

УДК 615.07:615.453.6:615.322:582.628.2

Мар'яна ВАСЕНДА

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (vasenda@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1548-0145**Scopus-Author ID:** 57221110498**Лілія БУДНЯК**

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344**Scopus-Author ID:** 57211323941**Ганна КРАМАР**

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (annachivanna@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0001-5569-3965**Scopus-Author ID:** 57208491909**Лариса КРАВЧУК**

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kravshuklo@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5046-9910**Scopus-Author ID:** 57218256256

DOI 10.32782/2522-9680-2023-3-95

Бібліографічний опис статті: Васенда М., Будняк Л., Крамар Г., Кравчук Л. (2023). Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 95–100, doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-95

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ФІТОСУБСТАНЦІЇ ГРЕЦЬКОГО ГОРІХА ПЕРЕТИНОК

Актуальність. Згідно з науковими джерелами, грецького горіха перетинки містять значну кількість біологічно активних речовин: флавоноїди, поліфеноли, гідроксикоричні кислоти, алкалоїди, ефірні олії, амінокислоти, вітаміни, макро- та мікроелементи. Тому дана рослинна сировина є перспективною для отримання лікарських засобів у формі таблеток. У попередніх дослідженнях було вивчено вплив двадцяти чотирьох допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок методом прямого пресування та вибрано оптимальні для подальших досліджень.

Мета дослідження – дослідження впливу шести кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок.

Матеріал і методи. Вплив кількісного вмісту п'яти допоміжних речовин, а також середньої маси таблеток на деякі показники якості (час розпадання, стійкість до роздавлювання, стираність, функція бажаності) таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок визначали методом випадкового балансу.

Результати дослідження. Дослідження, проведені з використанням методу випадкового балансу, показали, що стираність усіх серій досліджуваних таблеток відповідала вимогам ДФУ і становила не більше 1%. Із вивчених показників найбільший вплив на стираність мала середня маса таблеток, збільшення якої покращувало даній показник. На стійкість таблеток до роздавлювання найбільш суттєво впливали середня маса таблеток, вміст Pearliton-200 SD та магнію стеарату. За збільшення середньої маси та зменшення кількості у складі таблеток Pearliton-200 SD, магнію стеарату даній показник поліпшується. За збільшення кількості у складі таблеток МКЦ 101, кроскармелози натрію, неуселіну US 2, стеарату магнію час розпадання пришвидшується.

Висновок. Установлено вплив кількості допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок. У процесі досліджень використано функцію бажаності як узагальнений показник якості таблеток. Результати досліджень дали змогу оптимізувати склад даних таблеток.

Ключові слова: таблетки, фармако-технологічні показники, метод випадкового балансу, *Juglans regia L.*, перетинки.

Marjana VASENDA

PhD in Pharmacy, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (vasenda@tdmu.edu.ua).

ORCID: 0000-0002-1548-0145

Scopus-Author ID: 57221110498

Liliia BUDNIAK

PhD in Pharmacy, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

Scopus-Author ID: 57211323941

Hanna KRAMAR

PhD in Pharmacy, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University of Vinnytsia, Pyrogova str., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (annachivanna@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0001-5569-3965

Scopus-Author ID: 57208491909

Larysa KRAVCHUK

PhD in Biology, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of General Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (kravshuklo@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5046-9910

Scopus-Author ID: 57218256256

DOI 10.32782/2522-9680-2023-3-95

To cite this article: Vasenda M., Budniak L., Kramar H., Kravchuk L. (2023). Doslidzhennia vplyvu kilkisnykh faktoriv na farmako-tekhnolohichni vlastyvoli tabletok na osnovi fitosubstantsii hretskoho horikha peretynok [Study of the effect of quantitative factors on the pharmaco-technological properties of tablets based on the phytosubstance of *Juglans regia* L. membranes]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 95–100, doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-95

STUDY OF THE EFFECT OF QUANTITATIVE FACTORS ON THE PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS BASED ON THE PHYTOSUBSTANCE OF *JUGLANS REGIA* L. MEMBRANES

Topicality. According to literature sources, walnut membranes contain a significant amount of biologically active substances: flavonoids, polyphenols, hydroxycinnamic acids, alkaloids, essential oils, amino acids, vitamins, macro- and microelements. Therefore, this plant raw material is promising for obtaining medicines in the form of tablets. In previous studies, the influence of twenty-four excipients on the pharmaco-technological properties of tablets based on the phytosubstance of walnut membranes by the direct pressing method was studied, and the optimal ones were selected for further studies.

The aim of the work – to investigate the influence of six quantitative factors on the pharmaco-technological properties of tablets based on the phytosubstance of walnut membranes.

Research materials and methods. The effect of the quantitative content of five excipients, as well as the average weight of tablets on some quality indicators (disintegration time, resistance to crushing, wearability, desirability function) of tablets based on the phytosubstance of walnut membrane was determined by the random balance method

Research results and their discussion. Studies conducted using the random balance method showed that the wearability of all series of test tablets met the requirements of the SPhU and was no more than 1 %. Among the studied values, the average weight of the tablets had the greatest effect on wearability – the increase of which improved this value. The resistance of tablets to crushing was most significantly influenced by the average weight of the tablets, the content of Pearliton – 200 SD and magnesium stearate. With an increase in the average mass and a decrease in the amount of Pearliton tablets – 200 SD, magnesium stearate, this indicator improves. When increasing the amount of MCC 101, croscarmellose sodium, neuselin US 2, and magnesium stearate in the composition of the tablets, the disintegration time is accelerated.

Conclusions. The effect of the number of excipients on the pharmaco-technological parameters of tablets based on the phytosubstance of the walnut membrane was established. In the process of research, the desirability function was used as a generalized indicator of the quality of tablets. The research results made it possible to optimize the composition of these tablets.

Key words: tablets, pharmaco-technological values, random balance method, *Juglans regia* L., membranes.

Таблиця 1

Кількісні фактори та їхні рівні, які вивчалися під час розроблення таблеток на основі фітосубстанції перетинок грецького горіха

Фактор	Рівень фактора	
	Нижній «-»	Верхній «+»
x_1 – середня маса, г	0,5	0,6
x_2 – уміст МКЦ 101, %	15	20
x_3 – уміст кроскармелози натрію, %	12	14
x_4 – уміст Pearlitol 200 SD, %	12	14
x_5 – уміст неуселіну US 2, %	2	4
x_6 – уміст магнію стеарату, %	0,5	1

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати досліджень таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок

№ з/п серії	Фактор						Відгук			
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	y_6	y_7	y_8	D
1	-	-	-	+	+	+	1,09	53,8	5,0	0,205
2	-	+	-	+	-	+	0,83	54,0	4,0	0,331
3	+	-	-	-	-	-	0,51	116,6	5,0	0,504
4	+	+	-	-	+	-	0,39	143,4	4,0	0,543
5	-	-	+	+	-	-	0,56	52,3	6,0	0,321
6	-	+	+	-	+	+	0,50	58,1	3,5	0,508
7	+	-	+	+	+	-	0,46	101,3	4,0	0,876
8	+	+	+	-	-	+	0,53	94,5	3,0	0,886

Примітки: y_6 – стиранисть таблеток, %; y_7 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_8 – розпадання таблеток, хв.; D – функція бажаності

Вступ. Актуальність. Лікарські засоби на основі рослинної сировини містять велику кількість біологічно активних речовин, завдяки яким мають широкий спектр фармакологічної активності (Beztsenna, 2010; Khavrona, 2018). Терапевтична дія фітопрепаратів м'яка, тому їх можна застосовувати протягом тривалого часу хворим різних вікових груп. Ці засоби здебільшого не викликають побічних ефектів та виявляють протирецидивну та профілактичну дію (Budniak, 2021).

Перетинки грецького горіха (*Juglans regia L.*) містять такі біологічно активні речовини: флавоноїди, поліфеноли, гідроксикоричні кислоти, алкалоїди, ефірні олії, амінокислоти (серин, глутамін, гістидин), вітаміни (А, В, Е, Д), макро- та мікроелементи, тому їх можна застосовувати для лікування неврозів, розладів травлення, при цукровому діабеті, тиреотоксикозі, при підвищеному артеріальному тиску та запаленні передміхурової залози у чоловіків (Cesarettin Alasalvar, 2009). Тому ця рослинна сировина є перспективною для одержання лікарських засобів на її основі.

У попередніх дослідженнях було вивчено вплив двадцяти чотирьох допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок методом прямого пресування (Vasenda, 2022) та вибрано оптимальні: МКЦ 101, МКЦ 112, кроскармелоза натрію, Pearlitol 200 SD, неуселін US-2.

Мета дослідження – вивчення впливу шести кількісних факторів на показники якості таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок.

Матеріали та методи дослідження. Таблетки на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок отримували методом прямого пресування.

Під час планування експерименту математичні методи використовувалися не лише на етапі обробки результатів, а й на етапі експерименту, який називається створенням плану експерименту (Rozycki, 2003; Stoiko, 2018).

Для визначення кількості та доцільності вмісту всіх попередньо відібраних допоміжних речовин використовували метод випадкового балансу (Грошовий, 2008; Vasenda, 2021; Chernetska, 2021). Це дало змогу зменшити кількість експериментів (Budniak, 2020). Експериментально досліджували шість кількісних факторів (уміст МКЦ 101, уміст кроскармелози натрію, уміст Pearlitol 200 SD, уміст магнію стеарату, середня маса таблетки) (табл. 1).

До середньої маси таблеток доводили МКЦ 12 відповідно до плану експерименту. План експерименту та результати дослідження наведено в табл. 2.

У всіх серіях досліджень швидкість течії через насадку порошкових мас була добра (50–70 с/100 г), значення вільної насипної густини (0,51–0,62 г/см³) і насипної густини після усадки (0,58–0,73 г/см³) порошкових мас для таблетування вказували на можливість використання методу прямого пресування.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі статистичної обробки одержаних результатів будували рисунки і за величиною медіани встановлювали вплив досліджуваного фактора на вивчений показник. На рис. 1 наведено вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок.

Установлено, що стиранисть усіх серій досліджувальних таблеток коливається у межах до 1% та відповідає вимогам ДФУ, 2-е видання (ДФУ, 2015). Зі збільшенням середньої маси таблеток, вмісту кроскармелози натрію, неуселіну US 2 та зменшенням вмісту Pearliton – 200 SD, магнію стеарату стиранисть зменшується.

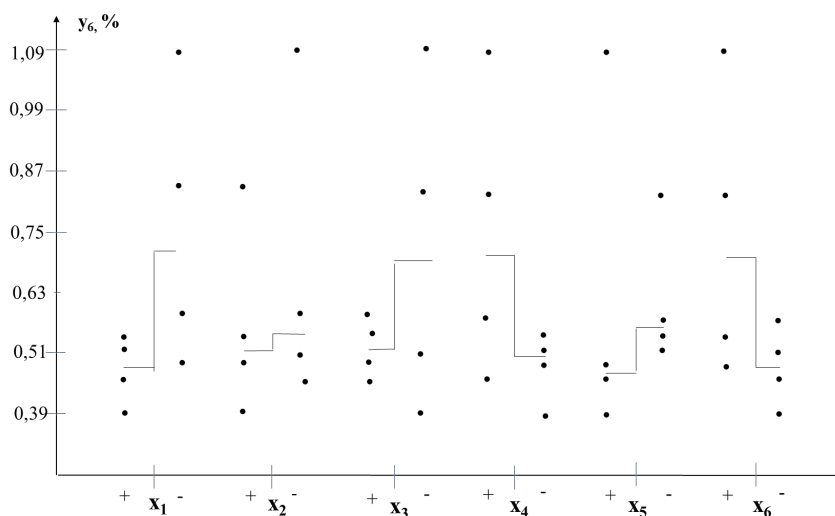


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стираність таблеток

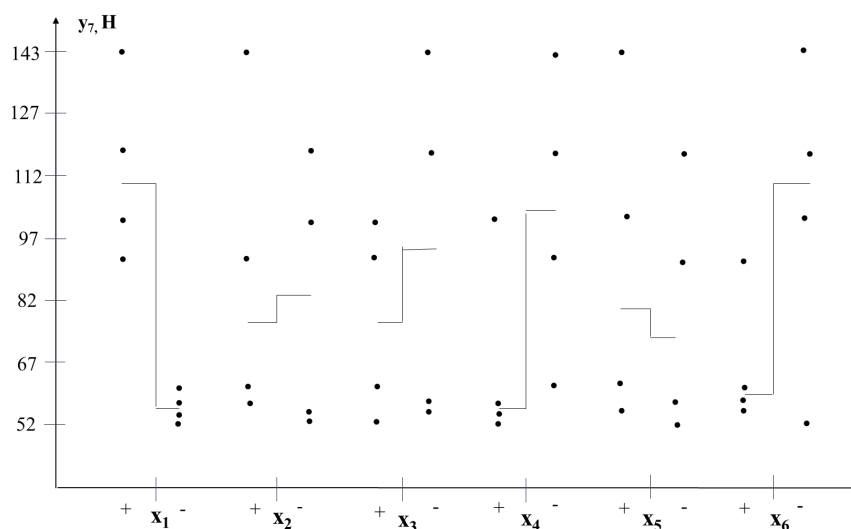


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання

Під час дослідження таблеток на основі фітосубстанції на стійкість таблеток до роздавлювання (рис. 2) встановлено, що найбільш суттєво впливають на цей показник такі фактори: x_1 (середня маса таблеток), x_4 (Pearlition – 200 SD) та x_6 (магнію стеарат). За збільшення середньої маси до 0,6 г стійкість до роздавлювання істотно покращується і становить 112 Н, також даний показник збільшується за введення у склад таблеток меншої кількості Pearlition – 200 SD та магнію стеарату.

Під час вивчення фактора x_3 (кроскармелоза натрію) на верхньому рівні стійкість таблеток до роз-

давлювання погіршується. Меншою мірою на стійкість до роздавлювання впливають фактори x_2 (МКЦ 101) та x_5 (неуселін US 2).

Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинок зображено на рис. 3.

Дані рис. 3 підтверджують, що час розпадання таблеток коливається у межах до 6 хвилин. Аналіз отриманих результаті показав, що за збільшення кількості у складі таблеток МКЦ 101 (x_2), кроскармелози натрію (x_3), неуселіну US 2 (x_5), середньої таблетки (x_1), стеарату магнію (x_6) час розпадання

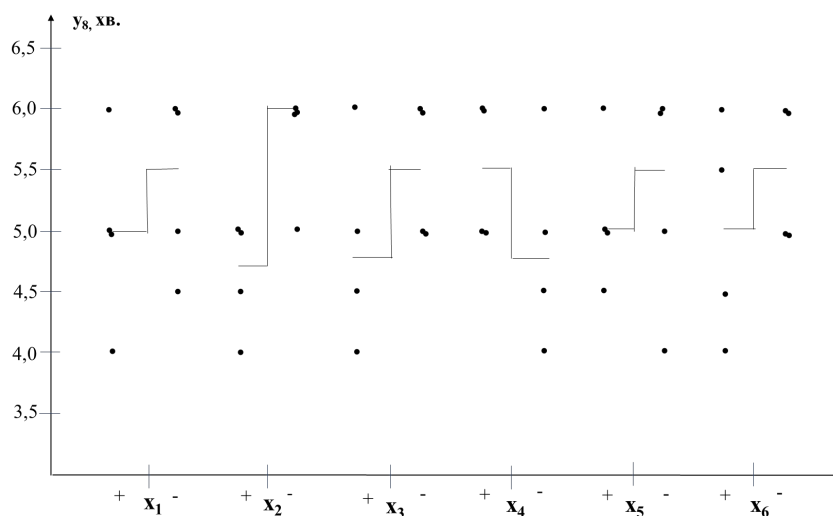


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток

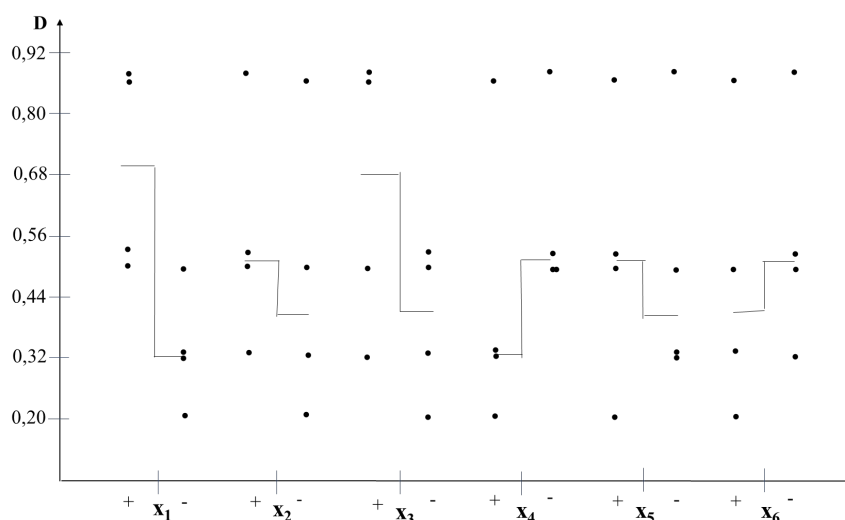


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на функцію бажаності

пришвидшується. Уведення в таблетки більшої кількості Pearliton – 200 SD (x_4) призводить до сповільнення їх розпадання.

Для узагальнення показників отримані результати переводили у безрозмірні величини за допомогою функції бажаності, а також будували діаграму розсіювання (рис. 4).

Установлено, що найбільш істотний вплив на функцію бажаності мали фактори x_1 (середня маса таблеток) та x_3 (уміст кроскармеллози натрію) у складі таблеток на основі фітосубстанції грецького горіха перетинки. За збільшення середньої маси

таблеток та вмісту натрію кроскармеллози поліпшуються значення більшості вивчених показників.

Під час уведення до таблетної маси більшої кількості Pearliton – 200 SD (x_4) та магнію стеарату (x_6), узагальнений показник також поліпшився.

Під час вивчення факторів x_2 та x_5 на нижньому рівні показник функції бажаності погіршувався.

Висновки. Таким чином, проаналізувавши результати статистичної обробки даних із вивчення впливу кількісних факторів на деякі показники таблеток, які містять фітосубстанцію грецького

горіха перетинок (y_6, y_7, y_8) та функцію бажаності, зроблено такі висновки:

1. Збільшення середньої маси таблетки (x_1) поліпшує всі показники: стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання. Отже, очевидним є збільшення середньої маси таблетки до 0,6 г.

2. Під час вивчення фактора x_2 (МКЦ 101) на нижньому рівні поліпшується стійкість до роздавлювання.

3. За збільшення вмісту кроскармелози натрію (x_3) пришивиджується розпадання, зменшується стираність та поліпшується стійкість до роздавлювання таблеток.

4. За збільшення кількості неуселіну US 2 (x_4) пришивиджується час розпадання таблеток, таблетки стають міцнішими.

5. Уміст магнію стеарату (x_5) в оптимальному складі таблеток на основі фітосубстанції перетинок грецького горіха становить 1%.

ЛІТЕРАТУРА

- Beztseña T.S., Shulga L.I., Piminov A.F. Thermogravimetric evaluation of the biologically active substance in the development of the technology of dental medicine. *Folia Medica Cassoviensia*. 2010; 65(1): 194.
- Khavróna M., Benzel I.L. Obtaining and application methods of garaniumpa-lustrephytocomplex for stomatitis treatment [Sposib oderzhannia ta vykorystannia fitokompleksu travy herani bolotnoi dlia likuvannia stomatytu]. *Art of medicine*. 2018; 1: 27–33. (Ukr).
- Budniak L., Vasenda M., Slobodianiuk L. Determination of flavonoids and hydroxycinnamic acids in tablets with thick extract of *Primula denticulata* Smith. *Pharmacologyonline*. 2021; 2: 1244–1253.
- Cesarettin Alasalvar and Fereidoon Shahidi (Ed.). *Tree Nuts: Composition, Phytochemicals, and Health effects*. London. New York: CRC Press Taylor and Francis Grup; 2009; 307 p.
- Vasenda M., Mikhaïlovska K., Budnyak L., Plaskonis Yu. (2022). Obgruntuvannia vyboru dopomizhnykh rehovyn dlia oderzhannia tabletok na osnovi hretskoho horikha peretynok ekstraktu sukhoho [Justification for the choice of excipients for tablets based on walnut membranes dry extract production]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 59–64, DOI: 10.33617/2522-9680-2022-1-59.
- Rozycki C, Synoradzki L. Teaching the experimental design. Lecture and exercises. *Przemyst Chemiczny*; 2003; 8–9: 1342–1344.
- Stoiko L., Kurylo K. Development of optimal technology of alcohol extract *Centaureum erythraea* rafn herb. *Arch. Balk. Med. Union*. 2018. 53: 523–528.
- Hroshovyi T.A., Martseniuk V.P., Kucherenko L.I., Vronska L. Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU; 2008; 368. (Ukr).
- Vasenda M., Budniak L., Slobodianiuk L. Impact of quantitative factors on pharmaco-technological properties of tablets with thick extract of *Primula denticulata* Smith. *Pharmacologyonline*. 2021; 2: 927–936.
- Chernetska S., Beley N., Demchuk M. The method of random balance for studying the influence of excipients quantities on technological parameters of tablets based on *Origanum Vulgare* L. dry extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. Vol. 2: 73–81.
- Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis. L. Budniak, M. Vasenda, S. Marchyshyn et al. *Pharmacia*. 2020; 67(4): 373–378. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54170>.
- The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1–3. [Derzhavna Farmakopeia Ukrainy] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2nd ed.; 2015. (Ukr).

Стаття надійшла до редакції 03.05.2023

Стаття прийнята до друку 23.05.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Васенда М.М. – ідея, дизайн дослідження, проведення експериментальних досліджень, коректування статті;

Будняк Л.І. – збір та аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, анотації, висновки, резюме;

Крамар Г.І. – участь у написанні статті, анотації, висновки;

Кравчук Л.О. – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

stoyko_li@tdmu.edu.ua