



## Оптимізація складу та технології таблеток екстракту кори осики

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**Ключові слова:** таблетки, планування експерименту, рослинні екстракти

З метою виявлення та обґрунтування кількісного співвідношення допоміжних речовин для розробки оптимального складу таблеток екстракту кори осики, що одержані методом прямого пресування, за допомогою одного із планів математичного планування експерименту дослідили вплив трьох кількісних факторів на основні фармако-технологічні показники. Для встановлення оптимального складу таблеток екстракту кори осики вивчили кількісні співвідношення Prosolv 90, Ludiflash і Polyplasdone XL 10. Взаємозв'язок між вивченими факторами та основними показниками таблеток описували рівняннями регресії другого порядку. Таблетки екстракту кори осики, які отримали, мають оптимальний склад і характеризуються необхідними фармако-технологічними показниками, а тому відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

### Оптимизация состава и технологии таблеток экстракта коры осины

О. И. Онишків

С целью установления и обоснования количественного соотношения вспомогательных веществ для разработки оптимального состава таблеток экстракта коры осины, полученных методом прямого прессования, с помощью одного из планов математического планирования эксперимента исследовано влияние трех количественных факторов на основные фармако-технологические показатели. Для установления оптимального состава таблеток экстракта коры осины изучено количественное соотношение Prosolv 90, Ludiflash и Polyplasdone XL 10. Взаимосвязь между изученными факторами и показателями таблеток описывали уравнениями регрессии второго порядка. Полученные таблетки экстракта коры осины имеют оптимальный состав и характеризуются необходимыми фармако-технологическими показателями, а значит соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Украины.

**Ключевые слова:** таблетки, растительные экстракты, планирование эксперимента.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2015. – № 1 (17). – С. 40–43

### Optimization of composition and technology for tablets containing aspen bark extract

O. I. Onyshkiv

Aim. Influence of three quantitative factors on basic pharmacological-technological parameters of tablets containing aspen bark extract has been investigated by mathematical planning of experiment, with the purpose to establish and justify the quantitative ratio of excipients for optimal content of tablets, received by pressing method.

Methods and results. To set the optimal composition of tablets based on aspen bark extract the proportion of Prosolv 90, Ludiflash and Polyplasdone XL has been studied 10. The relationship between the studied factors and parameters of tablets has been described by regression models.

Conclusion. The resulting of tablets based on aspen bark extract with mentioned above formula have necessary pharmacological-technological parameters that meet the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Key words:** Tablets, Plant Extracts, Research Design.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 40–43**

Захворювання органів травної системи серед населення України посідає третє місце в загальній структурі поширеності хвороб внутрішніх органів, поступаючи лише хворобам системи кровообігу та органів дихання. У структурі поширеності хвороб органів травлення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки становлять 12,83% [1]. Незважаючи на достатню кількість сучасних високоефективних лікарських засобів синтетичного походження, не зменшується зацікавлення рослинними препаратами, адже правильний підбір рослинних гастропротекторів зумовлює комплексну дію на організм загалом, а також дає можливість досягти максимального ефекту при мінімальних ускладненнях [2]. Перспективним і цінним джерелом біологічно активних речовин для розробки нових препаратів є кора осики [3]. Протягом численних досліджень доведено антацидну,

цитопротекторну, протизапальну й репаративну дії екстракту кори осики. Особливий інтерес викликає противиразкова дія кори осики, яка дає змогу використовувати його як рослинний противиразковий засіб [4].

На попередніх етапах експерименту вивчили вплив 6 кількісних факторів на основі фармако-технологічних показників таблеток екстракту кори осики [5,6]. Надалі для дослідження відібрали Prosolv 90, Ludiflash та Polyplasdone XL 10.

#### Мета роботи

Виявлення й обґрунтування кількісного співвідношення відібраних допоміжних речовин для розробки оптимального складу таблеток екстракту кори осики.

#### Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – таблетки екстракту кори осики, які отримали прямим пресуванням. При розробці складу

та технології таблетованої форми використовували сухий екстракт кори осики, котрий одержали співробітники кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету [7]. Сухий екстракт кори осики – гігроскопічний дрібнодисперсний порошок із частинками анізодіаметричної форми. При встановленні оптимального складу таблеток на основі екстракту кори осики вивчали вплив трьох допоміжних речовин (ДР), а також їх співвідношення у складі таблеток у вузьких діапазонах як найбільш значущих кількісних факторів. Так, із групи зразків мікрокристалічної целюлози (МКЦ) – Prosolv 90 (силікатована МКЦ виробництва фірми JRS Pharma GmbH & Co KG., ФРН), із групи структуроутворювальних речовин на основі цукрів – Ludiflash (комбінація манітолу із Crospovidone, Povidone та полівінілацетатом виробництва фірми BASF Corp., США), із розпушуючих речовин – Polyplasdone XL 10 (гомополімер вінілпіролідону виробництва фірми Ashland Inc., США). Для пошуку оптимального складу таблеток екстракту кори осики використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [8].

### Результати та їх обговорення

Вплив відібраних кількісних факторів рівні та їхні інтервали встановили на основі попередніх досліджень [5,6] (табл. 1). Під час складання рецептури таблеток на основі екстракту кори осики (згідно з планом експерименту в тих випадках, коли фактори вивчали на нижніх рівнях чи нижніх «зіркових» точках) середню масу таблеток довели до МКЦ 102 в необхідних кількостях. Як речовину для змащування використовували магнію стеарат у кількості 1% до середньої маси таблеток.

Загалом реалізували 14 дослідів, а для встановлення помилки експериментатора ввели додаткові серії. Матриця планування експерименту наведена у таблиці 2.

Результати опрацювали статистично, що дало змогу виявити не тільки значущі коефіцієнти, але й встановити можливу взаємодію між факторами, які вивчили. У підсумку одержали рівняння регресії для кожного досліджуваного показника, з допомогою яких можна проаналізувати вплив кількості ДР на фармако-технологічні властивості таблеток та отримати оптимальне рішення про склад і технологію таблеток екстракту кори осики.

Експериментально встановили, що вміст ДР у складі таблеток екстракту кори осики в межах вивчених інтер-

Таблиця 1

### Фактори та їхні рівні, які вивчали у процесі оптимізації складу та технології таблеток екстракту кори осики

Фактор	Рівень фактора				
	Нижня «зіркова точка» «-α»	Нижній «-»	Основний «0»	Верхній «+»	Верхня «зіркова точка» «+α»
$x_1$ – вміст Prosolv 90, г	0,0540	0,0625	0,0750	0,0875	0,09602
$x_2$ – вміст Ludiflash, г	0,0249	0,0300	0,0375	0,0450	0,05010
$x_3$ – вміст Polyplasdone XL 10, г	0,0116	0,0150	0,0200	0,0250	0,02840

Таблиця 2

### Симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план другого порядку та результати дослідження таблеток екстракту кори осики

№ серії	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$
1	+1	+1	+1	5	5	4,02	237	0,04	5
2	-1	+1	+1	5	5	4,21	210	0,04	3
3	+1	-1	+1	5	5	1,88	183	0,04	5
4	-1	-1	+1	5	5	2,09	155	0,04	3
5	+1	+1	-1	5	5	2,31	186	0,04	9
6	-1	+1	-1	5	5	1,95	167	0,04	7
7	+1	-1	-1	5	5	3,25	188	0,04	8
8	-1	-1	-1	5	5	2,44	185	0,04	8
9	+1,682	0	0	5	5	2,53	210	0,04	7
10	-1,682	0	0	5	5	2,57	146	0,04	6
11	0	+1,682	0	5	5	2,29	204	0,04	7
12	0	-1,682	0	5	5	2,66	202	0,17	4
13	0	0	+1,682	5	5	2,39	199	0,04	4
14	0	0	-1,682	5	5	1,35	199	0,20	8
15	0	0	0	5	5	1,71	217	0,04	8
16	0	0	0	5	5	2,13	201	0,04	6
17	0	0	0	5	5	1,63	162	0,04	7
18	0	0	0	5	5	1,67	170	0,03	6
19	0	0	0	5	5	1,62	168	0,04	7
20	0	0	0	5	5	1,69	178	0,05	8

Примітки:  $y_1$  – якість процесу пресування, бал;  $y_2$  – зовнішній вигляд таблеток, бал;  $y_3$  – однорідність маси таблеток, ± %;  $y_4$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;  $y_5$  – стираність таблеток, %;  $y_6$  – розпадання таблеток, хв.

валів не впливає на якість процесу пресування, стиральність і зовнішній вигляд отриманих таблеток, тому аналіз рівнянь регресії для цих показників не виконували.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси таблеток екстракту кори осики описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 1,73 + 0,05x_1 + 0,16x_2 + 0,29x_3 - 0,05x_1x_2 - 0,2x_1x_3 + 0,71x_2x_3 + 0,38x_1^2 + 0,35x_2^2 + 0,14x_3^2$$

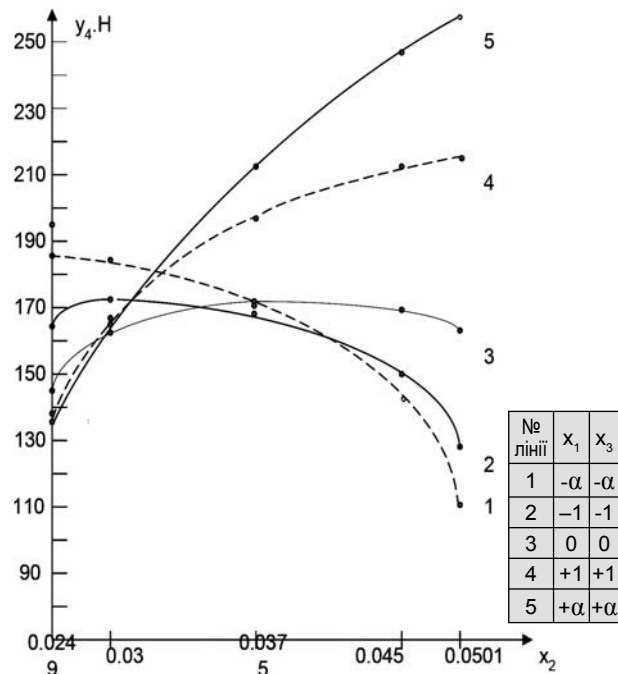
Аналіз рівняння регресії засвідчив: найбільш суттєво на значення відгуку  $y_3$  впливає кількісний вміст Polyplasdone XL 10. Зокрема, коефіцієнт лінійного фактора  $x_3$  у 5,8 рази більший, ніж для фактора  $x_1$ , в 1,8 рази – для  $x_2$ . Знак «+» перед коефіцієнтами регресії вказує, що при зміні значення рівнів факторів в інтервалі від «- $\alpha$ » до «+ $\alpha$ » однорідність маси таблеток погіршується. Отже, зі збільшенням вмісту Polyplasdone XL 10 суттєво погіршується однорідність. Також потрібно відзначити, що парна взаємодія факторів  $x_1x_3$  і  $x_2x_3$  є доволі вираженою і має суттєвий вплив на результати однорідності маси таблеток екстракту кори осики.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток екстракту кори осики до роздавлювання описується адекватним рівнянням регресії:

$$y_4 = 176,91 + 14,03x_1 + 6,25x_2 + 17x_3 - 8,28x_2^2 + 6,86x_3^2$$

Аналіз рівняння свідчить, що найбільше на показник, який дослідили, впливають фактори  $x_1$  та  $x_2$ ; вплив фактора  $x_3$  (Prosolv 90) у 2,24 рази більший, ніж фактора  $x_2$ . Також відзначили суттєву взаємодію між цими факторами, що позитивно впливає на значення відгуку  $y_4$ .

Залежність показника стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання від кількісного вмісту Ludiflash графічно наведена на *рис. 1*.



*Рис. 1.* Вплив вмісту Ludiflash на стійкість таблеток екстракту кори осики до роздавлювання.

Є два види залежностей між стійкістю таблеток з екстракту кори осики до роздавлювання і кількісним вмістом Ludiflash. Перша залежність (лінії 4 і 5) свідчить,

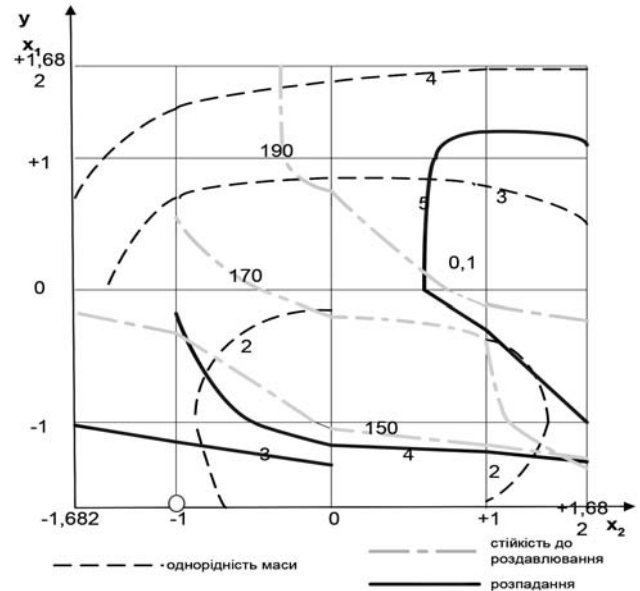
що зі збільшенням кількісного вмісту фактора  $x_2$  у складі таблеток їхня міцність підвищується в середньому на 90 Н. Найкращий результат отримали у випадку, коли всі фактори вивчали на рівні верхньої «зіркової точки» (лінія 5). Другий вид залежностей (лінії 1, 2 і 3) показує, що збільшення кількості Ludiflash у складі при стабілізації інших факторів на нижньому й основному рівнях або у нижній «зірковій» точці призводить до зниження стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання.

Рівняння регресії другого порядку, що описує процес розпадання таблеток екстракту кори осики, які отримали методом прямого пресування, має такий вигляд:

$$y_6 = 6,83 + 0,56x_1 + 0,37x_2 - 1,66x_3 - 0,46x_2^2 - 0,028x_3^2$$

На тривалість процесу розпадання таблеток екстракту кори осики найсуттєвіший вплив має фактор  $x_3$ . Збільшення вмісту Polyplasdone XL 10 призводить до скорочення часу розпадання таблеток на 1,66 хв.

Наступний етап аналізу рівнянь регресії – побудова ліній рівного виходу в площині перетину факторів  $x_1$  і  $x_2$  при постійному значенні фактора  $x_3$  (*рис. 2*), який стабілізували на верхньому рівні.



*Рис. 2.* Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1, x_2$ .

Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації. Для цього рівняння регресії привели до так званого канонічного вигляду, на їх основі будували лінії рівного виходу. Використовуючи лінії рівного виходу для досліджуваних відгуків, можна визначити основні показники якості таблеток екстракту кори осики при будь-якому значенні рівнів факторів. Беручи до уваги вимоги Державної Фармакопеї України (ДФУ) до цієї лікарської форми, проаналізували результати експериментальних досліджень і здійснили пошук оптимального співвідношення факторів  $x_1$  та  $x_2$ .

Отже, оптимальні показники якості таблеток екстракту кори осики одержуємо у випадку, коли  $x_1 = \llcorner -\alpha \gg$ , а  $x_2 = \llcorner -1 \gg$ .

Проаналізувавши дані по всіх відгуках, визначили оптимальні кількості ДР у складі таблеток. Так, кількість Prosoolv 90 становить 0,054 г, Ludiflash – 0,03 г, Polyplasdone XL 10 – 0,025 г, МКЦ 102 – 0,0835 г,

магнію стеарату – 0,0025 г в одній одиниці дозованого лікарського засобу.

Отримані таблетки екстракту кори осики із зазначеним складом мають необхідні фармако-технологічні показники, які відповідають вимогам ДФУ: стійкість до роздавлювання – 130 Н, стираність – 0,04%, однорідність маси таблеток –  $\pm 2,85\%$ , розпадання – 6 хв [9].

#### Висновки

1. За допомогою математичного планування вивчили кількісний вплив значущих ДР на фармако-технологічні

властивості таблеток екстракту кори осики: Prosolv 90, Ludiflash і Polyplasdone XL.

2. За допомогою регресійного аналізу встановили оптимальний склад таблеток екстракту кори осики: сушого екстракту кори осики – 0,05 г, Prosolv 90 – 0,054 г, Ludiflash – 0,03 г, Polyplasdone XL 10 – 0,025 г, МКЦ 102 – 0,0835 г, неуселіну US 2 – 0,0025 г, тальку – 0,0025 г, магнію стеарату – 0,0025 г. Таблетки екстракту кори осики із названим складом мають необхідні фармако-технологічні показники, а отже відповідають вимогам ДФУ.

#### Список літератури

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» / під ред. О.В. Аніщенко. – К.: МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. Пасиешвили Л.М. Пептическая язва и хронический гастрит: достижения и перспективы / Л.М. Пасиешвили // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №4(48). – С. 94–99.
3. Осика як перспективне джерело нових лікарських засобів / О.І. Онишків, С.В. Ковальов, Н.В. Бородина та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 16–22.
4. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов противозвального и противовоспалительного действия / В.Ф. Турецкова, И.Ю. Лобанов, С.С. Рассыпнова, Н.М. Талыкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №5. – С. 106–111.
5. Онишків О.І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі фітоекстракту кори осики / О.І. Онишків, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №3. – С. 38–42.
6. Онишків О.І. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні показники якості таблеток з фітоекстрактом кори осики / О.І. Онишків // Фітотерапія. – 2012. – №1. – С. 82–85.
7. Пат. № 2003054434 Україна МПК А61К 36/89, А61К 36/89, А61Р 13/12, А61Р 23/00, А61Р 25/04, А61Р 29/00, А61Р 31/04. Спосіб виділення біологічно активних речовин з кори осики, які виявляють антимікробну, репаративну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / Н.В. Бородина, В.Н. Ковальов, І.Л. Дикий, та ін.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет; заявл. 19.05.2003; опубл. 15.12.2004 // Бюл. №12.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська, С.М. Гуреєва. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
9. Пат. № 70513 Україна, МПК А61К 36/00. Лікарська форма на основі кори осики / О.І. Онишків, Т.А. Грошовий, С.В. Ковальов та ін.; заявник і патентовл. Тернопільський держ. мед. університ. ім. І.Я. Горбачевського. – u201115380; заявл. 26.12.11; опубл. 11.06.12 // Бюл. №11.

#### References

1. Anishchenko, O. V. (Ed.) (2011) *Medyko-demografichna sytuaciia ta orhanizaciia medychnoi dopomohy naseleenni u 2010 rotsi: pidsumky diialnosti systemy okhorony zdorovia ta realizatsia Prohramy ekonomichnykh reform na 2010–2014 roky* «Zamozhne suspilstvo, konkurentnospromozhna ekonomika, efektyvna der-

zhava» [Medical and demographic situation and organization of medical care for population in 2010: results of the health system activity and the implementation of the program of economic reforms in 2010–2014 «Prosperous Society, Competitive Economics, Effective States»]. Kyiv. [in Ukrainian].

2. Pasieshvili, L. M. (2009) Pepticheskaya yazva i khronicheskij gastrit: dostizheniya i perspektivy [Peptic ulcer and chronic gastritis: achievements and prospects]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 4(48), 94–99. [in Ukrainian].
3. Onyshkiv, O. I., Kovalov, S. V., Borodina, N. V., & Groshovyi, T. A. (2009) Osyka yak perspektivne dzerelo novykh likarskykh zasobiv [Aspen as perspective source of new drugs]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 16–22. [in Ukrainian].
4. Tureckova, V. F., Lobanov I. Yu., Rassypnova, S. S., & Talykova, N. M. (2011) Osina obyknovennaya kak perspektivnyj istochnik polucheniya preparatov protivoyazvannogo i protivovospalitel'nogo dejstviya [Typical aspen as a future source for receiving medications with anti-peptic and anti-inflammatory actions]. *Byulleten' sibirskoj medicyny*, 5, 106–111. [in Russian].
5. Onyshkiv, O. I., & Groshovyi, T. A. (2011) Vybir dopomizhnykh rehovyn z metoiu otrymannia tabletok na osnovi fitoekstraktu kory osyky [Selection of excipients to obtain tablets based on aspen bark extract]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 38–42. [in Ukrainian].
6. Onyshkiv, O. I. (2012) Vyvchennia vplyvu kilkisnykh faktoriv na farmako-tekhnologichni pokaznyky yakosti tabletok z fitoekstraktom kory osyky [Research of the influence of quantitative factors on the pharmaco-technological characteristics of tablets based on phytoextracts aspen bark]. *Fitoterapiia*, 1, 82–85. [in Ukrainian].
7. Borodina, N. V., Kovalev, S. V., Dykyy, I. L., Derkach, N. V., & Maloshtan, V. A. (2004). Patent N 2003054434 Ukraine, MPK A61K 36/89, A61K 36/89, A61P 13/12, A61P 23/00, A61P 25/04, A61P 29/00, A61P 31/04. The method of selection of biologically active substances from the bark of aspen that exhibit antimicrobial, restorative, anti-inflammatory, analgesic and diuretic activity. An applicant and patent holder. National University of Pharmacy. ap pl. 19.05.2003; publ. 15.12.2004, *Bull.*, 12. [in Ukrainian].
8. Groshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Ghureieva, S. M. (2008) *Matematyche planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii* [Mathematical planning of the experiment during the research experiment in pharmacy]. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
9. Onyshkiv, O. I., Groshovyi, T. A., Kovalev, S. V., Borodina, N. V., Derkach, N. V., & Maloshtan, L. M. (2012). Patent N 70513 Ukraine, MPK A61K 36/00. The medicinal form on the basis of aspen bark. An applicant and patent holder. I. Ya Horbachevsky Ternopil State Medical University. u201115380; appl. 26.12.11; publ. 11.06.12. *Bull.*, 11. [in Ukrainian].

#### Відомості про автора:

Онишків О.І., к. фарм. н., доцент каф. фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

#### Сведения об авторе:

Онышкив О.И., к. фарм. н., доцент каф. фармации Учебно-научного института последипломного образования ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

#### Information about author:

Onyshkiv O.I., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacy of Educational-scientific institute of Postgraduate Training Faculty SHEI «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MOH of Ukraine», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

Надійшла в редакцію 27.11.2014 р.