

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

VPLYV TECHNOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ SUCHÉHO EXTRAKTU NA VLASTNOSTI TABLIET

TERÉZIA HARŠÁNYOVÁ^a, TOMÁŠ WOLASCHKA^b,
DESANA MATUŠOVÁ^a a KATARÍNA
BAUEROVÁ^{a,c}

^a Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava,

^b Katedra farmaceutickej technológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice, ^c Centrum experimentálnej medicíny Slovenskej akadémie vied, Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava
terezia.harsanyova@gmail.com

Došlo 21.1.20, prepracované 29.6.20, prijaté 15.7.20.

Kľúčové slová: extrakt, Rozchodnica ružová, perorálne tablety, sorbitol, mikrokryštalická celulóza, disolúcia

Úvod

Suché extrakty sú často používané ako účinná zložka v liekových formách a ich technologické vlastnosti môžu ovplyvniť aj vlastnosti finálneho produktu, ako to skúmal Albuquerque a Lopes¹. Extrakt z podzemku a koreňa Rozchodnice ružovej (*Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix) sa používa na zmiernenie únavy, slabosti a príznakov stresu². Známy je jeho priaznivý účinok na centrálny nervový systém počas stresu³. Liečivé účinky extraktu z Rozchodnice sa preukázali aj na endokrinnom, reprodukčnom a kardiovaskulárnom systéme. Uplatňuje sa tiež ako antioxidant⁴. Podzemok a koreň Rozchodnice ružovej obsahuje účinné látky, ktoré možno rozdeliť na šesť chemických skupín: fenyletanoidy (salidrozyd, *p*-tyrozol), fenylypropanoidy (rozavín, rodiolín, rozarín, rozín), flavonoidy (herbacetín a jeho glykozidy), flavonolignány, tresloviny a silice². Najšpecifickejšími účinnými látkami sú zástupci zo skupín fenylypropanoidov a fenyletanooidov. Z asi 200 druhov rodu *Rhodiola* obsahuje iba *Rhodiola rosea* rozavín⁵. V súčasnosti nie je jasné, ktoré obsahové látky sú zodpovedné za terapeutický účinok. Preto je väčšina prípravkov s obsahom *Rhodiola rosea* štandardizovaných na špecifické hladiny obsahových látok rozavínu (3-[6-*O*-(afalabinopyranozyl)-β-D-glukopyranosyl]-oxy-1-fenylpropén) alebo salidrozidu (2-(4-hydroxyfenyl)-etyl-β-D-glukopyranozid)⁶. Salidrozyd, fenolový glykozid nazývaný aj radiolozid, má molekulovú hmotnosť 300,3 a jeho rozde-

ľovací koeficient oktanol-voda $\log P_3$ je $-0,6$ (cit.⁷). Suché extrakty z podzemku a koreňa *Rhodiola rosea* sa pripravujú extrakciou 60% etanolom (*V/V*) a následným vysušením. Extrakt z Rozchodnice ružovej v prípravkoch dostupných na trhu je formulovaný najčastejšie do tabliet na perorálne použitie⁸.

Experimentálna časť

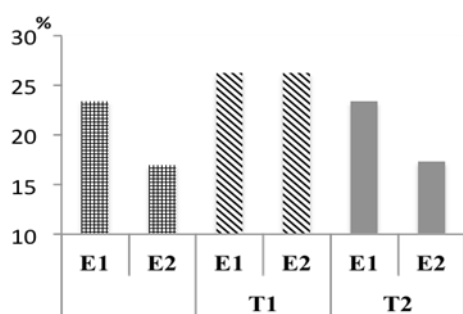
Cieľom našej práce bolo porovnať technologické vlastnosti dvoch suchých extraktov z Rozchodnice ružovej a študovať ich vplyv na vlastnosti výsledného produktu – tabliet. Extrakty dodala Calendula, a.s. Nová Ľubovňa, Slovensko. Oba extrakty (E1 a E2) vyhoveli špecifikáciám testovania kvality výrobcu. Okrem rozdielnych chemických vlastností (obsahu salidrozidu a celkových polyfenolov) sa tiež líšili farbou, fyzikálno-chemickými vlastnosťami a nami sledovanými farmaceuticko-technologickými vlastnosťami (tab. 1). Okrem mikroskopického hodnotenia veľkosti častíc oboch extraktov (Microscope VWR VisiScope BL254T1), tj. merania strednej veľkosti častíc a rozptylu častíc sme sledovali sypný objem (objem 100 g voľne nasypaného suchého extraktu) a strasený objem. Z týchto hodnôt sme vypočítali index stlačiteľnosti, ktorý sa dá definovať ako podiel zmeny objemu zmesi práškovitých tuhých látok spôsobenej strasením vzťahnutý k pôvodnému objemu a vyjadrený v percentách: $i = 100 \cdot (V_0 - V_F) / V_0$, kde V_0 je sypný objem a V_F je strasený objem. Tokové vlastnosti sme hodnotili aj meraním sypného uhla extraktov E1 a E2. Sypný uhol α sa vypočítal zo vzorca $\text{tg } \alpha = h/r$, kde h je výška voľne nasypaného kužela a r polomer jeho základne. Následne sme extrakty E1 a E2 zmiešali s excipientmi a pripravili zmesi na tabletovanie. U týchto sa tiež hodnotili technologické vlastnosti. Pri formulácii zmesí na perorálne tablety sme použili nasledovné pomocné látky: ako plnivo sme použili sorbitol (Karion Instant) – tabletovina a výsledné tablety označené ako T1 (s obsahom extraktu E1 alebo E2) alebo mikrokryštalickú celulózu (MCC, Avicel PH 102) – tabletovina a výsledné tablety označené ako T2 (s obsahom extraktu E1 alebo E2). Ako ďalšie pomocné látky sme použili hydroxypropylcelulózu (L-HPC NBD 022), stearan horečnatý a mastenec vždy v rovnakom pomere. Vo funkcii rozvolňovadla sme použili krospondón (Crosspondone XL). U týchto práškovitých zmesí – tabletovín sme zisťovali tokové vlastnosti – sypný objem a strasený objem, z nich vypočítaný index stlačiteľnosti (obr. 1) a sypný uhol (obr. 2).

Tablety boli lisované výstredníkovým tabletovacím lisom Korch EP 0 na 500 mg tablety s priemerom 15 mm, ktoré boli následne hodnotené farmaceuticko-technologickými metódami podľa platného Európskeho liekopisu. U tabliet bol stanovený rozpad, odolnosť proti lomu, drobivosť, hmotnostná rovnorodosť. Mechanické vlastnosti tabliet sa hodnotili aj neliekopisnou metódou na

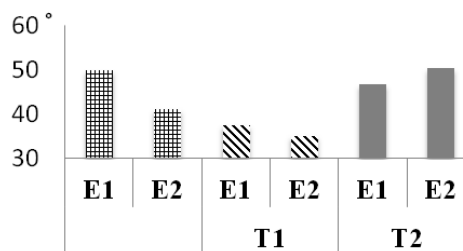
Tabuľka I

Porovnanie fyzikálno-chemických a technologických vlastností suchých extraktov z Rozchodnice ružovej E1 a E2

Parameter	Suchý extrakt E1	Suchý extrakt E2
Salidrozyd (HPLC), % ^a	4,5 ± 0,5	2,6 ± 0,2
Polyfenoly (spektrofotometria), % ^a	35 ± 2	45 ± 2
Hustota, g ml ⁻¹ ^a	0,23	0,56
Popol, % ^a	4,0 ± 0,5	3,5 ± 0,5
Sušina, % ^a	96 ± 1	97 ± 1
Stredná veľkosť častíc, μm ^a	0,63±0,25	0,87±0,60
Rozptyl častíc, μm ^a	0,9	2,1
Sypný objem V ₀ (100 g), ml	419,6	197,5
Strasený objem V _f (100 g), ml	321,7	163,2
Index stlačiteľnosti, %	23,34	17

^a Hodnoty prevzaté z certifikátu kvality extraktu E1 resp. E2

Obr. 1. Porovnanie indexu stlačiteľnosti extraktov E1 a E2 a tabletov T1 (obsahujúcich ako plnivo sorbitol) a T2 (obsahujúcich ako plnivo MCC) s obsahom extraktu E1 alebo E2



Obr. 2. Porovnanie sypného uhla extraktov E1 a E2 a tabletov T1 (obsahujúcich ako plnivo sorbitol) a T2 (obsahujúcich ako plnivo MCC) s obsahom extraktu E1 alebo E2

texturometrickom analyzátore TA.XT plus (Stable Micro Systems). Merací systém s vloženou tabletou a vzor záznamu merania je uvedený na obr. 3. Zo záznamu merania sa odčítala max. sila potrebná na rozrušenie tablety (uvedená v g) a práca – plocha pod krivkou (uvedená v g.s). Prepočítané hodnoty sú spolu s ostatnými charakteristikami tabliet uvedené v tab. II.

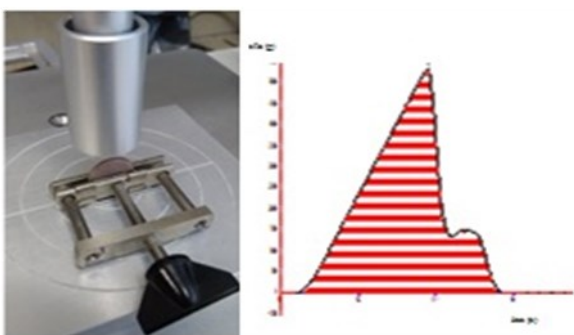
Uvoľňovanie polyfenolov zo samotných suchých extraktov z Rozchodnice ružovej (E1, E2) a z pripravených tabliet (T1E1, T1E2, T2E1, T2E2) bolo študované metódou disolúcie podľa PhEur použitím prietokového prístroja (Sotax™ CY 1-50 dissolution apparatus, Sotax AG). Disolúcia prebiehala v uzavretom systéme. Disolučným médiom bola čistená voda 150 ml vytemperovaná na 37 ± 0,5 °C, rýchlosť prietoku 21 ml min⁻¹. Vzorky boli vložené do prietokovej komory, prekryté sklenenými guľičkami s priemerom 1 mm, čo zaistilo laminárne

prúdenie disolučného média a fixáciu vzorky na rovnakom mieste. Na výstupe z prietokovej komory bol nasadený filter so sklenenými vláknami (GFID, 25Ø, Whatman™). Každá vzorka bola podrobená šiestim meraniam, ktoré boli štatisticky spracované. Odber média bol uskutočňovaný v čase 15, 50, 90, 120 sekúnd a 4, 6, 8, 11, 14, 17, 21, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 minút. V stanovenom čase sa odoberal 1 ml disolučného média pomocou mikropipety a rovnaké množstvo čerstvého vytemperovaného média sa vložilo do systému. V jednotlivých odberoch sa stanovilo celkové množstvo polyfenolov použitím Folin-Denisovho roztoku v zásaditom pH a meraním spektrofotometricky na UV-Vis spektrofotometri pri 420 nm (Agilend Cary 60). Boli vypočítané priemerné množstvá uvoľnených polyfenolov z jednotlivých vzoriek a štandardné odchýlky. Disolučné merania boli aproximované k jednotlivým disoluč-

Tabuľka II

Technologické vlastnosti perorálnych tabliet T1 (s plnivom sorbitol), T2 (s plnivom MCC)

Parameter	Tablety T1		Tablety T2	
	extrakt E1	extrakt E2	extrakt E1	extrakt E2
Rozpad tabliet	11 min 19 s	10 min 35 s	4 min 31 s	7 min 37 s
Odolnosť proti lomu, N	68,85	64,3	64,3	66,5
Drobnosť, %	0,15	0,02	0,08	0,24
Hmotnostná rovnorodosť – RSD, %	6,38	6,76	7,30	5,76
Maximum píku sily, kg	5,58	5,58	4,93	5,56
Plocha pod krivkou, kg.s	1,86	1,81	1,22	1,59



Obr. 3. Aparatúra texturometrického stanovenia tabliet s meracím systémom P/20 so záznamom

ným modelom: model kinetiky prvého poriadku⁹, model Korsmeyer-Peppas¹⁰ a model Weibull¹¹.

Všetky experimentálne dáta boli matematicky a štatisticky spracované. Aproximácia bola vykonaná na najmenšiu hodnotu sumy štvorcov pomocou nelineárneho algoritmu GRG¹². Model, ktorý sa najviac približoval k nameraným hodnotám, bol vyhodnotený na základe koeficientu determinácie (R^2).

Na porovnanie disolučných profilov bol vypočítaný faktor rozdielnosti f_1 a faktor podobnosti f_2 (cit.¹³). Faktor rozdielnosti f_1 a faktor podobnosti f_2 boli predstavené autormi Moore a Flanner v roku 1996 (cit.¹⁴) a sú definované nasledovne:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad (1)$$

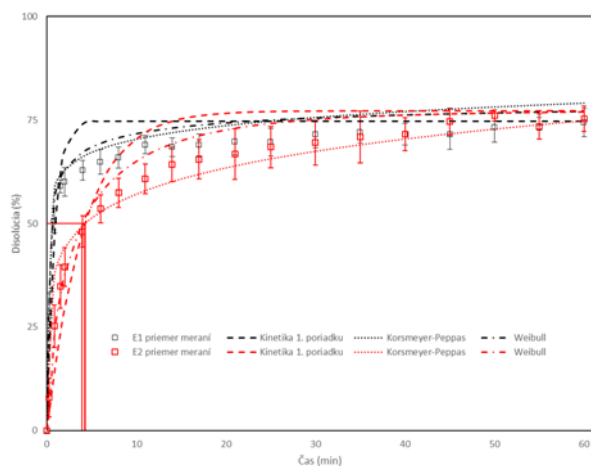
$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right) \right]^{-0.5} \right\} \cdot 100 \quad (2)$$

kde R_t je hmotnostné percento uvoľnených polyfenolov referenčnej vzorky v čase t , T_t je hmotnostné percento uvoľnených polyfenolov porovnáwanej vzorky, n je počet odberov. Oba faktory boli počítané použitím priemerného

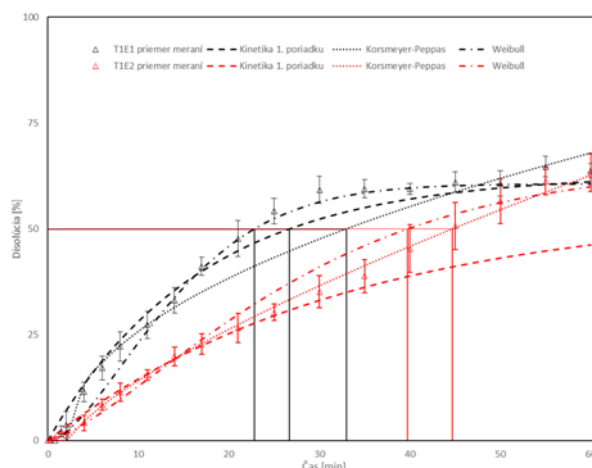
množstva uvoľnených polyfenolov vo všetkých odberových bodoch/časoch (0,25–60 min). Faktor rozdielnosti f_1 predstavuje percentuálny rozdiel v množstve uvoľnených polyfenolov vo všetkých odberových bodoch medzi referenčnou a porovnávanou vzorkou. Identické disolučné profily budú mať hodnotu $f_1 = 0$. So zvyšujúcim sa rozdielom medzi vzorkami, sa zvyšuje priamo úmerne aj hodnota faktoru rozdielnosti f_1 (cit.¹⁵). Faktor podobnosti f_2 predstavuje logaritmickú transformáciu sumy kvadratických odchýlok medzi referenčnou a porovnávanou vzorkou. Faktor podobnosti f_2 môže nadobúdať hodnoty 0–100. Hodnota 100 predstavuje stav, keď disolúcia porovnáwanej vzorky je identická s referenčnou vzorkou. So vzrastajúcou rozdielnosťou disolučných profilov hodnota faktora podobnosti f_2 klesá až na nulu. Keďže f_2 je logaritmickou funkciou, už malé rozdiely v porovnávaných profiloch vedú k výraznejšiemu poklesu hodnoty f_2 (cit.¹⁶).

Výsledky a diskusia

Tokové vlastnosti práškových materiálov sú dôležitou technologickou vlastnosťou. Na ich základe sa potom vyberá vhodná technológia. Zlé tokové vlastnosti práškových zmesí môžu vyžadovať napríklad použitie núteného plnenia pri tabletovaní. V tab. I sme pri hodnotení veľkosti častíc konštatovali väčšiu priemernú veľkosť častíc u extraktu E2 oproti extraktu E1. V súlade s tým na základe indexu stlačiteľnosti, ako ho definuje Európsky liekopis čl. 2.9.36., sú tokové vlastnosti extraktu E1 „uspokojivé“ a extraktu E2 „celkom dobré“, tj. lepšie (tab. I). Na obr. 1 vidieť, že po pridaní pomocných látok v receptúre pre perorálne tablety s plnivom sorbitol boli tokové vlastnosti rovnaké pre obidva extrakty, ale „slabé“. Pre tabletovinu s plnivom mikrokryštalická celulóza sa prejavil vplyv tokových vlastností samotného extraktu, tj. pre tabletovinu s extraktom E1 boli tokové vlastnosti „uspokojivé“ a pre tabletovinu s extraktom E2 boli „celkom dobré“. Pri porovnaní sypaných uhlov extraktov a tabletovín s oboma extraktmi na obr. 2 možno konštatovať, že v prípade extraktu E2 je uhol menší ako u extraktu E1, teda má extrakt



Obr. 4. Graf disolučných profilov extraktov E1 (□) a E2 (□), priemer šiestich meraní s uvedenými štandardnými odchýlkami, aproximované k jednotlivým modelom Kinetiky 1. poriadku (---), Korsmeier-Peppas (.....), Weibull (-.-)

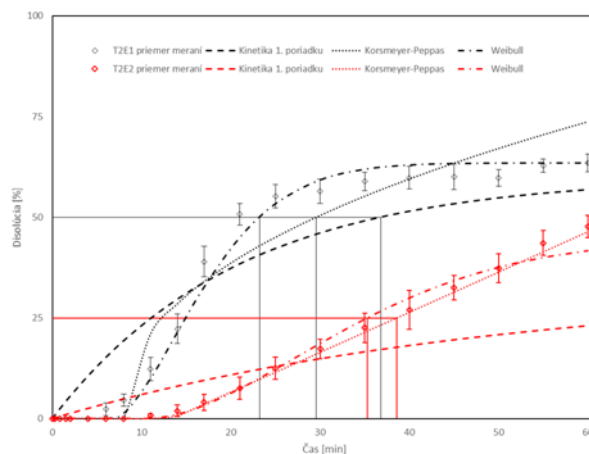


Obr. 5. Graf disolučných profilov tabliet T1E1 (Δ) a T1E2 (Δ) so sorbitolom, priemer šiestich meraní s uvedenými štandardnými odchýlkami, aproximované k jednotlivým modelom Kinetiky 1. poriadku (---), Korsmeier-Peppas (.....), Weibull (-.-)

E1 horšie tokové vlastnosti. To je v súlade so zisteniami podľa indexu stlačiteľnosti oboch extraktov. Vplyv tokových vlastností samotných extraktov sa preukázal aj pri tabletovine na perorálne tablety s plnivom sorbitol. Naopak, pri ďalších tabletovinách sa sypný uhol ako parameter tokových vlastností líšil od výsledkov merania indexu stlačiteľnosti. Dobré tokové vlastnosti sú dôležitým predpokladom kvality konečnej liekovej formy (tablety) a podmieňujú výsledné vlastnosti tabliet, ako sú hmotnostná rovnorodosť a aj obsahová rovnorodosť. U vylisovaných perorálnych tabliet sa porovnávala smerodajná odchýlka pri hmotnosti 20 tabliet, pričom výsledky sú v korelácii s hodnotami indexu stlačiteľnosti, kedy najlepšie tokové vlastnosti a zároveň najnižšiu smerodajnú odchýlku mali tablety s obsahom extraktu E2 a plnivom mikrokryštalickou celulózu (tab. II).

Mechanická pevnosť tabliet sa podľa platného liekopisu hodnotí dvomi skúškami, a to odolnosťou proti lomu a drobitosťou. Na porovnanie sme pri perorálnych tabletách hodnotili ich mechanické vlastnosti aj texturometrom. Zo záznamov merania sa odčítali hodnoty odporu tablety voči pohybu meracieho systému P/20 vyjadrenej ako maximálna sila v g pre jednotlivé varianty tabliet a ako práca v g.s (plocha pod krivkou). V tab. II sú uvedené hodnoty získané texturometrickým meraním prepočítané, t.j. maximálna sila v kg a práca (plocha pod krivkou) v kg.s. Táto druhá hodnota v rámci tabliet s tým istým plnivom korelovala s hodnotami odolnosti proti lomu, ale nie s hodnotami drobitosti. Celkovo korelovali hodnoty získané meraním texturometrom najviac s rozpadom tabliet, t.j. tablety s najnižšími hodnotami mali najrýchlejší rozpad (tab. II).

So zámerom popísať a kvantitatívne vyhodnotiť mechanizmus uvoľňovania polyfenolov zo samotných extraktov (E1, E2) a zo vzoriek tabliet (T1E1, T1E2, T2E1, T2E2) boli disolučné profily aproximované k modelu kine-



Obr. 6. Graf disolučných profilov tabliet T2E1 (◇) a T2E2 (◇) s MCC, priemer šiestich meraní s uvedenými štandardnými odchýlkami, aproximované k jednotlivým modelom Kinetiky 1. poriadku (---), Korsmeier-Peppas (.....), Weibull (-.-)

tiky prvého poriadku, modelu Korsmeier-Peppas a modelu Weibull (obr. 4–6). Výsledky boli získané matematickým vyhodnotením použitím regresnej analýzy. Na grafoch je vyneseny aj čas, pri ktorom sa uvoľnilo 50 % polyfenolov, $t_{1/2}$. Model kinetiky prvého poriadku bol najviac zhodný so vzorkou T1E1 ($R^2 = 0,9910$). Model Korsmeier-Peppas sa najviac zhodoval so vzorkou T1E2 ($R^2 = 0,9937$), resp. T2E2 ($R^2 = 0,9934$). V rámci modelu Weibull sú štyri vzorky aproximované s hodnotou $R^2 > 0,9900$. Keďže ide o model, ktorý sa prispôbuje väčšine profilov, sú v tomto prípade zaujímavé práve vzorky, ktorých $R^2 <$

Tabuľka III
Polčas uvoľňovania polyfenolov $t_{1/2}$ pri vybraných modeloch

Model	$t_{1/2}$	Kinetický model
E1	0,01	Weibull
E2	3,94	Weibull
T1E1	22,84	Weibull
T1E2	44,68	Korsmeyer-Peppas
T2E1	23,20	Weibull
T2E2	63,57	Korsmeyer-Peppas

0,9900, čo je vzorka T1E2 a T2E2 ($R^2 = 0,98217$ a $R^2 = 0,9826$). Pri porovnaní získaných výsledkov neempirických modelov kinetiky prvého poriadku a modelu Korsmeyer-Peppas zistíme, že lepšiu aproximáciu vykazoval model Korsmeyer-Peppas pre všetky vzorky okrem vzorky T2E1, ktorá bola zhodnejšia s modelom kinetiky prvého poriadku. Hodnoty uvoľňovacej konštanty Korsmeyer-Peppas k_{kp} naznačujú, že extrakt E1 uvoľňoval polyfenoly rýchlejšie ako extrakt E2 ($k_{kp} = 56,8965$ vs. $k_{kp} = 40,6163$). V rámci formulácií môžeme vidieť, že MCC oproti sorbitolu mierne spomaľovala uvoľňovanie polyfenolov z obidvoch extraktov E1 ($k_{kp} = 10,5214$ vs. $k_{kp} = 11,5904$) a E2 ($k_{kp} = 1,4500$ vs. $k_{kp} = 2,9747$). Tieto zistenia sú zrejmé aj z tab. III a časov, kedy bolo uvoľnených 50 % liečiva. Exponent uvoľňovania n v modeli Korsmeyer-Peppas naznačuje rozdielne mechanizmy uvoľňovania, hodnota $n = 0,5$ naznačuje Fickovu difúziu, zatiaľ čo $n = 1,0$ naznačuje kinetiku nultého rádu. Fickovej difúzii sa najviac približujú vzorky tabliet s T1 a T2 s extraktom E1 bez ohľadu na použitú pomocnú látku ($n = 0,4455$, $n = 0,5173$). Ku kinetike nultého poriadku sa najviac približuje vzorka T2E2 ($n = 0,959$). Faktor podobnosti f_2 bol prijatý liekovými autoritami Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency (EMA) ako kritérium na určenie podobnosti dvoch *in vitro* disolučných profilov. Je predpoklad, že dva disolučné profily sú podobné, ak f_2 je medzi 50–100 (cit.¹⁶). Vo všeobecnosti hodnoty f_1 nižšie ako 15 (0–15) a hodnoty f_2 vyššie ako 50 (50–100) poukazujú na podobnosť disolučných profilov⁹. Na základe výpočtov faktoru rozdielnosti f_1 a faktoru po-

dobnosti f_2 (tab. IV) je zrejmé, že disolučné profily vzoriek T1E1/T2E1 sú hranične podobné.

Záver

Technologické vlastnosti jednotlivých zložiek tabletoviny ovplyvňujú významnou mierou vlastnosti finálnych produktov a sú aj podkladom pre výber vhodnej technológie spracovania. V súčasnosti sa často formulujú tablety s obsahom rastlinných extraktov, ktoré môžu predstavovať značný podiel z celkovej hmotnosti tablety. Na základe našich experimentov možno konštatovať, že vo formuláciách s obsahom plniva mikrokryštalická celulóza sa vplyv technologických vlastností extraktov prejavil výraznejšie ako s plnivom sorbitol. Tiež je predpoklad, že pri zvýšení pomeru extraktu voči excipientom, napríklad u tabliet s obsahom 200 mg extraktu, sa technologické vlastnosti extraktov uplatnia ešte vo vyššej miere. Hodnotenie tabliet texturometrom, napriek podobnosti skúšky s liekopisnou skúškou odolnosť proti lomu, poskytlo len čiastočne obdobné výsledky s touto skúškou. Najväčšia korelácia sa získala so skúškou rozpadu tabliet. Aj pri porovnaní disolučných profilov získaných použitím prietokovej aparatury sa dá konštatovať rozdiel v uvoľňovaní celkových polyfenolov zo samotných suchých extraktov E1 alebo E2 a z tabliet s obsahom suchého extraktu E1 alebo E2. Uvedené výsledky obohatili naše praktické skúsenosti s prípravou aj hodnotením konvenčných tabliet s obsahom suchého extraktu ako účinnej zložky. V nadväznosti na túto prácu plánujeme sledovať aj vplyv technologických vlastností extraktov na kvalitatívne parametre inej liekovej formy – transdermálnych náplastí.

Práca bola podporená grantmi APVV-15-0308, VEGA 2/0115/19 a projektu zo štrukturálnych fondov „Obnova výskumnej a vývojovej infraštruktúry a prístrojového vybavenia na UVLF“, ITMS 26210120028.

LITERATÚRA

1. Albuquerque A., Lopes R.: PharmTech 31, 18 (2019).
2. Nagy M, Mučaji P., Grančai D.: Farmakognózia 2, Herba, Bratislava 2017.

Tabuľka IV
Porovnanie disolučných profilov na základe výpočtu f_1 a f_2

Testovaná vzorka / Referenčná vzorka	Faktor rozdielnosti f_1	Faktor podobnosti f_2
E1 / E2	14,02	47,12
T1E1 / T1E2	39,61	44,62
T1E1 / T2E1	14,79	56,76
T1E1 / T2E2	170,17	29,19
T1E2 / T2E1	26,78	46,42
T1E2 / T2E2	94,12	42,52
T2E1 / T2E2	138,42	31,19

3. Ishaque S., Shamseer L., Bukutu C., Vohra S.: *BMC Complement Altern. Med.* 12, 70 (2012).
4. Brown R., Gerbarg P.L., Ramazanov Z.: *HerbalGram* 56, 40 (2002).
5. Calugaru-Spataru T., Silion M., Ciocarlan A., Dasca-liuc A.: *Agronomy Series of Scientific Research* 56, 57 (2013).
6. Perfumi M., Mattioli L.: *Phytother. Res.* 21, 37 (2007).
7. EMA/HMPC/289537/2012.
8. Lozano-Navarro D.I., Diaz-Zavala N.P., Velasco-Santos C., Melo-Banda J.A., Paramo-Garcia U., Paraguay-Delgado F., Garcia-Alamilla N., Martinez-Hernandez A.L., Zapien-Castillo S.: *Materials* 11,120 (2018).
9. Costa P., Sousa Lobo J. M.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, (2001).
10. Korsmeyer R. W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N. A.: *Int. J. Pharm.* 15, 1 (1983).
11. Christensen F. N., Hansen F. Y., Bechgaard H.: *J. Pharm. Pharmacol.* 32, 1 (1980).
12. Xu T., Nahar K., Dave R., Bates S., Morris K.: *Pharm. Res.* 35, 7 (2018).
13. Stevens R. E., Gray V., Dorantes A., Gold L., Pham L.: *AAPS J.* 7, 2 (2015).
14. Moore J. W., Flanner H. H., Moore J. W.: *Pharm. Technol.* 20, 6 (1996).
15. Anderson N. H., Bauer M., Boussac N., Khan-Malek R., Munden P., Sardaro M.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17, 4-5 (1998).
16. Polli J. E., Rekhi G. S., Augsburg L. L., Shah V. P., Evaluation D.: *J. Pharm. Sci.* 86, 6 (1997).

T. Haršányová^a, T. Wolaschka^b, D. Matušová^a, and K. Bauerová^{a,c} (^a Department of Galenic Pharmacy, Pharmaceutical Faculty of Comenius University, Bratislava, ^b Department of Pharmaceutical Technology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy, Košice, ^c Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Bratislava): **Influence of Technological Properties of Dry Extract on Properties of Tablets**

Salidroside, as a chemical compound from the group of phenylpropanoids, and rosavin are used for the standardization of dry extracts from the underground stem and root of *Rhodiola rosea*. In this study we monitored two different extracts from *Rhodiola rosea*, which differ in content of active compounds, colour, technological and physico-chemical properties (e.g. flow properties). These extracts were mixed with excipients and the flow characteristics of mixture – bulk volume and tapped volume – were determined. After formulating the tablets by compression, qualitative parameters like disintegration, resistance to crushing, friability, mass uniformity and texturometric parameters were tested. Also, dissolution profiles were evaluated using first order kinetic model, Korsmeyer-Peppas model and Weibull model for correlation. In some formulations, the impact of the properties of dry extracts on various technological properties of final tablets was more marked. We suggest that in case of a higher extract:excipients ratio, these properties manifest themselves by an even higher impact.

Keywords: extract, *Rhodiola rosea*, peroral tablets, sorbitol, microcrystalline cellulose, dissolution

Acknowledgements

The work was supported by grants APVV-15-0308, VEGA 2/0115/19 and a project from structural funds „Renewal of research and development infrastructure and equipment at ULF“, ITMS 26210120028.