

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 638.135:615.322:615.453.42:66-9

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.66>А. С. Гуртовський¹, О. С. Шпичак², С. В. Спиридонов³¹ КП «Муніципальна компанія поводження з відходами» Харківської міської ради, Україна² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Визначення технологічних параметрів порошкових мас фенольного гідрофобного препарату прополісу, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх сумішей у складі твердих лікарських форм

Важливим завданням у ході проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм є визначення комплексу технологічних прийомів та вивчення технологічних параметрів досліджуваних порошків з метою подальшого капсулювання чи таблетування субстанцій з різними фізико-хімічними характеристиками.

Мета роботи. Дослідження основних технологічних параметрів стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші з метою подальшого їх введення до складу розроблюваних капсул протизапальної та венотонізувальної дії.

Матеріали та методи. Фармакотехнологічні дослідження порошкових мас АФІ, зокрема визначення плинності, кута природного укосу, насипної густини тощо, проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України та науково-практичних джерел літератури.

Результати та їх обговорення. Проведені випробування свідчать про те, що досліджувані субстанції та їх суміші не мають задовільних фармакотехнологічних властивостей, що характеризується низьким значенням плинності та здатністю поглинати вологу в процесі їх зберігання.

Висновки. Результати проведених досліджень підтверджують необхідність додавання певних груп допоміжних речовин до складу порошкових мас для подальшого їх інкапсулювання та застосування відповідних технологічних прийомів під час розроблення пероральних лікарських форм.

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу; субстанції рослинного походження; капсули; фармакотехнологічні дослідження

А. С. Gurtovsky¹, О. С. Shpychak², S. V. Spyrydonov³¹ Municipal Enterprise "Municipal Waste Management Company" of Kharkiv City Council, Ukraine² Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Determination of technological parameters of powder masses of the propolis phenolic hydrophobic drug, grape seeds, bitter chestnut seeds and their mixtures in solid dosage forms

An important task in the course of pharmaceutical development of solid dosage forms is to determine a set of technological methods and study the technological parameters of the powders under research for the purpose of further encapsulation or tableting of substances with different physicochemical characteristics.

Aim. To study the main technological parameters of the standardized substance of the propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), grape seeds, bitter chestnut seeds and their mixtures for the purpose of their further introduction into the capsules with the anti-inflammatory and venotonic action developed.

Materials and methods. The pharmaco-technological studies of AFI powder masses (fluidity, angle of repose, bulk density, etc.) were performed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and scientific and practical sources of literature.

Results and discussion. The tests performed indicate that the substances studied and their mixtures do not have satisfactory pharmaco-technological properties, are characterized by a low value of fluidity and the ability to absorb moisture during storage.

Conclusions. The results of the research conducted confirm the need to add certain groups of excipients in the powder mass for their further encapsulation and the use of appropriate technological methods when developing oral dosage forms.

Key words: propolis phenolic hydrophobic drug; substances of plant origin; capsules; pharmaco-technological studies

А. С. Гуртовский¹, О. С. Шпичак², С. В. Спиридонов³

¹ КП «Муниципальная компания обращения с отходами» Харьковского городского совета, Украина

² Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины

³ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Определение технологических параметров порошковых масс фенольного гидрофобного препарата прополиса, косточек винограда, семян каштана конского и их смесей в составе твердых лекарственных форм

Важной задачей в ходе проведения фармацевтической разработки твердых лекарственных форм является определение комплекса технологических приемов и изучение технологических параметров исследуемых порошков с целью дальнейшего капсулирования или таблетирования субстанций с различными физико-химическими характеристиками.

Цель работы. Исследование основных технологических параметров стандартизированной субстанции фенольного гидрофобного препарата прополиса, косточек винограда, семян каштана конского и их смеси с целью дальнейшего их введения в состав разрабатываемых капсул противовоспалительного и венотонизирующего действия.

Материалы и методы. Фармакотехнологические исследования порошковых масс АФИ (текучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность и др.) проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины и научно-практических источников литературы.

Результаты и их обсуждение. Проведенные испытания свидетельствуют о том, что исследуемые субстанции и их смеси не обладают удовлетворительными фармакотехнологическими свойствами, характеризуются низким значением текучести и способностью поглощать влагу в процессе их хранения.

Выводы. Результаты проведенных исследований подтверждают необходимость добавления определенных групп вспомогательных веществ в состав порошковых масс для дальнейшего их инкапсулирования и применения соответствующих технологических приемов при разработке пероральных лекарственных форм.

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса; субстанции растительного происхождения; капсулы; фармакотехнологические исследования

Вступ. У сучасних умовах виробництва фітохімічних препаратів важливим завданням фармацевтичної науки є вивчення фармакотехнологічних властивостей порошкових мас активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх сумішей [1-2].

Одним із пріоритетних завдань у ході проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм є визначення комплексу технологічних прийомів та вивчення технологічних параметрів досліджуваних порошків з метою подальшого капсулювання чи таблетування субстанцій з різними фізико-хімічними характеристиками [3].

З урахуванням заданого фармакологічного спрямування, хімічного складу та основних технологічних підходів до виробництва капсул як діючі АФІ нами було обрано стандартизовану субстанцію продуктів бджільництва – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування (РП UA/4505/01/01, Наказ МОЗ України № 2467 від 30.10.2020 р.; виробник: ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків) [4], порошкові субстанції кісточок винограду та насіння гіркокаштана. Як оптимальну лікарську форму, яка б змогла забезпечити стабільність складу і вмісту біологічно активних речовин, а також маскування смаку і запаху, нами було запропоновано тверду капсулу [5-6].

Метою роботи було дослідження основних технологічних параметрів стандартизованої субстанції ФГПП, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші задля подальшого їх введення до складу розроблених капсул протизапальної та венотонізуючої дії.

Матеріали та методи. На першому етапі випробувань необхідно було дослідити форму і розмір частинок порошків АФІ та визначити такі важливі їхні технологічні характеристики, як плинність, кут природного укосу та насипна густина [7-8]. Випробування проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України та науково-практичних джерел літератури [1-3, 7-8].

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів виконували за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus», Італія, з вбудованою цифровою камерою «ScoreTek DEM35». Оброблені знімки виводили на екран монітора та обробляли за допомогою комп'ютерної програми «ScorePhoto». Для частинок порошку, що перебували в полі зору мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням коефіцієнта збільшення.

Визначення плинності проводили за допомогою приладу ВП-12 А. Наважку досліджуваних порошків у кількості 50,0 г поміщали у вібрвальну лійку, вмикали прилад та витримували 20 секунд з метою їх зсідання, після чого відкривали заслінку і стежили за висипанням порошків. Час початку та закінчення випробування (від моменту ввімкнення приладу до моменту повного висипання порошку з лійки) фіксували секундоміром. Показник плинності порошків розраховували за формулою:

$$C = m / (t-20),$$

де: m – маса наважки порошку; t – повний час проведення випробування; 20 – час зсідання порошку, с.

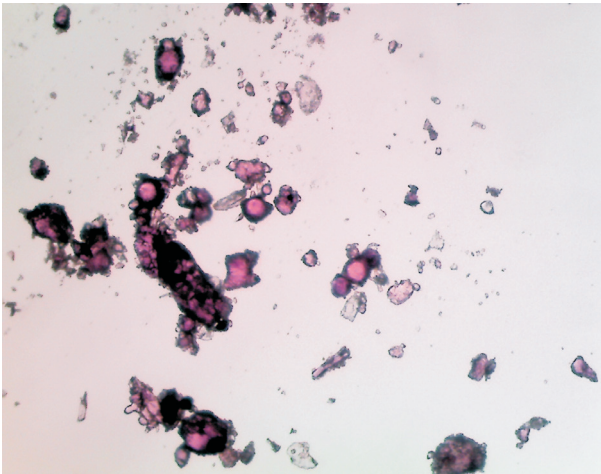


Рис. 1. Мікрофотографія частинок порошку субстанції ФГПП

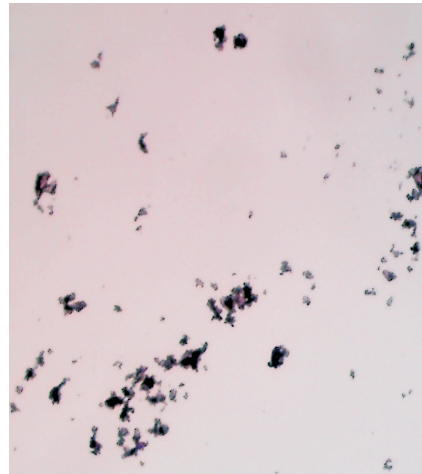


Рис. 2. Мікрофотографія частинок порошку кісточок винограду

Кут природного укусу визначали згідно з відповідними методиками за допомогою цього ж приладу після висипання порошку на горизонтальну поверхню.

Насипну густину визначали за допомогою приладу 545 Р АК-3. Для визначення брали 200,0 г досліджуваних порошків і насипали їх у робочу ємність приладу. Прилад вмикали та спостерігали за зменшенням об'єму порошку в мірній колбі після певної кількості зіскоків (V_{10} , V_{500} , V_{1250}). Після того як рівень порошку не змінювався, прилад вимикали.

Насипну густину розраховували за формулою:

$$H = M / V,$$

де: M – маса порошку, г; V – об'єм порошку після зсідання, cm^3 .

Результати та їх обговорення. Результати визначення кристалографічних характеристик досліджуваних субстанцій ФГПП, кісточок винограду та насіння гіркокаштана наведено на рис. 1-3.

Під час вивчення кристалографічних характеристик порошку стандартизованої субстанції ФГПП (рис. 1) було виявлено, що він складається з частинок кулястої, приплюснuto-кулястої та інколи паличкоподібної форми, які мають розміри від 0,05 до 0,15 мм завдовжки. Переважають фракції з розмірами частинок 0,1-0,15 мм. Варто також зазначити, що частинки порошку ФГПП здатні утворювати агломерати, розмір яких може досягати 0,20-0,25 мм.

У результаті дослідження форми і розміру частинок порошку кісточок винограду (рис. 2) було з'ясовано, що відповідна субстанція складається з частинок неправильної пластинчастої, зірчастої, паличкоподібної та трикутної форми із шорсткою неоднорідною поверхнею. Здебільшого розмір частинок становить 0,05-0,1 мм, вони також мають здатність до утворення агломератів 0,15-0,20 мм завдовжки.

Визначення форми і розміру кристалів порошку насіння гіркокаштана (рис. 3) засвідчило, що частинки цієї субстанції мають переважно кулясту, еліптичну, кубічну або прямокутну форми з округлими краями,

розмірами від 0,05 до 0,1 мм. Крім того, також спостерігалась наявність агломератів розміром 0,15-0,2 мм.

Результати визначення фармакологічних параметрів досліджуваних субстанцій наведено в таблиці.

Результати випробувань основних технологічних параметрів досліджуваних зразків АФІ свідчать про те, що порошок ФГПП має відносно невисокий, але найбільший серед досліджуваних субстанцій показник плинності на рівні $3,11 \pm 0,01$ г/с. Насамперед це пов'язано з формою кристалів порошку ФГПП, а також із тим, що вони мають порівняно більший розмір щодо розміру частинок інших досліджуваних субстанцій, що також значно вплинуло на показник кута природного укусу, який перебуває на рівні близько $45,3 \pm 0,3^\circ$. Такий показник не вважають досить позитивним значенням, однак він є найбільш прийнятним серед показників інших досліджуваних субстанцій. Також варто зауважити, що процес висипання порошку з вібротійки приладу відбувався з певними затримками, а з лійки, що не вібрує, порошок майже не висипався.

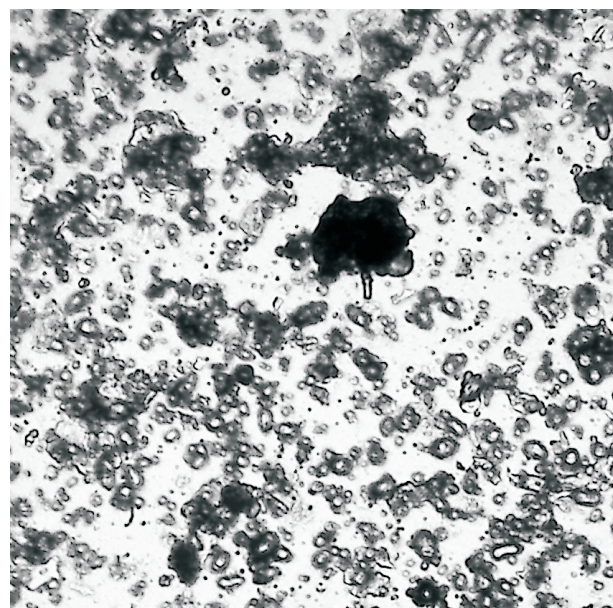


Рис. 3. Мікрофотографія частинок порошку насіння гіркокаштана

Таблиця

Основні фармакотехнологічні характеристики досліджуваних зразків АФІ та їх суміші (n = 5)

Показник	Зразки порошків досліджуваних субстанцій			
	ФГПП	Виноградні кісточочки	Насіння гіркокаштана	Суміш АФІ
Плинність, г/с	3,11 ± 0,01	1,53 ± 0,01	1,63 ± 0,01	2,36 ± 0,01
Кут природного укусу, град.	45,3 ± 0,3	53,1 ± 0,1	54,3 ± 0,1	49,3 ± 0,1
Насипна густина, (V ₁₂₅₀), г/см ³	0,633 ± 0,003	0,428 ± 0,001	0,502 ± 0,001	0,563 ± 0,007

Цей факт, попри значну кількість частинок анізодіаметричної форми, пояснюється наявністю гідрофобних (ліпофільних) речовин, що входять до складу ФГПП. Порошок також мав доволі високу здатність до зсідання, а показник насипної густини перебував на рівні 0,633 ± 0,003 г/см³.

Порошок виноградних кісточок мав порівняно низький показник плинності серед досліджуваних субстанцій, який складав 1,53 ± 0,01 г/с, що зумовлено як ізодіаметричною неправильною формою частинок, які до того ж мали розгалужену поверхню, так і замалими їх розмірами. Ці обставини також є причиною доволі високого показника кута природного укусу, який дорівнював 53,1 ± 0,1°. Також варто зазначити, що субстанція з кісточок винограду має надто перервний характер течії з приладу з вібрувальною лійкою, а з лійки, що не вібрує, порошок також майже не висипався, як і в попередньому випадку з ФГПП. Завдяки значним розмірам частинок порошок мав високу здатність до зсідання з показником насипної густини на рівні 0,428 ± 0,001 г/см³.

Проведені дослідження підтвердили й подібні властивості для порошку насіння гіркокаштана. Попри ізодіаметричну та переважно правильну геометричну форму частинок, порошок мав дуже низьке значення показника плинності на рівні 1,63 ± 0,01 г/с і досить високий показник кута природного укусу на рівні близько 54,3 ± 0,1°. Порошок насіння гіркокаштана також висипався з вібролійки з перервними проміжками часу та майже не був здатний до течії з нерухомої лійки. Це є також наслідком відносно малих розмірів частинок, що утворювались у процесі подрібнення субстанції та зумовили високу здатність до ущільнення з показником насипної густини на рівні близько 0,502 ± 0,001 г/см³.

У результаті змішування досліджуваних компонентів було отримано суміш, яка також не відрізнялась позитивними технологічними властивостями. Так, її плинність складала 2,36 ± 0,01 г/с, що є дещо вищим значенням проти порошків насіння гіркокаштана та виноградних кісточок, але меншим проти по-

рошку ФГПП. Текучість суміші мала перериваний характер, що було виявлено візуально та підтверджено підвищеним показником кута природного укусу, який складав 49,3 ± 0,1°.

Підсумовуючи результати проведених досліджень щодо вивчення основних технологічних параметрів випробуваних зразків АФІ та їх суміші, зазначимо, що всі досліджувані субстанції не виявляють задовільних фармакотехнологічних властивостей, зокрема мають низьке значення плинності. Здебільшого невеликі розміри частинок досліджуваних порошків та в деяких випадках анізодіаметрична форма їхніх кристалів з розгалуженою поверхнею є причиною незадовільних технологічних характеристик, що можуть погіршуватись і в процесі зберігання з огляду на їхню здатність поглинати вологу, тобто виявляти гігроскопічність, яка особливо збільшується в разі зменшення розміру частинок будь-яких порошкоподібних сумішей.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Проведено експериментальні дослідження з визначення основних технологічних параметрів для стандартизованої субстанції ФГПП, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші з метою подальшого їх введення до складу розроблюваних капсул протизапальної та венотонізуювальної дії.

Виявлено надто низькі/незадовільні значення технологічних характеристик досліджуваних порошкоподібних сумішей, що зумовлює необхідність додавання певних груп допоміжних речовин для їх покращення або застосування відповідних технологічних прийомів під час створення пероральних лікарських форм.

Наступний етап досліджень буде спрямовано на розроблення складу капсул протизапальної та венотонізуювальної дії на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу та порошкових субстанцій кісточок винограду і насіння гіркокаштана, зокрема на виконання досліджень з вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкових сумішей АФІ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Омельченко П. С., Гладух Є. В. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23 (4). С. 345–349.
2. Спиридонов С. В. Дослідження основних технологічних характеристик компонентів складу гранул “ШКТ-2” для застосування у гастроентерологічній практиці. *Вісник фармації*. 2012. № 1. С. 39–42.
3. Шпичак О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед». *Вісник фармації*. 2013. № 1. С. 3–8.
4. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=F667EB632DB2FA06C22586160030198E>.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
6. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7130>.
7. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
8. Технологічні параметри рослинної сировини / П. П. Ветров та ін. *Фармацевтичний журнал*. 1987. № 3. С. 52–56.

REFERENCES

1. Omelchenko, P. S., Hladukh, Ye. V. (2014). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupika*, 23 (4), 345-349.
2. Spirydonov, S. V. (2012). *Visnyk farmatsii*, 1, 39-42.
3. Shpychak, O. S. (2013). *Visnyk farmatsii*, 1, 3-8.
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. Available at: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=F667EB632DB2FA06C22586160030198E>.
5. Pertsev, I. M., Dmytriiivskii D. I., Rybachuk, V. D. et al. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnolohii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky, 600.
6. Belei, N. M., Hroshovyi, T. A., Belei, S. Ya. (2016). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 85-90.
7. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3. Vol. 2)* (2nd ed.). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.
8. Vietrov, P. P., Harna, S. V., Prokopenko, S. O., Kucher, O. V. (1987). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 52-56.

Відомості про авторів:

Гуртовський А. С., головний фахівець з роботи з небезпечними відходами виробничого відділу, КП «Муніципальна компанія поводження з відходами» Харківської міської ради. E-mail: gurtovcky@gmail.com

Шпичак О. С., доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Спиридонов С. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Information about authors:

Gurtovsky A. S., chief specialist in work with hazardous waste of the Production Department, Municipal Enterprise “Municipal Waste Management Company” of Kharkiv City Council, Kharkiv. E-mail: gurtovcky@gmail.com

Shpychak O. S., academician of the Ukrainian Academy of Sciences, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Spirydonov S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Industrial Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Сведения об авторах:

Гуртовський А. С., головний спеціаліст по роботі з небезпечними відходами виробничого відділу, КП «Муніципальна компанія оброблення з відходами» Харківського міського ради. E-mail: gurtovcky@gmail.com

Шпичак О. С., доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Спиридонов С. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Надійшла до редакції 27.08.2021 р.