

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.451.6:615.233:582.933+582.685
DOI 10.11603/2312-0967.2018.3.9358

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ МАЛЬВИ ЛІСОВОЇ І ПОДРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТОГО

©С. Я. Белей¹, Т. А. Groшовий², Н. М. Белей²

ТОВ «Тернофарм»¹, Тернопіль

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»²

beley@tdmu.edu.ua

Мета роботи. Вивчити вплив фармацевтичних факторів на деякі показники якості таблеток із метою вибору кращих допоміжних речовин (ДР) для розробки складу і технології нового комбінованого таблетованого лікарського засобу на основі сухих екстрактів мальви лісової і листя подорожника ланцетолистого методом вологої грануляції.

Матеріали і методи. Основні діючі речовини – сухі екстракти мальви лісової та листя подорожника ланцетолистого, 16 ДР, об'єднаних в 4 групи фармацевтичних факторів.

Таблетки отримували методом вологої грануляції. Дослідження впливу ДР на такі показники, як однорідність маси таблеток, їх стиранисть та стійкість до роздавлювання, а також розпадання таблеток проводили відповідно до вимог ДФУ, 2 видання. Також вивчали залежність стійкості таблеток до вологи від виду ДР в їх складі.

Результати й обговорення. У статті вивчено вплив фармацевтичних факторів на деякі показники якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і листя подорожника ланцетолистого. За допомогою чотирифакторного експерименту – греко-латинської квадрату встановлено вплив 4-х якісних факторів на основні показники якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. Побудовано ранжовані ряди переваг для впливу допоміжних речовин на 6 відгуків (показників якості таблеток). Вивчено вплив 16-ти допоміжних речовин на однорідність маси таблеток, їх стиранисть і стійкість до роздавлювання, а також розпадання і стійкість таблеток до вологи.

Висновки. На основі отриманих результатів обрано кращі допоміжні речовини для розробки складу та технології нового комбінованого таблетованого лікарського засобу на основі сухих екстрактів мальви лісової і листя подорожника ланцетолистого методом вологої грануляції, а саме: МКЦ 101, поліплаздон XL-10, натрію карбоксиметилкрохмаль, кремнію діоксид колоїдний, неусилін US-25, 5 % крохмальний клейстер.

Ключові слова: фармацевтичні фактори; допоміжні речовини; показники якості; таблетки; екстракти мальви лісової і подорожника ланцетолистого.

Вступ. Перспективною комбінацією для лікування кашлю при простудних захворюваннях є поєднання екстрактів подорожника ланцетолистого і мальви лісової у формі таблеток, оскільки це дозволить поєднати протизапальну, відхаркувальну, знеболюючу та імуномодулюючу дії подорожника і мальви в одній лікарській формі [2–5].

Матеріали і методи. Основні діючі речовини – сухі екстракти мальви лісової та листя подорожника ланцетолистого, 16 ДР, об'єднаних в 4 групи фармацевтичних факторів.

Таблетки отримували методом вологої грануляції. Дослідження впливу ДР на такі показники, як однорідність маси таблеток, їх стиранисть та стійкість до роздавлювання, а також розпадання таблеток проводили відповідно до вимог ДФУ, 2 видання [6].

Також вивчали залежність стійкості таблеток до вологи від виду ДР у їх складі. Для цього до-

сліджували взірці таблеток зважували і поміщали в ексикатор над насиченим розчином натрій сульфату при температурі 25 °С. Через 1, 2 та 3 доби відбирали досліджувані зразки, зважували і досліджували їх за зовнішнім виглядом. З різницею маси до і після експерименту робили висновок про здатність таблеток вбирати вологу. Результат поглинання вологи таблетками виражали у відсотках.

Результати й обговорення. Таблетки на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого було одержано методом вологої грануляції. До складу таблеток вводили наповнювачі, розпушувачі, регулятори вологи і зв'язуючі речовини. Перелік ДР (факторів та їх рівнів), які вивчали при розробці складу і технології таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової та подорожника ланцетолистого, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при створенні таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової та подорожника ланцетолистого

Фактори	Рівні факторів
Фактор А – наповнювачі	a ₁ – сахароза a ₂ – лактози моногідрат a ₃ – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 101 a ₄ – мікрокристалічна целюлоза МКЦ 102
Фактор В – розпушувачі	b ₁ – крохмаль картопляний b ₂ – поліплаздон XL-10 b ₃ – натрію кроскармелоза b ₄ – натрію карбоксиметилкрохмаль
Фактор С – регулятори вологи	c ₁ – магнію карбонат легкий c ₂ – кремнію діоксид колоїдний безводний c ₃ – неусилін US-2 c ₄ – неусилін UFL-2
Фактор D – зв'язуючі речовини	d ₁ – 5 % крохмальний клейстер d ₂ – 5 % розчин метилцелюлози (МЦ) – 15 d ₃ – 5 % спиртовий (80 % спирт) розчин гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) d ₄ – 5 % спиртовий розчин плаздону К-25

Для вивчення впливу чотирьох факторів та їх рівнів на основні показники якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого використали 4x4 греко-ла-

тинський квадрат [7]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі екстрактів мальви і подорожника наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження показників якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової та листя подорожника ланцетолистого

№ серії	Фактори				Відгуки (показники якості таблеток)											
	A	B	C	D	y ₇	y' ₇	y ₈	y' ₈	y ₉	y' ₉	y ₁₀	y' ₁₀	y ₁₁	y' ₁₁	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	2,03	2,60	0,11	0,15	115,2	125,6	19,0	19,4	10,03	10,31	0,548	0,347
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	1,47	1,21	0,21	0,17	101,1	111,9	24,0	20,0	10,80	10,68	0,662	0,700
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4,69	4,13	0,28	0,22	107,8	99,4	21,0	23,0	9,43	9,01	0,346	0,395
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	3,66	4,72	0,13	0,09	126,6	133,8	23,0	20,4	9,68	9,94	0,466	0,301
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4,68	4,74	0,12	0,14	90,7	77,7	31,0	40,4	6,23	6,49	0,511	0,508
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	3,21	3,65	0,24	0,16	103,2	98,2	33,0	27,0	6,23	6,37	0,617	0,727
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	1,77	1,60	0,09	0,13	66,3	73,3	31,2	26,2	6,24	5,96	0,726	0,467
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	3,79	3,97	0,07	0,11	142,8	149,2	26,0	31,4	5,20	5,28	0,815	0,784
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	1,20	1,34	0,16	0,10	62,4	55,2	52,0	60,0	6,48	6,34	0,489	0,469
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	1,40	1,82	0,07	0,03	120,9	109,7	74,0	69,4	6,71	6,41	0,776	0,839
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	2,07	2,14	0,03	0,07	67,2	71,0	81,5	74,5	6,59	6,75	0,612	0,714
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	1,58	1,68	0,03	0,07	71,8	76,2	23,2	28,2	7,12	6,98	0,849	0,882
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	1,81	1,77	0,07	0,03	65,8	61,4	51,0	59,6	6,44	6,74	0,614	0,570
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	1,98	2,11	0,03	0,07	98,9	89,5	75,0	69,0	6,98	7,12	0,765	0,805
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	1,44	1,32	0,07	0,03	64,1	72,1	19,0	23,0	6,98	6,70	0,739	0,775
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	1,26	1,20	0,27	0,37	55,6	58,8	63,0	57,0	6,85	6,71	0,556	0,403

Примітка 1: y₇ і y'₇ – однорідність маси таблеток, ±%;

Примітка 2: y₈ і y'₈ – стиранисть таблеток, %;

Примітка 3: y₉ і y'₉ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;

Примітка 4: y₁₀ і y'₁₀ – розпадання таблеток, хв;

Примітка 5: y₁₁ і y'₁₁ – стійкість таблеток до вологи, %;

Примітка 6: D і D' – функція бажаності;

Примітка 7: перші шість відгуків (y₁–y₆) описано в попередній публікації [1].

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували дисперсійний аналіз, а саме схему чотирифакторного експерименту.

Необхідно було визначити, від якої групи ДР найбільше залежать показники якості досліджуваних таблеток. Для відображення їх впливу будували ранжовані ряди переваг, в яких якісні фактори розміщували у послідовності, що залежить від величини їх впливу на вивчений показник.

Вплив вивчених факторів на однорідність маси таблеток (y_7) можна проілюструвати наступним рядом переваг: $A > D > res > C > B$. Вплив найбільш значущого фактора А, а саме природи наповнювачів, на однорідність маси таблеток, відображено за допомогою діаграм на рисунку 1.

Згідно з даними рисунка 1, найкращі результати однорідності маси таблеток отримано при використанні в якості наповнювачів МКЦ 102 ($\pm 1,61$ %) та МКЦ 101 ($\pm 1,65$ %), відповідно ці дві речовини мають істотну перевагу над іншими наповнювачами, а саме сахарозою ($\pm 3,06$ %) і лактози моногідратом ($\pm 3,43$ %).

Серед досліджених зв'язуючих речовин за позитивним впливом на однорідність маси таблеток на першому місці стояв 5 % розчин плаздону К-25

($\pm 1,38$ %), який мав перевагу над 5 % крохмальним клейстером ($\pm 2,30$ %), 5 % розчином МЦ-15 ($\pm 2,82$ %) та 5 % спиртовим розчином ГПМЦ ($\pm 3,26$ %).

Для впливу регуляторів вологи на однорідність маси досліджуваних таблеток було одержано такий ряд переваг: кремнію діоксид колоїдний безводний ($\pm 2,26$ %), за ним розташувався – магнію карбонат легкий ($\pm 2,27$ %) і неусилін UFL-2 ($\pm 2,32$ %), які мали перевагу над неусиліном US-2 ($\pm 2,90$ %).

Ряд переваг для розпушувачів за їх впливом на однорідність маси таблеток має такий вигляд: поліплаздон XL-10 ($\pm 2,11$ %), натрію кроскармелоза ($\pm 2,40$ %), крохмаль картопляний ($\pm 2,52$ %), натрію карбоксиметилкрохмаль ($\pm 2,73$ %).

Ранжований ряд переваг якісних факторів за впливом на стиранисть таблеток (y_8) має такий вигляд: $D > res > A > C$. Фактор В за результатами статистичної обробки виявився статистично незначущим. Вплив найбільш значущого фактора D, а саме зв'язуючих речовин, на стиранисть таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетелистого відображено за допомогою діаграм на рисунку 2.

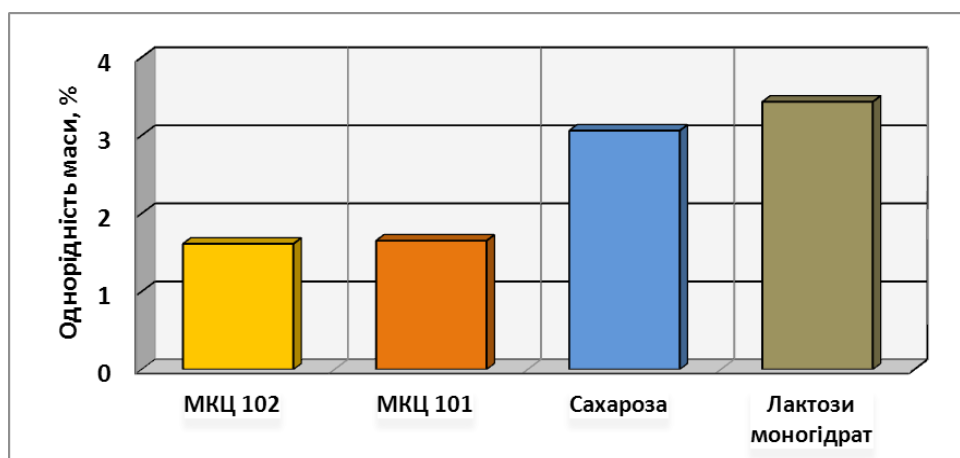


Рис. 1. Вплив наповнювачів на однорідність маси таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетелистого.

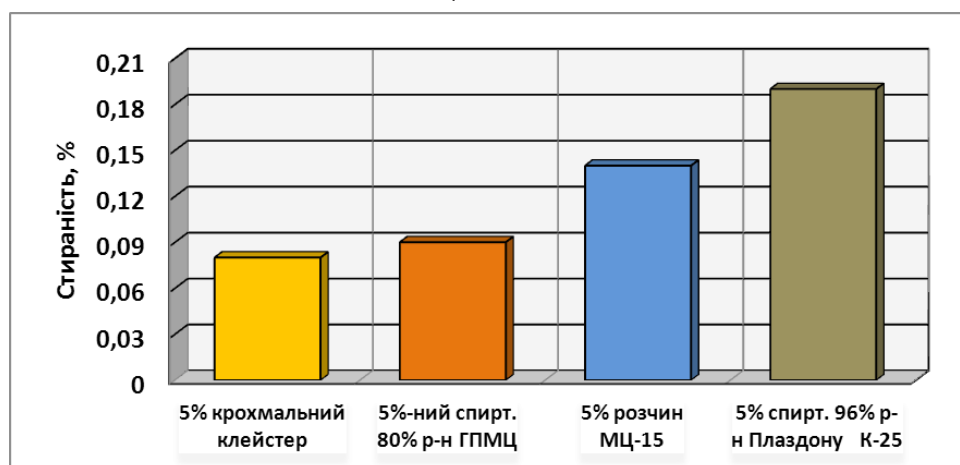


Рис. 2. Вплив зв'язуючих речовин на стиранисть таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетелистого.

З даних рисунка 2 видно, що найбільш стійкими до стирання були серії, в яких як зволожувачі використовували 5 % крохмальний клейстер (0,08 %) та 5 % спиртовий розчин ГПМЦ (0,09 %), які мали перевагу над 5 % розчином МЦ-15 (0,14 %) та 5 % спиртовим розчином плаздону К-25 (0,19 %).

Вплив наповнювачів на стираність досліджуваних таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: МКЦ 101 (0,07 %), МКЦ 102 (0,12 %), лактози моногідрат (0,13 %), сахароза (0,17 %).

Серед вивчених регуляторів вологи найменше значення стираності таблеток забезпечував неусилін UFL-2 (0,08 %), за ним розташувався кремнію діоксид колоїдний безводний (0,11 %), які мали перевагу над неусиліном US-2 (0,13 %) та магнію карбонатом легким (0,18 %).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання (y_9) ілюструє такий ряд переваг: $A > D > B > C$. За допомогою діаграм на рисунку 3 відображено вплив рівнів найбільш значущого фактора А (наповнювачі), на стійкість таблеток до роздавлювання.

За даними рисунка 3 видно, що найбільшою стійкістю до роздавлювання володіла серія таблеток, які в своєму складі містили сахарозу (115,2 Н). Менш міцними були таблетки, до складу яких входили лактози моногідрат (100,2 Н), МКЦ 101 (79,3 Н) та МКЦ 102 (70,8 Н). У загальному можна зазначити, що в даному експерименті всі серії таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого мали високу стійкість до роздавлювання.

Ранжований ряд переваг впливу зв'язуючих речовин на стійкість досліджуваних таблеток до роздавлювання має такий вигляд: 5 % крохмальний клейстер (112,5 Н), 5 % спиртовий розчин ГПМЦ (94,4 Н), 5 % розчин МЦ-15 (85,5 Н), 5 % спиртовий розчин поліплаздону К-25 (73,1 Н).

Найбільш стійкими до роздавлювання були таблетки, які містили в своєму складі розпушувач поліплаздон XL-10 (104,2 Н), який мав переваги над нат-

рію карбоксиметилкрохмалем (101,9 Н), крохмалем картопляним (81,8 Н) і натрію кроскармелозою (77,7 Н).

Вплив регуляторів вологи на стійкість таблеток до роздавлювання можна проілюструвати таким рядом переваг: неусилін US-2 (100,7 Н), неусилін UFL-2 (94,7 Н), магнію карбонат легкий (86,9 Н), кремнію діоксид колоїдний безводний (83,2 Н).

Ранжований ряд переваг впливу якісних факторів на розпадання досліджуваних таблеток (y_{10}), має такий вигляд: $A > C > D > B > ges > B$. Вплив найбільш значущого фактора А на час розпадання таблеток відображено за допомогою діаграм на рисунку 4.

З даних рисунка 4 видно, що найменший час розпадання був у таблеток, які містили сахарозу (21,2 хв) та лактози моногідрат (30,8 хв), а найбільший – у таблеток, до складу яких входили МКЦ 101 (52,1 хв) та МКЦ 102 (57,9 хв).

Найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входив кремнію діоксид колоїдний (26,1), який має суттєві переваги над іншими регуляторами вологи: неусиліном UFL-2 (44,4 хв), неусиліном US-2 (44,7 хв) та магнію карбонатом основним (46,8 хв).

Вплив зв'язуючих речовин на розпадання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого можна проілюструвати таким рядом переваг: 5 % розчин МЦ-15 (33,3 хв), 5 % крохмальний клейстер (35,2 хв), 5 % спиртовий розчин плаздону К-25 (41,7 хв), 5 % спиртовий розчин ГПМЦ (51,9 хв).

Ранжований ряд переваг для розпушувачів за їх впливом на розпадання досліджуваних таблеток має такий вигляд: натрію карбоксиметилкрохмаль (34,0 хв), натрію кроскармелоза (37,4 хв), крохмаль картопляний (41,6 хв), поліплаздон XL-10 (48,9 хв).

У загальному результати експерименту показали, що у всіх серіях процес розпадання таблеток перевищував 15 хв, тому при плануванні наступного етапу досліджень особливу увагу слід приділити тим ДР, які

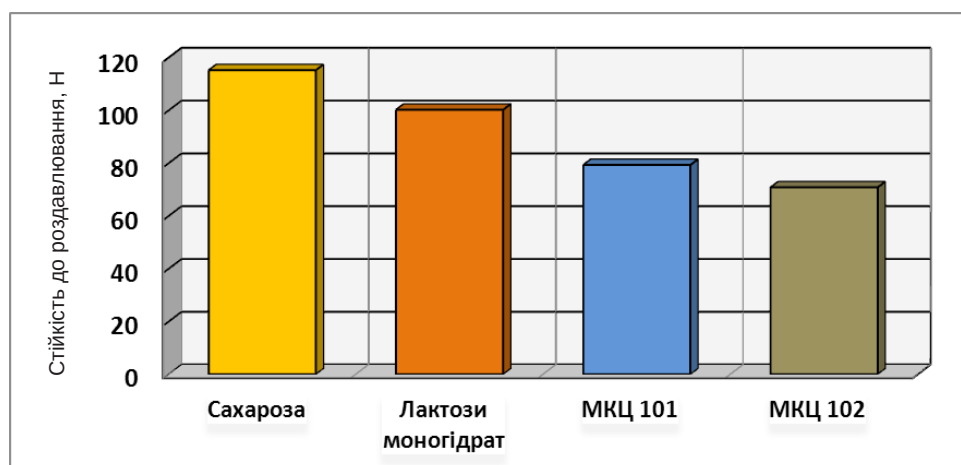


Рис. 3. Вплив наповнювачів на стійкість таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого до роздавлювання.

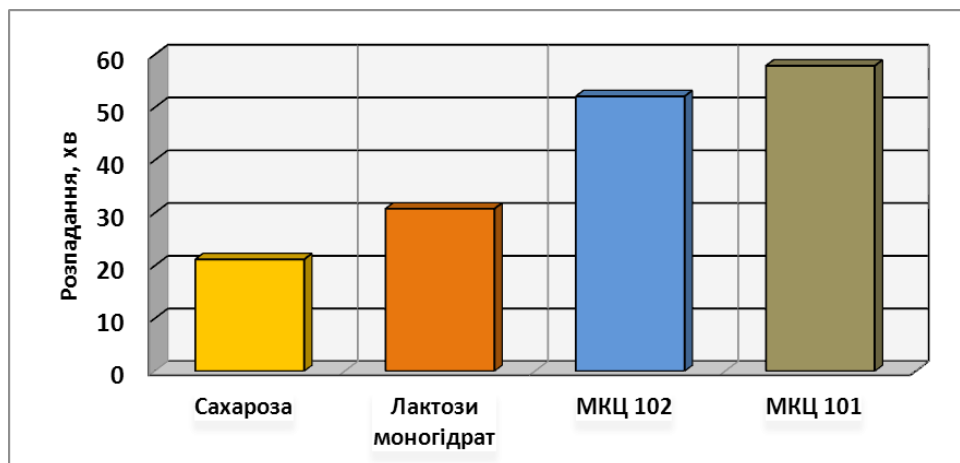


Рис. 4. Вплив наповнювачів на розпадання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого.

позитивно впливали на даний показник в цьому експерименті.

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого до вологи (y_{11}) проявлявся таким чином: $A > C > B > res > D$. Залежність стійкості таблеток до вологи від виду наповнювача (фактора A) відображено на рисунку 5.

Як показали результати досліджень, найбільш стійкими до вологи були таблетки, до складу яких входили лактози моногідрат (6,0 %), також непогані результати отримано при використанні МКЦ 101 (6,7 %) та МКЦ 102 (6,8 %); найбільшу кількість вологи поглинули таблетки, до складу яких входила сахароза (10,0 %).

Вплив регуляторів вологи на стійкість таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого до вологи можна проілюструвати таким рядом переваг: неусилін US-2 (7,0 %), неусилін UFL-2 (7,3 %), магнію карбонат легкий (7,5 %), кремнію діоксид колоїдний безводний (7,7 %).

Ранжований ряд переваг для розпушувачів за їх впливом на стійкість таблеток до вологи має такий вигляд: натрію кроскармелоза (7,21 %), натрію карбоксиметилкрохмаль (7,22 %), крохмаль картопляний (7,38 %), поліплаздон XL-10 (7,66 %).

Вплив зв'язуючих речовин на стійкість таблеток до вологи можна проілюструвати таким рядом переваг: 5 % крохмальний клейстер (7,20 %), 5 % розчин МКЦ-15 (7,28 %), 5 % спиртовий розчин ГПМЦ (7,47 %), 5 % спиртовий розчин плаздону К-25 (7,51 %).

Проведені дослідження дозволили прослідкувати як впливає природа кожної ДР на основні показники якості таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. На даному етапі експерименту отримано позитивні результати за багатьма показниками, однак встановлено, що ні в одній групі ДР немає єдиного «лідера», який би покращував усі відгуки. Тому ми застосували функцію бажаності, за допомогою якої отримані первинні значення найбільш важливих показників було переведено в безрозмірні величини (рис. 6), враховуючи результа-

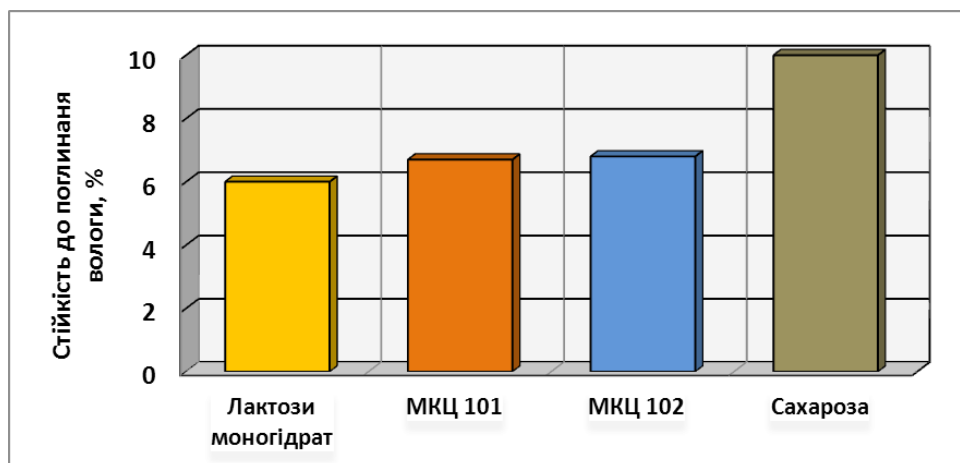


Рис. 5. Вплив наповнювачів на стійкість таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого до вологи.

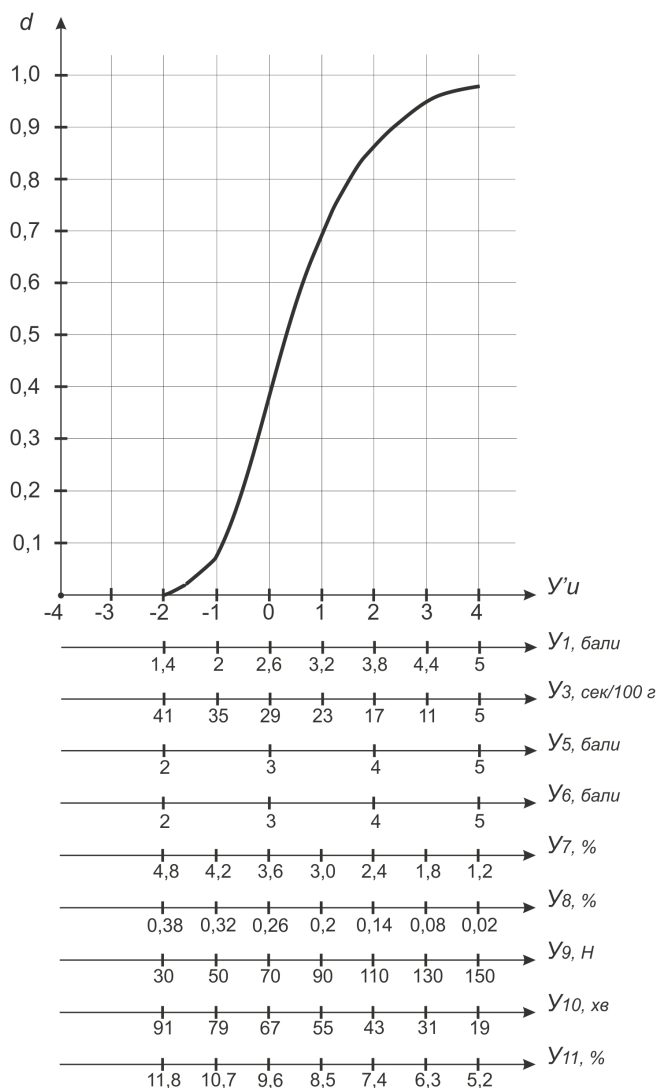


Рис. 6. Функція бажаності.

ти, описані в попередній публікації [1]. Це дозволило узагальнити вплив різних рівнів факторів на досліджувані показники і визначити лідера у кожній групі ДР. Переведення первинних результатів в безрозмірні величини проводили за методикою, яка описана в монографії [7].

За впливом на узагальнений показник – функцію бажаності (D) вивчені фактори можна розмістити в такій послідовності: $A > B > res > D > C$. Результати експерименту показали, що найбільш значущий вплив на узагальнений показник мають фактори A і B, тобто природа наповнювача та розпушувача.

Із групи наповнювачів найкращі результати було отримано при використанні МКЦ 101 (0,70), за нею за позитивним впливом на функцію бажаності можна розмістити МКЦ 102 (0,65) та лактози моногідрат (0,65); на останньому місці знаходиться сахароза

(0,47). Отже, в наступних дослідженнях як наповнювач раціонально використовувати МКЦ 101.

За впливом на узагальнений показник розпушувачі можна розмістити таким чином: поліплаздон XL-10 (0,74), натрію карбоксиметилкромхмаль (0,64), натрію кроскармелоза (0,60), крохмаль картопляний (0,51). Враховуючи те, що час розпадання отриманих таблеток перевищував 15 хв, що не відповідає фармакопейним нормам, було прийнято рішення для подальших досліджень включити два дезінтегранти в експеримент: поліплаздон XL-10 та натрію карбоксиметилкромхмаль.

Найбільше значення функції бажаності отримували при використанні 5 % крохмального клейстеру (0,70) як зв'язуючого розчину, який було відібрано для подальших досліджень.

Як регулятор вологи найкращі характеристики за впливом на функцію бажаності мав кремнію діоксид колоїдний безводний (0,70), за ним стоїть неусилін US-2 (0,61), а також неусилін UFL-2 (0,60); на останньому місці – магнію карбонат легкий (0,56). Враховуючи те, що до складу таблеток входить доволі високий вміст сухих екстрактів, які є гігроскопічними речовинами, на наступному етапі дослідження доцільним є вивчення впливу одразу двох вологорегуляторів – кремнію діоксиду колоїдного безводного та неусиліну US-2.

Отже, на підставі аналізу результатів статистичної обробки, для подальших досліджень при розробці складу і технології таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого обрано такі допоміжні речовини: МКЦ 101, поліплаздон XL-10, натрію карбоксиметилкромхмаль, кремнію діоксид колоїдний безводний, неусилін US-25 і 5 % крохмальний клейстер.

Висновки. 1. За допомогою чотирифакторного експерименту – греко-латинського квадрату встановлено вплив 4-х якісних факторів на основні показники якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого.

2. Побудовані ранжовані ряди переваг впливу ДР на 6 відгуків (показників) таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової та подорожника ланцетолистого. Вивчено вплив 16-ти ДР на однорідність маси таблеток, їх стираність і стійкість до роздавлювання, а також розпадання таблеток.

3. На основі отриманих результатів обрано кращі ДР для розробки складу і технології нового комбінованого таблетованого лікарського засобу на основі сухих екстрактів мальви лісової і листя подорожника ланцетолистого методом вологої грануляції, а саме: МКЦ 101, поліплаздон XL-10, натрію карбоксиметилкромхмаль, кремнію діоксид колоїдний безводний, неусилін US-25, 5 % крохмальний клейстер.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ МАЛЬВЫ ЛЕСНОЙ И ПОДОРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТНОГО

С. Я. Белей¹, Т. А. Грошовый², Н. Н. Белей²

ООО «Тернофарм»¹, Тернополь

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»²

beley@tdmu.edu.ua

Цель работы. Изучить влияние фармацевтических факторов на некоторые показатели качества таблеток с целью выбора лучших вспомогательных веществ для разработки состава и технологии нового комбинированного таблетированного лекарственного средства на основе сухих экстрактов мальвы лесной и листьев подорожника ланцетолистного методом влажной грануляции.

Материалы и методы. Основные действующие вещества – сухие экстракты мальвы лесной и листьев подорожника ланцетолистного, 16 вспомогательных веществ, объединенных в 4 группы фармацевтических факторов.

Таблетки получали методом влажной грануляции. Исследование влияния вспомогательных веществ на такие показатели, как однородность массы, распадаемость, истираемость и устойчивость к раздавливанию таблеток проводили в соответствии с требованиями ГФУ, 2 издания. Также изучали зависимость устойчивости таблеток к влаге от фармацевтических факторов.

Результаты и обсуждение. Статья посвящена изучению влияния фармацевтических факторов на некоторые показатели качества таблеток на основе сухих экстрактов цветков мальвы лесной и листьев подорожника ланцетолистного. С помощью четырехфакторного эксперимента – греко-латинского квадрата установлено влияние 4-х качественных факторов на основные показатели качества таблеток на основе сухих экстрактов мальвы лесной и подорожника ланцетолистного. Построены ранжированные ряды преимущества для влияния вспомогательных веществ на 6 отзывов (показателей качества таблеток). Изучено влияние 16-ти вспомогательных веществ на однородность массы таблеток, их истираемость и устойчивость к раздавливанию, а также распадаемость и стойкость таблеток к влаге.

Выводы. На основе полученных результатов были выбраны лучшие вспомогательные вещества для разработки состава и технологии нового комбинированного таблетированного лекарственного средства на основе сухих экстрактов мальвы лесной и листьев подорожника ланцетолистного методом влажной грануляции, а именно: МКЦ 101, полиплаздон XL-10, натрия карбоксиметилкрахмал, кремния диоксид коллоидный, неусилин US-25, 5 % крахмальный клейстер.

Ключевые слова: фармацевтические факторы; вспомогательные вещества; показатели качества; таблетки; экстракты мальвы лесной и подорожника ланцетолистного.

SUBSTANTIATION OF SELECTION OF EXCIPIENTS FOR OBTAINING TABLETS BASED ON MALVA SYLVESTRIS L. AND PLANTAGO LANCEOLATA L. DRY EXTRACTS

S. Ya. Beley¹, T. A. Hroshovyi², N. M. Beley²

LLC "Ternofarm"¹

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University²

beley@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Study of the pharmaceutical factors influence on some quality indicators of the tablets in order to selection of the best excipients for the development of the composition and technology of new complex tableted medicine preparation based on *Malva sylvestris* and *Plantago lanceolata* L. leaves dry extracts obtained by method of wet granulation.

Materials and Methods. The main active substances are dry extracts of *Malva sylvestris* and *Plantago lanceolata* leaves, 16 excipients combined into 4 groups of pharmaceutical factors. The tablets were obtained by the method of wet granulation. Investigation of the influence of excipients on the uniformity of tablets weight, friability, tablets resistance for crushing, and disintegration of tablets in accordance with the requirements of the SPF, second editions, were carried out. The stability of tablets on moisture was studied too.

Results and Discussion. The article is devoted to the study of the influence of pharmaceutical factors on some quality indicators of the tablets based on the *Malva sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L. dry extracts. The influence of 4 qualitative factors on the main indicators of the quality of tablets based on the *Malva sylvestris* L. and *Plantago lanceolata*

L. dry extracts have been studied with using the mathematical planning of the experiment (4x4 Greek-Latin square). The ranging rows of the advantages for excipients influence on the 6 indicators of the tablets were constructed. The influence of 16 excipients on the uniformity of the tablets weight, friability, tablets resistance for crushing, and disintegration of the tablets and stability of tablets on moisture have been investigated.

Conclusions. Based on the obtained results, the best excipients have been selected for the development of the composition and technology of a new complex tableted medicine preparation based on *Malva sylvestris* and *Plantago lanceolata* L. dry extracts obtained by method of wet granulation, such as: microcrystalline cellulose MCC 101, polyplazm XL-10, sodium carboxymethyl starch, silicon colloidal dioxide, non-silicone US-25, 5 % starch paste.

Key words: pharmaceutical factors; excipients; quality indicators; tablets; extracts of *Malva sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L.

Список літератури

1. Beley S. Ya. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on *Malva Sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L. dry extracts / S. Ya. Beley, T. A. Hroshovyi, N. M. Beley // Фармацевтичний часопис. – 2017. – №. 4. С. 41–49.
2. Al-Jumaily E. F. Extraction and purification of Tannins from *Plantago lanceolata* L. and assessment their antibacterial activity on pathogenesis of enteropathogenic *E.Coli* in vitro and in vivo / E. F. Al-Jumaily, H. A. Abdul-Ratha, R. H. Raheema // An International Peer-Reviewed Journal. – 2012. – Vol. 1, No. 1. – P. 17–21.
3. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium based on Article 16d (1), Article 16f and Article 16h of Directive 2001/83/EC as amended (traditional use). European Medicines Agency, EMA/HMPC/437859/2010 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2012. 24 p.
4. Bioactivity of *Malva Sylvestris* L., medicinal plant from Iran / Seyed Mehdi Razavi, Gholamreza Zarrini, Ghader Molavi [et al.] // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. – 2011. – Vol. 14, No. 6. – P. 574–579.
5. Chiclana C. F. Actividad Antiinflamatoria Local de *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) en el Edema Inducido por Carragenina en Ratas / C. F. Chiclana, A. Enrique, A. E. Consolini // Latin American Journal of Pharmacy. – 2009. – No. 28 (2). – P. 275–278.
6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Допов. 3. – Харків : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2014. – 724 с.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ. – 2008. – 368 с.

References

1. Beley SYa, Hroshovyi TA, Beley NM. [Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on *Malva Sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L. dry extracts]. Farmats zhurn. 2017;4: 41-9. Ukrainian.
2. Al-Jumaily EF, Abdul-Ratha HA, Raheema RH. Extraction and purification of Tannins from *Plantago lanceolata* L. and assessment their antibacterial activity on pathogenesis of enteropathogenic *E.Coli* in vitro and in vivo. An International Peer-Reviewed Journal. 2012;1: 17-21.
3. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium based on Article 16d (1), Article 16f and Article 16h of Directive 2001/83/EC as amended (traditional use). European Medicines Agency, EMA/HMPC/437859/2010 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2012; 24.
4. Seyed Mehdi Razavi, Gholamreza Zarrini, Ghader Molavi. Bioactivity of *Malva Sylvestris* L., medicinal plant from Iran. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2011;6: 574-9.
5. Chiclana CF, Enrique A, Consolini AE. Actividad Antiinflamatoria Local de *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) en el Edema Inducido por Carragenina en Ratas. Latin American Journal of Pharmacy. 2009;28(2): 275-8.
6. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. State Enterprise "Ukrainian Research Center expert pharmacopoeia quality medicines." – 2nd ed. [Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: 2-е вид. Допов.] Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Research Center expert pharmacopoeia drug quality"; 2015. Ukrainian.
7. Hroshovyi TA, Martseniuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Hurieieva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.

Отримано 12.07.2018