

## ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ НОСІЯ ДЛЯ СУБСТАНЦІЇ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ ПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ РІДКОГО У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК «ВІБУРНИКОР»

А. О. Ярошенко, О. С. Шпичак

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна*

**Мета.** Обґрунтування вибору носія для субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) у складі розроблюваних таблеток під умовною назвою «Вібурнікор» мембраностабілізуювальної та кардіопротекторної.

**Матеріали та методи.** У роботі були використані фізико-хімічні, фармако-технологічні та статистичні методи аналізу. Як активний фармацевтичний інгредієнт було обрано калини звичайної плодів екстракт рідкий та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини. Таблетки отримували методом прямого пресування. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні характеристики, зокрема насипну густина до та після усадки, текучість, кут природного укосу та ін. проводили у відповідності з вимогами ДФУ 2-го видання Також вивчали залежність стійкості таблеток до вологи від природи допоміжних речовин у їх складі.

**Результати.** Результати проведених випробувань свідчать про те, що висока питома поверхня та їх пориста структура зумовлюють використання досліджуваних кремнеземів марок Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та Aeroperl® 300 у якості носіїв для отримання твердої лікарської форми. За одержаними результатами можна зробити висновок про те, що усі досліджувані зразки є перспективними речовинами для проведення подальших експериментальних досліджень при розробці складу таблеток на основі КЗПЕР, а отримані дані вказують на те, що більш об'ємним є порошок з носієм Syloid 244 FP, а меншу об'ємність має зразок із Syloid XDP 3050, який можна віднести до середньо об'ємних порошоків.

**Висновки.** На основі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень зразків сумішей з різними марками досліджуваних аморфних силікагелей, зокрема Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та Aeroperl® 300 встановлено, що найбільш прийнятними носіями для нового вітчизняного лікарського засобу «Вібурнікор» у формі таблеток, розробленого на основі рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого методом прямого пресування є Syloid XDP 3050 та Syloid 244 FP, які між собою децю відрізняються значеннями насипної густини в одержаних сумішах досліджуваних порошоків.

**Ключові слова:** технологія; допоміжні речовини; таблетки; калини звичайної плодів екстракт рідкий; ангіопротекторна дія.

**Вступ.** На сьогоднішній день проблеми профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи набувають все більшого актуального значення [1]. Сучасні лікарські засоби, що застосовуються в терапії серцево-судинних патологій здатні проявляти низку побічних ефектів, що викликає певні труднощі у вітчизняних науковців при розробці та дослідженні ефективних та безпечних лікарських засобів для їх застосування в кардіологічній практиці. Нині, в терапії серцево-судинних захворювань досить часто використовуються лікарські засоби рослинного походження, протизапальної, антиоксидантної, капіляр-остабілізуювальної, мембраностабілізуювальної та кардіопротекторної дії, однак їх асортимент є значно обмеженим [2]. У зв'язку з цим, пошук та скринінгові фармакологічні випробування нових високоефективних потенційних фітокардіопротекторів є перспективним напрямком вітчизняної фармацевтичної галузі.

Однією з перспективних субстанцій рослинного походження, що може використовуватись у складі фітопрепаратів з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань є калини звичайної плодів екстракт рідкий (КЗПЕР), одержаний під керівництвом науковців Національного фармацевтичного університету, м. Харків, шляхом екстракції калини звичайної плодів (*Viburnum opulus L.*) 30-50 % водно-етанольною сумішшю. За рахунок вмісту у вихідній сировині – плодах калини флавоноїдів, проціанідинів, органічних кислот, зокрема хлорогенової, розмаринової, аскорбінової та мінералів (Mg, Fe, Se та ін.) та враховуючи проведені раніше дослідження мембраностабілізуювальних властивостей субстанції КЗПЕР перспективним є доцільність створення на її основі найбільш прийнятної для використання таблетованої лікарської форми та дослідження її ефективності на моделях кардіопатології.

Одним з відомих шляхів уведення таких активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до лікарської форми є їх абсорбція твердими носіями із перетворенням на сипучі порошки [3-7]. Тверді носії зі значною площею поверхні здатні поглинати таку кількість рідини, яка в 2-3 рази перевищує їх власну вагу, не змінюючи при цьому їх властивостей плинності. Серед матеріалів, які зазвичай використовують як носії рідин у складі твердих лікарських форм, широкого застосування набувають силікагелі Syloid різних марок (AEROPERL® 300, Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та ін.) [8-12]. Для даних видів кремнезему характерна високорозвинена мережа мезопор, здатних забезпечувати доступ до значної площі поверхні. Тобто вони поєднують високу абсорбційну здатність із бажаною морфологією поверхні та фармако-технологічними властивостями. У зв'язку з цим, силікагелі найчастіше використовують як носії рідких АФІ у складі таблетованих та капсульованих лікарських засобів.

Таблетки є найбільш розповсюдженою твердою лікарською формою, оскільки вони мають низку переваг, серед яких відзначають високу точність дозування, стабільність у процесі зберігання та технологічні можливості щодо їх виробництва на більшості вітчизняних фармацевтичних підприємствах [13-14]. Разом з цим, існують деякі технологічні аспекти, наприклад, недостатня міцність на стискання та тривалий час розпадання таблеток через гідрофобність силікагелів, що перешкоджає контакту з молекулами води та, відповідно, гальмує вивільнення АФІ [15-16]. Як наслідок, розробка таблеток, що містять як допоміжні речовини кремнеземні матеріали, вимагає включення зв'язувальних речовин та розпушувачів.

Технологія виробництва препаратів із рідкими АФІ також вимагає ретельного опрацювання із визначенням критичних параметрів процесу. На сьогоднішній день фармацевтичні виробники передусім надають перевагу використанню методу прямого пресування в технології таблетованих лікарських форм. Метод прямого пресування, насамперед, має низку переваг перед пресуванням із попередньою сухою, структурною або вологою грануляцією, зокрема має менше етапів щодо технологічної обробки, обладнання, що задіяне у виробництві, скорочення терміну технологічного циклу, та, відповідно, нижчу вартість кінцевого продукту. Тому, наші дослідження були спрямовані на розробку складу маси для таблетування, яка була б

придатною для отримання твердої лікарської форми у вигляді таблеток, одержаних методом прямого пресування.

Нами проводяться дослідження щодо розробки складу та технології вітчизняного фітопрепарату у формі таблеток протизапальної, антиоксидантної, мембраностабілізуювальної та кардіопротекторної дії на основі розробленої в НФаУ рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) [17].

**Мета роботи.** Обґрунтувати вибір носія для субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) у складі таблеток під умовною назвою «Вібурнікор» протизапальної, антиоксидантної, мембраностабілізуювальної та кардіопротекторної дії.

**Матеріали та методи дослідження.**

В роботі були використані фізико-хімічні, фармако-технологічні і статистичні методи аналізу. Як активний фармацевтичний інгредієнт було обрано КЗПЕР та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини (ДР). Таблетки отримували методом прямого пресування. Дослідження впливу ДР на фармако-технологічні характеристики, зокрема насипну густину до та після усадки, текучість, кут природного укусу та ін. проводили у відповідності з вимогами ДФУ 2-го видання [18]. Також вивчали залежність стійкості таблеток до вологопоглинання від природи ДР у їх складі.

На першому етапі експериментальних досліджень необхідно було провести випробування щодо вибору носія для рослинної субстанції КЗПЕР. В ході експерименту використовували аморфний силікагель (кремнію діоксид колоїдний) наступних марок: Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та Aeroperl® 300.

ДР марки Syloid® являють собою мікронізовані синтетичні аморфні силікагелі високої чистоти, які широко використовуються в багатьох фармацевтичних препаратах. Висока пористість кремнеземів (силікагелів) дозволяє їм поглинати до 300 г рідини на 100 г кремнезему, у зв'язку з чим, рідкі інгредієнти легко перетворюються на сипкі порошки з оптимальною щільністю.

З метою вибору оптимального носія для КЗПЕР у складі досліджуваного препарату, нами було досліджено: насипну густину, вологовміст (визначали експериментально), об'єм пор та загальну питому поверхню (наведено згідно специфікації) [19-21]. Результати випробувань представлено у табл. 1.

Таблиця 1

**Фізико-хімічні властивості носіїв для калини звичайної плодів екстракту рідкого**

Речовина, виробник	Волого-вміст, %	Об'єм пор, мл/г	Дисперсність, мкм	Загальна питома поверхня, м <sup>2</sup> /г	Насипна густина, г/см <sup>3</sup> V <sub>0</sub> /V <sub>1250</sub>
Syloid® AL-1FP	1,0±0,01	0,4	8,0±0,02	500±3,21	0,44/0,55
Syloid 244 FP	3,5±0,03	1,6	3,5±0,05	740±2,45	0,62/0,70
<b>Syloid XDP 3050</b>	3,7±0,02	1,8	50±0,39	300±2,25	0,27/0,32
Aeroperl® 300	2,5±0,01	1,5	30±0,19	360±2,13	0,35/0,43

Примітка: n=6

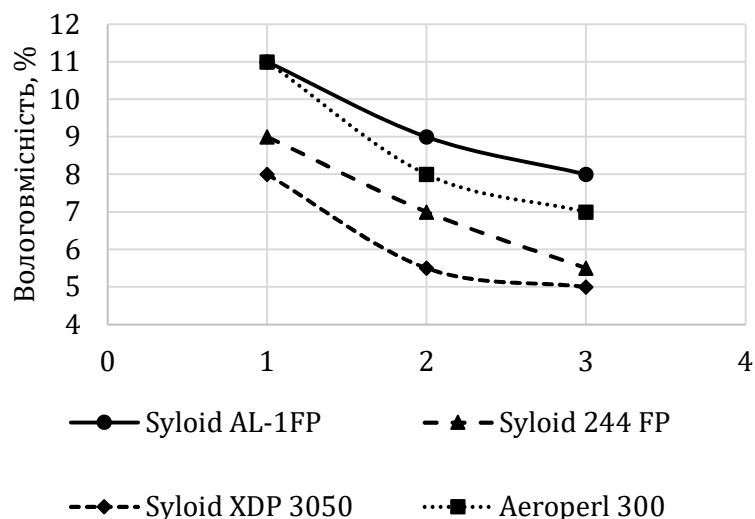
З метою вибору найбільш оптимального носія серед досліджуваних сполук, нами було визначено поглинаючу здатність кожної ДР. Дослідні експериментальні зразки готували у різних співвідношеннях – 1:1, 1:2 та 1:2,5, розподіляючи тонким шаром кожний носій окремо на чашках Петрі, після чого на тест-

зразки рівномірно розприскували субстанцію КЗПЕР. Суміш залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі та відносній вологості повітря 60 %, після чого зразки оцінювали органолептично та визначали їх залишковий вологовміст. Результати дослідження наведено у табл. 2 та на рис. 1.

Таблиця 2

**Органолептичні показники тест-зразків сумішей досліджуваних допоміжних речовин з калини звичайної плодів екстракту рідкого**

Носій	Співвідношення носій/рідкий екстракт	Зовнішній вигляд маси
Syloid® AL-1FP	1:1	волога, прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, формується
Syloid® AL-1FP	1:2	волога, прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, формується
Syloid® AL-1FP	1:2,5	прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, наявні агломерати частинок
Syloid 244 FP	1:1	сипка, від темно-рожевого до червоного кольору, однорідна
Syloid 244 FP	1:2,0	не сипка, не прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, грудкується
Syloid 244 FP	1:2,5	волога, прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, формується
Syloid XDP 3050	1:1	сипка, від темно-рожевого до червоного кольору, однорідна
Syloid XDP 3050	1:2	сипка, від темно-рожевого до червоного кольору, однорідна
Syloid XDP 3050	1:2,5	волога, не прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, грудкується
Aeroperl® 300	1:1	сипка, не прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, грудкується
Aeroperl® 300	1:2	не прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не сипка, спостерігається агломерація
Aeroperl® 300	1:2,5	не сипка, прилипає до рук, від темно-рожевого до червоного кольору, не однорідна



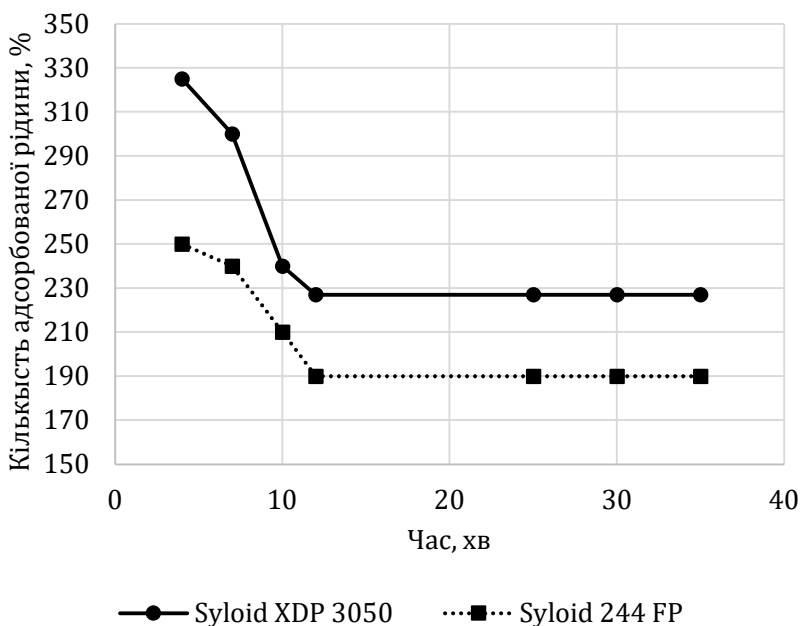
**Рисунок 1.** Залежність вологовмісту від виду носія та кількості КЗПЕР (співвідношення носій/КЗПЕР: де, 3 – 1:1; 2 – 1:2; 1 – 1:2,5)

Враховуючи властивості, насипну масу, текучість та однорідність досліджуваних зразків, на наступному етапі нами було вивчено кінетику набрякання зразків із сполуками марок Syloid XDP 3050 та Syloid 244 FP. Набрякання полімерів є зміною їх маси і об'єму при взаємодії з низькомолекулярними рідкими або газоподібними речовинами, що супроводжується зміною структури високомолекулярних сполук з утворенням термодинамічно стійких систем.

Набрякання полімерів розглядають як однобічне змішування, тобто проникнення

молекул низькомолекулярного компоненту в полімер. Макромолекули полімеру не здатні проникати крізь низькомолекулярний компонент через їх надто великі розміри і незначну рухливість. Процес набрякання є характерною особливістю полімерів і передують їхньому розчиненню. Отримані дані щодо набрякання експериментальних зразків наведено на рис. 2.

Отримані значення індексів Карра та Хауснера оцінювали за шкалою, наведеною в Державній Фармакопеї США (USP), що наведені в табл. 4 [22].



**Рисунок 2.** Кінетичні криві набрякання зразків за зміною загального об'єму

**Результати та їх обговорення.**

Отримані результати свідчать про те, що усі досліджувані речовини належать до однорідних монодисперсних систем із середнім розміром частинок 3,5–8,0 мкм для Syloid® AL-1FP та Syloid 244 FP, а найбільші за розміром частинки має Syloid XDP 3050 – на рівні 50,0 мкм та Aeroperl® 300 – на рівні 30,0 мкм. Насипна густина зразків носіїв варіює в межах від 0,62 до 0,27 г/см<sup>3</sup>, що залежить від дисперсності, форми і питомої поверхні частинок кремнеземів.

Висока питома поверхня та їх пориста структура зумовлюють використання вище наведених речовин у якості носіїв для отримання твердої лікарської форми. Вологовміст речовин не перевищує 4 %. Отримані дані свідчать, що усі досліджені

зразки: Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та Aeroperl® 300 є перспективними речовинами для проведення подальших експериментальних досліджень при розробці складу таблеток на основі КЗПЕР.

Аналіз отриманих даних (табл. 2 та рис. 1) дозволив встановити, що при використанні обраних співвідношень носій/екстракт показники вологовмісту готових сумішей є різними. Так, слід зазначити, що найменше значення вологовмісту мав зразок із Syloid XDP 3050 при співвідношенні 1:1 – на рівні близько 5 %. Друге місце посів зразок із Syloid 244 FP, показники якого знаходились в межах 9 %. Зразки із Syloid® AL-1FP та Aeroperl® 300 мали значно більше значення вологовмісту.

Таблиця 3

**Залежність фармако-технологічних параметрів сумішей від типу носія**

Показник технологічного параметру	Досліджувана речовина-носіє	
	Syloid 244 FP	Syloid XDP 3050
Насипна густина до усадки, m / V <sub>0</sub> , г/мл	0,62 ± 0,006	0,28 ± 0,011
Насипна густина після усадки, m / V <sub>1250</sub> , г/мл	0,76 ± 0,009	0,34 ± 0,012
Індекс Карра	18,42 ± 0,35	17,64 ± 0,32
Коефіцієнт Хауснера	1,22 ± 0,03	1,21 ± 0,02
Кут природного укусу, град.	34,0 ± 1,1	28,0 ± 0,8
Текучість, с/100 г (метод лійки з вібропристроєм)	39,9 ± 1,9	31,4 ± 0,7

Таблиця 4

**Загальна характеристика індексів Карра та Хауснера для досліджуваних зразків**

Індекс Карра	Оцінка пресування	Індекс Хауснера
10	дуже гарне	1,00-1,11
11-15	гарне	1,12-1,18
16-20	середнє	1,19-1,25
21-25	задовільне	1,26-1,34
26-31	погане	1,35-1,45
32-37	дуже погане	1,46-1,59
>38	майже не пресується	>1,60

Як видно з рис. 2, набрякання зразків протікає досить інтенсивно і завершується в перші хвилини. Разом з цим, значення ступеню набрякання Syloid XDP 3050 є значно вищим, ніж у Syloid 244 FP. Далі, після 4-х хв випробування починається процес десорбції міжфазної рідини, який триває впродовж 7–10 хв зі зменшенням об'єму досліджуваної субстанції. Щодо об'ємів десорбованої рідини, то для зазначених зразків вони є практично рівними. Процес десорбції міжфазної рідини завершується для Syloid XDP 3050 та Syloid 244 FP – за 10-12 хв.

З досягненням максимуму процесу міжфазного утримання рідини, значення

якого визначається фізичною структурою субстанції і її способом отримання, починаються два конкуруючі процеси: часткова десорбція міжфазної рідини і набрякання елементарних частинок. Зі встановленням рівноваги між процесами сорбції і десорбції значення ступеня набрякання залишаються постійними, що підтверджується кінетичними кривими набрякання зразків, які свідчать про те, що дані зразки відносяться до обмежено набрякаючих речовин та можуть використовуватись в якості носія.

За результатами фармако-технологічних випробувань зразків сумішей

(табл. 3) та одержаних показників індексів Хауснера та Карра (табл. 4) можна зробити висновок про те, що обидва досліджувані зразки слід віднести до середньо пресуємих порошків.

Відомо, що текучість порошків є одним з найбільш важливих фармако-технологічних характеристик для твердих ЛФ, що впливає на їх подальшу якість. Так, недостатня текучість негативно впливає на технологічність суміші для таблетування та ускладнює отримання таблеток однакової ваги. Одержані результати, що наведені в табл. 4 свідчать про те, що обидва досліджувані зразки мали

#### **Висновки**

1. Проведено дослідження щодо обґрунтування носія для рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого у складі розроблюваних таблеток під умовною назвою «Вібурнікор» протизапальної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та кардіопротекторної дії.

2. На основі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень зразків сумішей з різними марками аморфних силікагелей, зокрема Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 та Aeroperl® 300 встановлено, що найбільш прийнятними носіями для нового

#### **Література**

1. Фармакоепідеміологічні дослідження обсягів споживання антигіпертензивних лікарських засобів в Україні : монографія / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна. Харків : НФаУ, 2017. 108 с.

2. Загайко А. Л., Кухтенко О. С., Галузінська Л. В., Гладух Є. В. Дослідження кардіопротекторних властивостей густого екстракту «Кардіостен». *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 3 (56). С. 30-33.

3. Геращенко І. І. Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки. – Київ: Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, 2014. – 248 с.

4. Геращенко І. І., Войтко І. І., Васильєва А. В. Структурно-адсорбційні властивості алюмосилікатних і глинистих матеріалів мінерального та синтетичного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 63-69.

5. Mironyuk I. F., Gun'ko V. M., Vasylyeva H. V. et al. Effects of enhanced clusterization of water at a surface of partially silylated nanosilica on adsorption of cations and anions from aqueous media. *Microporous Mesoporous Mater.* 2019. V. 277. P. 95-104.

6. Siew A., van Arnum P. Industry Perspectives: achieving solutions for the challenge of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Techn.* June 2013.

7. Vo C.L.-N., Park C., Lee B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing

задовільну текучість. Однак, слід відзначити, що значення насипної густини одержаних сумішей порошків між собою дещо відрізняються. Результати вказують на той факт, що більш об'ємним є порошок з носієм Syloid 244 FP, а меншу об'ємність має зразок із Syloid XDP 3050, який можна віднести до середньо об'ємних порошків.

Враховуючи одержані результати фармако-технологічних досліджень, можна дійти висновку про необхідність введення допоміжних речовин з метою покращення текучості (плинності) та пресованості одержаної маси для таблетування вітчизняного лікарського засобу у формі таблеток, розробленого на основі рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого методом прямого пресування є Syloid XDP 3050 та Syloid 244 FP, які між собою дещо відрізняються значеннями насипної густини в одержаних сумішах досліджуваних порошків.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного дослідження будуть враховані та використані при подальших випробуваннях щодо розробки раціонального складу лікарського засобу у формі таблеток на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого.

poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 (2013). 799-813.

8. Chattoraj S., Sun C. C. Crystal and particle engineering strategies for improving powder compression and flow properties to enable continuous tablet manufacturing by direct compression. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2018;107(4):968-974.

9. Syloid®Silica Brochure. Available online: <https://grace.com/products/syloid-silica/> (accessed on 30 September 2022).

10. Mura, P.; Valleri, M.; Fabianelli, E.; Maestrelli, F.; Cirri, M. Characterization and evaluation of different mesoporous silica kinds as carriers for the development of effective oral dosage forms of glibenclamide. *Int. J. Pharm.* 2019, 563, 43-52.

11. Gumaste, S. G.; Pawlak, S. A.; Dalrymple, D. M.; Nider, C. J.; Trombetta, L. D.; Serajuddin, A. T. M. Development of solid sedds, iv: Effect of adsorbed lipid and surfactant on tableting properties and surface structures of different silicates. *Pharm. Res.* 2013, 30, 3170–3185.

12. Knapik-Kowalczyk J., Kramarczyk D., Chmiel K., Romanova J., Kawakami K., Paluch M. Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals. *The Case of Simvastatin. Pharmaceutics.* 2020;12(4):384.

13. Fonseca-Santos B., Chorilli M. An overview of polymeric dosage forms buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their *in vivo* perfor-

mance evaluation. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2018. № 86. P. 129-143.

14. Рубан О. А., Малиновська С. А., Аль-Тавайті Мурад, Мазурець С. І. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63-65.

15. Alkhalaf M. V., Ruban O. A., Gerbina N. A., Masliy Ju. S. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract. *Journal of pharmaceutical science and research*. 2018. Vol. 10 (1). P. 5-7.

16. Грошовий Т. А., Павлюк Б.В., Чубка М.Б., Стечишин І.П., Добринчук М.М. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. *Фармацевтичний часопис*. 2021; 57(1):40-9.

17. Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю: пат. № 150941 України: МПК51 (2006), А61К 36/35 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01). / Шпичак О. С., Ярошенко А. О., Хворост О. П., Скребцова К. С.; № u 202106958; заявл. 06.12.2021; опубл. 11.05.2022. Бюл. № 19. 3 с.

#### References

1. Yakovlieva, L. V., Mishchenko, O. Ya., Adonkina, V. Yu. (2017). Farmakoepidemiologichni doslidzhennia obsiahiv spozhyvannia antyhipertenzyvnykh likarskykh zasobiv v Ukraini: monohrafiia Kh. NFAU, 108. [in Ukraine].

2. Zahaiko, A. L., Kukhtenko, O. S., Haluzinska, L. V., Hladukh, Ye. V. (2018). Doslidzhennia kardioprotekornykh vlastyvostei hustoho ekstraktu «Kardiosten». *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*. 3 (56): 30-33. [in Ukraine].

3. Herashchenko, I. I. (2014). Enterosorbenty: likarski zasoby i diietychni dobavky. Kyiv: Instytut khimii poverkhni im. O.O. Chuika NAN Ukrainy: 248. [in Ukraine].

4. Herashchenko, I. I., Voitko, I. I., Vasilieva, A. V. (2015). Strukturno-adsorbtsiini vlastyvosti aliumosylkatnykh i hlynistykh materialiv mineralnogo ta syntetychnogo pokhodzhennia. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 1: 63-69 [in Ukraine].

5. Mironyuk, I. F., Gunko, V. M., Vasylyeva, H. V. et al. (2019). Effects of enhanced clusterization of water at a surface of partially silylated nanosilica on adsorption of cations and anions from aqueous media. *Microporous Mesoporous Mater.* 277: 95-104.

6. Siew, A., van Arnum, P. (2013). Industry Perspectives: achieving solutions for the challenge of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Techn.* 37(6).

7. Vo, C.L.-N., Park, C., Lee, B.-J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 799-813.

8. Chatteraj, S., Sun, C. C. (2018). Crystal and particle engineering strategies for improving powder compression and flow properties to enable continuous tablet manufacturing by direct compression. *Journal of pharmaceutical sciences*. 107(4): 968-974.

18. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Харків: «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

19. Maleki A., Kettiger H., Schoubben A., Rosenholm J. M., Ambrogi V., Hamidi M. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2017; 262:329-347.

20. Technical Data Sheet FujiSil™. Available at: [https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS\\_20190717\\_FINAL-US\\_LR\\_formail.pdf](https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS_20190717_FINAL-US_LR_formail.pdf).

21. Technical Information: Syloid® FP and XDP Silica Pharmaceutical Excipients-Multifunctional Excipients for the Pharmaceutical Industry. Available online: [https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/DOC013%20SYLOID%20FP%20XDP\\_m309.pdf](https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/DOC013%20SYLOID%20FP%20XDP_m309.pdf) (accessed on 17 September 2020).

22. USP 38 - NF 33 United States Pharmacopoeia and National Formulary, 2015.

9. Syloid® Silica Brochure. Available online: <https://grace.com/products/syloid-silica/>

10. Mura, P., Valleri, M., Fabianelli, E., Maestrelli, F., Cirri, M. (2019). Characterization and evaluation of different mesoporous silica kinds as carriers for the development of effective oral dosage forms of glibenclamide. *Int. J. Pharm.* 563: 43-52.

11. Gumaste, S. G., Pawlak, S. A., Dalrymple, D. M., Nider, C. J., Trombetta, L. D., Serajuddin, A. T. M. (2013). Development of solid sedds, iv: Effect of adsorbed lipid and surfactant on tableting properties and surface structures of different silicates. *Pharm. Res.* 30: 3170-3185.

12. Knapik-Kowalczyk, J., Kramarczyk, D., Chmiel, K., Romanova, J., Kawakami, K., Paluch, M. (2020). Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals. *The Case of Simvastatin. Pharmaceutics*. 12(4): 384.

13. Fonseca-Santos, B., Chorilli, M. (2018). An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their *in vivo* performance evaluation. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 86: 129-143.

14. Ruban, O. A., Malynovska, S. A., Al-Tavaiti Murad, Mazurets, S. I. (2012). Perspektyvy stvorennia novykh oryhnalnykh preparativ na osnovi substantsii roslynnoho pokhodzhennia. *Fitoterapiia*. 2: 63-65.

15. Alkhalaf, M. V., Ruban, O. A., Gerbina, N. A., Masliy, Ju. S. (2018). Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract. *Journal of pharmaceutical science and research*. 10 (1): 5-7.

16. Hroshovyi, T. A., Pavliuk, B.V., Chubka, M.B., Stechyshyn, I.P., Dobrynchuk, M.M. (2021). Doslidzhennia vplyvu pryrody dopomizhnykh rehovyn na pokaznyky yakosti tabletok iz

liofilizovanyim poroshkom trutnevoho homohenatu. *Farmatsevtichnyi chasopys*. 57(1): 40-49 [in Ukraine].

17. Shpychak, O. S., Yaroshenko, A. O., Khvorost, O. P., Skrebtsova, K. S. (2006). Sposib oderzhannia zasobu z antymikrobnoiu ta antyoksydantnoiu aktyvnistiu: pat. № 150941 Ukrainy: MPK51 (2006), A61K 36/35 (2006.01), A61R 31/04 (2006.01). / № u 202106958; zaiavl. 06.12.2021; opubl. 11.05.2022. Biul. 19: 3. [in Ukraine].

18. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2018). 2–e vyd. Dopovnennia 3. Kharkiv: «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»: 416 [in Ukraine].

19. Maleki, A., Kettiger, H., Schoubben, A., Rosenholm, J. M., Ambrogi, V., Hamidi, M. (2017). Mesoporous silica materials: From physico-chemical

properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 262: 329-347.

20. Technical Data Sheet FujiSil™. Available at: [https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS\\_20190717\\_FINAL-US\\_LR\\_formail.pdf](https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS_20190717_FINAL-US_LR_formail.pdf).

21. Technical Information: Syloid® FP and XDP Silica Pharmaceutical Excipients-Multifunctional Excipients for the Pharmaceutical Industry. Available online: [https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/DOC013%20SYLOID%20FP%20XDP\\_m309.pdf](https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/DOC013%20SYLOID%20FP%20XDP_m309.pdf)

22. USP 38 - NF 33 United States Pharmacopoeia and National Formulary (2015). Main edition plus Supplements 1 and 2 <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-38-nf-33>.

## JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF THE CARRIER FOR THE SUBSTANCE OF VIBURNUM OPULUS FRUIT LIQUID EXTRACT IN THE COMPOSITION OF TABLETS «VIBURNIKOR»

A. O. Yaroshenko, O. S. Shpychak

*Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

**Purpose.** *Justification of the choice of the carrier for the substance of Viburnum opulus fruit liquid extract (VOFLE) in the composition of developed tablets under the conditional name “Viburnikor” with membrane-stabilizing and cardioprotective activity.*

**Materials and methods.** *Physical-chemical, pharmaco-technological and statistical methods of analysis were used in the work. Viburnum opulus fruit liquid extract was used as an active pharmaceutical ingredient and excipients allowed for medical use were selected. Tablets were obtained by the method of direct pressing. Investigation of the influence of excipients on pharmaco-technological characteristics, in particular bulk density and tapped density, flowability, angle of repose, etc. The dependence of the moisture resistance of tablets on the nature of excipients in their composition was also studied.*

**Results.** *The results of the conducted tests indicate that the high specific surface area and their cellular structure determine the use of investigated silicas of the brands Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 and Aeroperl® 300 as carriers for obtaining a solid medicinal form. According to the obtained results, it can be concluded that all samples are promising substances for conducting further experimental studies in the development of the composition of tablets based on VOFLE. The obtained data indicate that the powder with the Syloid 244 FP carrier is more voluminous, while the smaller volume has sample Syloid XDP 3050, which can be attributed to medium-volume powders.*

**Conclusions.** *On the basis of conducted physical-chemical and pharmaco-technological research samples of mixtures with various brands of investigated amorphous silica gels, in particular Syloid® AL-1FP, Syloid 244 FP, Syloid XDP 3050 and Aeroperl® 300, it was established that the most acceptable carriers for the new domestic medicine «Viburnikor» in the form of tablets, developed on the basis of the plant substance of the Viburnum opulus fruit liquid extract by direct pressing method, are Syloid XDP 3050 and Syloid 244 FP, which differ something in the values of bulk density in the obtained mixtures of the investigated powders.*

**Key words:** *technology; excipients; tablets; Viburnum opulus fruit liquid extract; angioprotective activity.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.*

### **Відомості про авторів:**

**Ярошенко А.О.** *А, В, С, D, E* – аспірантка кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0002-4054-6206.

**Шпичак О.С.** *А, С, D, E, F* – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3015-8584.

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.*



**Information about authors:**

**Yaroshenko A.O.** *A, B, C, D, E* –postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4054-6206

**Shpychak O.S.** *A, C, D, E, F* – Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3015-8584

*A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C– data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article.*

*Адреса для листування: вул. Пушкінська, 53, 61002, м. Харків.*

