушені гранули вивантажують у ємкості та передаються на наступну операцію ТП-2.4.

Етап ТП-2.4. (приготування суміші з ефірною олією) полягає у змішуванні сухих компонентів в змішувачі (ГФ-37) з наступним зволоженням утвореної порошкової маси з ефірною олією. Масу вивантажують у відповідні ємкості та передають на наступну операцію.

На операції ТП-2.5. здійснюють гомогенізацію суміші з ефірною олією та гранулятом екстракту у змішувачі (ГФ-40), одержану масу зважують та передають на наступний етап.

Сухе гранулювання (операція ТП-2.6.) суміші ефірної олії чебрецю звичайного та гранул екстракту чебрецю повзучого проводять на калібраторі (ГФ-42), програнульована маса надходить на етап опудрювання (ТП-2.7.).

Приготовану капсульну масу вивантажують у підготовлені чисті ємкості (3-16, 3-17, 3-18, 3-19), зважують і передають на стадію ТП-3.

Стадія ТП-3. Капсулювання

Процес інкапсулювання здійснюють у відповідному приміщенні, D класу чистоти, із застосуванням машини для наповнення капсул (ГФ-59), обладнаної системами вакуумного завантаження та знепилення капсул.

У бункер для капсул капсульної машини завантажують капсули номер 0. У бункер для порошку капсульної машини за допомогою вакууму завантажують капсульну масу, отриману з стадії ТП-2.

Виготовлені капсули збирають у підготовлені чисті подвійні поліетиленові пакети (з пластиковим фіксатором-затяжкою на кожному пакеті), зважують на вагах (КП-2) та складають у пластикові контейнери із щільно прилягаючою кришкою. Контейнери з капсулами передають у приміщення карантинного зберігання нерозфасованого продукту або на операцію ПМВ-4.1. (фасування капсул у блістери).

Стадія ПМВ-4. Фасування, маркування та пакування полягає у послідовності таких операцій:



- фасування капсул у блістери;

Капсули розфасовують по 10 штук у блістери з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої друкованої, лакованої, з нанесеним маркуванням на фасувальній машині (ФУ-44), яка в процесі роботи автомату здійснює сортування блістерів. Блістери з незаповненими чарунками здуваються потоком стисненого повітря у лоток відводу бракованих блістерів та збираються у приймальний контейнер з відповідним маркуванням. Якісні блістери (із заповненими чарунками) подаються по транспортеру та збираються у відповідну тару для якісної продукції.

- пакування блістерів у контейнери (пачки):

Для пакування блістерів у пачки використовують картонуючу машину (ГФ-37) або здійснюють пакування блістерів у пачки вручну на столі для пакування (ГФ-46). У картонні коробки разом з блістерами поміщають листок-вкладиш.

- групове пакування та маркування: регламентовану кількість контейнерів вкладають в ящик з гофрокартону; на дно ящика та поверх пачок в ящик кладуть прокладку з гофрокартону.

При відповідності ЛЗ по всіх показниках якості видається сертифікат якості і препарат передають на склад готової продукції.

Висновки.

Розроблено двостадійну технологію розробки капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого і ефірною олією чебрецю звичайного. Вона передбачає окреме введення густого екстракту і отримання гранул з допоміжними речовинами та наступне їх змішування з попередньо приготовленою порошковою масою допоміжних речовин з ефірною олією чебрецю звичайного.

Враховуючи властивості АФІ, ДР, запропоновано технологічні стадії виготовлення із врахуванням «критичних точок», в результаті чого розроблено технологічну схему виробництва твердих капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого й ефірною олією чебрецю звичайного.

Література:

1. 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.

2. Зарівна Н. О. Вибір ексципієнтів для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці твердих капсул /Н. О. Зарівна//Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2014.- №2(21).- С.69-72.

3. Пат. № 145540 України, МПК⁵¹ А 61 К 9/20, А 61 К 9/48, А 61 J 3/00. Спосіб одержання капсульної маси на основі густого екстракту чебрецю повзучого/ Н. О. Зарівна: заявник і патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – заявл. 02.03.2020; опубл. 28.12.2020; Бюл. № 24, 2020 р.

4. Пат. № 145762 України, МПК⁵¹ А 61 К 36/53, А 61 К 9/20, А 61 К 9/48.



Спосіб одержання порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого для розробки твердих капсул/ Н. О. Зарівна: заявник і патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – заявл. 02.03.2020; опубл. 07.01.2021; Бюл. № 1, 2021 р.

5. 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.

6. 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.

References.

1. (2017) Zarivna N.O., Truhybchak O. V. Pidbir kilkostei dopomizhnykh rehovyn pry stvorenni kapsul z hustym ekstraktom chebretsia 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]. Farmatsevychnyi chasopys, 2, 47-51. [in Ukrainian].

2. (2014) Zarivna N. O. Vybir ekstsypientiv dlia otrymannia poroshkovoi masy z efirnoiu oliieiu chebretsia zvychainoho pry rozrobtsi tverdykh kapsul [The choice of excipients for obtaining a powder mass with essential oil of thyme in the development of hard capsules]. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny, 2 (21), 69-72 [in Ukrainian].

3. (2020) Zarivna, N. O. Pat. Ukrainy, Sposib oderzhannia kapsulnoi masy na osnovi hustoho ekstraktu chebretsia povzuchoho [The method of obtaining a capsule mass based on a thick extract of creeping thyme]. № 145540 МПК⁵¹ А 61 К 9/20, А 61 К 9/48, А 61 J 3/00; Biul. № 24 [in Ukrainian].

4. (2021) Zarivna, N. O. Pat. Ukrainy, Sposib oderzhannia poroshkovoi masy z hustym ekstraktom chebretsia povzuchoho dlia rozrobky tverdykh kapsul [The method of obtaining a powder mass with a thick extract of creeping thyme for the development of hard capsules]. № 145762 України, МПК⁵¹ А 61 К 36/53, А 61 К 9/20, А 61 К 9/48; Biul. № 1 [in Ukrainian].

5. (2008) Hroshovi T. A, Martsenyuk V. P, Kucherenko L. I, Vronska L. V, Huryeyeva S. M. Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen u farmatsii [Mathematical planning of experiment in pharmacy]. Ternopil: Ternopil State Medical University Ukrainian [in Ukrainian].

6. (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].

Abstract. *The work presents the technological stages of the production of capsules based on a thick extract of creeping thyme and essential oil of common thyme, which are the basis of the development of a technological scheme for their production. Since essential oil is included in the medicinal product, which is volatile and can be lost during storage, therefore, in order to prevent this process, there is a need to create capsules or tablets covered with a shell. Also, the second component of the drug is a thick extract of creeping thyme, which during storage can absorb moisture, and some of its biologically active substances can be oxidized, hydrolyzed, as a result of which undesirable phenomena will occur. To avoid these negative processes, it is advisable to use capsules or tablets covered with a shell. Namely, the presence of essential oil in the composition of the drug makes it impossible to coat the tablets even at low temperatures. In this regard, when creating a solid dosage form based on a thick extract of creeping thyme and essential oil of common thyme, a solid capsule was chosen as the optimal dosage form.*



According to our previous studies, the optimal method of obtaining powder masses based on a thick extract of creeping thyme and essential oil of common thyme for filling hard capsules was selected. An integral stage in the production of this drug is the development of a technological scheme for its production.

Key words: *creeping thyme, common thyme, capsules, technological scheme.*

Стаття відправлена: 18.12.22

© Зарівна Н.О.