

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.014.47:615.453.6:582.746.21:581.821

## ВПЛИВ ПРИРОДИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА

©І. В. Козак, О. А. Мельник, Н. М. Белей, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Одеський національний медичний університет

**Резюме:** на основі математичного планування експерименту встановлено залежність фармако-технологічних властивостей порошкових сумішей та показників якості таблеток екстракту шкірки лимона від різних типів допоміжних речовин, кращі з яких відібрано для подальших досліджень.

**Ключові слова:** біофлавоноїди цитрусових, екстракт шкірки лимона, таблетки, допоміжні речовини.

**Вступ.** На сьогодні особливе місце серед препаратів рослинного походження посідають біологічно активні добавки (БАД), які містять у своєму складі біофлавоноїди (БФ) цитрусових [11, 6, 7]. Підвищена увага до природних флавоноїдів зумовлена, перш за все, їх широким спектром фармакологічної дії. Для них виявлено більше 40 видів активності [8, 9, 4]: протипухлинна, серцево-судинна, мембраностабілізуюча, антиоксидантна [10, 3, 14]. Одним із найвживаніших біофлавоноїдів є гесперидин, який міститься у незрілих апельсинах, грейпфрутах, мандаринах та лимонах [9]. Він покращує властивості стінок судин і кровообіг, має ранозагоювальну і проти-запальну властивість, нормалізує проникність капілярів і транскапілярний обмін [12, 14].

Основним способом виділення даної біологічно активної речовини з рослинної сировини є екстракція [13]. Сухі і густі екстракти є основою лікарських засобів і біологічно активних добавок у формі таблеток [5], які дають можливість точного дозування БАД і не вимагають великої кількості додаткових технологічних стадій при виробництві.

Мета наших досліджень – створення таблетованого лікарського засобу на основі густого екстракту шкірки лимона. На даному етапі дослі-

джень необхідно встановити залежність технологічних властивостей порошкових сумішей і деяких показників якості таблеток на основі екстракту шкірки лимона від виду допоміжних речовин.

**Методи дослідження.** Для розробки складу і технології таблеток на основі екстракту шкірки лимона використовували метод математичного планування експерименту, для обробки результатів – дисперсійний аналіз та комп'ютерну програму в режимі Excel [2]. Дослідження технологічних властивостей і показників якості таблеток екстракту шкірки лимона проводили згідно з фармакопейними методиками [1].

У план експерименту включили допоміжні речовини, які найбільшою мірою використовують при створенні таблетованих препаратів на основі фіто-екстрактів [5]. Вони були умовно об'єднані в 5 груп-факторів залежно від хімічної структури і функціонального призначення (табл. 1.).

Таблетки на основі екстракту лимона одержували методом вологої грануляції. Роль зв'язувального розчину виконував сам густий екстракт, який містив 15 % вологи. До нього додавали попередньо підготовлену суміш допоміжних речовин і гранулювали. Отримані гранули висушували і повторно гранулювали.

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток з екстракту шкірки лимона

Фактори	Рівні факторів
А – Речовини з високою питомою поверхнею	a <sub>1</sub> – магнію карбонат основний a <sub>2</sub> – неуселін US 2 a <sub>3</sub> – аеросил
В – Розпушувачі	b <sub>1</sub> – кросколідон XL 10 b <sub>2</sub> – натрію кроскармельоза b <sub>3</sub> – крохмаль картопляний
С – Високомолекулярні сполуки	c <sub>1</sub> – ПВП низькомолекулярний c <sub>2</sub> – ГПМЦ типу фармакоат 603 c <sub>3</sub> – МЦ типу метолоза 65 SH-50

Фактори	Рівні факторів	
D – Зразки мікрокристалічної целюлози	d <sub>1</sub> – МКЦ 101 d <sub>2</sub> – МКЦ 132 d <sub>3</sub> – МКЦ 200 d <sub>4</sub> – Просолв 90 d <sub>5</sub> – МКЦ 301	d <sub>6</sub> – МКЦ 112 d <sub>7</sub> – МКЦ 102 d <sub>8</sub> – МКЦ 250 d <sub>9</sub> – Вітацель
E – Зразки цукрів	e <sub>1</sub> – таблетоза 80 e <sub>2</sub> – лактози моногідрат 200 e <sub>3</sub> – цукор-пудра e <sub>4</sub> – компрі-цукор e <sub>5</sub> – лудіфлеш	e <sub>6</sub> – лудіпрес e <sub>7</sub> – сорбіт e <sub>8</sub> – фарматоза DCL 11 e <sub>9</sub> – колікоат IR

**Примітки:** ПВП – полівінілпіролідон; ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза; МЦ – метилцелюлоза; МКЦ – мікрокристалічна целюлоза.

Маса для таблетування в кожній серії відрізнялася залишковим вмістом вологи і, відповідно, технологічними властивостями.

Для встановлення впливу допоміжних речовин на властивості маси для таблетування і по-

казники таблеток досліджували насипну густину суміші, здатність до усадки, процес пресування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси таблеток, стійкість їх до роздавлювання, розпадання, стираність (табл. 2.).

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул і таблеток на основі екстракту лимона

№ за/п	A	B	C	D	E	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>	y <sub>7</sub>
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>1</sub>	2	2	0,61	0,63	0,80	0,83	2	2	7,94	6,21	20,0	21,3	20	21
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>2</sub>	3	3	0,60	0,61	0,74	0,73	4	3	3,72	3,87	59,5	60,8	22	23
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>9</sub>	e <sub>3</sub>	4	4	0,62	0,60	0,74	0,75	3	3	1,63	2,43	118,1	118,2	19	20
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>4</sub>	4	3	0,62	0,60	0,76	0,75	4	3	1,28	2,11	110,5	110,3	53	56
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>6</sub>	e <sub>5</sub>	2	3	0,61	0,62	0,80	0,81	4	4	2,05	2,32	62,1	62,1	24	26
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>7</sub>	e <sub>6</sub>	2	2	0,64	0,62	0,75	0,73	2	2	7,36	6,32	55,0	55,0	19	21
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>7</sub>	4	5	0,66	0,64	0,78	0,76	3	4	3,63	3,65	165,5	162,1	38	39
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>8</sub>	4	5	0,67	0,65	0,87	0,85	3	4	6,61	5,44	75,5	77,0	20	22
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>8</sub>	e <sub>9</sub>	3	3	0,65	0,64	0,82	0,81	4	4	2,34	2,54	83,0	79,6	13	14
10	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>9</sub>	4	4	0,42	0,44	0,55	0,57	5	4	2,17	2,65	60,8	60,8	3	4
11	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>8</sub>	e <sub>7</sub>	4	5	0,55	0,56	0,74	0,76	4	5	2,08	2,54	71,8	68,5	20	18
12	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>8</sub>	5	5	0,60	0,61	0,73	0,75	5	5	1,75	2,21	141,3	138,0	29	32
13	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>3</sub>	5	5	0,50	0,52	0,63	0,64	5	5	1,53	2,23	68,5	68,5	19	21
14	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>9</sub>	e <sub>1</sub>	4	5	0,47	0,48	0,59	0,58	5	5	4,82	4,65	75,0	77,0	16	14
15	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>2</sub>	4	4	0,63	0,60	0,77	0,75	4	5	2,32	2,28	98,0	96,6	27	26
16	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>6</sub>	e <sub>6</sub>	4	5	0,59	0,58	0,73	0,72	4	5	4,45	4,32	90,6	90,6	27	29
17	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>7</sub>	e <sub>4</sub>	2	3	0,67	0,65	0,85	0,86	3	3	3,35	3,21	132,2	128,8	23	25
18	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>5</sub>	3	4	0,66	0,64	0,84	0,82	3	4	2,24	2,44	228,5	226,8	37	39
19	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>7</sub>	e <sub>5</sub>	5	5	0,40	0,42	0,50	0,52	2	3	3,10	3,22	12,2	16,5	2	1
20	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>6</sub>	4	4	0,42	0,44	0,57	0,56	4	4	3,75	3,65	18,3	19,3	1	1
21	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>6</sub>	e <sub>4</sub>	2	3	0,62	0,60	0,70	0,71	2	3	2,76	2,89	136,5	133,5	27	29
22	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>8</sub>	e <sub>8</sub>	4	5	0,48	0,49	0,62	0,63	5	5	2,21	2,43	40,3	42,1	12	14
23	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>9</sub>	3	3	0,43	0,41	0,55	0,56	2	3	3,88	3,67	17,2	20,8	5	6
24	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>7</sub>	5	5	0,68	0,65	0,83	0,85	3	4	4,23	4,11	140,5	135,5	40	38
25	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>9</sub>	e <sub>2</sub>	3	4	0,43	0,45	0,51	0,53	3	4	3,67	3,54	20,6	24,8	2	3
26	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>3</sub>	2	3	0,56	0,57	0,65	0,66	3	3	5,59	5,14	150,5	148,8	15	17
27	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>1</sub>	4	3	0,66	0,63	0,80	0,81	4	3	1,60	1,89	85,8	86,8	22	25

**Примітки:** y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub> – властивості таблетмаси першої і другої серії відповідно; y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub> – насипна густина гранул до усадки першої і другої серії відповідно; y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub> – насипна густина гранул після усадки першої і другої серії відповідно; y<sub>4</sub> і y<sub>4</sub> – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бал; y<sub>5</sub> і y<sub>5</sub> – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ±; y<sub>6</sub> і y<sub>6</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y<sub>7</sub> і y<sub>7</sub> – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, на основі чого робили висновок про значимість того чи іншого фактора і його рівнів для вивчених показників.

**Результати й обговорення.** Найбільший вплив на значення насипної густини гранульованої маси до та після усадки має група дрібнодисперсних речовин, «лідером» серед яких є аеросил. Найбільша насипна густина гранул до та після усадки спостерігається при використанні картопляного крохмалю як розпушувальної речовини. Серед високомолекулярних сполук задовільні значення насипної густини до та після усадки забезпечило використання полівінілпіролідону.

Вивчаючи вплив різних марок МКЦ на насипну густина маси для таблетування, встановлено, що вони дали результати близькі між собою. Найменше значення насипної густини гранул спостерігається при використанні дрібнодисперсного порошку целюлози – вітацелю. Після усадки значення насипної густини різних зразків МКЦ були такими: при використанні просолву 90 – 0,75 г/мл, МКЦ 112 – 0,74 г/мл, МКЦ 250 – 0,73 г/мл, МКЦ 132 – 0,72 г/мл, МКЦ 301 – 0,72 г/мл, МКЦ 102 – 0,70 г/мл, МКЦ 200 – 0,68 г/мл, вітацелю – 0,61 г/мл.

При вивченні впливу рівнів фактора Е найбільше значення насипної густини гранул до усадки спостерігали при використанні компрі-цукру, фарматози DCL 11 і таблетози 80. При дослідженні гранул екстракту лимона після усадки ряд переваг був дещо іншим: лудіпрес (0,78 г/мл), фарматоза DCL 11 (0,78 г/мл), компрі-цукор (0,74 г/мл), сорбіт (0,74 г/мл), таблетоза 80 (0,73 г/мл), лудіфлеш (0,71 г/мл), цукор-пудра (0,68 г/мл), лактози моногідрат (0,67 г/мл), колікоат IR (0,64 г/мл).

Пресували таблетки екстракту лимона на лабораторній таблетній машині в технологічній лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм». В процесі пресування таблеток в деяких серіях дослідів спостерігалась адгезія таблетмаси до поверхні прес-інструмента, в інших серіях отримали таблетки з неоднорідною поверхнею. Оцінку процесу пресування та якості поверхні таблеток проводили за п'ятибальною шкалою.

Найкраще процес пресування та зовнішній вигляд таблеток на основі екстракту шкірки лимона спостерігали при використанні неуселіну з групи дрібнодисперсних речовин і кросповідону XL 10 як розпушувача. Встановлено, що гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) марки фармакоат 603 з групи високомолекулярних сполук має суттєву перевагу над метолозою 65 SH-50 та ПВП і дозволяє отримати таблетки із задовільним зовнішнім виглядом.

При пресуванні таблеток досліджено, що такі марки мікрокристалічної целюлози, як МКЦ 250 і МКЦ 301 дозволяють отримати таблетки з доброю поверхнею. В ранжувальному ряду широкковживані зразки мікрокристалічної целюлози МКЦ 101 і МКЦ 102 займають останні місця.

Серед рівнів фактора Е сорбіт дозволив отримати таблетки на основі екстракту лимона з доброю якістю поверхні. Йому поступаються фарматоза DCL 11 і лактози моногідрат 200.

Оскільки після регрануляції фракційний склад гранул був різним в усіх серіях, відхилення від середньої маси таблеток було суттєвим. Найкращі результати однорідності маси серед дрібнодисперсних речовин забезпечив магнію карбонат основний. Перше місце в ранжувальному ряду переваг за позитивним впливом серед високомолекулярних сполук належить ГПМЦ фармакоату 603. Найбільші відхилення від середньої маси таблеток були отримані при введенні МКЦ 101 до складу таблеток, а найменші – при використанні крупнокристалічного зразка МКЦ 250. Отримати таблетки на основі екстракту лимона з найкращою однорідністю маси вдалось при використанні лудіфлешу, компрі-цукру, колікоату IR з групи цукрів.

Також визначали стійкість таблеток на основі екстракту лимона до роздавлювання. При використанні дрібнодисперсного порошку аеросилу були отримані дуже міцні таблетки (біля 120 Н). Найменшу стійкість до роздавлювання мали таблетки, до складу яких входив магнію карбонат основний. Найкращі значення міцності отримали при використанні розпушувача – крохмалю картопляного, а також високомолекулярної сполуки – ГПМЦ марки фармакоат 603 і цукрів – сорбіту та компрі-цукру. Встановлено, що такі зразки МКЦ, як МКЦ, 132 і МКЦ 200 дозволяють отримати таблетки з високою стійкістю до роздавлювання (понад 110 Н). Найменші значення міцності таблеток отримані при використанні крупнокристалічного зразка МКЦ 250 та широкковживаного зразка МКЦ 102 (біля 60 Н).

У результаті проведених досліджень встановили, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входила дрібнодисперсна речовина – магнію карбонат основний. Найкращими розпушувачами властивостями при визначенні даного показника характеризувалася натрію кроскармеллоза. При її використанні час розпадання таблеток становив не більше 15 хв. Серед високомолекулярних сполук метолоза 65SH-50 найбільш позитивно впливала на процес розпадання таблеток. Погано розпадалися таблетки, до складу яких входили ПВП низькомолекулярний та фармакоат 603. Вивчені зразки МКЦ за впливом на процес розпадання таб-

леток близькі між собою. Найменше значення часу розпадання спостерігалось при використанні дрібнодисперсного порошку целюлози (вітацелю). Найдовше розпадаються таблетки, до складу яких входить МКЦ 132. Перше місце в ранжувальному ряду серед цукрів займає колікоат ІR – при його використанні вдалося отримати таблетки, які швидко розпадаються. Однаковий час розпадання зафіксований у таблетках, до складу яких входили лудіфлеш та сорбіт.

Таким чином, вивчивши вплив природи різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона, із зазначеного переліку вдалося вибрати кращі допоміжні речовини, так звані «лідери». При цьому враховували результати досліджень за основними відгуками – властивостями

таблетки, якістю процесу пресування, однорідністю маси таблеток, стійкістю до роздавлювання та часом розпадання. За вказаними показниками для подальших досліджень були відібрані такі допоміжні речовини: магнію карбонат основний та неуселін, натрію кроскармеллоза, фармакоат 603 (ГПМЦ), сорбіт дрібнодисперсний, мікрокристалічна целюлоза марки 250.

**Висновки.** 1. Встановлено вплив природи різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування та деякі показники якості таблеток екстракту шкірки лимона.

2. Відібрано кращі допоміжні речовини для подальших досліджень з метою розробки складу і технології таблеток на основі екстракту шкірки лимона.

### **Література**

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
3. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3 – 11.
4. Базарнова Ю. Г. Исследование содержания некоторых активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью, в дикорастущих плодах и травах / Ю. Г. Базарнова // Вопросы питания. – 2007. – № 1. – С. 22 – 26.
5. Башура Г.С. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм. В кн.: Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В. П. Георгієвського и проф. Ф. А. Конєва. – Х., 1996.
6. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А.П. Левицкий // Вісник фармакології і фармації. – 2004. – № 2. – С. 2 – 4.
7. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы

физиологических функций / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2001. – № 1. – С. 71 – 76.

8. Костина Л. Лечение лимоном: научно-популярная литература / Л. Костина. – М.: АСС-Центр: Авеонт; Минск: Современное слово, 2005. – 93 с.

9. Лечение лимоном, луком и чесноком: научно-популярная литература / сост. Е. М. Сбитнев. – М.: Рипол классик, 2005. – 189 с.

10. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л. Д. Лукьянова, Э. Т. Германова, А. И. Лыско // Вестн. Рос. АМН. – 2007. – № 2. – С. 53 – 62.

11. Марголина А. Нужны ли для здоровья биологически активные добавки? / А. Марголина // Наука и жизнь – 2008. – № 7. – С.77 – 78.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 14-е изд. – Новая Волна, 2000. – Т. 2. – С. 87.

13. Промышленная технология лекарств. Т.2 / под ред. проф. В. П. Чуешова– Харьков: «Основа», Изд. УкрФА, 1999 – 700 с.

14. Kroyer G. The antioxidant activity of citrus fruit peels / G. Kroyer // Z. Ernährungswiss. – 1986. – Vol. 25, N. 1. – P. 117 – 143.

## **ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА КОЖУРЫ ЛИМОНА**

**И. В. Козак, О. А. Мельник, Н. Н. Белей, Т. А. Грошовий**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского  
Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** на основе математического планирования эксперимента установлена зависимость фармако-технологических свойств порошковых смесей и показателей качества таблеток экстракта кожуры лимона от различных типов вспомогательных веществ, лучшие из которых были отобраны для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** биофлавоноиды цитрусовых, экстракт кожуры лимона, таблетки, вспомогательные вещества.

## **INFLUENCE OF THE NATURE OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND QUALITY OF THE TABLETS WITH LEMON EXTRACT**

**I. V. Kozak, O. A. Melnyk, N. N. Beley, T. A. Hroshovi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*  
*Odessa National Medical University*

**Summary:** on the basis of mathematical experiment planning dependence of pharmaco-technological properties of powder mixtures and quality of lemon extract tablets from different types of excipients has been established. The best of them have been selected for further research.

**Key words:** citrus bioflavonoids, lemon extract, tablets, excipients.