

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Groshovim  
УДК 615.453.6:615.322:582.912.46  
DOI 10.11603/2312-0967.2018.2.9003

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ ОПТИМІЗАЦІЇ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИКСНИХ ТАБЛЕТОК ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ЧОРНИЦІ

© О. А. Рубан, Т. Є. Колісник, Г. Д. Сліпченко

Національний фармацевтичний університет, Харків  
kolisnyktyana@gmail.com

**Мета роботи.** Вивчення впливу таких якісних факторів, як природа зв'язувальної речовини, вологовміст та фракційний склад, на фармако-технологічні показники гранульованих таблеткових мас та матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці.

**Матеріали і методи.** Вплив досліджуваних факторів визначали за показниками насипної густини таблеткових мас до та після усадки, індексу Карра та стійкості таблеток до роздавлювання. Усі випробування проводили згідно з методиками Державної фармакопеї України. Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних.

**Результати й обговорення.** За допомогою методу трифакторного дисперсійного аналізу встановлено, що природа зв'язувальної речовини значуще впливає на всі досліджувані фармако-технологічні показники, тоді як вологовміст є значущим лише для стійкості таблеток до роздавлювання, а фракційний склад – лише для густини вільно насипаної таблеткової маси.

**Висновки.** На основі проведених досліджень встановлено наступні оптимальні параметри виготовлення матриксних таблеток з сухим екстрактом листя чорниці методом вологої грануляції: використання у якості гранулюючої рідини 15 % розчину коповідону марки Plasdone S-630; залишковий вологовміст маси для таблетування –  $(4,5 \pm 0,1) \%$ ; фракційний склад маси для таблетування – суміш із рівних кількостей гранул розміром менше 0,5 мм та гранул, розмір яких більше 0,5 мм, але менше 1,0 мм.

**Ключові слова:** екстракт листя чорниці; матриксні таблетки; допоміжні речовини; метод вологої грануляції; математичне планування експерименту.

**Вступ.** При розробці складу матриксних таблеток пролонгованої дії з сухим екстрактом листя чорниці для лікування цукрового діабету 2 типу було здійснено вибір речовин-пронікаторів. У ході досліджень основною технологічною проблемою виявилось досягнення відповідної міцності розроблюваних таблеток. Для оптимізації складу та технології розроблюваних таблеток вирішено використати метод математичного планування експерименту [1, 2], який дозволяє врахувати вплив численних факторів та їх взаємодію на фармакотехнологічні показники маси для таблеток.

Як відомо, міцність таблеток, одержуваних методом вологої грануляції, залежить від величини тиску пресування та спресовуваності таблеткової маси, яка, у свою чергу, зумовлена такими факторами, як кількість та природа зв'язуючих речовин і вологість матеріалу. Втім перелічені фактори одночасно впливають і на сипкість – фармако-технологічну властивість, яка поряд зі здатністю до пресування є ключовою у процесах таблетування [3, 4].

Фактори та їхні рівні, які підлягали вивченню, відібрані на основі наступних міркувань. Завдяки [5]

добрій здатності до пресування таблеткових мас найчастіше вдається досягти при використанні у якості гранулюючої рідини 5–20 % розчинів низькомолекулярного полівінілпіролідону (ПВП). Іншим зв'язувальним агентом, що часто застосовується при виготовленні багатьох ЛП, є крохмальний клейстер. Однак при збільшенні концентрації крохмалю понад 8 % клейстер набуває консистенції в'язкого гелю, що є технологічним недоліком при виробництві таблеток у промислових масштабах. Крім того, в'язкість клейстеру та його зв'язуючі властивості залежать від температури приготування, яка може відрізнятись для крохмалів різного походження або одержаних різними методами. Цих недоліків можна уникнути, якщо використовувати модифіковані крохмалі, зокрема частково прежелатинізований крохмаль (діапазон концентрацій у гранулюючому розчині – 10–15 %). Такий крохмаль містить фракцію, що розчинна вже в холодній воді, тоді як водонерозчинна фракція діє як розпушувач, полегшуючи проникнення рідини всередину таблеток [5, 6].

Відносно новою зв'язуючою речовиною у фармацевтичній технології є гідроксипропілметилцелюлоза

(ГПМЦ) низької в'язкості, яку використовують у вигляді 5–10 % розчинів. Хоча застосування ГПМЦ дає таблетки з помірною міцністю, її перевагою, порівняно з ПВП, є відсутність ефекту цементування в процесі зберігання [5]. Уникнути цементування, пов'язаного з високою гігроскопічністю ПВП, також можна при використанні коповідону – співполімеру ПВП з полівінілацетатом, що випускається під маркою Plasdone S-630 та може застосовуватись для вологої грануляції у вигляді 5–20 % розчинів [7].

Здатність таблеткових мас до пресування прямо пропорційна їх вологовмісту, проте надмірна вологість призводить до погіршення сипкості та налипання маси на пуансони таблетної машини. Крім того, підвищення вмісту води є небажаним для гігроскопічних субстанцій, у тому числі рослинних екстрактів. Попередні дослідження показали, що необхідну міцність таблеток з сухим екстрактом листя чорниці можна досягти при вологовмісті грануляту 4 % та вище.

За даними літератури, здатність гранулятів до пресування може бути покращена за рахунок збільшення площі поверхні гранул при зменшенні їх розмірів. Водночас наявність у грануляті різних за розмірами фракцій сприяє рівномірному заповненню порожнеч між гранулами та дозволяє одержати таблетки із задовільною міцністю. З іншого боку, переважання частинок дуже дрібної фракції може негативно позначитися на сипкості [8].

Отже, **метою даного дослідження** є вивчення впливу природи зв'язуючої речовини, вологості та фракційного складу на фармако-технологічні показники гранульованих таблеткових мас та таблеток з сухим екстрактом листя чорниці.

**Матеріали і методи.** Об'єктами дослідження обрано зразки гранулятів із сухим екстрактом листя чорниці та виготовлені на їх основі матриксні таблетки. Сухий екстракт листя чорниці одержано на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, як описано у [9]. Зразки гранулятів одержували методом вологої грануляції. У

якості зв'язуючих речовин у складі гранулюючого розчину досліджували ПВП марки Kollidon 25 (виробник: BASF, Німеччина), крохмаль частково прежелатинізований марки Starch 1500 (виробник: Colorcon, США), ГПМЦ марки Methocel E5 Premium LV (виробник: Dow Chemical Company, США) та співполімер ПВП із полівінілацетатом марки Plasdone S-630 (виробник: Ashland Inc., США). В кількостях, однакових для всіх модельних зразків, використано такі допоміжні речовини: ГПМЦ марок Methocel K4M та Methocel K100LV (виробник: Dow Chemical Company, США), співполімер метакрилової кислоти з метилметакрилатом марки Eudragit L100 (виробник: Evonik, Німеччина), мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) марки Avicel PH101 (виробник: FMC BioPolymer, США) та магнію стеарат (S.D. Fine Chemicals Ltd., Індія). Таблетки плоскоциліндричної форми діаметром 12 мм виготовляли на лабораторному таблетковому пресі при однаковому тиску пресування для усіх досліджуваних зразків.

Дослідження здійснювали відповідно до трифакторного дробного плану експерименту на основі латинського квадрату 4x4. Фактори та їхні рівні, які вивчали, представлені в таблиці 1.

У якості відгуків досліджували такі фармако-технологічні показники гранульованих таблеткових мас: насипна густина до та після усадки (використовуване обладнання: тестер утруски Electrolab ETD-1020), індекс Карра, стійкість таблеток до роздавлювання (тестер міцності таблеток Pharma Test PTB 311E). Усі випробування проводили згідно з методиками Державної фармакопеї України [10]. Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних, як описано у [2].

**Результати й обговорення.** Досягнення відповідних сипкості та здатності таблеткових мас до пресування є однією з головних технологічних задач у процесі фармацевтичної розробки таблеток. З метою вибору оптимальних складу та технології розроблюваних таблеток вивчено вплив трьох факторів на по-

**Таблиця 1.** Фактори та їхні рівні, які вивчали в процесі оптимізації складу та технології таблеток з сухим екстрактом листя чорниці

| Фактори  | Рівні факторів  |
|--|---|
| А – зв'язувальні речовини                        | $a_1$ – 15 % розчин ПВП (Kollidon 25)<br>$a_2$ – 13 % розчин частково прежелатинізованого крохмалю (Starch 1500)<br>$a_3$ – 8 % розчин ГПМЦ (Methocel E5 Premium LV)<br>$a_4$ – 15 % розчин коповідону Plasdone S-630                 |
| В – залишковий вологовміст маси для таблетування | $b_1$ – (4,0±0,1) %<br>$b_2$ – (4,5±0,1) %<br>$b_3$ – (5,0±0,1) %<br>$b_4$ – (5,5±0,1) %  |
| С – фракційний склад таблеткової маси            | $c_1$ – суміш рівних кількостей фракцій із розмірами <0,5 мм; <1,0 мм і >0,5 мм; <2,0 мм і >1,0 мм<br>$c_2$ – суміш рівних кількостей фракцій із розмірами <0,5 мм; <1,0 мм і >0,5 мм<br>$c_3$ – <1,0 мм і >0,5 мм<br>$c_4$ – <0,5 мм |

казники, що характеризують зазначені фармако-технологічні властивості. Матрицю планування експерименту і одержані відгуки наведено в таблиці 2.

**Вплив досліджуваних факторів на насипну густину таблеткових мас.** Насипна густина пов'язана із заповненням матричного простору прес-інструменту таблеткової машини. Більшість мас для таблетування характеризується як легкі, що мають невисокі значення насипної густини. Збільшення насипної густини позитивно впливає не тільки на процес таблетування, а також сприяє підвищенню точності дозування таблеток.

Як видно з даних таблиці 2, одержані величини насипної густини ( $y_1$ ) змінюються в діапазоні 0,36 – 0,46 г/мл<sup>3</sup>. Згідно зі статистичною обробкою даних насипна густина досліджуваних зразків таблеткових мас значуще залежить від виду зв'язуючої речовини та фракційного складу (фактори А та С відповідно). Вплив фактора А описується виразом  $a_2 > a_1 = a_3 = a_4$ , тобто найбільш позитивно на значення насипної густини впливає крохмаль прежелатинізований; інші зв'язуючі речовини дають грануляти із рівнозначно меншою насипною густиною. Вочевидь, такий розподіл зв'язуючих речовин за впливом на насипну густину пояснюється меншим об'ємом порожнеч між частинками (порозністю) таблеткових мас, виготовлених із використанням крохмалю прежелатинізованого. У

свою чергу, менша порозність може бути зумовлена зменшенням розмірів гранул через їх крихкість.

Ряд переваг для фактора С має вигляд  $c_2 > c_1 = c_4 > c_3$ . Отже, максимальні значення насипної густини можна отримати при наявності у грануляті різних за розмірами фракцій, що найкраще сприяє заповненню порожнеч між гранулами. Зокрема, максимальна насипна густина була встановлена для суміші, що складається з рівних кількостей найдрібнішої серед досліджуваних фракцій (менше 0,5 мм) та фракції із розмірами гранул менше 1,0 мм, але більше 0,5 мм.

**Вплив досліджуваних факторів на насипну густину після усадки.** За результатами дисперсійного аналізу значущим фактором для насипної густини після усадки ( $y_2$ ) виявився лише вид зв'язуючої речовини на рівнях  $a_2 > a_3 > a_1$  та  $a_2 > a_4$ ; незначущими є відмінності для рівнів  $a_3 = a_4$  та  $a_1 = a_4$ . Найімовірніше, що така різниця у впливі на насипну густину після усадки, так само, як і для насипної густини до усадки, пов'язана із різною міцністю отриманих гранул. Недостатнє зв'язування призводить до розкришування гранул та зменшення їхніх розмірів, а отже, збільшення насипної густини. Однак при утрюванні відмінності у міцності гранул позначаються більш значуще, тобто струшування є додатковою силою, що сприяє здрибненню гранул. Так, найбільшу густину

Таблиця 2. План експерименту та результати досліджень таблеткових мас і таблеток із сухим екстрактом листя чорниці

| № з/п | Фактори та їхні рівні |       |       | Відгуки |       |       |       |
|-------|-----------------------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|
|       | A                     | B     | C     | $y_1$   | $y_2$ | $y_3$ | $y_4$ |
| 1     | $a_1$                 | $b_1$ | $c_1$ | 0,39    | 0,40  | 3,23  | 73,8  |
| 2     | $a_1$                 | $b_2$ | $c_2$ | 0,41    | 0,43  | 4,52  | 144,3 |
| 3     | $a_1$                 | $b_3$ | $c_3$ | 0,38    | 0,40  | 6,67  | 227,0 |
| 4     | $a_1$                 | $b_4$ | $c_4$ | 0,38    | 0,40  | 6,13  | 229,7 |
| 5     | $a_2$                 | $b_1$ | $c_2$ | 0,46    | 0,49  | 5,77  | 39,4  |
| 6     | $a_2$                 | $b_2$ | $c_3$ | 0,42    | 0,47  | 9,68  | 45,4  |
| 7     | $a_2$                 | $b_3$ | $c_4$ | 0,45    | 0,54  | 16,78 | 117,6 |
| 8     | $a_2$                 | $b_4$ | $c_1$ | 0,44    | 0,52  | 14,67 | 150,7 |
| 9     | $a_3$                 | $b_1$ | $c_3$ | 0,36    | 0,45  | 18,42 | 67,3  |
| 10    | $a_3$                 | $b_2$ | $c_4$ | 0,39    | 0,45  | 15,03 | 93,8  |
| 11    | $a_3$                 | $b_3$ | $c_1$ | 0,39    | 0,45  | 13,89 | 181,7 |
| 12    | $a_3$                 | $b_4$ | $c_2$ | 0,41    | 0,46  | 11,43 | 195,1 |
| 13    | $a_4$                 | $b_1$ | $c_4$ | 0,39    | 0,46  | 14,29 | 96,0  |
| 14    | $a_4$                 | $b_2$ | $c_1$ | 0,38    | 0,42  | 8,57  | 149,3 |
| 15    | $a_4$                 | $b_3$ | $c_2$ | 0,39    | 0,44  | 11,59 | 262,0 |
| 16    | $a_4$                 | $b_4$ | $c_3$ | 0,36    | 0,41  | 11,69 | 302,2 |

Примітки:  $y_1$  – насипна густина, г/мл<sup>3</sup>;  
 $y_2$  – насипна густина після усадки, г/мл<sup>3</sup>;  
 $y_3$  – індекс Карра;  
 $y_4$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н.

після усадки мали грануляти, виготовлені із використанням крохмалю прежелатинізованого (рівень  $a_2$ ). Інші зв'язувальні речовини давали меншу насипну густину після усадки, однак, на відміну від густини вільно насипаного матеріалу, вплив ГПМЦ був значуще більшим, ніж ПВП, тоді як вплив Plasdone S-630 значуще не відрізнявся від ГПМЦ та ПВП.

**Вплив досліджуваних факторів на індекс Карра.** Індекс Карра визначають, виходячи з величин насипної густини (або об'єму) до та після усадки. Цей показник використовують для визначення ступеня стисливості таблеткових мас. Однак взаємодії між частинками, які впливають на їх стисливість, також позначаються на сипкості матеріалу. Для вільного висипання маси характерна менша взаємодія між її частками, тому значення густини вільно насипаного матеріалу та його насипної густини після усадки будуть близькими. Погіршення сипкості характеризується зростанням різниці насипної густини до та після усадки, а отже – зростанням індексу Карра.

При статистичній обробці даних встановлено, що значущим для індексу Карра ( $y_3$ ) є лише фактор А. Серед зв'язуючих речовин найнижчі показники індексу Карра забезпечує рівень  $a_1$  (ПВП); для інших рівнів даний відгук був рівнозначуще більшим. При цьому середній індекс Карра для рівня  $a_1$  склав 5,14 (відмінна сипкість). Для рівнів  $a_4$  (Plasdone S-630),  $a_2$  (крохмаль прежелатинізований) та  $a_3$  (ГПМЦ) середні індекси Карра склали 11,53, 11,72 та 14,69 відповідно, що характеризує їх сипкість як добру.

**Вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання.** Відомо, що хоча показник стійкості таблеток до роздавлювання нормується лише за нижньою межею, його надмірно високе значення може негативно вплинути на біодоступність лікарського препарату. Так, для засобів негайної дії надмірна міцність призводить до зменшення швидкості та ступеня вивільнення діючих речовин, яке відбувається при дезінтеграції таблетки в рідкому середовищі. Однак у випадку з пролонгованими системами матричного типу вплив міцності таблетки позначається дещо інакше. Вивільнення діючих речовин із таких таблеток контролюється процесами дифузії крізь полімерну матрицю та/або її ерозії, перебіг яких залежить, перш за все, від властивостей матриксоутворювачів (їх якісного та кількісного складу, гідрофільності чи гідрофобності, здатності до набухання тощо). Згідно з даними літератури, у більшості випадків для пролонгованих таблеток матричного типу існує певне порогове значення міцності таблеток, нижче якого відбувається викид більшої частини дози активної речовини вже на ранніх часових точках. Подальше збільшення міцності таблеток, як правило, мінімально впливає на вивільнення діючих речовин [11–13].

Варто зауважити, що таблетки, виготовлені на лабораторних таблеткових машинах, можуть відрізня-

тися за міцністю від таблеток, одержаних на промисловому обладнанні. Можлива невідтворюваність за показником міцності при масштабуванні виробництва пов'язана зі зниженням ефективності тиску пресування із збільшенням швидкості руху пуансона [14, 15]. Тому в умовах розробки на лабораторному обладнанні доцільним є досягнення такої здатності таблеткової суміші до пресування, що забезпечить деякий «запас» міцності (тобто надлишкову міцність) таблеток. При впровадженні розробленої технології у промислове виробництво такий «запас» дозволить одержувати таблетки необхідної міцності без збільшення сили тиску пресування.

Встановлено, що показник стійкості таблеток до роздавлювання значуще залежить від виду зв'язуючої речовини та вологовмісту таблеткових мас (фактори А та В відповідно). Ряд переваг для фактора А має вигляд  $a_4 > a_1 > a_3 > a_2$ . Максимальні значення стійкості до роздавлювання були одержані при використанні у якості зв'язуючого агента коповідону Plasdone S-630; найменш стійкими виявилися таблетки, виготовлені з використанням крохмалю прежелатинізованого. Таке розташування переваг рівнів фактора А для механічної стійкості таблеток виявилось зворотнім їхньому впливові на насипну густину після усадки, що узгоджується з припущенням щодо підвищення насипної густини досліджуваних таблеткових мас за рахунок більшої крихкості гранул.

Дослідження різних рівнів вологості показало передбачувану пряму залежність міцності таблеток від вологовмісту таблеткової маси, проте незначущість даного фактора для інших трьох відгуків свідчить про відсутність негативного впливу вологовмісту у межах до 5,5 % на насипні властивості гранулятив. Ряд переваг для рівнів вологовмісту щодо їх впливу на стійкість таблеток до роздавлювання має вигляд  $b_4 = b_3 > b_2 > b_1$ , що дозволяє обґрунтувати недоцільність збільшення вологи таблеткової маси понад 5 %. Крім того, як видно з одержаних результатів, використання оптимальних зв'язуючих речовин дозволяє одержувати таблетки зі стійкістю до роздавлювання близько 150 Н (що становить певний запас міцності для переходу на промислові таблет-преси з високою швидкістю руху (пуансона) вже при вологовмісті (4,5±0,1) %).

**Висновки.** За допомогою методу трифакторного дисперсійного аналізу встановлено такі оптимальні параметри виготовлення матричних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці методом вологої грануляції:

- використання у якості гранулюючої рідини 15 % розчину коповідону марки Plasdone S-630;
- залишковий вологовміст маси для таблетування – (4,5±0,1) %;
- фракційний склад маси для таблетування – суміш із рівних кількостей гранул розміром менше 0,5 мм та гранул, розмір яких більше 0,5 мм, але менше 1,0 мм.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ ЧЕРНИКИ

Е. А. Рубан, Т. Е. Колисник, Г. Д. Слипченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков  
kolisnyktatyana@gmail.com

**Цель работы.** Изучение влияния таких качественных факторов, как природа связующего вещества, влагосодержание и фракционный состав, на фармако-технологические показатели гранулированных таблеточных масс и матричных таблеток с сухим экстрактом листьев черники.

**Материалы и методы.** Влияние исследуемых факторов определяли по показателям насыпной плотности таблеточных масс до и после усадки, индекса Карра и стойкости таблеток к раздавливанию. Все испытания проводились согласно методикам Государственной фармакопеи Украины. Интерпретацию результатов исследования проводили на основании дисперсионного анализа.

**Результаты и обсуждение.** С помощью метода трехфакторного дисперсионного анализа установлено, что природа связующего вещества значительно влияет на все исследуемые фармако-технологические показатели, в то время как влагосодержание является значимым лишь для стойкости таблеток к раздавливанию, а фракционный состав – только для плотности свободно насыпанной таблеточной массы.

**Выводы.** На основе проведенных исследований установлены следующие оптимальные параметры изготовления матричных таблеток с сухим экстрактом листьев черники методом влажной грануляции: использование в качестве гранулирующей жидкости 15 % раствора коповидона марки Plasdone S-630; остаточное влагосодержание массы для таблетирования –  $(4,5 \pm 0,1)$  %; фракционный состав массы для таблетирования – смесь равных количеств гранул размером менее 0,5 мм и гранул, размер которых более 0,5 мм, но менее 1,0 мм.

**Ключевые слова:** экстракт листьев черники; матричные таблетки; вспомогательные вещества; метод влажной грануляции; математическое планирование эксперимента.

## APPLICATION OF EXPERIMENTAL DESIGN METHOD IN OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY FOR MATRIX TABLETS CONTAINING VACCINIUM MYRTILLUS LEAF DRY EXTRACT

O. A. Ruban, T. Ye. Kolisnyk, G. D. Slipchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv  
kolisnyktatyana@gmail.com

**The aim of the work.** Studying the impact of the qualitative factors such as binder nature, moisture content and fractional composition, on the pharmaco-technological parameters of granulated tableting masses and matrix tablets containing *Vaccinium myrtillus* leaf dry extract.

**Materials and Methods.** The impact of the investigated factors was determined by tableting mass bulk and tapped densities, the Carr index and tablet crushing strength. All tests were performed according to the State Pharmacopoeia of Ukraine. Interpretation of the research data was carried out based on a dispersion analysis.

**Results and Discussion.** Using a three-factor dispersion analysis method it was found that binder nature significantly affects all the pharmaco-technological parameters studied, while moisture content is significant only for tablet crushing strength, and the fractional composition – only for bulk density of tableting mass.

**Conclusions.** On the basis of the studies conducted the following optimal parameters for the manufacturing of matrix tablets containing *Vaccinium myrtillus* leaf dry extract by wet granulation method were established: the use of 15 % solution of Plasdone S-630 copovidone as a granulating fluid; a residual moisture content of the tableting mass –  $(4.5 \pm 0.1)$  %; a fractional composition of the tableting mass – a mixture of equal amounts of granules less than 0.5 mm and granules larger than 0.5 mm but less than 1.0 mm in size.

**Key words:** *Vaccinium myrtillus* leaf dry extract; matrix tablets; wet granulation method; experimental design.

**Список літератури**

1. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко [та ін.] // Фармац. часоп. – 2007. – № 1. – С. 21–28.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
3. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук [та ін.] // Фармац. часоп. – 2009. – № 4. – С. 77–80.
4. Prescott J. K. On powder flowability / J. K. Prescott, R. A. Barnum // Pharm. Technol. – 2000. – Vol. 24 (10). – P. 6084.
5. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2<sup>nd</sup> edition / ed. by Parikh D. M. – Boca Raton, FL, USA : Taylor & Francis Group, LLC, 2005. – P. 115-128.
6. Starch as pharmaceutical excipient / B. Hartesi, Sriwidodo, M. Abdassah, A. Y. Chaerunisaa // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2016. – Vol. 41(2). – P. 5964.
7. Chowdhury M. M. H. Formulation Development and *In vitro* Evaluation of Combination Product of Glyburide and Metformin Hydrochloride Tablet / M. M. H. Chowdhury, A. Nawreen, M. S. Rana // Bangladesh Pharmaceutical J. – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 195203.
8. Kaerger J. S. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose / J. S. Kaerger, S. Edge, R. Price // Eur. J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 22. – P. 173179.
9. Пат. 111134 Україна, МПК А61К 36/45, А61К 31/195, А61К 31/05, А61Р 3/10. Спосіб одержання лікувально-

- профілактичного засобу із гіпоглікемічною дією з листя чорниці звичайної / Кошовий О. М., Загайко А. Л., Количев І. О., Филімоненко В. П., Комісаренко А. М.; заявник і патентовл. Національний фармацевтичний університет. – заявл. 30.06.2015 ; опубл. 25.03.2016, Бюл. № 26.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
  11. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets / G. S. Rekhi, R. V. Nellore, A. S. Hussain [et al.] // J Control Release. – 1999. – Vol. 59. – P. 327342.
  12. Adeleye O. A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets / O. A. Adeleye, M. N. Femi-Oyewo, M. A. Odeniyi // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 120125.
  13. Studying the impact of formulation and processing parameters on the release characteristics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets of diclofenac / E. M. Elzayat, A. A. Abdel-Rahman, S. M. Ahmed [et al.] // Acta. Pol. Pharm. – 2016. – Vol. 73(2). – P. 439452.
  14. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour / G. F. Palmieri, E. Joiris, G. Bonacucina [et al.] // Int J Pharm. – 2005. – Vol. 298 (1). – P. 164175.
  15. Тригубчак О. В. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів / О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий // Фармац. часоп. – 2013. – № 2. – С. 137–141.

**References**

1. Hroshovy TA, Beley NM, Kucherenko LI, Vasenda MM, Markiv NV, Tryhubchak OV, et al. [Optimization of technological processes of drugs creation by means of mathematical planning of experiment]. Farmatsevt chasop. 2007;1: 21-8. Ukrainian.
2. Hroshovy TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva CM. [Mathematical planning of experiment in pharmacy]. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.
3. Vasenda MM, Beley NM, Demchuk MB, Trigubchak OV, Chubka MB, Gureeva SM, et al. [The modern situation of the creation, manufacture and researches of tablet's medicines. Report 1]. Farmatsevt chasop. 2009;4: 77-80. Ukrainian.
4. Prescott JK, Barnum RA. On Powder Flowability. Pharm Technol. 2000;24(10): 60-84.
5. Parikh DM (ed.). Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2<sup>nd</sup> edition. Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis Group, LLC; 2005.
6. Hartesi B, Sriwidodo, Abdassah M, Chaerunisaa AY. Starch as Pharmaceutical Excipient. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2016;41(2): 59-64.

7. Chowdhury MMH, Nawreen A, Rana MS. Formulation Development and *In vitro* Evaluation of Combination Product of Glyburide and Metformin Hydrochloride Tablet. Bangladesh Pharmaceutical J. 2013;16(2): 195-203.
8. Kaerger JS, Edge S, Price R. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. Eur J Pharm Sci. 2004;22: 173-9.
9. Koshovyi OM, Zagayko AL, Kolychev IO, Fylymonenko VP, Komisarenko AM, inventors; National University of Pharmacy, assignee. [Method for producing hypoglycemic composition from leaves of blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.)]. UA patent 111134. March 25, 2016. Ukrainian.
10. State Pharmacopoeia of Ukraine, 2nd edition. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines"; 2015.
11. Rekhi GS, Nellore RV, Hussain AS, Tillman LG, Malinowski HJ, Augsburger LL. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. J Control Release. 1999;59(3): 327-42.

12. Adeleye OA, Femi-Oyewo MN, Odeniyi MA. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2015;28(2): 120-5.
13. Elzayat EM, Abdel-Rahman AA, Ahmed SM, Alanazi FK, Habib WA, Sakr A. Studying the impact of formulation and processing parameters on the release characteristics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets of diclofenac. *Acta Pol Pharm.* 2016;73(2): 439-52.
14. Palmieri GF, Joiris E, Bonacucina G, Cespi M, Mercuri A. Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *Int J Pharm.* 2005;298(1): 164-75.
15. Tryhubchak OV, Ravliv YA, Hroshovyi TA. [Modern status of creation, production and research of tablet medicaments. Report 10]. *Farmatsevt chasop.* 2013;2: 137-41. Ukrainian.

Отримано 28.03.2018