



УДК 615.015.14:615.453.6:615.324

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11940>

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ІЗ ЛІОФІЛІЗОВАНИМ ПОРОШКОМ ТРУТНЕВОГО ГОМОГЕНАТУ

Т. А. Грошовий, Б. В. Павлюк, М. Б. Чубка, І. П. Стечишин, М. М. Добринчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

bohdana.vons@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
21.01.2021

Після доопрацювання / Revised:
29.01.2021

Прийнято до друку / Accepted:
03.02.2021

Ключові слова:

математичне планування експерименту;
таблетки;
гомогенат;
ліофілізація.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчення впливу допоміжних речовин (ДР) на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату з метою розробки складу таблеток.

Матеріали і методи. Активний фармацевтичний інгредієнт – ліофілізований порошок трутневого гомогенату, а також ДР, які розділені на 5 груп за функціональним призначенням. Таблетки отримували методом прямого пресування. Дослідження впливу ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток проводили методами, регламентованими ДФУ.

Результати й обговорення. Дослідження проведено на основі п'ятифакторного експерименту на підставі гіпер-греко-латинського квадрату 5x5. Вивчено вплив ДР різних груп, а саме, зразків мікрокристалічної целюлози (МКЦ), наповнювачів на основі цукрів, розпушувачів, ковзних (регуляторів вологи) та змащувальних речовин на процес пресування таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. Результати дослідження показують, що на насипну густину порошкових мас, кут природного укосу, процес пресування, середню масу та однорідність маси таблеток найбільше впливають ковзні речовини (регулятори вологи). Розпушувальні речовини є визначальними за впливом на час розпадання таблеток.

Для прийняття рішення про вибір оптимальних ДР використано узагальнені показники – функції бажаності та корисності.

Висновок. Вивчено вплив 25-ти ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас та таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. За сукупністю вивчених показників відібрано кращі поєднання ДР з метою подальшого вивчення їх впливу: Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальцію фосфат двоосновний (фактор D); натрію крохмальгліколят і натрію карбоксиметилкрохмаль (фактор С); натрію лаурилсульфат і кальцію стеарат (фактор E); Prosolv SMCC 90 та МКЦ 102 (фактор A); Ludipress та Emdex dextrates (фактор B).

Вступ. Останнім часом великий інтерес у виробництві лікарських засобів спостерігається щодо речовин природного походження, які проявляють різну фармакологічну активність та характеризуються високим по-

казником безпеки. До таких природних речовин відносять продукти бджільництва, одним із яких є трутневий гомогенат. Комплекс наявних біологічно активних речовин зумовлює ряд фармакологічних характерис-

тик даного продукту бджільництва, зокрема, наявність антиоксидантної, імунотропної, адаптогенної, анаболічної, актопротекторної дії [1]. Відомо, що за різноманітністю вітамінного складу гомогенат займає перше місце серед усіх продуктів бджільництва, випереджаючи навіть маточне молочко [2–4]. Дослідження вітчизняних науковців довели цінність продуктів бджільництва та препаратів на їхній основі, які проявляють різнобічну фармакологічну активність [5–7].

На даний час препарати на основі трутневого гомогенату найбільш широко представлені на фармацевтичних ринках Румунії, Китаю, Японії у вигляді настойок, таблеток, кремів [8, 9]. Трутневий гомогенат є перспективним харчовим продуктом та активним фармацевтичним інгредієнтом у фармацевтичній технології.

Одним із пріоритетних шляхів розвитку сучасної фармації є розробка твердих лікарських форм на основі речовин природного походження, які характеризуються достатньою ефективністю та безпечністю в застосуванні, а тому цікавим із погляду технології таблетованих форм є трутневий гомогенат у вигляді ліофілізованого порошку, якому притаманний широкий спектр фармакологічної активності [2–4].

Мета роботи. Вивчення впливу ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас та таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату з

метою відбору кращих ексципієнтів для обґрунтування складу таблеток, які отримували методом прямого пресування.

Матеріали і методи. Для отримання експериментальних серій таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату використовували ДР із різними технологічними характеристиками, які об'єднані у 5 груп за функціональним призначенням та рекомендуються для використання при отриманні таблеток методом прямого пресування. Перелік ДР, які вивчали при створенні таблеток із порошком трутневого гомогенату, наведено в таблиці 1.

Порошкові суміші для таблетування готували за загальними правилами змішування багатокомпонентних порошкових мас. Пресування таблеток здійснювали на лабораторному однопуансонному таблетному пресі. При цьому оцінювали процес пресування таблеток із врахуванням зовнішнього вигляду та можливих дефектів на поверхні таблеток та сили виштовхування. Порошкові маси та отримані таблетки досліджували за фармако-технологічними показниками, регламентованими ДФУ для твердих лікарських форм [10]. Порошкову масу вивчали за такими показниками, як насипна густина до та після усадки, кут природного укосу. Таблетки оцінювали за їхньою середньою масою, однорідністю маси, стійкістю до

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при розробці складу таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів
А – ДР різних зразків МКЦ	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 200 a ₃ – МКЦ 500 a ₄ – Prosolv SMCC 50 a ₅ – Prosolv SMCC 90
В – наповнювачі на основі цукрів	b ₁ – Compri Sugar O b ₂ – Emdex dextrates b ₃ – Ludipress b ₄ – Pearlitol 100SD Mannitol b ₅ – Di-Pac Direct
С – розпушуючі речовини	c ₁ – крохмаль кукурудзяний c ₂ – натрію кроскармелоза c ₃ – натрію крохмальгліколят c ₄ – натрію карбоксиметилкрохмаль c ₅ – крохмаль прежелатинізований
Д – ковзні речовини (регулятори вологи)	d ₁ – Emcompress d ₂ – кальцію фосфат двоосновний d ₃ – Neusilin US 2 d ₄ – Neusilin UFL 2 d ₅ – Arbocel P 290
Е – змащувальні речовини	e ₁ – кальцію стеарат e ₂ – магнію стеарат e ₃ – кислота стеаринова e ₄ – натрію лаурилсульфат e ₅ – натрію стеарилфумарат

роздавлювання, часом розпаданню та відсотком стираниності. Кожна серія дослідження реалізована у двох повторностях [11].

Для вивчення 5-ти факторів, кожний із яких взятий на 5 рівнях, використовували п'ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрату 5×5 [11].

Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу. Результати виражали за допомогою ранжованих рядів переваг та стовпчикових діаграм, що показують вплив конкретних ексципієнтів на досліджуваній показник якості.

Результати й обговорення. Ліофілізований порошок трутневого гомогенату характеризується оптимальними фармако-технологічними показниками (насипна густина до та після усадки – 0,38 г/мл та 0,54 г/мл відповідно, кут природного укусу – 35–40°, швидкість течії через насадку 80 с/100 г), необхідними для розробки таких таблеток методом прямого пресування.

Результати дисперсійного аналізу показали, що вплив вивчених факторів на вільну насипну густина до усадки можна розмістити в такій послідовності: $D > B > E > A > C > res$.

Вплив природи ковзних речовин (регуляторів вологи) на насипну густина порошоків мас до усадки ілюструє такий ряд переваг: $d_4 > d_3 > d_2 > d_1 > d_5$.

Найбільше значення насипної густини порошоків мас спостерігається при використанні Neusilin US 2 та Neusilin UFL 2, які мають суттєву перевагу над кальцію фосфатом двоосновним, Emcompress та Arbocel P 290.

Вплив природи наповнювачів на основі цукрів (фактор В) на насипну густина порошоків мас до усадки можна охарактеризувати таким рядом переваг: Compri Sugar O (0,501 г/мл) > Emdex dextrates (0,499 г/мл) = Di-Pac Direct (0,499 г/мл) > Pearlitol 100SD Mannitol (0,499 г/мл) > Ludipress (0,499 г/мл).

Вплив змащувальних речовин на насипну густина порошоків мас до усадки виражає такий ранжований ряд переваг: натрію стеарилфумарат (0,521 г/мл) > кислота стеаринова (0,506 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,496 г/мл) > кальцію стеарат (0,489 г/мл) > магнію стеарат (0,485 г/мл).

Вплив ДР групи зразків МКЦ на насипну густина порошоків мас до усадки відображає такий ряд переваг: Prosolv SMCC 90 (0,529 г/мл) > Prosolv SMCC 50 (0,498 г/мл) > МКЦ 102 (0,497 г/мл) > МКЦ 200 (0,490 г/мл) > МКЦ 500 (0,485 г/мл).

Вивчені розпушувачі за впливом на насипну густина порошоків мас до усадки можна розмістити в такій послідовності: натрію крохмальгліколят (0,494 г/мл) > крохмаль прежелатинізований (0,489 г/мл) > натрію карбоксиметилкрохмаль (0,485 г/мл) > крохмаль кукурудзяний (0,484 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,481 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних із визначення впливу ДР різних груп на значення насипної густини порошоків мас після усадки показали, що всі вивчені фактори є статистично значущими: $D > B > A > E > C$.

Найбільше на насипну густина порошоків мас після усадки впливає природа ковзних речовин (регуляторів вологи), так Neusilin UFL 2 має суттєву перевагу над іншими речовинами даної групи (Neusilin US 2, Emcompress, кальцію фосфат двоосновний та Arbocel P 290).

Порівняльний ряд переваг для ДР на основі цукрів за впливом на насипну густина порошоків мас після усадки має такий вигляд: Di-Pac Direct (0,697 г/мл) > Compri Sugar O (0,689 г/мл) > Emdex dextrates (0,682 г/мл) > Ludipress (0,636 г/мл) > Pearlitol 100SD Mannitol (0,632 г/мл).

Вплив природи зразків МКЦ на насипну густина порошоків мас після усадки ілюструє такий ряд переваг: МКЦ 200 (0,676 г/мл) = МКЦ 102 (0,676 г/мл) > МКЦ 500 (0,671 г/мл) > Prosolv SMCC 50 (0,670 г/мл) > Prosolv SMCC 90 (0,643 г/мл).

Змащувальні речовини впливають на насипну густина порошоків мас після усадки таким чином: натрію стеарилфумарат (0,683 г/мл) > кислота стеаринова (0,670 г/мл) > магнію стеарат (0,666 г/мл) > кальцію стеарат (0,665 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,652 г/мл).

Вивчені розпушувачі за впливом на насипну густина порошоків мас після усадки можна розмістити в такій послідовності: натрію крохмальгліколят (0,678 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,667 г/мл) > крохмаль прежелатинізований (0,665 г/мл) > натрію карбоксиметилкрохмаль (0,664 г/мл) > крохмаль кукурудзяний (0,663 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали статистичну значущість факторів $D > C > A$ при незначущості факторів B і E за впливом на значення кута природного укусу.

Ковзні речовини (регулятори волги) впливають на кут природного укусу таким чином: Neusilin US 2 > Neusilin UFL 2 > кальцію фосфат двоосновний > Emcompress > Arbocel P 290. Якщо враховувати, що порошоків маси з плинністю менше 40° забезпечують пряме пресування таблеток, то можна зробити висновок, що з більшістю із вивчених ДР можна отримати таблетки методом прямого пресування.

Вплив розпушувачів на кут природного укусу порошоків мас із порошком трутневого гомогенату можна відобразити таким рядом переваг: натрію карбоксиметилкрохмаль (33,3°) > натрію крохмальгліколят (35,4°) > крохмаль прежелатинізований (36,5°) > крохмаль кукурудзяний (37,0°) > натрію кроскармелоза (37,4°).

Допоміжні речовини на основі МКЦ впливають на кут природного укусу досліджуваних порошоків мас таким чином: Prosolv SMCC 90 (35,0°) > МКЦ 102

(35,8°) > МКЦ 500 (36,6°) > МКЦ 200 (36,8°) > Prosolv SMCC 50 (37,4°).

Процес пресування таблеток різних серій на лабораторній таблетній машині проходив неоднаково. При оцінці процесу пресування враховували повноту засипання матриці, прилипання таблеток до пуансонів, наявність дефектів на поверхні спресованих таблеток. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних за вказаним відгуком показали такий ряд переваг досліджуваних факторів: D > E > A > B > C.

Ранжований ряд переваг впливу ковзних речовин (регуляторів вологи) на процес пресування таблеток виглядає таким чином: $d_3 > d_2 > d_4 > d_5 > d_1$ (рис. 1).

Визначено, що найбільш суттєво на процес пресування таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату впливає Neusilin US 2, якому поступаються кальцію фосфат двоосновний, Neusilin UFL 2, а також суттєво поступаються Arbocel P 290 та Emcompress. У всіх серіях дослідів, в яких використовували Neusilin US 2, процес пресування проходив добре.

Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування таблеток можна охарактеризувати таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат (3,9 бала) > кальцію стеарат (3,4 бала) > натрію лаурилсульфат (3,3 бала) > кислота стеаринова (3,0 бала) > магнію стеарат (2,8 бала).

Вивчені ДР на основі МКЦ за впливом на процес пресування можна розмістити в такий послідовності: Prosolv SMCC 90 (3,9 бала) > МКЦ 500 (3,3 бала) > МКЦ 200 (3,2 бала) > МКЦ 102 (3,1 бала) > Prosolv SMCC 50 (2,9 бала).

ДР на основі цукрів за впливом на процес пресування можна розмістити в такий ряд переваг: Pearlitol 100SD Mannitol (3,5 бала) = Ludipress (3,5 бала) >

Compri Sugar O (3,2 бала) > Emdex dextrates (3,1 бала) > Di-Pac Direct (2,9 бала).

Вплив розпушувачів на процес пресування таблеток ілюструє даний ранжований ряд переваг: натрію крохмальгліколят (3,5 бала) = натрію карбоксиметилкрохмаль (3,5 бала) > крохмаль прежелатинізований (3,4 бала) > крохмаль кукурудзяний (3,1 бала) > натрію кроскармелоза (2,9 бала).

Результати статичного аналізу експериментальних даних із вивчення впливу досліджуваних факторів та їхніх рівнів на показник однорідності маси таблеток показали, що характер впливу вивчених факторів ілюструє така послідовність: D > A > C > E > res при статистичній незначущості фактора B.

Вплив фактора D та його рівнів на однорідність маси таблеток із порошком трутневого гомогенату зображено на рисунку 2.

За даними рисунка 2, найкращу однорідність маси отриманих таблеток забезпечують Neusilin US 2 ($\pm 1,37\%$), Neusilin UFL 2 ($\pm 2,26\%$) та кальцію фосфат двоосновний ($\pm 2,43\%$), які мають суттєву перевагу над Emcompress ($\pm 3,16\%$) та Arbocel P 290 (5,06 %).

Ранжований ряд переваг для зразків МКЦ має такий вигляд: $a_1 > a_3 > a_5 > a_4 > a_2$. Визначено, що таблетки були найбільш однорідними при використанні МКЦ 102 ($\pm 2,18\%$), яка має перевагу над МКЦ 500 ($\pm 2,57\%$), Prosolv SMCC 90 ($\pm 2,84\%$), Prosolv SMCC 50 ($\pm 2,84\%$) та МКЦ 200 ($\pm 4,06\%$).

Розпушувальні речовини за впливом на однорідність маси таблеток із порошком трутневого гомогенату утворюють такий ряд переваг: натрію крохмальгліколят ($\pm 2,20\%$) > крохмаль прежелатинізований ($\pm 2,29\%$) > крохмаль кукурудзяний ($\pm 2,74\%$) > натрію кроскармельоза ($\pm 3,12\%$) > натрію карбоксиметилкрохмаль ($\pm 3,93\%$).

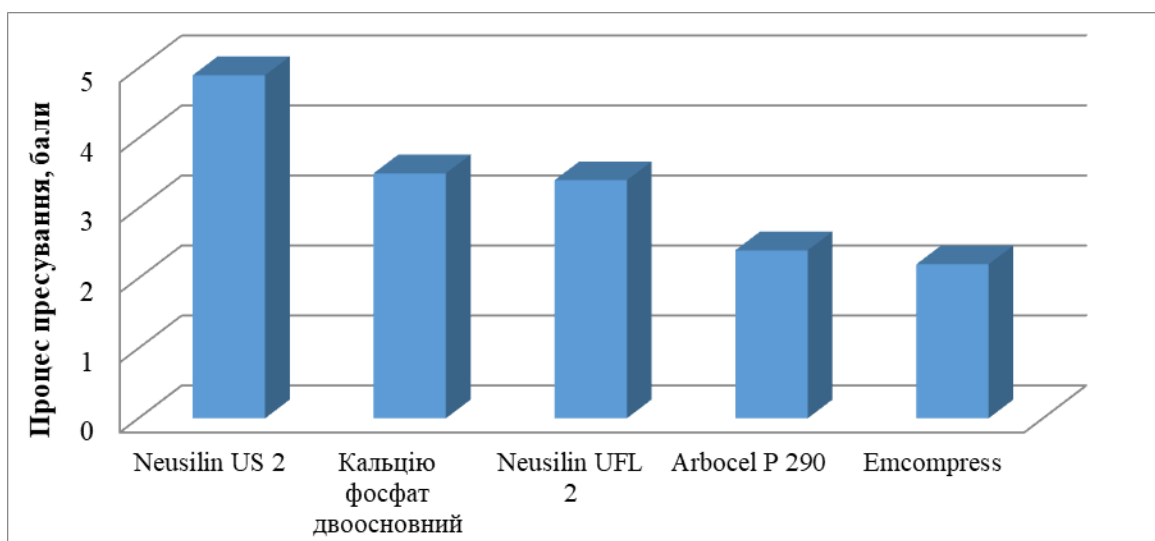


Рис. 1. Вплив ковзних речовин (регуляторів вологи) на процес пресування таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

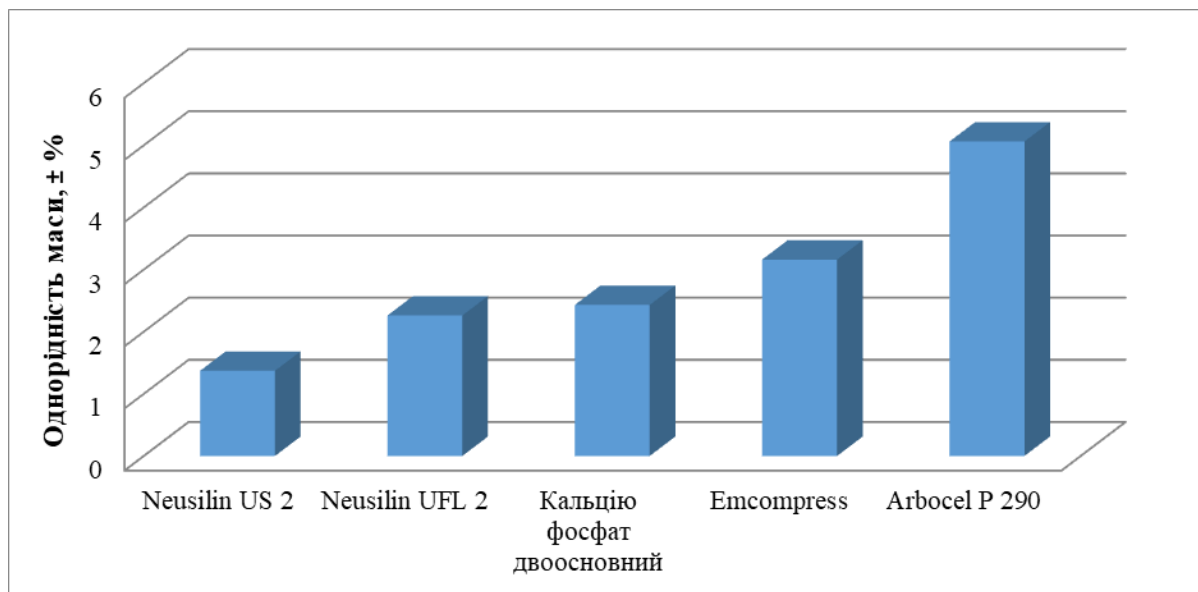


Рис. 2. Вплив природи ковзних речовин на однорідність маси таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

Вплив природи змащувальних речовин на однорідність маси таблеток можна охарактеризувати таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат ($\pm 2,10\%$) > магнію стеарат ($\pm 2,43\%$) > натрію стеарилфумарат ($\pm 2,59\%$) > кислота стеаринова ($\pm 3,36\%$) > кальцію стеарат ($\pm 3,80\%$).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ілюструє такий ряд переваг: D > A > B

> C. На рисунку 3 відображено вплив рівнів найбільш значущого фактора D (ковзних речовин) на стійкість таблеток до роздавлювання, ранжований ряд переваг яких має такий вигляд: Neusilin UFL 2 (76,6 Н) > Neusilin US 2 (54,6 Н) > Emcompress (38,6 Н) > кальцію фосфат двоосновний (33,2 Н) > Arbocel P 290 (29,4 Н).

Вплив різних зразків МКЦ на стійкість таблеток до роздавлювання виглядає таким чином: Prosolv SMCC

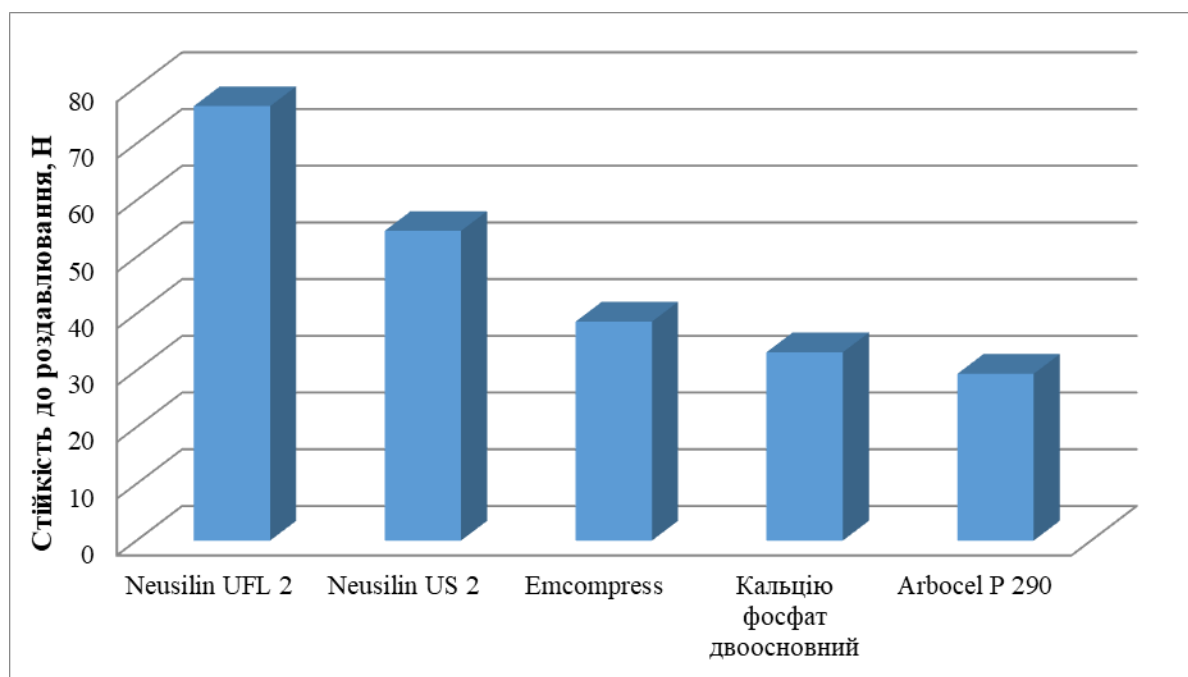


Рис. 3. Вплив ковзних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

90 (54,26 Н) > Prosolv SMCC 50 (50,30 Н) > МКЦ 500 (48,80 Н) > МКЦ 200 (40,60 Н) > МКЦ 102 (38,60 Н).

Найбільш стабільний вплив на показник стійкості таблеток до роздавлювання проявляли змащувальні речовини, природа яких не суттєво впливає на міцність, а тому ранжований ряд можна зобразити таким чином: кислота стеаринова (54,9 Н) > кальцію стеарат (47,1 Н) > магнію стеарат (45,3 Н) > натрію лаурилсульфат > (44,1 Н) > натрію стеарилфумарат (41 Н).

Аналогічно до впливу змащувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання проявили себе і наповнювачі на основі цукрів, ранжований ряд переваг для яких виглядає таким чином: Emdex dextrates (52,7 Н) > Di-Pac Direct (49,2 Н) > Ludipress (48,4 Н) > Compri Sugar O (46,5 Н) > Pearlitol 100SD Mannitol (37,6 Н).

Серед вивчених розпушувачів найбільше значення стійкості до роздавлювання таблеток забезпечував крохмаль кукурудзяний (51,9 Н), який мав перевагу над крохмалем прежелатинізованим (47,4 Н), натрію крохмальгліколят (45,9 Н), натрію кроскармелозою (43,9 Н) та натрію карбоксиметилкрохмалем (42,2 Н).

Ранжований ряд переваг для відображення впливу якісних факторів на розпадання таблеток виглядає таким чином: С > А > D > Е > В. Найбільш впливовим є фактор С (розпушувачі), вплив рівнів якого зображено на рисунку 4.

Отже, за даними рисунка 4, найшвидше розпадалися таблетки, які в своєму складі містили натрію крохмальгліколят (11,4 хв) та натрію карбоксиметилкрохмаль (11,8 хв), а найдовше – таблетки, до складу яких входили крохмаль прежелатинізований (15,9 хв),

натрію кроскармелоза (19,8 хв), крохмаль кукурудзяний (43,8 хв).

Щодо впливу різних зразків МКЦ на час розпадання таблеток, то найменший час розпадання мали таблетки, до складу яких входили МКЦ 102 (11,4 хв) та МКЦ 200 (14,4 хв). Дані ДР мають незначні переваги над Prosolv SMCC 90 (19,8 хв), МКЦ 500 (20,8 хв), та більш суттєві над Prosolv SMCC 50 (33,3 хв).

Ранжований ряд переваг для ковзних речовин за позитивним впливом на час розпадання таблеток має такий вигляд: кальцію фосфат двоосновний (13,0 хв) > Emcompress (15,2 хв) > Neusilin US 2 (17,0 хв) > Neusilin UFL 2 (27,3 хв) > Arbolcel P 290 (30,2 хв).

Вплив змащувальних речовин на час розпадання таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: кальцію стеарат (14,6 хв) > натрію стеарилфумарат (16,8 хв) > натрію лаурилсульфат (19,5 хв) > магнію стеарат (20,4 хв) > кислота стеаринова (31,3 хв).

Вплив досліджуваних наповнювачів на розпадання таблеток має такий ряд переваг: Ludipress (18,1 хв) > Emdex dextrates (18,4 хв) > Di-Pac Direct (19,7 хв) > Compri Sugar O (21,3 хв) > Pearlitol 100SD Mannitol (25,2 хв).

При проведенні досліджень з вибору раціональних ДР при створенні таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату порошок трутневого гомогенату порошкови маси та готові таблетки контролювали за багатьма відгуками. Для прийняття рішення про вибір оптимальних ДР раціонально використовувати узагальнений показник – функцію бажаності.

Інформація, яка отримана на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних показала, що найголовнішими відгуками є процес пресування та-

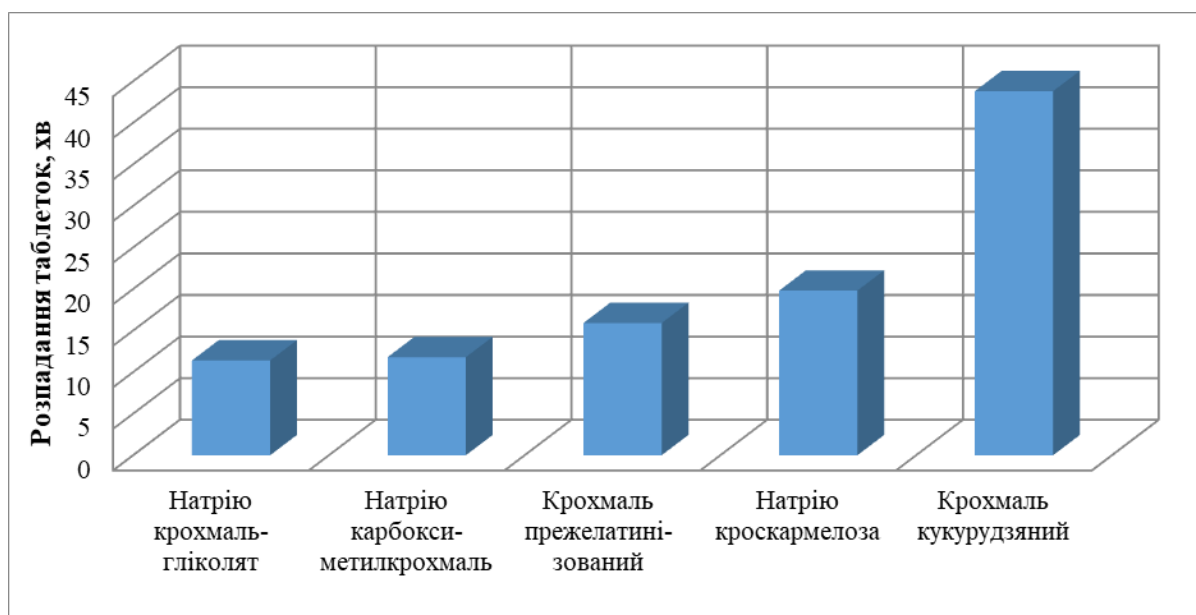


Рис. 4. Вплив розпушувачів на час розпадання таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

блеток, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, час розпадання та стиранність. Інші отримані відгуки дають інформацію про властивості порошкових мас та отриманих таблеток, однак на прийняття висновку щодо кращих ДР не впливають.

Для побудови та аналізу узагальненої функції бажаності перетворювали вимірювані значення основних відгуків у безрозмірну шкалу бажаності. Оскільки відсоток втрати в масі при визначенні стиранності досліджуваних таблеток був невисоким, тому цей відгук на даному етапі досліджень не враховували.

Результати дисперсійного аналізу даних функції бажаності показали, що вплив вивчених факторів можна розмістити в такій послідовності: фактор D > фактор C > res > фактор E при статистичній незначущості факторів A і B.

Вплив природи ковзних речовин на функцію бажаності має такий вигляд: Neusilin US 2 > Neusilin UFL 2 > кальцію фосфат двоосновний > Emcompress > Argobol P 290.

При використанні функції бажаності виникла ситуація, коли за одним із відгуків (наприклад, стійкість до роздавлювання) отримували найкращий результат, а за іншим (наприклад, час розпадання) – найгірший. В такому випадку значення функції бажаності дорівнювало 0. Тому пошук кращих поєднань ДР здійснювали за допомогою функції корисності, при використанні якої підсумовується кількість місць за відгуками, при цьому за найкраще значення надавалось 1-ше місце і т. д.

Вплив ковзних речовин на значення функції корисності є аналогічним, як і для функції бажаності. Отже, для вибору ДР із вивченої групи раціонально більш детально вивчити Neusilin US 2, Neusilin UFL 2 та кальцію фосфат двоосновний.

Вплив природи розпушувачів на функцію бажаності можна розмістити в такий ряд переваг: натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію крохмальгліколят > крохмаль прежелатинізований > натрію кроскармелоза > крохмаль кукурудзяний.

Тоді як на функцію корисності їхній вплив виглядає таким чином: натрію крохмальгліколят > крохмаль кукурудзяний > натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію кроскармелоза > крохмаль прежелатинізований. Наведений ряд переваг відрізняється від ряду переваг для функції бажаності. При використанні функції бажаності крохмаль кукурудзяний виявився непридатним для отримання таблеток методом прямого пресування, тому для подальшого вивчення відібрано натрію крохмальгліколят та натрію карбоксиметилкрохмаль.

Вивчені змащувальні речовини за впливом на функції бажаності та корисності можна охарактеризувати таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат > кальцію стеарат > натрію стеарилфумарат > кислота стеаринова > магнію стеарат, а тому для подальшого дослідження з даної групи ексципієнтів відібрано натрію лаурилсульфат та кальцію стеарат.

Результати дисперсійного аналізу даних функції бажаності для зразків МКЦ показали статистичну незначущість (при $p=0,05$) вивченого фактора. Тоді як при $p=0,25$ за впливом зразків МКЦ на функцію бажаності відібрано Prosolv SMCC 90 і МКЦ 102.

За результатами дисперсійного аналізу визначено, що фактор B є статистично незначущим за впливом на функцію бажаності. Проте за поєднаними результатами функцій бажаності та корисності відібрано Ludipress та Emdex dextrates для подальших досліджень.

Висновки. Проведені дослідження показали, що за сукупністю даних функцій бажаності та корисності для подальших досліджень раціонально використати такі ДР: Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальцію фосфат двоосновний (фактор D); натрію крохмальгліколят і натрію карбоксиметилкрохмаль (фактор C), натрію лаурилсульфат і кальцію стеарат (фактор E); Prosolv SMCC 90 та МКЦ 102 (фактор A); Ludipress та Emdex dextrates (фактор B).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

STUDY OF THE INFLUENCE OF THE NATURE OF EXCIPIENTS ON THE QUALITY INDICATORS OF TABLETS WITH LYOPHILIZED DRONE BROOD HOMOGENATE POWDER

T. A. Hroshovi, B. V. Pavliuk, M. B. Chubka, I. P. Stechyshyn, M. M. Dobrynychuk

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
bohdana.vons@gmail.com*

The aim of the work. Study of the effect of excipients on the pharmaco-technological parameters of tablets based on the lyophilized powder of drone brood homogenate in order to develop the composition of tablets.

Materials and Methods. The active pharmaceutical ingredient is a lyophilized powder of drone brood homogenate, as well as excipients, which are divided into 5 groups by functional purpose. The tablets were obtained by direct compression. Study of the influence of excipients on the pharmaco-technological parameters of powder masses and tablets regulated by the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and Discussion. The research was conducted based on a five-factor experiment based on the Hyper-Graeco-Latin square 5x5. The influence of excipients of different groups, namely, samples of microcrystalline cellulose (MCC), fillers based on sugars, leavening agents, sliding substances (moisture regulators) and lubricants on the process of pressing tablets with lyophilized drone brood homogenate powder has been studied. The results of the study show that the bulk density, the angle of repose, the compression process, the average weight and the uniformity of weight are most affected by sliding substances (moisture regulators). Looseners are decisive in the effect on the disintegration time of tablets.

To make a decision on the choice of optimal excipients used generalized indicators – the functions of desirability and usefulness.

Conclusions. The effect of 25 excipients on the pharmaco-technological parameters of tablets with lyophilized drone brood homogenate powder was studied. According to the set of studied indicators, the best combinations of excipients were selected in order to further study their impact: Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, calcium phosphate dibasic (factor D); sodium starch glycolate and sodium carboxymethyl starch (factor C); sodium lauryl sulfate and calcium stearate (factor E); Prosolv SMCC 90 and MCC 102 (factor A); Ludipress and Emdex dextrates (factor B).

Key words: design of experiment; tablets; drone brood; lyophilization.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК С ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫМ ПОРОШКОМ ТРУТНЕВОГО ГОМОГЕНАТА

Т. А. Грошовый, Б. В. Павлюк, М. Б. Чубка, И. П. Стечишин, Н. Н. Добрынчук

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины
bohdana.vons@gmail.com

Цель работы. Изучение влияния вспомогательных веществ (ВВ) на фармако-технологические показатели порошковых масс и таблеток на основе лиофилизированного порошка трутневого гомогената с целью разработки состава таблеток.

Материалы и методы. Действующее вещество – лиофилизированный порошок трутневого гомогената, а также ВВ, которые разделены в 5 групп по функциональному назначению. Таблетки получали методом прямого прессования. Исследование ВВ на фармако-технологические показатели порошковых масс и таблеток, регламентированными ГФ Украины.

Результаты и обсуждение. Исследование проведено на основе пятифакторного эксперимента на основании гипергреко-латинского квадрата 5x5. Изучено влияние ВВ различных групп, а именно, образцов микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), наполнителей на основе сахаров, разрыхлителей, скользящих (регуляторов влаги) и смазочных веществ на процесс прессования таблеток с лиофилизированным порошком трутневого гомогената.

Результаты исследования показывают, что на насыпную плотность порошковых масс, угол естественного откоса, процесс прессования, среднюю массу и однородность массы таблеток наиболее влияют скользящие вещества (регуляторы влаги). Разрыхляющие вещества являются определяющими по воздействию на время распада таблеток.

Для принятия решения о выборе оптимальных ВВ использовано обобщенные показатели – функции желательности и полезности.

Выводы. Изучено влияние 25-ти ВВ на фармако-технологические показатели порошковых масс и таблеток с лиофилизированным порошком трутневого гомогената. По совокупности изученных показателей отобраны лучшие сочетания ВВ с целью дальнейшего изучения их воздействия: Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальция фосфат двухосновной (фактор D); натрия крахмалгликолят и натрия карбоксиметилкрахмал (фактор C); натрия лаурилсульфат и кальция стеарат (фактор E); Prosolv SMCC 90 и МКЦ 102 (фактор A); Ludipress и Emdex dextrates (фактор B).

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента; таблетки; гомогенат; лиофилизация.

Список бібліографічних посилань

1. Nutritional composition of Apis mellifera Drones from Korea and Denmark as a potential sustainable alternative food source . S. Ghosh, H. Y. Sohn, S. J. Pyo et al. *Comparison between developmental stages. Foods.* 2020. No. 9. P. 389.
2. Sidor E., Dzugan M. Drone brood homogenate as natural remedy for treating health care problem. *A Scientific and Practical Approach. Molecules.* 2020. No. 25. P. 1–15.
3. Baľka´nska R., Karadjova I., Ignatova M. Comparative analyses of chemical composition of royal jelly and drone brood. *Bulg. Chem. Commun.* 2014. No. 46. P. 412–416.
4. Маннапов А. Г., Мишуковская Г. С., Ларионова О. С.

- Аминокислотный состав трутневого расплода при варроатозе. *Пчеловодство*. 2005. №2. С. 20–21.
5. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: метод. рек. / автори-уклад. : О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова та ін. ; за ред. О. І. Тихонова. Харків, 2016. 75 с.
 6. Тихонов О. І., Богдан Н. С., Шпичак О. С. Перспектива створення напрямку "Альтернативне лікарське забезпечення населення екстемпоральними препаратами продуктів бджільництва". *Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (3). С. 429–433.
 7. Розробка технології комплексного апіфітопрепарату "Апісед" у формі капсул загальнозміцнювальної та седативної дії / Шпичак О. С. та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 355–363.
 8. Sawczuk R., Karpinska J., Milyk W. What do we need to know about drone brood homogenate and what is known. *J. Ethnopharmacol.* 2019. No. 245. 111581.
 9. Ulmer M., Smetana S., Heinz V. Utilizing honeybee drone brood as a protein source for food products: Life cycle assessment of apiculture in Germany. *Resour. Conserv. Recycl.* 2020. No.154. 104576.
 10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
 11. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.

References

1. Ghosh S, Sohn HY, Pyo SJ, Jensen AB, Meyer-Rochow VB, Jung C. Nutritional composition of Apis mellifera Drones from Korea and Denmark as a potential sustainable alternative food source: Comparison between developmental stages. *Foods* [serial online]. 2020;9: 389. DOI: 10.3390/foods9040389.
2. Sidor E, Džugan M. Drone brood homogenate as natural remedy for treating health care problem: a Scientific and practical approach. *Molecules* [serial online]. 2020;25(23): 1-15. DOI: 10.3390/molecules25235699.
3. Bałkanska R, Karadjova I, Ignatova M. Comparative analyses of chemical composition of royal jelly and drone brood. *Bulg Chem Commun.* 2014;46: 412-6.
4. Mannapov AG, Mishukovskaya GS, Larionova OS. [Amino acid composition of drone brood in varroasis]. *Pchelovodstvo*. 2005;2: 20-1. Russian.
5. Tikhonov OI, Yarnykh TG, Tikhonova SO, Bashura OG, Shpychak OS, Bondarenko LO, et al. Technology of manufacturing extemporaneous drugs and their use in pharmacy, medicine and cosmetology: guidelines. [Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: метод. рек.] Kharkiv; 2016. Ukrainian.
6. Tikhonov OI, Bogdan NS, Shpychak OS. Perspective towards the creation "Alternative medical maintenance the population of extemporaneous preparations of bee products". *Zb. Nauk. Prats' spivrob. NMAPO P.L. Shuryuka*. 2014;23(3): 429-33. Ukrainian.
7. Shpychak OS, Tikhonov OI, Koval VM, Bobro SG, Shpychak AO. The technology development for the complex Api-phyto product "Apised" in the form of capsules with the restorative and sedative action. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*. 2017;10(3): 355-63. Ukrainian.
8. Sawczuk R, Karpinska J, Milyk W. What do we need to know about drone brood homogenate and what is known: *Journal of Ethnopharmacology* [serial online]. 2019;245:111581. DOI: 10.1016/j.jep.2018.10.042.
9. Ulmer M, Smetana S, Heinz V. Utilizing honeybee drone brood as a protein source for food products: Life cycle assessment of apiculture in Germany. *Resour Conserv Recycl.* 2020;154. DOI:10.1016/j.resconrec.2019.104576.
10. The State Pharmacopoeia of Ukraine: 1 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol. 1. [Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид.] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.
11. Hroshovi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.

Відомості про авторів

Грошовий Т. А. – д. фармац. наук, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: groshovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158

Павлюк Б. В. – д. філос. фармац., асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114

Чубка М. Б. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496

Стечишин І. П. – канд. біол. наук, асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: stechyshyn@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-5360-2780

Добрынчук М. М. – магістрант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: dobrynchuk_mymy@tdmu.edu.ua

Information about the authors

Грошовий Т. А. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158

Павлюк В. В. – PhD (Pharmacy), Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114

Чубка М. В. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496

Стечишин І. П. – PhD (Biology), Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: stechyshyn@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-5360-2780

Добрынчук М. М. – graduate student of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: dobrynchuk_mymy@tdmu.edu.ua