



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.13869>

УДК 615.07:615.322:615.453.6:582.685.231

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ І ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ МАЛЬВИ ЛІСОВОЇ *MALVA SYLVESTRIS L.*

Н. М. Белей, Ю. С. Мельничук, С. Я. Белей

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

ТОВ «Тернофарм», Тернопіль

beley@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
02.03.2023

Після доопрацювання / Revised:
12.04.2023

Прийнято до друку / Accepted:
19.04.2023

Ключові слова:

фармацевтичні фактори;
екстракт мальви лісової;
таблетки;
допоміжні речовини;
фармако-технологічні властивості;
маса для таблетування;
показники якості.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової.

Матеріали і методи. Основною діючою речовиною є густий екстракт квіток мальви лісової; 16 допоміжних речовин, об'єднаних в 4 групи фармацевтичних факторів, які було використано в дослідженні. Допоміжні речовини було надано компанією Witec Industrial.

Для вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової використовували метод математичного планування експерименту.

Таблетки отримували методом прямого пресування. Дослідження властивостей маси для таблетування і показників якості таблеток проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України. Також досліджували зовнішній вигляд таблеток та їх стійкість до дії вологи.

Результати й обговорення. Вивчали вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової.

Досліджено вплив 16 допоміжних речовин на насипний об'єм до і після усадки, здатність до усадки, текучість, коефіцієнт Гауснера і фракційний склад маси для таблетування, а також на стиранисть таблеток, їх стійкість до роздавлювання, розпадання, зовнішній вигляд і стійкість таблеток до дії вологи.

Висновки. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової. Було побудовано ранжовані ряди переваг щодо позитивного впливу допоміжних речовин на 10 показників сумарно. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що такий склад допоміжних речовин як: Галенік™ 810, суміш Еф-мелт® С і лактози, МКЦ 200 і Неуселін UFL-2 найбільш позитивно впливав на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової.

Вступ. Захворювання горла і ротової порожнини – це велика група захворювань, яка спричиняє дискомфорт і погіршує якість життя людей. У терапії цієї групи захворювань важливе значення має місцеве застосування лікарських засобів (ЛЗ), що дає змогу цілеспрямовано діяти в ділянці ураження і сприяє швидшому настанню лікувального ефекту [1–3]. Однією із лікарських форм (ЛФ), які застосовують при лікуванні захворювань горла і порожнини рота, є таблетки. Таблетовані препарати є найбільш поширеною на фармацевтичному ринку ЛФ, оскільки вони мають ряд переваг серед інших ЛФ, однією з яких є наявність різних типів таблеток, залежно від призначення і способу застосування [4, 5]. Вони можуть бути не лише для перорального застосування, але і для розсмоктування, розжовування, розчинення, що дає змогу пацієнту вибрати найбільш зручний для нього варіант [6].

Перспективною лікарською рослиною сировиною для створення на її основі таблеток для терапії захворювань горла і ротової порожнини є квітки мальви лісової *Malva sylvestris* L. Згідно з даними літератури, комплекс біологічно активних речовин даної рослини має широкий спектр дії, а саме: протизапальну, антимікробну, заспокійливу, антиоксидантну, відхаркувальну, спазмолітичну та ін. [7–11]. Враховуючи те, що ЛЗ на рослинній сировині мають переваги над препаратами синтетичного походження через меншу кількість побічних ефектів, наявність комплексної дії і доступність сировини [12, 13], а також те, що на фармацевтичному ринку України немає зареєстрованих ЛЗ на основі екстракту мальви лісової для місцевого застосування у формі таблеток, розробка

складу і технології таких таблеток є актуальним завданням фармації [14].

Важливим етапом у розробці таблеток на основі екстракту мальви лісової для застосування у ротовій порожнині стало вивчення впливу фармацевтичних факторів, а саме виду допоміжних (ДР), на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової, з метою вибору стратегії подальших досліджень фармацевтичної розробки даного таблетованого ЛЗ.

Матеріали і методи. У дослідженні використовували екстракт мальви лісової густий, отриманий із використанням 70 % розчину етанолу, методом мацерації з перемішуванням у співвідношенні 1:10, згущений до вмісту вологи не вище 25 %, ДР (табл. 1), суміші для таблетування і таблетки на основі екстракту мальви лісової. Отриману суміш екстракту густого і ДР досліджували за насипним об'ємом до і після усадки, здатністю до усадки, текучістю і фракційним складом. Таблетки пресували на лабораторному гідравлічному пресі при тиску 25 Н. Діаметр таблеток становив 12 мм, середня маса – 0,65 г. Таблетки досліджували за зовнішнім виглядом, стираністю, стійкістю до роздавлювання, розпаданням, а також вологостійкістю.

Планування експерименту здійснювали за допомогою математичного планування експерименту на 16 серій, результати обробляли і проводили їх інтерпретацію за допомогою дисперсійного аналізу [15, 16]. План і результати наведено у таблиці 2.

У процесі дослідження використовували 16 ДР, які брали окремо або в поєднаннях і вивчали на 4-х рівнях.

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, які використовували під час дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості сумішей для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової

Фактор	Рівень фактора
A – наповнювач на основі різних марок Галенік	a ₁ – Галенік™ 800 a ₂ – Галенік™ 801 a ₃ – Галенік™ 810 a ₄ – Гіпромелоза
B – наповнювач на основі різних марок Еф-мелт	b ₁ – Еф-мелт® С b ₂ – Еф-мелт® М b ₃ – суміш Еф-мелт® С і лактози (1:1) b ₄ – суміш Еф-мелт® М і лактози (1:1)
C – наповнювач на основі різних марок МКЦ	c ₁ – МКЦ 101 c ₂ – МКЦ 102 c ₃ – МКЦ 200 c ₄ – суміш МКЦ 102 і манітолу (1:1)
D – вологорегулятори	d ₁ – Фуджікалін d ₂ – Неуселін S-2 d ₃ – Неуселін US-2 d ₄ – Неуселін UFL-2

Таблиця 2

Матриця планування експерименту і результати дослідження впливу ДР на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і таблеток на основі екстракту мальви лісової

№ серії	Фактор				Відгук (показник)									
	A	B	C	D	у ₁	у ₂	у ₃	у ₄	у ₅	у ₆	у ₇	у ₈	у ₉	у ₁₀
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	16	14	2	4,08	3,16	1,14	0,35	9,05	83,5	35,6
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	16	13	3	2,87	2,29	1,23	0,33	11,81	80,5	35,3
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	22	18	4	∞	0,95	1,22	0,35	7,87	90,5	25
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	22	19	3	∞	1,29	1,16	0,42	4,93	78,5	14,6
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	24	19	5	∞	1,16	1,26	0,34	6,33	82	19
6	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	24	20	4	∞	1,37	1,20	0,32	6,58	94,5	15,3
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₁	13	11	2	3,77	3,65	1,18	0,35	6,75	80	13,3
8	a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	14	12	2	3,45	2,37	1,17	0,44	6,68	96	18,6
9	a ₃	b ₁	c ₂	d ₄	19	16	3	∞	1,63	1,19	0,41	6,89	86,6	11,6
10	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	17	15	2	3,95	3,64	1,13	0,22	6,62	91,5	15,6
11	a ₃	b ₃	c ₄	d ₂	15	12	3	∞	2,20	1,25	0,34	5,38	78	13,6
12	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	23	19	4	∞	1,14	1,21	0,24	7,72	92,5	23,6
13	a ₄	b ₁	c ₂	d ₂	17	15	2	3,49	2,17	1,13	0,18	7,58	97,5	21,3
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	19	17	2	4,00	3,35	1,12	0,15	8,68	85	20,6
15	a ₄	b ₃	c ₄	d ₄	21	19	2	∞	0,71	1,11	0,15	5,69	86	25,3
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₁	15	12	3	2,27	2,27	1,25	0,27	7,22	93,5	19,6

Примітки: у₁ – насипний об'єм до усадки, мл;
у₂ – насипний об'єм після усадки, мл;
у₃ – здатність до усадки, мл;
у₄ – текучість, визначена методом течії через насадку нерухому, г/с;
у₅ – текучість, методом течії через насадку, підключену до джерела вібрації, г/с;
у₆ – коефіцієнт Гауснера;
у₇ – стираність таблеток, %;
у₈ – вологостійкість таблеток, %;
у₉ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;
у₁₀ – розпадання таблеток, хв.

Серед використаних в експерименті ДР є такі, що традиційно використовуються у виготовленні таблеток (мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), лактоза, манітол, гіпромелоза), а також нові ДР. Серед них, наприклад, Еф-мелт® – це запатентований порошкоподібний наповнювач, розроблений компанією Fuji Chemical Industry Co, Японія, який являє собою суміш Д-манітолу, ксиліту, МКЦ і кросповідону. Його рекомендують застосовувати для прямого пресування таблеток, призначених для розпадання у ротовій порожнині. Еф-мелт® М містить алюмометасилікат магнію, який сприяє кращій текучості і покращує загальну якість таблеток. Еф-мелт® С містить двохосновний фосфат кальцію безводний, сприяє швидкому розпаданню таблеток [17].

Фуджікалін – це ДР синтетичного походження, розроблена компанією Fuji Chemical Industry Co, Японія, в основі якої є двохосновний фосфат кальцію без-

водний. Він має хорошу текучість і здатність до пресування, а також покращує розпадання таблеток, збільшує їх міцність при невисокому тиску пресування, а також має здатність до стабілізації гігроскопічних властивостей АФІ. Використовують при виготовленні таблеток методом прямого пресування [18].

Неуселін – це ДР синтетичного походження (алюмометасилікат магнію), виробництва Fuji Chemical Industry Co, Японія, яку широко застосовують як наповнювач, а також має здатність регулювати вологість (велика адсорбційна здатність) і підвищувати якість таблетованих ЛЗ. Використовують при виготовленні порошків, гранул і таблеток методом вологої грануляції і прямого пресування. Дає можливість коригувати механічну міцність, ліпофільність і гігроскопічність таблетованих форм [19]. Під час нашого дослідження застосовувалися Неуселін марок S, US-2 і UFL-2.

Галенік™ – це фармацевтичний вид дисахаридного спирту ізомальту, виробництва компанії Венео. Є багато типів Галенік™, які відрізняються розміром частинок, а також впливом на розчинність ЛЗ. Під час дослідження ми використовували такі типи Галенік: Галенік™ 800, 801 і 810. Вони застосовуються, в основному, для виробництва таблеток методами вологої грануляції і вальцювання, мають хорошу текучість, низьку гігроскопічність, запобігають розшаруванню порошкових сумішей [20].

Результати й обговорення. Одержану порошкову суміш екстракту густого мальви лісової із ДР досліджували за насипним об'ємом до і після усадки, здатністю до усадки, текучістю за швидкістю течії через насадку (нерухому і підключену до джерела вібрації) і за фракційним складом.

При вивченні залежності насипного об'єму до усадки від виду ДР встановлено, що гіпромелоза забезпечувала найменше значення даного показника серед усіх рівнів фактора А. Ранжований ряд для рівнів даного фактора щодо впливу на насипний об'єм до усадки виглядає так: $a_4 > a_3 > a_2 > a_1$.

Серед рівнів фактора В найкраще впливала на насипний об'єм до усадки суміш Еф-мелт® С з лактозою, яка мала переваги над сумішшю Еф-мелт® М і лактози; Еф-мелт® С (19 мл) і Еф-мелт® М давали однакові значення даного показника.

За результатами дослідження впливу рівнів фактора С на дану властивість найменше значення насипного об'єму до усадки отримали при використанні МКЦ 101 (17 мл), яка переважала над сумішшю МКЦ 102 з манітолом (17,75 мл), гірші значення отримали при використанні МКЦ 102 (19 мл) і МКЦ 200 (20,5 мл).

На основі результатів вивчення впливу вологорегуляторів (фактор D) на насипний об'єм до усадки маси для таблетування отримали такий ранжований ряд переваг: Фуджікалін (15,25 мл) > Неуселін S2 (15,5 мл) > Неуселін UFL2 (21,5 мл) > Неуселін US2 (22 мл).

Найбільшим був насипний об'єм після усадки маси для таблетування при введенні до її складу Галенік™ 800, йому поступалася гіпромелоза і найменше значення даного показника отримали при використанні Галенік™ 801 і 810.

Ранжований ряд переваг для рівнів фактора В мав такий вигляд: $b_2 > b_1 > b_4 > b_5$.

Серед марок МКЦ найбільше значення насипного об'єму після усадки маси для таблетування забезпечувала марка МКЦ 200, на другому місці стояли МКЦ 102 і її суміш з манітолом; замикала ряд МКЦ 101.

Щодо впливу вологорегуляторів на насипний об'єм після усадки маси для таблетування встановлено, що лідером за впливом на даний показник є Неуселін UFL-2, якому поступається Неуселін марки US-2, два останніх рівні даного фактора мали однаковий найменший вплив на даний показник.

Наступним показником порошкової суміші для таблетування, який вивчали, була її здатність до усадки (y_3) залежно від складу ДР. Згідно з результатами дослідження впливу рівнів фактора А на дану властивість було встановлено, що найбільший позитивний вплив на y_3 мала гіпромелоза, яка мала перевагу над іншими рівнями даного фактора, що відображається за допомогою такого ранжованого ряду переваг: $a_4 > a_1 = a_3 > a_2$.

Згідно з результатами дисперсійного аналізу можна зробити висновок, що такі ДР, як Еф-мелт® М і суміш Еф-мелт® С з лактозою мають перевагу над Еф-мелт® С і сумішшю Еф-мелт® М з лактозою і вони розміщуються в такій послідовності: $b_2 = b_3 > b_1 = b_4$.

Встановлено, що найкраще впливала на здатність до усадки суміші для таблетування МКЦ 102 з манітолом (2,5), а найгірший вплив мала МКЦ 102 (3,25). Всі інші рівні фактора С розмістилися в такій послідовності за позитивним впливом на здатність до усадки: $c_4 > c_1 = c_3 > c_2$.

Згідно з результатами дослідження впливу рівнів фактора D на здатність маси до усадки, найкращі показники отримали при використанні Фуджікаліну (2,25 мл), який мав перевагу над іншими рівнями даного фактора. Для них ряд переваг має такий вигляд: $d_1 > d_2 > d_4 > d_3$.

При вивченні впливу ДР на текучість (y_4) сумішей для таблетування, які містили екстракт мальви лісової і ДР, встановлено, що найшвидше висипалися суміші, які містили Галенік™ 810 у своєму складі. Ранжований ряд переваг для рівнів фактору А має такий вигляд: $a_3 > a_2 > a_1 > a_4$.

Серед рівнів фактора В найбільший позитивний вплив на текучість мав Еф-мелт® М і найгірший показник був у суміші, до складу якої входили Еф-мелт® С з лактозою. За результатами експерименту отримали такий ряд переваг: $b_2 > b_1 > b_4 > b_3$.

Щодо впливу рівнів фактора С на текучість маси для таблетування, то найкращий результат забезпечувало використання МКЦ 101, яка мала перевагу над іншими рівнями даного фактора, вплив яких можна відобразити за допомогою ранжованого ряду переваг: $c_1 > c_3 > c_2 > c_4$.

Серед рівнів фактора D Фуджікалін переважав за позитивним впливом на текучість маси для таблетування над Неуселіном S-2, US-2 і UFL-2.

Текучість порошкових сумішей, які не мали здатності до висипання через насадку без зовнішнього впливу, можна охарактеризувати за допомогою коефіцієнта Гауснера, який розраховується за насипним об'ємом або насипною густиною до і після усадки. Було встановлено, що найкращий показник текучості за коефіцієнтом Гауснера отримали при використанні гіпромелози, яка переважала усі інші рівні фактора А.

Серед рівнів фактора В найбільш позитивний вплив на даний коефіцієнт мали Еф-мелт® С і М. Та-

кож використання МКЦ 200 і суміші МКЦ 102 з манітолом дозволили отримати кращу текучість, порівняно із іншими рівнями фактору С.

Щодо рівнів фактора D, то позиції лідера за позитивним впливом на коефіцієнт Гауснера зайняв Фуджікалін, якому незначно поступався Неуселін UFL-2®.

Також було вивчено залежність фракційного складу 16-ти серій порошкових сумішей для таблетування від виду ДР в їх складі. Встановлено, що найбільш однорідний вміст суміші для таблетування мали такі серії: 2, 3, 4, 5, 9, 11, 12, 13 і 15. Було проведено аналіз їх складу ДР, які давали найбільш однорідний фракційний склад.

Одним із показників модельних таблеток був їх зовнішній вигляд. Було встановлено, що у кожній серії таблеток на поверхні були вкраплення різної інтенсивності. Найбільш однорідний зовнішній вигляд таблеток був у тих серіях, які мали найбільш однорідний фракційний склад. Відповідно, найкращий результат був у серіях 9, 15, а також у серії 7.

Для вивчення залежності механічної міцності таблеток на основі екстракту мальви лісової від виду ДР у їх складі ми досліджували їх стиранисть і стійкість до роздавлювання.

На основі результатів отримали такий ранжований ряд переваг для рівнів фактора А за їх позитивним впливом на стиранисть отриманих таблеток: $a_4 > a_3 > a_1 = a_2$. Лідером була гіпромелоза.

Серед рівнів фактора В Еф-мелт® М мав найбільш позитивний вплив на стиранисть таблеток, йому поступалася суміш Еф-мелт® С з лактозою; Еф-мелт® С і суміш Еф-мелт® М з лактозою давали найгірший результати стиранисті.

Вплив рівнів фактора С на стиранисть отриманих таблеток можна відобразити такими рядом переваг: $c_3 > c_2 = c_4 > c_1$. На першому місці за позитивним впливом стоїть МКЦ 200.

За результатами дослідження впливу вологорегуляторів на стиранисть таблеток на основі екстракту мальви лісової можна зробити висновок, що найменше значення даного показника отримали при використанні Неуселіну US-2. Рівні фактора D утворюють такий ряд переваг: $d_3 > d_1 > d_2 = d_4$.

Оскільки при виробництві ЛЗ, які містять рослинні екстракти в своєму складі, можуть виникати певні проблеми при їх виробництві і зберіганні через гігроскопічність останніх, тому ми вивчали вплив ДР на стійкість таблеток на основі мальви лісової до дії вологи шляхом їх зберігання в ексікаторі впродовж 24 год. Було встановлено, що найменшу кількість вологи вбирали таблетки, які містили у своєму складі Галенік™ 801 і 810, а найгірші значення отримали при використанні Галенік™ 800. Ранжований ряд переваг для рівнів фактора А мав такий вигляд: $a_2 = a_3 > a_4 > a_1$.

При вивченні впливу рівнів фактора В на вологостійкість таблеток встановлено, що найбільш стійки-

ми до дії вологи були таблетки, які містили суміші Еф-мелт® С і Еф-мелт® М з лактозою. Для них було отримано такий ряд переваг: $b_3 = b_4 > b_1 > b_2$.

Найбільш вологостійкими були модельні таблетки на основі екстракту мальви лісової, які містили у своєму складі суміш МКЦ 102 з манітолом, яка мала перевагу над іншими рівнями фактора С ($c_4 > c_3 > c_1 > c_2$).

Серед вологорегуляторів найефективнішою ДР був Неуселін UFL-2. Ранжований ряд переваг для рівнів фактора D має такий вигляд: $d_4 > d_1 > d_3 > d_2$.

Було вивчено вплив ДР на розпадання таблеток на основі екстракту мальви лісової. Встановлено, що найменший час розпадання був характерним для серій таблеток, до складу яких входили Галенік™ 810 (16,1 хв) і Галенік™ 801 (16,55 хв). Найдовше розпадалися таблетки із Галенік™ 800 (27,63 хв) у своєму складі.

Суміші Еф-мелт® С і М з лактозою найбільш позитивно впливали на розпадання таблеток на основі екстракту мальви лісової. Ряд переваг для рівнів фактора В має такий вигляд: $b_3 = b_4 > b_2 = b_1$.

За результатами дослідження впливу рівнів фактора С на здатність таблеток на основі екстракту мальви лісової до розпадання було встановлено, що найменший час розпадання був при використанні суміші МКЦ 102 з манітолом. Ранжований ряд переваг для рівнів даного має такий вигляд: $c_4 > c_3 > c_2 > c_1$.

Серед рівнів фактора D саме Неуселін UFL-2 найбільше зменшував час розпадання модельних таблеток. Ряд переваг для рівнів даного фактора має такий вигляд: $d_4 > d_1 > d_3 = d_2$.

Щодо стійкості отриманих модельних таблеток на основі екстракту мальви лісової до роздавлювання, то всі серії даних таблеток мали дуже високі значення міцності, оскільки були спресовані при максимальному значенні тиску. З метою визначення оптимальних режимів таблетування, було проведено ще один етап досліджень для вивчення впливу тиску пресування на деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової.

За результатами проведених досліджень було визначено ДР, використання яких може забезпечити оптимальні значення досліджених показників таблеток на основі екстракту мальви лісової. Серед рівнів фактора А – це Галенік™ 810, серед рівнів фактора В – суміші Еф-мелт® С з лактозою, МКЦ 200 була кращою серед вивчених рівнів фактора С і Неуселін UFL-2 – серед рівнів фактора D.

Для встановлення оптимального значення тиску пресування таблеток на основі екстракту мальви лісової їх було отримано при таких значеннях тиску: 5, 10, 15 і 20 МПа. Отримані таблетки досліджувалися за стиранистю, стійкістю до роздавлювання і розпадання. В результаті експерименту було встановлено, що всі отримані таблетки мали задовільне значення стиранисті, яке не перевищувало 1 %, і час розпадання менше 25 хв. Щодо стійкості до роздавлюван-

ня, то значення даного показника для усіх серій таблеток залишилося досить високим і від тиску не залежало. Але оскільки отримані таблетки призначені для застосування у ротовій порожнині для забезпечення місцевої дії і такий показник, як стійкість до роздавлювання, не є для них обов'язковим, було вирішено не враховувати його при визначенні кращих ДР.

Висновки. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової. Встановлено залежність насипного об'єму до і після усадки, здатності до усадк, текучості і фракційного складу маси для таблету-

вання, а також зовнішнього вигляду отриманих таблеток, їх стираності, розпадання і стійкості до дії вологи від складу ДР. Було побудовано ранжовані ряди переваг щодо позитивного впливу допоміжних речовин на 10 показників сумарно. На основі результатів експерименту зроблено висновок, що такий склад ДР як: Галенік™ 810, суміш Еф-мелт® С і лактози, МКЦ 200 і Неуселін UFL-2 найбільш позитивно впливав на вивчені властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі екстракту мальви лісової.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

STUDY OF THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMPRESSION MIXTURE AND SOME QUALITY ATTRIBUTES OF TABLETS BASED ON *MALVA SYLVESTRIS L.* EXTRACT

N. M. Beley, Yu. S. Melnichuk, S. Ya. Beley

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
LLC «Ternofarm»
beley@tdmu.edu.ua*

The aim of the work. Study of the excipients influence on the pharmaco-technological properties of the compression mixture, and the quality attributes of the tablets based on the *Malva sylvestris L.* extract.

Materials and Methods. The main active substance is soft extracts of *Malva sylvestris L.* flowers; 16 excipients combined into 4 groups of pharmaceutical factors were used for the research. Excipients were kindly provided by Witec Industrial company.

The method of mathematical planning of the experiment have been used to study excipients influence on the pharmaco-technological properties of the compression mixture, and the quality attributes of the tablets based on the *Malva sylvestris L.* extract. The tablets were obtained by the method of direct compression. Investigation of the properties of the compression mixture and the quality attributes of the tablets were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The appearance and stability of the tablets on the moisture were studied too.

Results and Discussion. The article is devoted to the study of the influence of the excipients on the pharmaco-technological properties of the compression mixture, and quality attributes of the tablets based on the *Malva sylvestris L.* extract.

The influence of 16 excipients on the apparent volume, ability to settle, flow rate through an orifice, Hausner ratio and particle size distribution of the compression mixture, and tablets friability, resistance for crushing, disintegration, appearance and stability of tablets on moisture have been investigated.

Conclusions. The influence of excipients on the pharmaco-technological properties of the compression mixture and some quality attributes of the tablets based on the extract of *Malva sylvestris L.* have been studied. The ranging rows of the advantages for excipients influence on the 10 indicators in total were constructed. Based on the obtained results, it was concluded that such a composition of the excipients as GalenIQ™810, a mixture of F-melt® Type C with lactose, microcrystalline cellulose MCC 200 and Neusilin UFL-2® had the most positive effect on the pharmaco-technological properties of the compression mixture, and quality attributes of the tablets based on the *Malva sylvestris L.* extract.

Key words: pharmaceutical factors; *Malva sylvestris L.* extract; tablets; excipients; pharmaco-technological properties; compression mixture; quality attributes.

Список бібліографічних посилань

1. Oral manifestations of systemic diseases infectious in children. R. F. Chaves, C. R. Teixeira Rodrigues, S. C. Brum, C. C. Neves Barbosa. *Journal of Surgical and Clinical Dentistry – JSCD*. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 29–35. <http://www.mastereditora.com.br/jscd>.
2. Evaluation of common ear, nose and throat diseases in rivers state, Nigeria. L. On-Yee Lo, A. E. Osuji, O. C. Mbalaso, B. E. Nwankwo. *Annals of Clinical Otolaryngology*. 2020. Vol. 5, No. 1. P. 1–3.
3. A prevalence study of pharyngitis and its associated

- factors among adults with a sore throat in three primary clinics in Selangor, Malaysia. Muthanna, Abdul Rahman, Shamsuddin, Nurainul Hana, Abdul Rashidet. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2021. Vol. 17, No. 4. P. 210–217.
4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50-54.
 5. Gawade N. L., Shendge S. R. A review on chewable tablet. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*. 2020. Vol. 7 (3). P. 342–353. www.jetir.org
 6. 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», 2015. Т. 1. 1128 с.
 7. Colibacillosis Phytotherapy: An Overview on the most important world medicinal plants effective on Escherichia coli. M. Aminzare, Zahra Abbasi, Elham Amiri et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017. Vol. 9, No. 5. P. 629–636.
 8. Watanabe J. Determination of the maximum inhibitory dilution of cetylpyridinium chloride-based mouthwashes against Staphylococcus aureus: an in vitro study. *Journal of Applied Oral Science*. 2008. Vol. 16, No. 4. P. 275–279.
 9. Wound healing activity of Malva sylvestris and punica granatum in alloxan-induced diabetic rats. G. Abdollah, Pirbalouti, A. Shahrzad et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2010. Vol. 67, No. 5. P. 511–516.
 10. Sabri F., Belarbi M., Sabri S. Some extracts of Mallow plant and its role in Health. APCBEE Procedia. 2013. No. 5. P. 546–550.
 11. Белей С. Я., Грошовий Т. А., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолістого. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 37-44.
 12. Sam S. Importance and effectiveness of herbal medicines. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2019. Vol. 8, No. 2. P. 354–357.
 13. Carmona F., Pereira A. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2013. Vol. 23, No. 2. P. 379–385.
 14. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.driz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
 15. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 367 с.
 16. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 1. Дизайн експерименту при дослідженні впливу якісних факторів на етапі розробки таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110.
 17. Дем'яненко О. С., Криклива І. О., Рубан О. А. Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування клімактеричних розладів у жінок. Режим доступу : <https://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/20960/1/72-74.pdf>
 18. Properties of fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. H Schlack, A. Bauer-Brandl, R. Schubert, D. Becker. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2001. No 27 (8). P. 789–801.
 19. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас при розробці технології таблеток екстракту грушанки круглолистої / Н. Дарзулі та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 32-40
 20. The influence of isomalt particle morphology on tabletability after roll compaction/dry granulation. S. Grote, H. Osthuys, F. Schaeffer, P. Kleinebudde. *Powder Technology*. 2019. No. 341. P. 59–65.

References

1. Chaves RF, Teixeira Rodrigues CR, Brum SC, Neves CC, Barbosa Oral manifestations of systemic diseases infectious in children. et al. *Journal of Surgical and Clinical Dentistry - JSCD*. 2014;2(1): 29-35. <http://www.mastereditora.com.br/jscd>
2. L. On-Yee Lo, Osuji Ae, Mbalaso Oc, Nwankwo Be. *Annals of Clinical Otolaryngology*. 2020;5(1) :1-3.
3. Muthanna, Abdul Rahman, Shamsuddin, Nurainul Hana, Abdul Rashidet *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2021;17: 210-17.
4. Lucashiv O, Hroshovi TA. Study of the range of excipients used in medicinal products registered in Ukraine. *Pharmaceutical Journal*. 2013;3: 50-4.
5. Gawade NL, Shendge SR. A review on chewable tablet. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*. 2020;7(3): 342-53. www.jetir.org
6. State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.3]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015;1:1128 с.
7. Majid Aminzare, Zahra Abbasi, Elham Amiri, Mohammad Hashemi, Mojtaba Raeisi *Colibacillosis Phytotherapy: An Overview on the most important world medicinal plants effective on Escherichia coli*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017;9(5): 629-36.

8. Determination of the maximum inhibitory dilution of cetylpyridinium chloride-based mouthwashes against *Staphylococcus aureus*: an in vitro study. A. Watanabe et al. *Journal of Applied Oral Science*. 2008;16(4): 275-79.
9. Abdollah G, Pirbalouti, Shahrzad A, Shahrzad A, Abed K. Wound healing activity of *Malva sylvestris* and *punica granatum* in alloxan-induced diabetic rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2010;67(5): 511-16.
10. Sabri F, Belarbi M, Sabri S. Some extracts of Mallow plant and its role in Health. *APCBEE Procedia*. 2013;5: 546-50.
11. Beley SYa, Hroshovyi TA., Beley NM. [Justification of the choice of excipients for the preparation of tablets based on extracts of *Malva sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L.]. *Pharmaceutical Journal*. 2018;3: 37-44. Ukrainian.
12. Sam S. Importance and effectiveness of herbal medicines. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2019;8(2): 354-57.
13. Carmona F, Pereira A. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2013;23(2): 37985.
14. State Register of Medicinal Products of Ukraine [Internet]. [quoted 2023 much]. Available from: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
15. Hroshovyi TA, Martseniuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Hurieieva CM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University;2008. Ukrainian.
16. Hroshovyi TA, Demchuk MB, Beley NM, Naida YuV, Pavlyuk BV. [The design of the experiment when conducting research on the creation of tablet medicines. Message 1. Design of the experiment in the study of the influence of quality factors at the stage of development of tablet medicines]. *Pharmaceutical Journal*. 2020;2: 101-10. Ukrainian.
17. Demyanenko OS, Kryklyva IO, Ruban OA. [Justification of the choice of active pharmaceutical ingredients and auxiliary substances in the composition of orodispersible tablets for the treatment of climacteric disorders in women]. [Internet]. 2021;72-4. Available from: <https://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/20960/1/72-74.pdf> Ukrainian.
18. Schlack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D. Properties of Fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. *Drug development and industrial pharmacy*. 2001;27(8): 789-801. <https://doi.org/10.1081/DDC-100107242>
19. Darzuli NP, Hroshovyi TA, Sokolova KV, Podpletia OA. [Study of the effect of excipients on the pharmaco-technological properties of powder masses during the development of the technology of tablets of the extract of the *Pyrola rotundifolia*]. *Pharmaceutical Journal*. 2018;2: 32-40. Ukrainian.
20. Grote S, Osthues H, Schaeffer F, Kleinebudde P. The influence of isomalt particle morphology on tabletability after roll compaction/dry granulation. *Powder Technology*. 2019;341: 59-65.

Відомості про авторів

Белей Н. М. – канд. фармацевт. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, Україна. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9257-2369.

Мельничук Ю. С. – здобувач вищої освіти 2-го рівня, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, Україна. E-mail: melnichuk_yulser@tdmu.edu.ua

Белей С. Я. – канд. фармацевт. наук, головний технолог, начальник технологічного відділу ТОВ «Тернофарм», Тернопіль, Україна. E-mail: serhii.belei@ternopharm.com.ua

Information about the authors

Beley N. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Pharmacy Management, Economics and Technology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Ternopil, Ukraine. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9257-2369.

Melnichuk Yu. S. – graduate of the 2nd level of higher education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Ternopil, Ukraine. E-mail: melnichuk_yulser@tdmu.edu.ua

Beley S. Ya. – PhD (Pharmacy), Ternofarm LLC, Chief technologist, Head of the Technological Department. E-mail: serhii.belei@ternopharm.com.