

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.014.21:582.681.81

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ФІТОЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ

© **О. І. Онишків, Т. А. Groшовий**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники якості таблеток екстракту кори осики, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, екстракт кори осики, основні показники якості таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Актуальними на сьогодні в сучасній фармації залишаються питання раціонального і комплексного використання відомих лікарських рослин, а також пошук нових джерел природних біологічно активних сполук з метою розширення номенклатури офіційних лікарських рослин та сировинної бази.

Особливої уваги заслуговують рослини, які здавна використовують у народній медицині. До таких рослин належать види родини вербових (*Salicaceae*), які характеризуються наявністю ряду біологічно активних речовин (БАР). Одним із перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва нових високоефективних препаратів є тополя тремтяча або осика (*Populus tremula L.*). Лікарське значення мають кора, бруньки та листя осики, які залишаються невикористаними для медичної промисловості, хоча і містять значну кількість таких різних класів БАР, як фенологікозиди, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни [6, 11, 13, 14].

Проведені на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету дослідження під керівництвом проф. Ковальова В. М. показали перспективність використання екстракту кори осики в медичній практиці як антимікробного, репаративного, протизапального та анальгетичного засобу [2, 3, 4].

На сьогодні відомо чимало лікарських засобів на основі осики, які успішно застосовуються для лікування різних патологій. Препарати, до складу яких входить лікарська рослинна сировина з осики, мають протимікробні, антисептичні, протизапальні, анальгезуючі та жарознижувальні властивості, а також мають виражену протитуберкульозну та протипухлинну дію, сприяють регенерації тканин [1, 9]. Осика покращує апетит, стимулює секреторну діяльність різних залоз, у тому числі травних, має жовчогінну дію [10]. Особливий інтерес становить протиопісторхозна активність кори осики, яка дозволяє використовувати її як рослинний антигельмінтний засіб [5].

Окрім того, вивчено противиразкову, антиульцерогенну та цитопротекторну дію препаратів, отриманих на основі кори осики [7]. Досвід використання осики у народній та традиційній медицині при лікуванні різних патологій підтверджує доцільність поглибленого вивчення осики. На сьогодні актуальною є проблема розробка складу та технології нового природного лікарського засобу на основі фітоекстракту кори осики.

Мета дослідження – вивчення різних груп допоміжних речовин (ДР) для створення таблеток на основі екстракту кори осики методом прямого пресування.

Методи дослідження. При розробці складу таблеток екстракту кори осики необхідно вибрати такі ДР, використання яких покращить плинність порошкової маси, спресовуваність та дозволить отримати таблетки методом прямого пресування. Дослідження були проведені таким чином, щоб вивчити велику групу допоміжних речовин із різними технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі, ковзні) і отримати таблетну масу з необхідними технологічними показниками [8].

Вивчали чотири якісні фактори, кожний з яких брали на рівному числі рівнів: група А – порошкоподібні зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (a_1 – МКЦ 102, a_2 – МКЦ 112, a_3 – Prosolv 50, a_4 – Prosolv 90); група В – структуроутворюючі речовини на основі цукрів (b_1 – Ludipress, b_2 – Ludiflash, b_3 – цукор Comprі, b_4 – таблетоза 80); група С – розпушуючі речовини (c_1 – натрію карбоксиметилкрохмаль, c_2 – Polyplasdone XL 10, c_3 – натрію крохмальгліколят, c_4 – натрію кроскармелоза); група D – ковзні речовини (d_1 – магнію карбонат основний, d_2 – неуселін, d_3 – тальк, d_4 – аеросил). При проведенні досліджень використовували один із планів дисперсійного аналізу – 4x4 греко-латинський квадрат [12]. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток екстракту кори осики наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Чотирифакторний експеримент на підставі греко-латинського квадрата та результати дослідження таблеток екстракту кори осики

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4	5	4	5	2,42	2,4	254	264	0,19	0,18	8,0	7,0
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	5	4	5	4	3,61	3,6	427	494	0,27	0,26	14,0	13,0
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	5	4	4	4,32	4,3	326	311	0,21	0,20	11,0	10,0
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	4	5	4	5	3,11	3,13	298	293	0,19	0,18	6,0	5,0
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	5	4	4	1,51	1,54	328	319	0,2	0,21	7,0	8,0
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	5	4	5	4	2,74	2,76	388	372	0,14	0,13	10,0	9,0
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	4	5	4	3	2,24	2,21	364	349	0,73	0,72	8,0	8,0
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	4	5	4	3	7,29	7,27	230	216	0,17	0,16	7,0	6,0
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	5	4	4	4	2,91	2,9	359	365	0,2	0,19	10,0	9,0
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	5	4	3	4	7,53	7,55	375	361	0,1	0,09	6,0	7,0
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4	5	4	3	8,0	8,2	218	226	0,19	0,18	13,0	12,0
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	4	3	4	6,52	6,5	386	377	0,1	0,09	5,0	6,0
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	5	4	4	4	8,46	8,48	439	451	0,12	0,11	5,0	6,0
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	5	4	5	2,0	2,2	290	317	0,19	0,18	12,0	11,0
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	5	4	4	7,91	7,93	341	328	0,1	0,09	7,0	6,0
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	5	4	3	4	7,86	7,87	355	357	0,11	0,10	12,0	11,0

Примітки: y₁ – характеристика пресування таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₂ – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₃ – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ± %; y₄ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₅ – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₆ – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Результати й обговорення. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на процес пресування (y₁ - здатність таблеткової маси заповнювати матрицю, прилипати до пуансонів, силу виштовхування таблеток) та зовнішній вигляд таблеток (y₂) усі досліджувані групи ДР впливають однаковою мірою. Це означає, що при використанні будь-якої ДР отримуємо близький за значенням результат щодо процесу пресування таблеток екстракту осики та їх зовнішнього вигляду.

Отримані порошкові маси за своєю насипною густиною були різними, тому при однаковому об'ємі

матриці середня маса таблеток від серії до серії змінювалася. Результати показали, що на однорідність дозування маси таблеток екстракту кори осики має вплив кожен із вивчених факторів.

Досліджуваний показник найбільшою мірою залежить від зразів МКЦ, дещо менший вплив на даний показник має група ковзних та структуроутворюючих речовин, а також розпушувачі.

Серед вивчених марок МКЦ найменше відхилення в масі таблеток екстракту осики спостерігається при використанні МКЦ 102 та МКЦ 112, що значно переважає Prosolv 50 та Prosolv 90 (рис. 1).

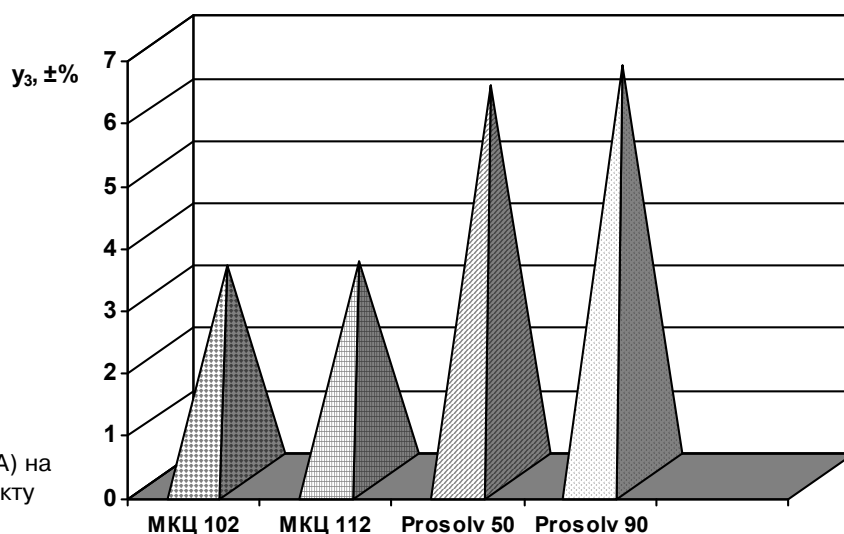


Рис. 1. Вплив зразків МКЦ (фактор А) на однорідність маси таблеток екстракту кори осики.

Ранжований ряд переваг для ковзних речовин за впливом на однорідність маси таблеток екстракту осики має наступний вигляд: тальк ($\pm 3,71\%$) > аеросил ($\pm 4,15\%$) > неуселін ($\pm 5,51\%$) > магнію карбонат основний ($\pm 6,28\%$).

Подібним чином будували рисунки для інших вивчених ДР. Серед наповнювачів найкращу однорідність маси таблеток екстракту кори осики забезпечують Ludipress ($\pm 3,82\%$) та Ludiflash ($\pm 3,99\%$). Незадовільні результати отримано при використанні цукру Compri ($\pm 5,63\%$) і таблетози 80 ($\pm 6,19\%$).

У групі розпушувачів "лідером" виявився натрію крохмальгліколят ($\pm 4,14\%$), йому поступається Polyplasdone XL 10 ($\pm 4,89\%$), за ними розта-

шовуються натрію карбоксиметилкрохмаль ($\pm 5,28\%$) та натрію кроскармелоза ($\pm 5,33\%$).

Одним із основних показників якості таблеток, отриманих методом прямого пресування, є їх стійкість до роздавлювання. На даний показник впливають усі чотири фактори. Найбільшою мірою стійкість до роздавлювання екстракту кори осики залежить від природи ковзних та розпушувачів речовин.

Найміцнішими були таблетки, до складу яких входили аеросил (383,7 Н) та неуселін (381,2 Н), також високі значення стійкості спостерігають і при використанні магнію карбонату основного (296,1 Н) і тальку (286,1 Н) (рис. 2).

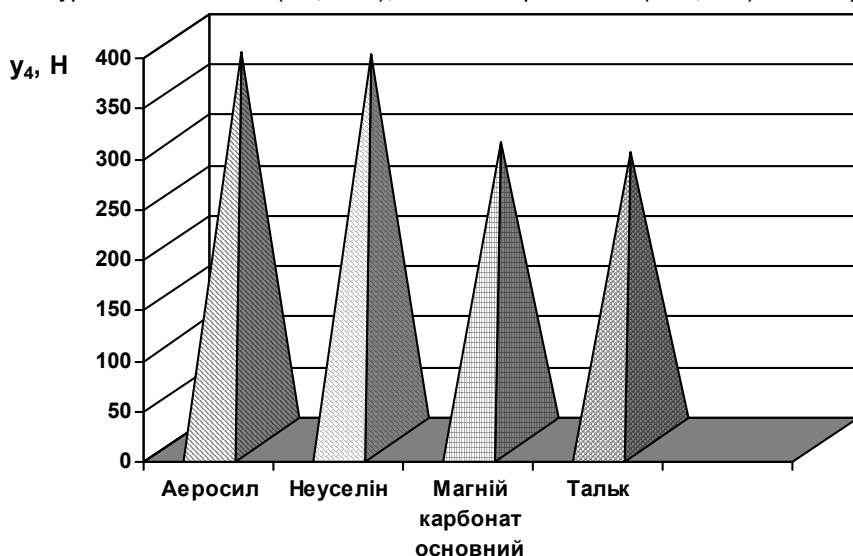


Рис. 2. Вплив ковзних речовин (фактор D) на стійкість до роздавлювання таблеток екстракту кори осики.

Серед вивчених розпушувачів речовин результати щодо стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання було отримано при використанні Polyplasdone XL 10 (375,0 Н) та натрію кроскармелози (366,2 Н), їм дещо поступаються натрію карбоксиметилкрохмаль (304,2 Н) та натрію крохмальгліколят (301,7 Н).

Ряд переваг для структуроутворюючих речовин на основі цукрів, що відображає їх вплив на досліджуваний показник, має наступний вигляд: $b_2 > b_1 > b_4 > b_3$. Тобто, найбільшу стійкість таблеток екстракту кори осики до роздавлювання забезпечували Ludiflash (378,0 Н) та Ludipress (347,4 Н), дещо менші показники отримали при використанні таблетози 80 (314,0 Н) та цукру Compri (307,8 Н).

Для фактора А (типи МКЦ) ранжований ряд переваг має такий вигляд: Prosolv 90 (359,8 Н) > МКЦ 102 (333,4 Н) = Prosolv 50 (333,4 Н) > МКЦ 112 (320,8 Н).

Загалом у всіх серіях дослідів були отримані таблетки з стійкістю до роздавлювання не менше 250 Н, що свідчить про раціональне поєднання вивчених ДР при розробці оптимального складу таблеток екстракту кори осики.

Аналіз впливу ДР на стиранисть таблеток екстракту кори осики показав, що найкращі результати отримували при використанні неуселіну (0,13%) та магнію карбонату основного (0,14%), їм поступається тальк (0,19%). При введенні аеросилу до складу таблеток екстракту осики їх стійкість до стирання суттєво погіршується (0,32%).

Встановлено, що близькі значення стираності таблеток екстракту кори осики були у серіях, до складу яких входили Prosolv 90 (0,12%) та Prosolv 50 (0,14%), дещо гірші значення – при використанні МКЦ 102 (0,21%) та МКЦ 112 (0,31%).

Серед вивчених структуроутворюючих ДР на основі цукрів найменше значення стираності спостерігали у таблетках, до складу яких входить таблетоза 80 (0,13%), Ludipress (0,17%) та Ludiflash (0,17%). Вказаним ДР поступається цукор Compri (0,30%).

Із речовин групи розпушувачів речовин найкраще себе проявили натрію крохмальгліколят (0,14%), натрію карбоксиметилкрохмаль (0,15%) і Polyplasdone XL 10 (0,15%). Вказаним ДР суттєво поступається натрію кроскармелоза (0,28%).

Аналіз результатів дисперсійного аналізу експериментальних даних показав, що ДР суттєво впливають на час розпадання таблеток екстракту кори осики.

У групі ковзних речовин за швидкістю розпадання таблеток екстракту кори осики магнею карбонат основний (6,8 хв) та неуселін (7,8 хв)

мали перевагу над тальком (9,2 хв) та аеросилом (10,6 хв).

Вплив вивчених розпушувачів на досліджуваний показник можна відобразити так: натрію кроскармелоза > Polyplasdone XL 10 > натрію крохмальгліколят > натрію карбоксиметилкрохмаль (рис. 3).

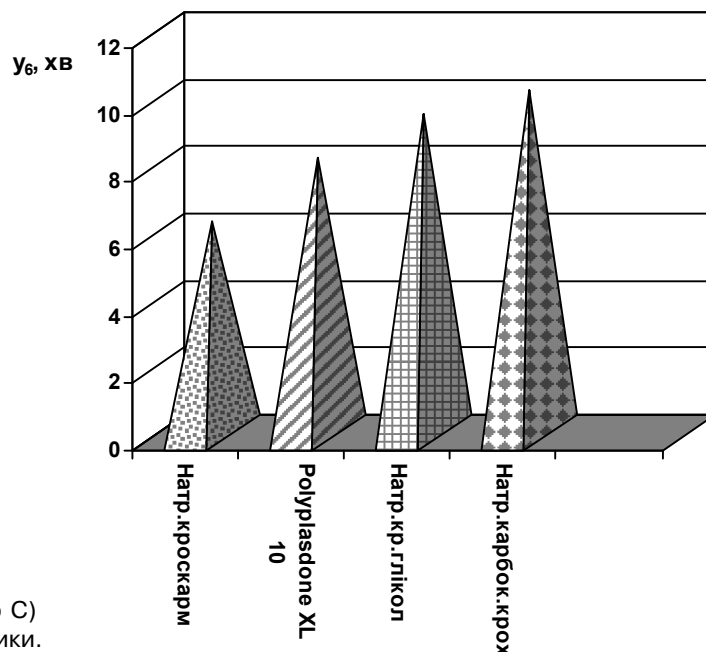


Рис. 3. Вплив розпушуючих речовин (фактор С) на час розпадання таблеток екстракту кори осики.

Вплив вивчених наповнювачів на час розпадання таблеток екстракту кори осики був також суттєвим. Так, при використанні таблетози 80 середнє значення розпадання таблеток складало 7,2 хв, дещо їй посупалися Ludipress (7,5 хв) та цукор Comprі (9,3 хв). Найдовше розпадалися таблетки екстракту кори осики при використанні Ludiflash (10,2 хв).

При вивченні впливу природи МКЦ встановлено, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили МКЦ 112 (7,8 хв). При використанні Prosolv 50 (8,5 хв), Prosolv 90 (8,8 хв) та МКЦ 102 (9,2 хв) час розпадання таблеток осики дещо збільшується. Загалом у всіх серіях дослідів були отримані таблетки, час розпадання яких задовольняє фармакопейні вимоги.

Для подальших досліджень при виборі оптимального складу таблеток осики відбирали з

кожної групи одну-дві кращі речовини. Відбір кращих речовин проводили за допомогою методу вибору "лідера" за сумою впливу на основні показники якості таблеток екстракту кори осики. На підставі отриманих даних для наступних досліджень були відібрані такі допоміжні речовини: зразки МКЦ – Prosolv 90, наповнювач – Ludiflash, розпушувач – Polyplasdone XL 10 та із ковзних речовин – неуселін та тальк.

Висновки. Проведено дослідження з метою створення таблеток екстракту кори осики.

1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні показники якості таблеток екстракту кори осики.

2. У результаті експерименту було відібрано п'ять допоміжних речовин для подальших досліджень з метою отримання оптимального складу і технології таблеток екстракту кори осики методом прямого пресування.

Література

1. Амосова Е. Н. Антиметастическая активность препаратов природного происхождения: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – ТГмск, 2007. – 52 с.
2. Бородіна Н. В. Фармакогностичне вивчення рослин роду Populus L.: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Київ, 2007. – 20 с.

3. Бородіна Н.В. Біологічно активні речовини роду Populus L. / Н. В. Бородіна., В. М. Ковальов, С. В. Ковальов // Фармаком. – 2006. – № 1 – 2. – С. 110–119.
4. Бородіна Н.В. Кількісне визначення фенольних сполук Populus tremula L. / Н.В. Бородіна., С. В. Ковальов // Фармаком. – 2004. – № 1. – С.75–78.

5. Бычкова Н. К. Противоописторхозные свойства экстракта коры осины: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 1990. – 20 с.
6. Визначник рослин України. – 2-ге вид. – К. : Урожай, 1965. – 865 с.
7. Влияние сухого экстракта коры осины на секреторную функцию желудка / [Крылова С. Г., Зуева Е. П., Разина Т. Г. и др.]// Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, / № 5. – С. 32
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”.- 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
9. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики. автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Київ, 2006. – 20 с.
10. Крылова С. Г. Гастрозащитные средства природного происхождения / С. Г. Крылова // Российские аптеки. – 2007. – № 7. – С. 32–34.
11. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
12. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
13. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Ленинград: Наука, 1987. – 326 с.
14. Bown. D. Encyclopaedia of Herbs and their Uses. – Dorling Kindersley, London, 1995. – 423 p.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕЛЯХ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ

О. И. Онышкив, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на основные показатели качества таблеток экстракта коры осины, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, экстракт коры осины, основные показатели качества таблеток.

CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON PHYTOEXTRACTS ASPEN BARK

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of four groups of excipients on the basic indicators of tablets which consist extract from aspen bark, obtained by the direct compression, was researched.

Key words: tablets, excipients, aspen bark extract, basic indices of tablets.