

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Фармацевтичний факультет

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри
проф. Грошовий Т.А

«__» _____ 2021 р.

Індекс УДК: 615.453.6:638.121.3

МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

На тему:

“Розробка складу та технології таблеток із
ліофілізованим порошком трутневого гомогенату”

Виконав студент 5 курсу
денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація»
_____ Добринчук ММ

Науковий керівник:

д.фарм.н., проф., завідувач кафедри Грошовий ТА _____

ТЕРНОПІЛЬ 2021

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
Розділ 1 Актуальність розробки засобів на основі продуктів бджільництва	8
1.1 Характеристика продуктів бджільництва та перспективи їх використання	8
1.2 Трутневий гомогенат як сировина для виробництва лікарських засобів та дієтичних добавок	12
1.3 Характеристика лікарських засобів та дієтичних добавок на основі продуктів бджільництва	15
Розділ 2 Об'єкти та методи дослідження	20
2.1. Загальна характеристика об'єктів дослідження	20
2.2 Характеристика методів дослідження	21
2.2.1 Фармако-технологічні та фізико-хімічні методи дослідження	21
2.2.2 Фармакологічні методи дослідження	23
Розділ 3 Вибір раціональних допоміжних речовин та режимів виробництва таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату	27
3.1. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату	27
3.2. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні показники порошкових мас і таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату	49
3.3 Ідентифікація та кількісне визначення біологічно активних речовин в таблетках на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату	55
Розділ 4 Дослідження фармакологічної активності ліофілізованого порошку трутневого гомогенату	61

4.1 Вивчення гострої токсичності ліофілизованого порошку трутневого гомогенату	61
4.2 Вивчення місцево-подразнювальної дії ліофілизованого порошку трутневого гомогенату	62
4.3 Вивчення фармакологічної активності таблеток на основі ліофілизованого порошку трутневого гомогенату за умови метаболічного синдрому в експерименті	63
Висновки	68
Список використаних джерел	70
Додатки	83

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія
ВІ	–	виразковий індекс
ДР	–	допоміжна речовина
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
МКЦ	–	мікрокристалічна целюлоза
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
СОШ	–	слизова оболонка шлунку
ANOVA	–	analysis of variance
НОМА	–	homeostasis model assessment

ВСТУП

Актуальність теми: Здавна продукти бджільництва використовувались людьми як джерело поживних речовин, а також з лікувальною метою. Впродовж останніх 20-ти років у різних країнах світу почали широко застосовувати нетрадиційний продукт бджільництва – гомогенат трутневого розплоду завдяки його високій біологічній активності. З літературних джерел відомо, що хімічний склад гомогенату є дуже різноманітним, у його складі виявлені протеїни (10-20 %); вуглеводи (до 5,0 %); жири (5,0-6,3 %); амінокислоти (11,4 %).

Комплекс біологічно активних речовин трутневого розплоду зумовлює ряд фармакологічних характеристик, зокрема, наявність антиоксидантної, імунотропної, адаптогенної, анаболічної, актопротекторної дії, наявність в гомогенаті фітостероїдів (андрогенів) забезпечує андрогенну та анаболічну активність. Гомогенат містить також природні гормони (фітостероїди), які не викликають порушення гормонального статусу, а здійснюють стимулюючий вплив на ендокринну систему. Трутневий гомогенат підвищує рівень метаболізму в період активної м'язової діяльності, завдяки чому зростає фізична витривалість.

На даний час препарати на основі трутневого гомогенату найбільш широко представлені на фармацевтичних ринках Росії, Румунії, Китаю та Японії у вигляді настоек, таблеток, кремів.

Враховуючи вищезазначені факти дослідження по розробці складу та технології таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату для покращення метаболічних процесів організму є актуальними.

Мета і завдання дослідження. Метою даної магістерської роботи є наукове обґрунтування складу, опрацювання технології та визначення фармако-технологічних показників таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату.

Для досягнення мети роботи необхідно було вирішити такі завдання:

1. на підставі огляду літератури провести аналіз та опрацювати інформацію щодо хімічного складу та фармакологічних властивостей трутневого гомогенату;
2. обґрунтувати актуальність розробки твердих форм на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату;
3. вивчити фармако-технологічні характеристики ліофілізованого порошку трутневого гомогенату;
4. вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування та готових таблеток;
5. використовуючи дизайн експерименту теоретично та експериментально обґрунтувати склад, розробити технологію таблеток;
6. запропонувати методики аналізу біологічно активних речовин в розроблених таблетках;
7. дослідити фармакологічну дію та токсичність розроблених таблеток.

Об'єкти дослідження. Ліофілізований порошок трутневого гомогенату, допоміжні речовини, порошкова маса для таблетування та готові таблетки на їх основі.

Предмет дослідження. Експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

Методи дослідження. Для вирішення завдань магістерської роботи були використані дані методи дослідження:

- методи оцінки фармако-технологічних властивостей ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, порошкових мас та таблеток на його основі (текучість порошкових мас, насипна густина до та після усадки, зовнішній вигляд, однорідність маси, середня маса, стиранистість, стійкість до роздавлювання, розпадання);

- математичні методи планування та обробки результатів експериментальних досліджень (дисперсійний аналіз, статистична обробка результатів);

- методи ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме амінокислот (високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ));

- фармакологічні методи дослідження (вивчення гострої токсичності та фармакологічної ефективності розроблених таблеток).

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано 5 наукових праць, у тому числі 2 статті у фахових журналах, з них 1 стаття в закордонному журналі (англійською мовою), 3 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

1.1 Характеристика продуктів бджільництва та перспективи їх використання

Здавна продукти бджільництва використовувались людьми як джерело поживних речовин, а також з лікувальною метою. Апітерапію застосовували при лікуванні вірусних і простудних захворювань, при хворобах шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи. Найчастіше застосовували мед, маточне молочко, квітковий пилок, пергу, прополіс, личинки бджіл [1-4].

Ефективність меду при лікуванні різних захворювань людини забезпечується багатим хімічним складом та наявністю великої кількості антиоксидантів, ферментів, мінеральних солей, вітамінів (С, В₁, В₂, В₆, А), фітонцидів, декстринів та інших біологічно активних речовин, що в цілому підвищують опірність організму, покращують обмінні процеси, посилюють метаболізм серцевого м'яза, підвищують діурез, зумовлюють розширення кровоносних судин, стимулюють кровотворну функцію кісткового мозку, характеризуються відхаркувальними, гіпосенсибілізуєчими та протизапальними властивостями [5-8]. Ферменти, що містяться в меді (оксидаза, каталаза, діастаза, інвертаза, ліпаза, фосфатаза, протеаза, глікогеназа тощо) позитивним чином впливають на процес травлення [9].

Мед є поширеним компонентом лікувальної косметики та проявляє зволожуючий, заспокійливий ефект, підвищує кровопостачання шкіри, має тонізуючу дію, запобігає появі зморшок. Наявність органічних кислот, зокрема глюконової кислоти, забезпечує виражений ексfolіативний ефект [10, 11]. Медолікування застосовують у терапії нервових захворювань, хвороб серцево-судинної та жіночої статеві систем, при цукровому діабеті, застуді та анемії [12, 13].

Також, одним із продуктів бджільництва, який продукується восковими залозами бджіл – віск, який містить майже 200 різних сполук та мінералів. В складі воску виділяють: складні ефіри, β -каротин, мінеральні речовини, вітамін А, смоли, ароматичні речовини [10, 12].

Властивість розплавленого воску добре змішуватися із жирами та оліями зумовила його використання в косметології при виробництві лікувальних кремів, мазей та супозиторій [7]. Такі креми ефективні при лікуванні бактерійних та вірусних шкірних захворювань, дерматитів, псоріазу, при запальних процесах. У вигляді ректальних супозиторій застосовуються при геморої, простатиті, а також в поєднанні з трутневим гомогенатом – при еректильній дисфункції [7].

Віск використовують у народній медицині для лікування алергічного риніту, гаймориту, ангіни, а також при больовому синдромі у хворих на остеохондроз, облітеруючий ендартеріїт, артроз [7].

Прополіс – клейка смолиста сполука, яку бджоли продукують з рослинних смол і воску [14]. Багатьма дослідженнями підтверджено антибіотичний ефект прополісу до широкого спектру грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, трихомонад, нижчих грибів, дріжджів [15-17]. На відміну від антибіотиків, прополіс не пригнічує імунологічну реактивність організму, а навпаки – підвищує [18-20].

Комплексна дія прополісу зумовлена наявністю в його складі більше як 250 речовин, серед яких найбільше ароматичних та ефірних олій, фенольних сполук (флавоноїдів), органічних та жирних кислот, спиртів, вітамінів (С, В₁, В₂, В₅, А), стероїдних сполук та білків [14], завдяки яким проявляє регенераційні, протизапальні та анестезуючі властивості [16, 21]. У складі прополісу виявлено також терпеноїди, α -ацетоксибетуленол, бісаболол, ароматичний альдегід ізованілін, а також бензоатну кислоту, із наявністю якої пов'язують бактеріостатичну дію [22, 23].

Також, як відомо, прополіс проявляє анестезуючу дію, яку пояснюють наявністю терпенових фракцій та ефірних олій, анестезуюча активність яких за силою не поступається дії новокаїну гідрохлориду [19, 20].

Комплексним рослинно-бджолиним продуктом з унікальними споживчими й лікувальними властивостями є бджолине обніжжя або квітковий пилок [24], хімічний склад якого складний та різноманітний з переважанням біологічно активних речовин, які притаманні певному виду рослин. Зокрема, у складі пилку містяться амінокислоти, вітаміни (каротин, аскорбінова кислота, тіамін, рибофлавін, пантотенова кислота, біотин). В пилку жовтої акації міститься провітамін А – каротин, вміст якого в 30 разів більший, ніж у моркві [25].

Усі види пилку проявляють антибактеріальну та протизапальну дію, підвищують імунні сили організму, поліпшують працездатність [26, 27]

Пилок можна використовувати для лікування анемії, завдяки високому вмісту мікроелементів, вживання пилку стимулює еритропоез і лейкопоез. У пилку є багато вітаміну Р, який має судинозміцнюючий ефект та виявляє виразну дію при лікуванні захворювань серця та судин [24, 28].

Регенеративні властивості пилку застосовуються при захворюваннях підшлункової залози, печінки та інших органів [5, 26].

У народній медицині пилок найчастіше використовують для лікування запальних процесів передміхурової залози, неврозів, колітів, гепатитів, варикозних змін. Для літніх людей пилок є ефективним засобом, що запобігає передчасному старінню [27].

Ще одним апітерапевтичним продуктом є маточне молочко, хімічний склад якого представлений понад 400 речовинами з груп вуглеводів, білків, жирів, мікроелементів, ферментів та гормоноподібних речовин. За допомогою електрофоретичного аналізу підтверджено наявність γ -глобуліну, що проявляє антимікробну та протівірусну активність. У значній кількості міститься ацетилхолін, який здатний знижувати артеріальний тиск, зменшувати частоту серцевих скорочень, підсилювати перистальтику кишківника [29-31].

Маточне молочко проявляє різнобічну дію на організм людини, тому широко застосовується в медицині, зокрема, для нормалізації діяльності нервової системи. В малих дозах маточне молочко підвищує загальну працездатність, сприяє збільшенню ваги тіла, нормалізує сон, поліпшує апетит. Систематичне вживання помірних доз маточного молочка сприяє посиленню функції наднирників, що призводить до вироблення адреналіну, розширює коронарні судини і бронхи. Препарати на основі маточного молочка використовують при лікуванні анемії, атеросклерозу, стенокардії, шкірних захворювань, при порушенні лактації у післяпологовому періоді, при гіпотрофії та відсутності апетиту у дітей [32-34].

Практичне застосування у медицині та фармації має також бджолина отрута, складовими компонентами якої є білкові речовини (близько 80 %), а саме, ферменти та пептиди (мелітин, адоланін, апонін, секапін, терциалін), біологічні аміни (ацетилхолін, гістамін, дофамін), ліпіди, кислоти [35].

Бджолина отрута представлена білками нульової, першої та другої фракції. Нульова фракція не проявляє лікувальних властивостей – баластні речовини. Високотоксичний білок першої фракції – пептид мелітин, який викликає гемоліз еритроцитів, зниження артеріального тиску, скорочення гладеньких і поперечносмугастих м'язів. Дія мелітину безпосередньо залежить від його дози, а саме, в малих дозах – проявляється лікувальна дія, у середніх та великих – токсична. Друга фракція – нетоксична та має високоактивні ферменти – фосфоліпазу і гіалуронідазу, які пригнічують активність тромбокінази, що загалом зумовлює використання бджолиної отрути при лікуванні тромбофлебітів [36-39].

Важлива роль належить ферментам гіалуронідазі й фосфоліпазі. Гіалуронідаза стимулює імунітет, покращує проникність тканин та рухливість суглобів, усуває контрактури, пришвидшує розсмоктування гематом. Фосфоліпаза, що міститься в бджолиній отруті, є однією з найбільш активних фосфоліпаз. За допомогою токсичного ізолейциму здатна розщеплювати клітинні мембрани, що призводить до значної запальної реакції. Токсична дія

обумовлюється також наявністю апіміну, який зумовлює збуджуючу дію на центральну нервову систему, значно підвищує артеріальний тиск, частоту дихання [40-42].

Лікування бджолою отрутою проводять використовуючи суху бджолою отруту або укуси живих бджіл у спеціальні точки на тілі. Сьогодні бджоло-отруту використовують при лікуванні захворювань периферичної нервової системи (неврити, радикуліти), хронічних ревматичних поліартритів, особливо в фазі загострення. Разом з тим, потрібно пам'ятати про можливі алергічні реакції або випадки ідіосинкразії [37, 42].

1.2 Трутневий гомогенат як сировина для виробництва лікарських засобів та дієтичних добавок.

Впродовж останніх 20-ти років у різних країнах світу почали широко застосовувати нетрадиційний продукт бджільництва – гомогенат трутневого розплоду. Завдяки його високій біологічній активності, що зумовлена унікальним поєднанням компонентів з різними фізіологічними властивостями, зацікавленість новим продуктом спостерігається і в нашій країні [1, 43].

Гомогенізовані личинки і лялечки трутнів медоносних бджіл, що призначені для переробки та використання у харчовій промисловості, називаються гомогенатом трутневого розплоду [44].

Нативний гомогенат трутневого розплоду, отриманий з личинок трутнів, є нестійким, тому для стабілізації біологічно активних речовин у складі препаратів на основі трутневого гомогенату застосовують різні методи: змішування з медом в чітко визначеному співвідношенні, адсорбція на лактозо-глюкозній суміші в різних співвідношеннях, застосування спирту, заморожування, проте найбільш ефективним на сьогодні методом стабілізації є ліофілізація, яка дозволяє зберегти активні речовини продукту протягом тривалого періоду [45, 46].

За різноманітністю вітамінного складу гомогенат займає перше місце серед усіх продуктів бджільництва, випереджаючи навіть маточне молочко [47].

Для отримання молочка беруть личинки трутнів на десятий день після відкладання яєць або на сьомий день в стадії личинок. В цей час вага личинки трутня становить приблизно 250-300 мг і в личинках містяться всі необхідні речовини і елементи, які потрібні для подальшого розвитку [48, 49]. Молочко являє собою в'язку жовтувату рідину з приємним запахом, в складі якого міститься велика кількість корисних для організму людини речовин [48].

З літературних джерел відомо, що хімічний склад гомогенату є дуже різноманітним, у його складі виявлені протеїни (10-20 %); вуглеводи (до 5,0 %); жири (5,0-6,3 %); амінокислоти (11,4 %) [46, 49].

Хімічний склад трутневого гомогенату характеризується наявністю білків, амінокислот (аланін, гліцин, лейцин, ізoleyцин, пролін, серин, треонін, метіонін, фенілаланін, тирозин, глютамін, тощо), нуклеїнових кислот, ферментів (ліпаза, протеаза, фосфотаза, уреаза, дегідрогеназа, амілаза та інші), фосфоліпідів, комплексу речовин ліпідної фракції, моно-, ди- і гідроксикарбонових кислот (молочна, бурштинова, яблучна, фумарова, деканова, додеканова, октадеценева, октадеканова, арахідонова кислоти, тощо), жирних кислот, стероїдних гормонів (тестостерон, естрадіол, прогестерон, тощо), вуглеводів (фруктоза, глюкоза та інші), флавоноїдів, широкого спектру мікро- і макроелементів, водо- і жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, РР, С, групи В та багатьох інших біологічно активних компонентів [45, 48, 49].

Комплекс біологічно активних речовин трутневого розплоду зумовлює ряд фармакологічних характеристик продуктів бджільництва, зокрема, наявність антиоксидантної, імунотропної, адаптогенної, анаболічної, актопротекторної дії [45, 46].

Трутневий розплід характеризується наявністю ферментів з великою кількістю функціональних груп (зокрема, сульфгідрильних груп), а також гормонів. Завдяки такому набору речовин препарати з трутневим гомогенатом

сприяють прискореному відновленню біохімічних і масометричних характеристик сім'яників та передміхурової залози [50].

Гомогенат містить також природні гормони (фітостероїди), які не викликають порушення гормонального статусу, а здійснюють стимулюючий вплив на ендокринну систему та сприяють відновленню біохімічних і морфофункціональних характеристик сім'яників передміхурової залози, виступаючи стимулятором центральних механізмів регуляції утворення андрогенів [44, 51, 52].

Наявність в гомогенаті фітостероїдів (андрогенів) забезпечує андрогенну та анаболічну активність, яка посилюється наявністю амінокислот, мікроелементів, вітамінами групи А та В. Крім того, комплекс амінокислот (гліцину, метіоніну, глутамінової кислоти) та гормонів забезпечує актопротекторну дію, поліпшення мозкової діяльності людини [53].

Трутневий гомогенат містить жирну кислоту бджолиного походження, характерну для маточного молочка – 10-окси-2-деценову кислоту, наявність якої забезпечує антимікробні властивості усіх продуктів бджільництва. Деценова кислота проявляє антиоксидантні властивості, зв'язуючи перекисні сполуки, що утворюються в процесі обміну речовин, що в цілому допомагає очищенню організму, його омолодженню [50, 51]. В комплексі з флавоноїдними сполуками, деценова кислота проявляє актопротекторні властивості та позитивно впливає на працездатність організму [51, 52].

Відомо також про значний вміст антиоксидантів у гомогенаті, основними з яких є флаваноїди. За рахунок наявності флаваноїдів гомогенат проявляє капіляррозміцнюючу, анальгетичну, протизапальну і антиоксидантну дії. Також флаваноїди здатні зв'язувати іони важких металів, усуваючи їх каталітичну дію [1, 44, 54].

Гомогенат трутневого розплоду успішно застосовують в кардіології при лікуванні різних серцево-судинних захворювань. Гомогенат є однаково корисним для дітей, підлітків, людей середнього та старшого віку і практично не має протипоказань до застосування [1, 55-57].

Результати досліджень показують, що прийом гомогенату стимулює функціонування яєчників у жінок, сприяє відновленню гормонального фону і дітородної функції. Незамінний гомогенат і для дорослих з ослабленим імунітетом, і для дітей при відставанні у фізичному, статевому і розумовому розвитку, а в геронтології – як чудовий, стимулюючий, оздоровлюючий та омолоджуючий засіб [48, 50, 58].

Трутневий гомогенат підвищує рівень метаболізму в період активної м'язової діяльності, завдяки чому зростає фізична витривалість [30, 59].

Таким чином, трутневий гомогенат є маловідомим продуктом бджільництва, який багатий поживними речовинами. З давніх часів його використовували як дешевий, безпечний та ефективний натуральний засіб проти різних захворювань. Виходячи з наведених вище фактів, можна зробити висновок, що трутневий гомогенат є перспективним харчовим продуктом, та активним фармацевтичним інгредієнтом у фармацевтичній технології.

1.3 Характеристика лікарських засобів та дієтичних добавок на основі продуктів бджільництва

На сьогодні вже розроблено та впроваджено у виробництво багато апітетерапевтичних засобів, які широко використовуються у терапії різних захворювань та представлені як на світовому, так і на вітчизняному фармацевтичному ринку. У таблиці 1.1 наведено перелік препаратів на основі продуктів бджільництва, що є наявними на фармацевтичному ринку України та додатково підтверджують актуальність розробки нових ЛЗ чи дієтичних добавок на природній основі.

Таблиця 1.1 – Основні апітерапевтичні засоби, представлені на ринку України

Назва/форма випуску	Фірма та країна виробника	АФІ	Дія, показання
Апілак/ таблетки	“Гріндекс”, Латвія	Маточне молочко	Порушення харчування, гіпогалактія
Апімілк/ таблетки	“Вітаміни ПАТ” Україна	Маточне молочко	Порушення лактації, налагодження обмінних процесів
Апізатрон/ мазь	“Пассауер Фарма”, Німеччина	Бджолина отрута, метилсаліцилат	Артрози, артрити, радикуліти
Апіпрост/ капсули	“Здоров’я”, Україна	Прополіс, пилок квітковий	Гострий та хронічний простатит
Апіколд Пропо/спрей	“Апіфарма”, Хорватія	Натрію хлорид, прополіс, бензалконію хлорид	Алергічний риніт, простуда
Апіфлор плюс/ таблетки	“New Life”, Україна	Квітковий пилок, маточне молочко, екстракт прополісу	Перевтоми, фізичні перенавантаження, кахексія
Вазавітал/ капсули	“Астрафарм”, Україна	Квітковий пилок, екстракт гінкго білоба	Енцефалопатія, нейросенсорні порушення
Вундехіл/ мазь	Науково- виробнича фармацевтична компанія “ЕЙМ”, Україна	Настойка прополісу, каріофілен, настойки софори та перстачу	Рани, пролежні, кератодермії, термічні опіки, гінекологічні ерозії
ЛіоМілк/ таблетки	“Green Life”	Маточне молочко	Тонізуюча дія
Проалор/ таблетки	“Здоров’я”, Україна	Прополіс, кислота аскорбінова	Фарингіт, стоматит, ларингіт, назофарингіт
Прополіс/ Супозиторії	“Лекхім”, Україна	Прополіс	Геморой, анальні тріщини

Продовження таблиці 1.1

Пропосол/ аерозоль	АТ Україна “Стома”,	Прополіс	Стоматит, гінгівіт, тонзиліт, глосит
Прополісу/ настойка	“Тернофарм”, Україна	Прополіс	Отит, фарингіт, тонзиліт, гайморит
Ревматим/ крем– бальзам	“Еліксир”, Україна	Бджолина отрута	Протизапальна та антисептична дія

На даний час препарати на основі трутневого гомогенату найбільш широко представлені на фармацевтичних ринках Росії, Румунії, Китаю, Японії у вигляді настоек, таблеток, кремів [1, 56].

За складом і властивостям препарати на основі трутневого гомогенату подібні до препаратів з маточного молочка, наприклад, до лікарського препарату “Апілак”. Даний препарат рекомендується для застосування при гіпотрофії та анорексії дітям, дорослим – при гіпотензії, порушеннях харчування, невротичних порушеннях, при зниженні лактації в післяродовому періоді та при багатьох інших захворюваннях [44, 49, 54].

У 1980 р. в Румунії запатентовано препарат “Апіларніл” (Пат. ОСМІ № 74872/1980), до складу якого входить трутневий гомогенат і вміст бджолиних сот, який застосовують при загальній фізичній перевтомі, астенії, порушенні обміну речовин, у період реконвалесценції, у післяопераційному періоді, при сексуальній астенії, розумовій перевтомі [1, 49]. Препарат “Апіларніл” застосовується як самостійний засіб, так і як основа для виробництва цілого ряду препаратів: “Апіларніл-проп”, “Апівітас-форте”, “Нікотіностоп”, “Гепатоапімел”, “Сперматогенфактор” та косметичних засобів.

Також відомі інші лікарські та біологічно активні препарати на основі трутнів та їх личинок: “Гепатоапімел” – рекомендується при захворюваннях печінки; “Апіфоргум” – жувальна гумка, яка сприяє зміцненню ясен; “Білар” – контролює серцевий ритм у юних спортсменів; “Апілар” – має виражену анаболічну і актопротекторну дії [49].

Гомогенат трутневого розплоду входить до складу препарату “Андромеда” (містить також тестостерон, прогестерон, естрадіол та пролактин), який проявляє адаптогенні властивості, крім цього оптимізує метаболізм міокарда, зменшує біль в серці, підвищує працездатність [1, 25].

У Китаї та Японії трутневий гомогенат застосовують у вигляді порошку як стимулятор розвитку дітей, а також при лікуванні захворювань органів травлення, при психічних розладах [59].

Беручи до уваги особливості ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, його фізичні властивості, єдиним методом виробництва твердої форми є метод прямого пресування.

При створенні таблеток методом прямого пресування важливе місце має раціональний вибір допоміжних речовин (ДР) та їх кількостей в складі таблеток. До складу таблеток вводять наповнювачі, розпушувачі, ковзкі та змазуючі ДР. Питання вибору раціональних ДР при отриманні таблеток методом прямого пресування розглянуті в тематичному огляді [60].

При отриманні таблеток методом прямого пресування найчастіше використовують різні модифікації мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (МКЦ 102, МКЦ 200, МКЦ 50, prosolv), лактозу та її модифікації (таблетоза, ludipress, целактоза, перлітол), полісахариди (крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, натрій крохмаль гліколят).

Технологічні стадії подрібнення, просіювання та змішування є первинним у виробництві таблеток методом прямого пресування. Подрібнення є складним процесом з точки зору характеру, величини напрямку сил, під дією яких матеріал руйнується. При подрібненні збільшується питома поверхня речовин, їх вільна поверхнева енергія.

Точність дозування при виробництві є основним показником якості, безпечності та ефективності таблеток, які в найбільшій мірі залежать від однорідності змішування.

Змішування є базовою стадією послідовних технологічних етапів у виробництві таблеток методом прямого пресування. Воно виконується з метою

забезпечення однорідності складу таким чином, щоб зразки, відібрані із загального матеріалу представляли повний склад порошкової суміші [61].

Отже, при виготовленні таблеток на стадії отримання маси для таблетування необхідно враховувати форму, розмір, фракційний склад, фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин, їх взаємодію з допоміжними речовинами, а також встановити оптимальний розмір подрібнення, просіювання та змішування, що дозволить уникнути небажаних явищ та змін у властивостях та поведінці порошкових систем при їх поданні в пресінструмент і забезпечить необхідну якість готових таблеток [62,63].

Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток. Процес формування можна розглядати як послідовне перетворення порошку (твердої фази) у компактну форму під дією механічної сили. На основі результатів реологічного дослідження для кожного виду порошкового матеріалу повинні бути підібрані відповідні параметри (вологість, розмір частинок і фракцій, вид ДР). Під час пресування маса для таблетування ущільнюється, що приводить до зменшення об'єму газоподібної фази. Подальше збільшення сили приводить до перестановки і деформації частинок. Виділяють три основні способи деформації: пружну, пластичну і крихкий злом [64].

Біологічно активні речовини, що містяться в трутневому гомогенаті, є досить лабільні і потребують спеціальних технологічних прийомів [49, 65]. Всі технологічні процеси виготовлення, відбору трутневого розплоду і приготування з нього гомогенату повинні виконуватися в максимально обмежені терміни. Найефективнішими способами збереження кількісного та якісного складу є адсорбція на твердих носіях та ліофілізація. Ці способи є достатньо ефективними для збереження показників біологічної активності та значно збільшують термін зберігання та є найоптимальнішими для розробки засобів із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика об'єктів дослідження

АФІ: ліофілізований порошок трутневого гомогенату.

Допоміжні речовини (ДР): МКЦ 102, МКЦ 200, МКЦ 500, Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90, Compri Sugar O, Emdex dextrans, Ludipress, Pearlitol 100SD Mannitol, Di-Pac Direct, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят, натрію карбоксиметилкрохмаль, крохмаль прежелатинізований, Emcompress, кальцію фосфат двоосновний, Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, Arbocel P 290, кальцію стеарат, магнію стеарат, кислота стеаринова, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилфумарат.

Перелік використаних ДР, їх функціональне призначення, а також нормативні документи, в яких вони описані, наведено у додатку Б.

Ліофілізований порошок трутневого гомогенату – аморфний, гігроскопічний порошок із слабокремовим або жовтуватим відтінком, із солодкувато-приємним смаком, з легким присмаком меду. Запах приємний, хлібний властивий даному продукту.

ДР, використані при розробці оптимального складу та технології таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, відповідають чинним вимогам Наказу МОЗ України № 339 “Про затвердження Переліку назв ДР та барвників, що входять до складу лікарського засобу” від 19 червня 2007 р. [66].

Усі ДР, використані у даній магістерській роботі, є добре вивченими фармацевтичною галуззю речовинами, які є стабільними, не проявляють токсичної дії на організм та, найголовніше, відповідають чинним вимогам щодо якості, представлених як у ДФУ, так і у світових фармакопеях [67-69].

При проведенні аналітичних випробовувань було використано 14 стандартних зразків амінокислот та реактиви, які приготуванні відповідно до вимог ДФУ [67].

2.2 Характеристика методів дослідження

2.2.1 Фармако-технологічні та фізико-хімічні методи дослідження

Вивчення фармако-технологічних характеристик мас для таблетування та отриманих таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату проводили відповідно до методик проведення фармако-технологічних випробовувань, наведених у ДФУ [67].

Текучість порошків. Кут природнього укусу (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.36., с. 477). Для визначення текучості порошкової маси використовували два методи: кут природнього укусу та швидкість течії порошкової маси через насадку. Плинність визначали за допомогою приладу “ВП-12А”. Наважку порошку поміщали у лійку приладу при закритій заслінці, після цього прилад вмикали із одночасним відкриванням заслінки. Текучість виражали у секундах та десятих частках секунди, віднесених до 100 г порошкової маси. Для висипаної порошкової маси визначали кут, який утворився між конусом і площиною поверхні, за допомогою кутоміра. На підставі отриманих результатів обґрунтовували текучість порошкової маси.

Насипна густина до та після усадки (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.34., с. 473). У мірний циліндр поміщали 50,0 г досліджуваного зразка без ущільнення. Циліндр із досліджуваним зразком зафіксується на підставці та фіксується насипний об’єм до усадки (V_0). Відповідно до вимог ДФУ, проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра та фіксували V_{10} , V_{500} та V_{1250} відповідно. Насипна густина до усадки досліджуваного зразка розраховується за формулою – m/V_0 (г/мл), а насипна густина після усадки – за формулою m/V_{1250} (г/мл).

Опис зовнішнього вигляду таблеток. Зовнішній вигляд таблеток оцінювали візуально при денному освітленні, із використанням збільшеного скла (лупи) на білому та темному фоні. Зовнішній вигляд розроблених таблеток оцінювали за 5-ти бальною шкалою.

Процес пресування таблеток. Пресування таблеток оцінювали візуально за 5-ти бальною шкалою враховуючи такі критерії як: однорідність засипки матриці, легкість виштовхування таблеток із матриці, налипання порошкових мас до пуансонів, поверхню таблеток.

Середня маса таблеток. Визначення середньої маси проводили рандомно, відбираючи та зважуючи окремо 20 таблеток, та розраховували середнє значення. Для таблеток масою 0,5 г допустиме відхилення від середньої маси та відносне стандартне відхилення не повинно перевищувати $\pm 5 \%$.

Однорідність маси для одиниці дозовавного ЛЗ (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.5., с. 409). На лабораторних вагах зважували 20 таблеток, кожену окремо, розраховували середню масу, відхилення від середньої маси кожної індивідуальної маси, яке виражали у відсотках. ЛЗ витримав випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на значення більше 5 %, при цьому кожна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на $\pm 10 \%$.

Стіраність таблеток без оболонки (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.7., с. 410). При визначенні стіраності використано пристрій барабанного типу з однією лопаттю “Electrolab EF-2”. Для проведення даного випробування зважують 10 таблеток до та після стірання та обчислюють втрату в масі (%). Таблетки відповідають вимогам ДФУ, якщо на них не має сколів чи тріщин та величина стіраності не перевищує 1 %.

Розпадання таблеток і капсул (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.1., с. 395). Дослідження проводили із використанням приладу для розпадання таблеток фірми “Electrolab” модель “EDI-2I”. Як рідке середовище використовували воду P , нагріту до температури $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$. Таблетки відповідають вимогам ДФУ, якщо час розпадання усіх таблеток не перевищує 15 хв.

Стійкість таблеток до роздавлювання (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.9.8., с. 411).

Даний показник визначали за допомогою цифрового портативного напівавтоматного тестера міцності “ЕН-01Р”. Виміри проводили на 10 таблетках з кожної серії. Відповідно до вимог ДФУ, для таблеток діаметром 11 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 40 Н.

Якісне та кількісне визначення амінокислот. Ідентифікацію амінокислот у таблетках на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату проводили груповою якісною реакцією на амінокислоти (метод А) та за часом утримування відповідних речовин на хроматограмах (метод Б), що отримані в умовах методики кількісного визначення. Дослідження виконували на рідинному хроматографі “Agilent 1200” (“Agilent Technologies”, США).

Кількісне визначення амінокислот проводили методом ВЕРХ, визначаючи загальний вміст вільних та зв’язаних амінокислот у перерахунку на суху речовину.

При проведенні експериментальних досліджень щодо розробки складу та технології таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату використано план дисперсійного аналізу, а саме, п’ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрату.

2.2.2 Фармакологічні методи дослідження

Гостру токсичність трутневого гомогенату вивчали відповідно до рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [70] на білих щурах лінії Wistar обох статей (маса тіла 180-220 г). Трутневий гомогенат вводили дробно у водному розчині в максимальній дозі V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) – 5000 мг/кг за допомогою металевого зонду інтрагастрально. Тваринам контрольної групи вводили розчинник в аналогічному об’ємі. Тварини знаходились у приміщенні віварію на стандартному харчуванні з вільним доступом води. За час експерименту (14 діб) спостерігали за загальним станом і поведінкою піддослідних тварин.

Ступінь токсичності досліджуваного засобу визначали за класифікацією Hodge H. C. та Sterner L. H. [71].

Дослідження можливої ульцерогенної дії трутневого гомогенату на слизову оболонку шлунка (СОШ) проведено на білих щурах лінії Wistar обох статей, масою 200-220 г [72, 73]. Тварин протягом 24 годин витримували на голодній дієті без обмеження прийому води, далі внутрішньошлунково вводили трутневий гомогенат у дозі – 72 мг/кг та препарат порівняння – ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг. Через 4 години тварин виводили з експерименту, оглядали СОШ тварин з використанням лупи. Ступінь ушкодження шлунково-кишкового тракту оцінювали в балах: 0 балів – відсутність видимих ушкоджень, 1 бал – від 1 до 3 невеликих виразок, 2 бали – більше 3 невеликих виразок, 3 бали – виразка значних розмірів і декілька невеликих виразок, 4 бали – декілька великих виразок, 5 балів – проривна виразка з кровотечею. Крім того, симптоми, що передують утворенню деструкції в шлунку та вказують на певні трофічні порушення слизової (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи), оцінювали у 0,5 бали. Визначали % тварин з ушкодженнями слизової шлунка і кишківника.

Виразковий індекс (ВІ) розраховували за формулою [74]:

$$ВІ = (\text{ступінь виразки} \times \text{відсоток тварин з виразками}) / 100.$$

Моделювання метаболічного синдрому проводили на статевозрілих щурах самцях лінії Wistar масою 230-260 г, які рандомно розділені на 4 групи (n=6): 1 – контроль, 2 – контрольна патологія, 3 – корекція ЛЗ “Метформін” (САНДОЗ®, 500 мг, ЛЕК, Польща) у дозі 60 мг/кг маси тварин, 4 – корекція трутневим гомогенатом у дозі 72 мг/кг маси тварини. Групам 2, 3, 4 замість води давали 20% розчин фруктози впродовж 8 тижнів [75-77].

Вивчено вплив на передачу сигналів інсуліну в тканинах-мішенях протягом 2-місячного періоду прийому фруктози, прирівняного з 6 людськими роками щоденного споживання фруктози [78]. Вважають, що застосування саме такої концентрації, на відміну від високофруктозної (60-70%), ближче

відповідає картині інсулінорезистентності у людей та є достатньою для прояву основних метаболічних порушень у експериментальних тваринах [79, 80]. Тваринам 3 та 4-ої груп на тлі фруктозного навантаження, з 6 тижня моделювання метаболічного синдрому, вводили внутрішньошлунково зондом у вигляді водного розчину ЛЗ “Метформін” протягом 14 діб (лікувально-профілактичний режим введення) та трутневий гомогенат відповідно. Антидіабетичний засіб з групи бігуанідів “Метформін” застосовували в дозі 60 мг/кг маси тварин, яку розраховували також за допомогою коефіцієнту видової чутливості: середня добова доза для людини масою тіла 70 кг складає 1000 мг/добу; $1000 \text{ мг}/70 \text{ кг}=14,3 \text{ мг/кг}$ для людини.

Добова доза для щурів складає:

$$14,3 \text{ мг/кг} - 0,45$$

$$X \text{ мл/кг} - 1,89$$

де $X=60 \text{ мг/кг}$ метформіну на добу [81, 82].

Тварин утримували за 12/12 світлового дня, на стандартному раціоні віварію з доступом до їжі та рідини *ad libitum* (Директива Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях»).

Визначали глюкозу натще з використанням FreeStyle Optium. Ступінь чутливості печінки та периферичних тканин тварин до дії інсуліну оцінювали у короткому інсуліновому тесті. Для оцінки інсулінорезистентності використовували математичну модель інсулінглюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА).

Інсулінорезистентність визначали за допомогою індексу оцінки моделі гомеостазу щодо інсулінорезистентності (НОМА-IR), використовуючи наступну формулу:

НОМА-IR index = глюкоза натще (mmol/L) × інсулін натще (μU/ml)/22.5
як описано Matthews та авторами [83].

Одержані результати піддавались статистичному аналізу методами варіаційної статистики. Для усіх проведених досліджень вираховували середнє

арифметичне, а також стандартну похибку. Для статистичного аналізу одержаних результатів був проведений однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з використанням багаторазових порівняльних тестів за Тьюкі. Статистичні аналізи проводили за допомогою GraphPad Prism, версія 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

РОЗДІЛ 3

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ТА РЕЖИМІВ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК З ЛІОФІЛІЗОВАНИМ ПОРОШКОМ ТРУТНЕВОГО ГОМОГЕНАТУ

3.1. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

Фізичні та технологічні властивості подрібненого та просіяного ліофілізованого порошку трутневого гомогенату вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування при раціональному використанні ДР. Тому метою дослідження стало вивчення впливу ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату з метою відбору кращих із них для обґрунтування складу таблеток, які отримували методом прямого пресування.

Для отримання експериментальних серій таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату використовували ДР з різними технологічними характеристиками, які об'єднані у 5 груп за функціональним призначенням та рекомендуються для використання при отриманні таблеток методом прямого пресування. Перелік ДР, які вивчалися при створенні таблеток із порошком трутневого гомогенату, наведений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів
А – ДР різних зразків МКЦ	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 200 a ₃ – МКЦ 500 a ₄ – Prosolv SMCC 50 a ₅ – Prosolv SMCC 90

Продовження таблиці 3.1

В – наповнювачі на основі цукрів	b ₁ – Compri Sugar O b ₂ – Emdex dexrates b ₃ – Ludipress b ₄ – Pearlitol 100SD Mannitol b ₅ – Di-Pac Direct
С – розпушуючі речовини	c ₁ – Крохмаль кукурудзяний c ₂ – Натрію кроскармелоза c ₃ – Натрію крохмальгліколят c ₄ – Натрію карбоксиметилкрохмаль c ₅ – Крохмаль прежелатинізований
Д – ковзні речовини (регулятори вологи)	d ₁ – Emcompress d ₂ – Кальцію фосфат двоосновний d ₃ – Neusilin US 2 d ₄ – Neusilin UFL 2 d ₅ – Arbocel P 290
Е – змащувальні речовини	e ₁ – Кальцію стеарат e ₂ – Магнію стеарат e ₃ – Кислота стеаринова e ₄ – Натрію лаурилсульфат e ₅ – Натрію стеарилфумарат

При складанні рецептури таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату масою 0,5 г співвідношення між ДР було наступне:

Ліофілізований порошок трутневого гомогенту	– 0,20 г
ДР різних зразків МКЦ (фактор А)	– 0.11 г
Наповнювачі на основі цукрів (фактор В)	– 0.11 г
Розпушуючі речовини (фактор С)	– 0.05 г
Ковзні речовини (регулятори вологи) (фактор D)	– 0.025 г
Змащувальні речовини (фактор Е)	– 0,005 г

Порошкові суміші для таблетування готували за загальними правилами змішування багатокomпонентних порошкових мас. Пресування таблеток здійснювали на лабораторному однопуансонному таблетному пресі. При цьому оцінювали процес пресування таблеток з врахуванням зовнішнього вигляду та можливих дефектів на поверхні таблеток, та сили виштовхування. Порошкові

маси та отримані таблетки досліджували за фармако-технологічними показниками, регламентованими ДФУ для твердих лікарських форм. Порошкову масу вивчали за такими показниками як насипна густина до та після усадки, кут природного укусу. Таблетки оцінювали за їх середньою масою, однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання, часом розпадання та відсотком стираності. Кожна серія досліду реалізована в двох повторностях [68].

Для вивчення 5-ти факторів, кожний із яких взятий на 5 рівнях використовували п'ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрату 5x5 [84-86].

Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу. Матриця планування експерименту та результати дослідження фармако-технологічних показників якості таблеток наведені в таблиці 3.2.

Ліофілізований порошок трутневого гомогенату характеризується оптимальними фармако-технологічними показниками (насипна густина до та після усадки – 0,38 г/мл та 0,54 г/мл відповідно, кут природного укусу – 35-40 °, швидкість течії через насадку 80 с/100г), необхідними для розробки таких таблеток методом прямого пресування.

Таблиця 3.2 – П'ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкової маси та таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

№ серії	Фактор					Відгук																			
	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '	y ₉	y ₉ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,479	0,466	0,680	0,678	40	39	2	2	0,454	0,462	2,95	3,32	35,6	33,6	32	35	0,01	0,02	0	0
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,469	0,465	0,668	0,670	35	37	2	2	0,512	0,545	2,60	2,88	32,3	30,8	5	6	0,01	0,01	0	0
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,513	0,521	0,657	0,647	25	27	5	5	0,530	0,533	1,10	1,08	60,5	58,9	7	6	0,01	0,02	0,84	0,94
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,511	0,521	0,691	0,689	32	35	5	4	0,515	0,519	1,02	1,44	51,5	50,8	10	12	0,01	0,01	0,88	0,84
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,508	0,512	0,685	0,694	45	43	2	2	0,502	0,506	2,59	2,87	13,9	18,8	16	15	0,01	0,01	0	0
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,513	0,517	0,676	0,679	25	30	5	5	0,543	0,546	1,44	1,67	41,5	39,4	10	11	0,06	0,07	0,75	0,73
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,564	0,577	0,775	0,767	35	36	3	4	0,574	0,575	2,28	2,65	67,9	65,7	13	12	0,05	0,06	0,68	0,84
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,428	0,432	0,604	0,599	45	43	2	3	0,419	0,417	11,9	8,23	29,9	26,8	9	8	0,01	0,01	0	0
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,458	0,448	0,634	0,629	37	40	3	2	0,501	0,507	2,07	3,78	25,8	27,6	5	6	0,01	0,01	0,37	0
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,489	0,476	0,699	0,693	37	40	3	2	0,552	0,547	2,70	3,88	40,3	41,1	36	34	0,01	0,02	0	0
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,462	0,477	0,679	0,671	45	44	2	2	0,511	0,518	2,85	3,66	27,4	25,9	18	16	0,01	0,01	0	0
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,474	0,487	0,678	0,683	40	39	2	2	0,569	0,563	3,76	4,32	46,4	47,4	17	15	0,01	0,01	0	0
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,427	0,424	0,597	0,606	35	36	5	4	0,524	0,513	1,32	1,46	33,7	34,1	12	11	0,01	0,02	0,60	0,59
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,505	0,509	0,631	0,643	30	31	5	5	0,539	0,533	1,39	1,58	53,3	54,2	42	44	0,04	0,05	0	0
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,539	0,544	0,755	0,766	32	34	3	3	0,608	0,616	2,55	2,86	84,4	81,3	17	16	0,15	0,17	0,67	0,67
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,504	0,508	0,693	0,687	30	32	4	3	0,497	0,499	2,77	3,32	32,7	30,3	10	11	0,12	0,14	0,50	0,42
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,514	0,514	0,686	0,678	30	32	5	4	0,510	0,514	1,35	1,48	61,8	60,1	13	11	0,01	0,01	0,89	0,92
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,496	0,499	0,699	0,692	35	36	3	2	0,568	0,564	1,32	2,54	84,0	82,4	60	63	0,09	0,12	0	0
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,432	0,444	0,604	0,592	50	48	2	2	0,453	0,450	4,29	6,45	29,5	26,6	65	63	0,01	0,01	0	0
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,467	0,469	0,685	0,679	40	41	2	2	0,521	0,518	1,62	3,34	48,5	47,5	19	18	0,04	0,06	0	0
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,538	0,544	0,726	0,717	32	35	4	3	0,602	0,597	2,56	3,46	100,2	98,5	36	34	0,14	0,17	0	0,34
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,458	0,466	0,605	0,614	40	42	4	3	0,503	0,507	3,22	4,53	48,3	46,4	48	44	0,01	0,01	0	0
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,438	0,445	0,621	0,634	40	43	3	2	0,515	0,511	2,18	4,32	36,5	37,3	3	2	0,01	0,01	0,49	0
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,440	0,449	0,599	0,604	30	31	5	5	0,485	0,489	1,54	1,89	28,1	29,4	3	2	0,04	0,06	0,47	0,49
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,499	0,487	0,663	0,650	28	29	5	5	0,540	0,536	1,06	1,54	59,4	57,2	14	12	0,01	0,02	0,87	0,87

Примітка: y₁ і y₁' - насипна густина порошкових мас першої і другої серії відповідно, г/мл; y₂ і y₂' - насипна густина порошкових мас після усадки першої і другої серії відповідно, ±%; y₃ і y₃' - кут природнього укусу порошкових мас першої і другої серії відповідно, градусів; y₄ і y₄' - процес пресування таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₅ і y₅' - середня маса таблеток після пресування першої і другої серії відповідно, грам; y₆ і y₆' - однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ±%; y₇ і y₇' - стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₈ і y₈' - розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв; y₉ і y₉' - стиранність таблеток першої і другої серії відповідно, %; D і D' - функція бажаності першої і другої серії відповідно.

Результати дисперсійного аналізу показали, що вплив вивчених факторів на вільну насипну густину до усадки можна розмістити в такій послідовності: D > B > E > A > C > res.

Вплив природи ковзних речовин (регуляторів вологи) на насипну густину порошкових мас до усадки ілюструє такий ряд переваг: $d_4 > d_3 > d_2 > d_1 > d_5$ та зображено на рисунку 3.1.

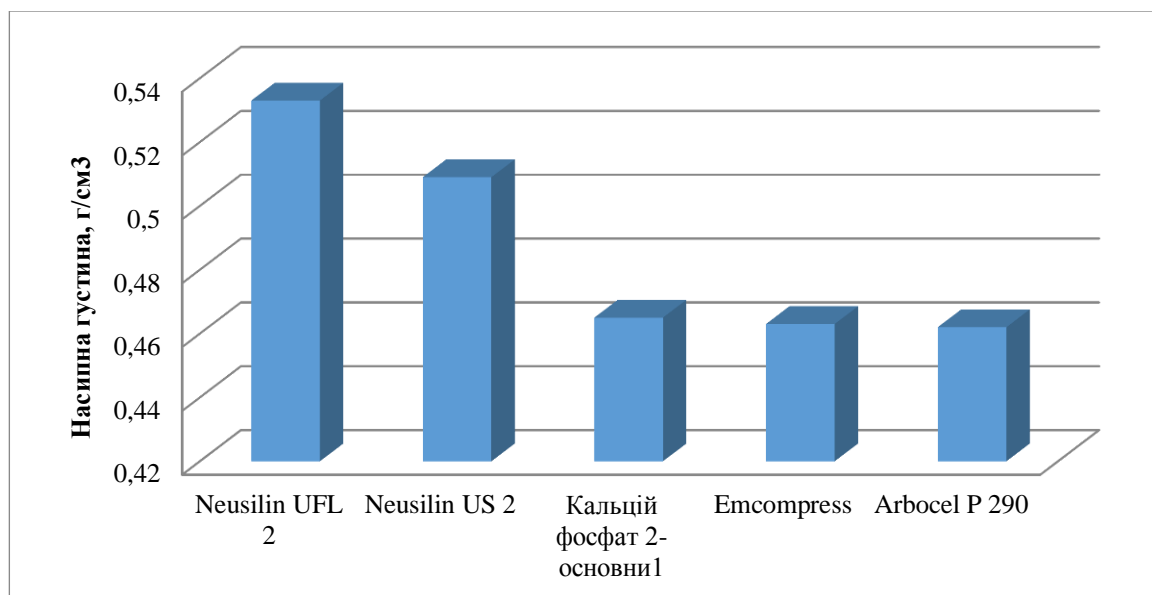


Рисунок 3.1. – Вплив природи ковзних речовин на насипну густину

Як видно з рисунка, найбільше значення насипної густини порошкових мас спостерігається при використанні Neusilin US 2 та Neusilin UFL 2, які мають суттєву перевагу над кальцієм фосфатом двоосновним, Emcompress та Arbocel P 290.

Вплив природи наповнювачів на основі цукрів (фактор B) на насипну густину порошкових мас до усадки можна охарактеризувати таким рядом переваг: Comprі Sugar O (0,501 г/мл) > Emdex dexrates (0,499 г/мл) = Di-Pac Direct (0,499 г/мл) > Pearlitol 100SD Mannitol (0,499 г/мл) > Ludipress (0,499 г/мл).

Вплив змащувальних речовин на насипну густину порошкових мас до усадки виражає такий ранжований ряд переваг: натрію стеарилфумарат (0,521 г/мл) > кислота стеаринова (0,506 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,496 г/мл) > кальцію стеарат (0,489 г/мл) > магнію стеарат (0,485 г/мл).

Вплив ДР групи зразків МКЦ на насипну густину порошкових мас до усадки відображає такий ряд переваг: Prosolv SMCC 90 (0,529 г/мл) > Prosolv SMCC 50 (0,498 г/мл) > МКЦ 102 (0,497 г/мл) > МКЦ 200 (0,490 г/мл) > МКЦ 500 (0,485 г/мл).

Вивчені розпушувачі за впливом на насипну густину порошкових мас до усадки можна розмістити в такій послідовності: натрію крохмальгліколят (0,494 г/мл) > крохмаль прежелатинізований (0,489 г/мл) > натрію карбоксиметилкрохмаль (0,485 г/мл) > крохмаль кукурудзяний (0,484 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,481 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних по визначенню впливу ДР різних груп на значення насипної густини порошкових мас після усадки показали, що всі вивчені фактори є статистично значущими: D > B > A > E > C.

Вплив природи ковзних речовин (регуляторів вологи) на насипну густину порошкових мас після ущільнення зображено на рисунку 3.2.

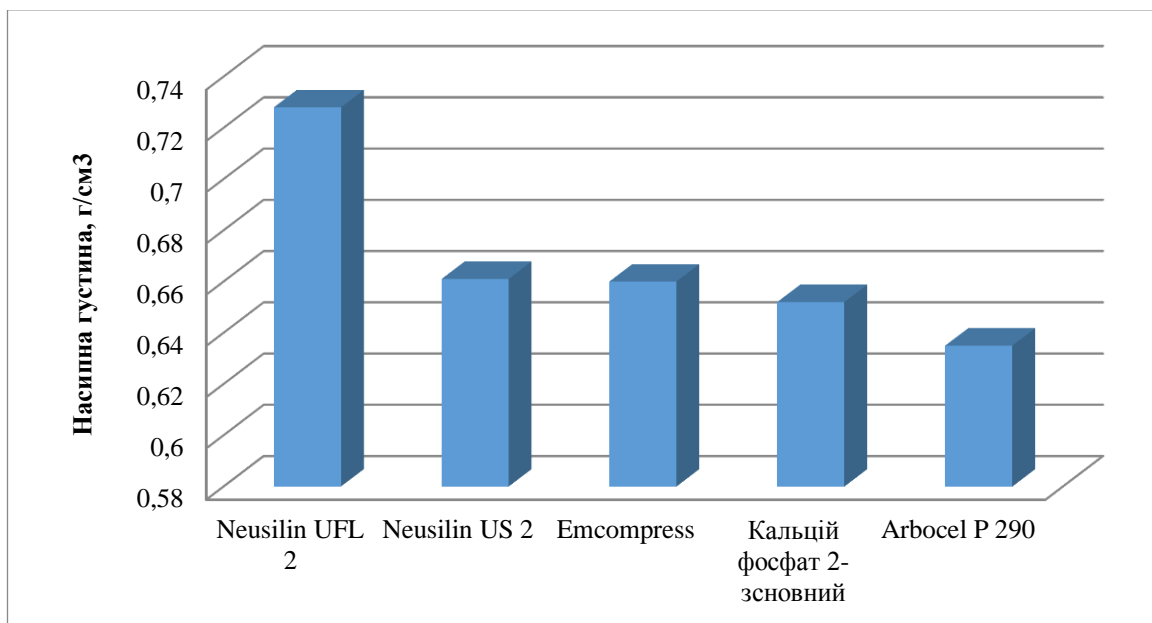


Рисунок 3.2. – Вплив природи ковзних речовин на насипну густину порошкових мас після усадки

Найбільше на насипну густину порошкових мас після усадки впливає природа ковзних речовин (регуляторів вологи): так Neusilin UFL 2 має суттєву

перевагу над іншими речовинами даної групи (Neusilin US 2, Emcompress, кальцію фосфат двоосновний та Arbocel P 290).

Порівняльний ряд переваг для ДР на основі цукрів по впливу на насипну густину порошкових мас після усадки має такий вигляд: Di-Pac Direct (0,697 г/мл) > Comprі Sugar O (0,689 г/мл) > Emdex dextrans (0,682 г/мл) > Ludipress (0,636 г/мл) > Pearlitol 100SD Mannitol (0,632 г/мл).

Вплив природи зразків МКЦ на насипну густину порошкових мас після усадки ілюструє такий ряд переваг: МКЦ 200 (0,676 г/мл) = МКЦ 102 (0,676 г/мл) > МКЦ 500 (0,671 г/мл) > Prosolv SMCC 50 (0,670 г/мл) > Prosolv SMCC 90 (0,643 г/мл).

Змащувальні речовини впливають на насипну густину порошкових мас після усадки таким чином: натрію стеарилфумарат (0,683 г/мл) > кислота стеаринова (0,670 г/мл) > магнію стеарат (0,666 г/мл) > кальцію стеарат (0,665 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,652 г/мл).

Вивчені розпушувачі за впливом на насипну густину порошкових мас після усадки можна розмістити в такій послідовності: натрію крохмальгліколят (0,678 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,667 г/мл) > крохмаль прежелатинізований (0,665 г/мл) > натрію карбоксиметилкрохмаль (0,664 г/мл) > крохмаль кукурудзяний (0,663 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали статистичну значущість факторів D > C > A при незначущості факторів B і E по впливу на значення кута природного укусу.

Вплив ковзних речовин на кут природного укусу зображено на рисунку 3.3.

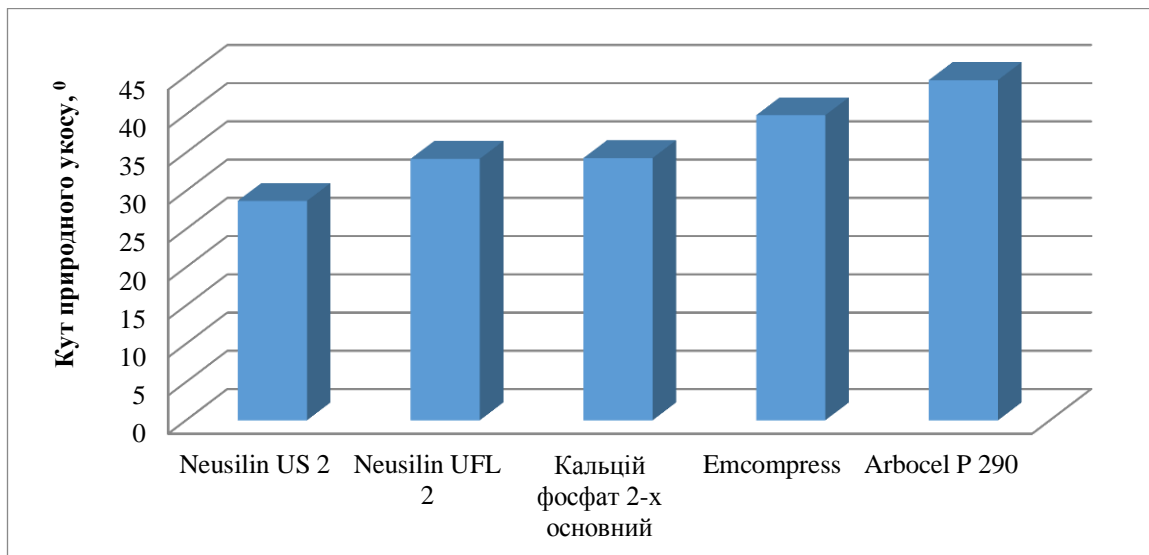


Рисунок 3.3. – Вплив природи ковзних речовин на кут природнього укосу порошкових мас

Як видно з рисунка 3.3, вивчені ДР впливають на кут природного укосу таким чином: Neusilin US 2 > Neusilin UFL 2 > кальцію фосфат двоосновний > Emcompress > Arbocel P 290. Якщо враховувати, що порошкові маси з плинністю менше як 40° забезпечують пряме пресування таблеток, то можна зробити висновок, що з більшістю із вивчених ДР можна отримати таблетки методом прямого пресування.

Вплив розпушувачів на кут природного укосу порошкових мас з порошком трутневого гомогенату можна відобразити таким рядом переваг: натрію карбоксиметилкрохмаль (33,3°) > натрію крохмальгліколят (35,4°) > крохмаль прежелатинізований (36,5°) > крохмаль кукурудзяний (37,0°) > натрію кроскармелоза (37,4°).

Допоміжні речовини на основі МКЦ впливають на кут природного укосу досліджуваних порошкових мас таким чином: Prosolv SMCC 90 (35,0°) > МКЦ 102 (35,8°) > МКЦ 500 (36,6°) > МКЦ 200 (36,8°) > Prosolv SMCC 50 (37,4°).

Процес пресування таблеток різних серій на лабораторній таблетній машині проходив неоднаково. При оцінці процесу пресування враховували повноту засипання матриці, прилипання таблеток до пуансонів, наявність дефектів на поверхні спресованих таблеток. Результати дисперсійного аналізу

експериментальних даних за вказаним відгуком показали такий ряд переваг досліджуваних факторів: $D > E > A > B > C$.

Ранжований ряд переваг впливу ковзних речовин (регуляторів вологи) на процес пресування таблеток виглядає таким чином: $d_3 > d_2 > d_4 > d_5 > d_1$ (рис. 3.4).

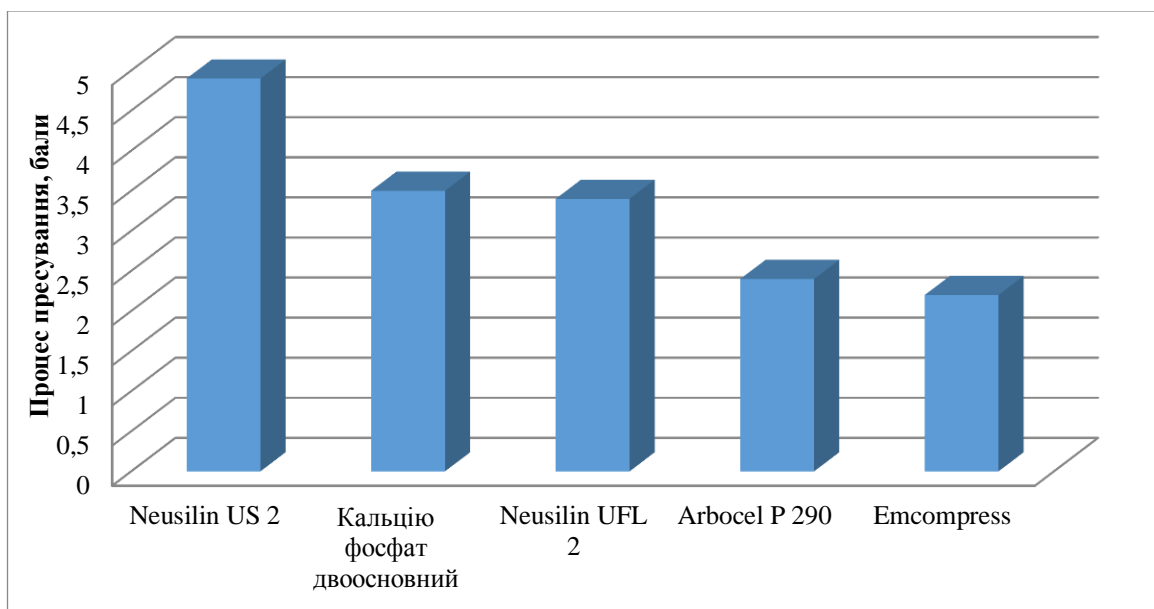


Рисунок 3.4. – Вплив ковзних речовин (регуляторів вологи) на процес пресування таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Аналіз рисунку показав, що найбільш суттєво на процес пресування таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату впливає Neusilin US 2, якому поступаються кальцію фосфат двоосновний, Neusilin UFL 2, а також суттєво поступаються Arbocel P 290 та Emcompress. У всіх серіях дослідів, в яких використовували Neusilin US 2, процес пресування проходив добре.

Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування таблеток зображений на рисунку 3.5.

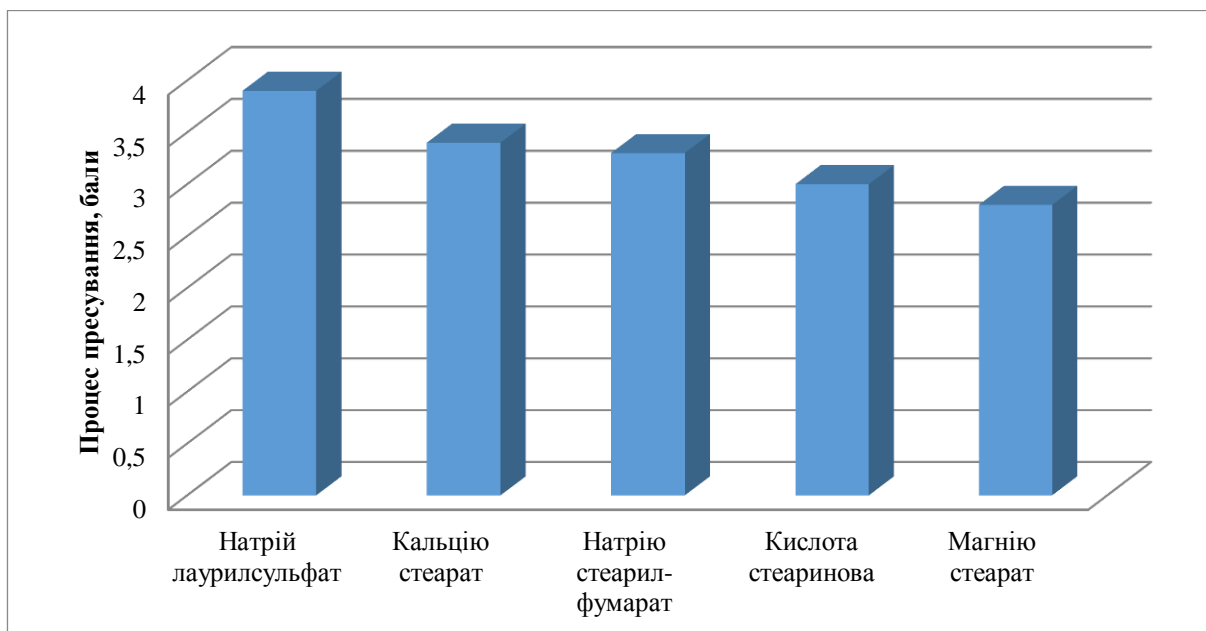


Рисунок 3.5. – Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування таблеток можна охарактеризувати таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат (3,9 бала) > кальцію стеарат (3,4 бала) > натрію лаурилсульфат (3,3 бала) > кислота стеаринова (3,0 бала) > магнію стеарат (2,8 бала).

Вивчені ДР на основі МКЦ за впливом на процес пресування можна розмістити в такій послідовності: Prosolv SMCC 90 (3,9 бала) > МКЦ 500 (3,3 бала) > МКЦ 200 (3,2 бала) > МКЦ 102 (3,1 бала) > Prosolv SMCC 50 (2,9 бала).

ДР на основі цукрів за впливом на процес пресування можна розмістити в такий ряд переваг: Pearlitol 100SD Mannitol (3,5 бала) = Ludipress (3,5 бала) > Compri Sugar O (3,2 бала) > Emdex dextrans (3,1 бала) > Di-Pac Direct (2,9 бала).

Вплив розпушувачів на процес пресування таблеток ілюструє даний ранжований ряд переваг: натрію крохмальгліколят (3,5 бала) = натрію карбоксиметилкрохмаль (3,5 бала) > крохмаль прежелатинізований (3,4 бала) > крохмаль кукурудзяний (3,1 бала) > натрію кроскармелоза (2,9 бала).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних по впливу досліджуваних факторів на величину середньої маси таблеток показали, що вивчені ДР утворюють такий ряд переваг: D > B > A > E > res > C.

Ранжований ряд для рівня фактора D має такий вигляд: Neusilin UFL 2 > Neusilin US 2 > кальцію фосфат двоосновний > Emcompress > Arbocel P 290 (рис. 3.6).

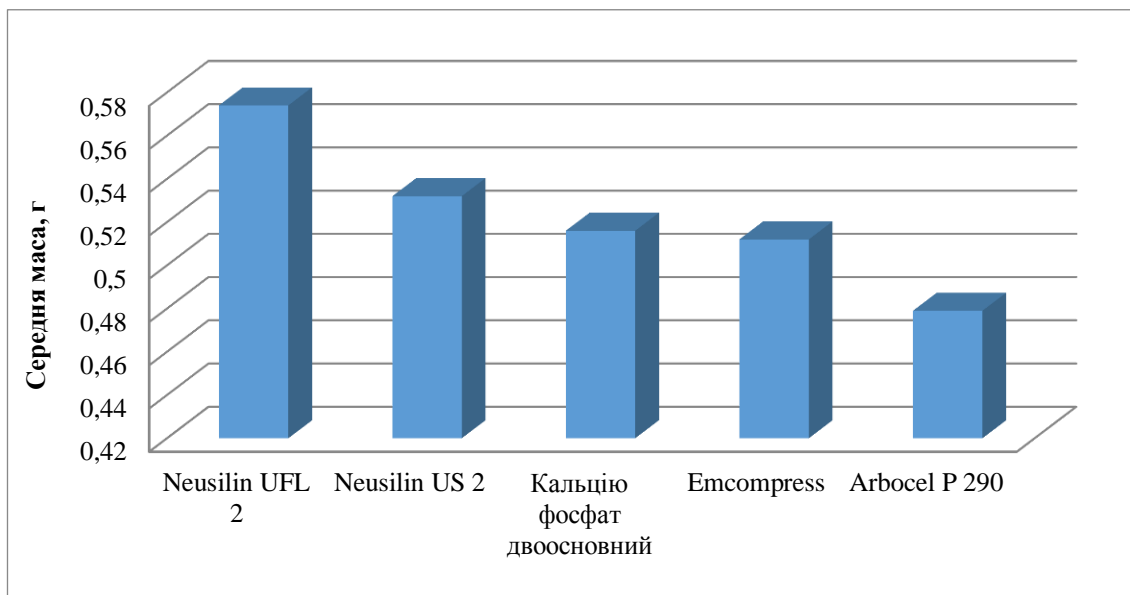


Рисунок 3.6. – Вплив природи ковзних речовин на середню масу таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

ДР на основі цукрів впливають на середню масу таблеток таким чином: Di-Pac Direct (0,545 г) > Emdex dexrates (0,537 г) > Compri Sugar O (0,523 г) > Ludipress (0,509 г) > Pearlitol 100SD Mannitol (0,502 г).

Вивчені ДР на основі МКЦ за впливом на середню масу таблеток ранжуються таким рядом переваг: МКЦ 500 (0,549 г) > Prosolv SMCC 90 (0,529 г) > МКЦ 200 (0,518) > Prosolv SMCC 50 (0,509 г) > МКЦ 102 (0,508 г).

Ковзні речовини за впливом на середню масу таблеток із порошком трутневого гомогенату можна розмістити в такий ряд переваг: кислота стеаринова (0,540 г) > магнію стеарат (0,539 г) > натрію стеарилфумарат (0,525 г) > натрію лаурилсульфат (0,521 г) > кальцію стеарат (0,497 г).

Вплив розпушуючих речовини на середню масу таблеток з порошком трутневого гомогенату відображає такий ряд переваг: натрію кроскармелоза (0,530 г) > крохмаль прежелатинізований (0,528 г) > натрію крохмальгліколят (0,525 г) > крохмаль кукурудзяний (0,523 г) > натрію карбоксиметилкрохмаль (0,507 г).

Результати статичного аналізу експериментальних даних по вивченню впливу досліджуваних факторів та їх рівнів на показник однорідності маси таблеток показали, що характер впливу вивчених факторів ілюструє така послідовність: $D > A > C > E > res$ при статистичній незначущості фактора В.

Вплив фактора D та його рівнів на однорідність маси таблеток із порошком трутневого гомогенату зображено на рисунку 3.7.

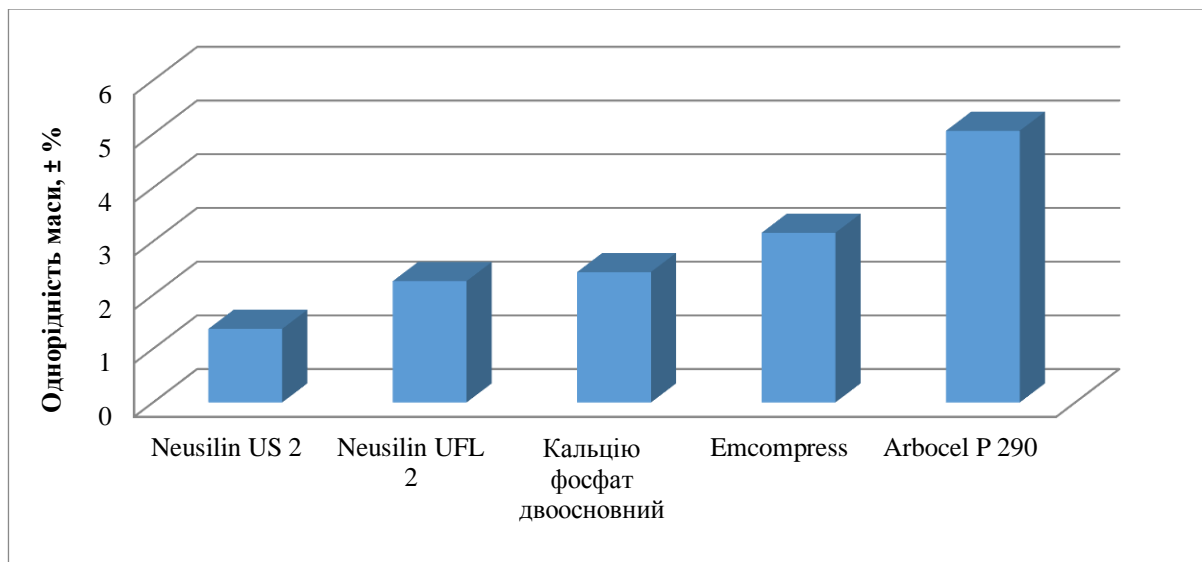


Рисунок 3.7. – Вплив природи ковзних речовин на однорідність маси таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Як видно з рисунка 3.7, найкращу однорідність маси отриманих таблеток забезпечують Neusilin US 2 (1,37 %), Neusilin UFL 2 (2,26 %) та кальцію фосфат двоосновний (2,43 %), які мають суттєву перевагу над Emcompress (3,16 %) та Arbocel P 290 (5,06 %).

Ранжований ряд переваг для зразків МКЦ має такий вигляд: $a_1 > a_3 > a_5 > a_4 > a_2$. Визначено, що таблетки були найбільш однорідними при використанні МКЦ 102 (2,18 %), яка має перевагу над МКЦ 500 (2,57 %), Prosolv SMCC 90 (2,84 %), Prosolv SMCC 50 (2,84 %) та МКЦ 200 (4,06 %).

Розпушуючі речовини за впливом на однорідність маси таблеток з порошком трутневого гомогенату утворюють такий ряд переваг: натрію крохмальгліколят (2,20 %) > крохмаль прежелатинізований (2,29 %) > крохмаль кукурудзяний (2,74 %) > натрію кроскармельоза (3,12 %) > натрію карбоксиметилкрохмаль (3,93 %).

Вплив природи змащувальних речовин на однорідність маси таблеток можна охарактеризувати таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат (2,10 %) > магнію стеарат (2,43 %) > натрію стеарилфумарат (2,59 %) > кислота стеаринова (3,36 %) > кальцію стеарат (3,80 %).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ілюструє такий ряд переваг: D > A > B > C. На рисунку 3.8 відображено вплив рівнів найбільш значущого фактору D (ковзних речовин) на стійкість таблеток до роздавлювання, ранжований ряд переваг яких має такий вигляд: Neusilin UFL 2 (76,6 Н) > Neusilin US 2 (54,6 Н) > Emcompress (38,6 Н) > кальцію фосфат двоосновний (33,2 Н) > Arbocel P 290 (29,4 Н).

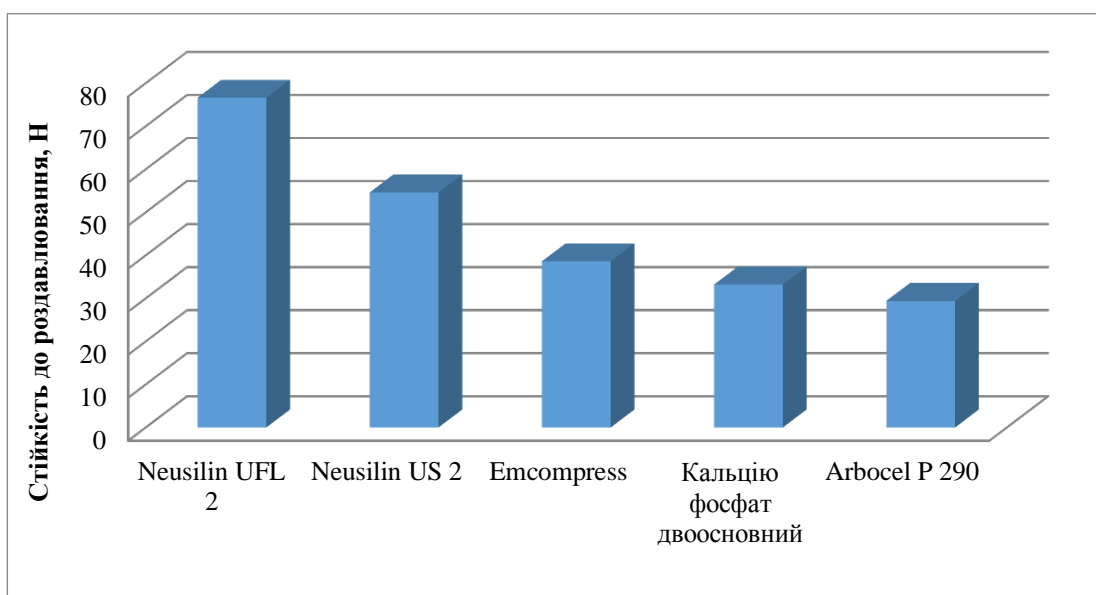


Рисунок 3.8. – Вплив ковзних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Вплив різних зразків МКЦ на стійкість таблеток до роздавлювання виглядає таким чином: Prosolv SMCC 90 (54,26 Н) > Prosolv SMCC 50 (50,30 Н) > МКЦ 500 (48,80 Н) > МКЦ 200 (40,60 Н) > МКЦ 102 (38,60 Н).

Найбільш стабільний вплив на показник стійкості таблеток до роздавлювання проявляли змащувальні речовини, природа яких не суттєво впливає на міцність, а тому, ранжований ряд можна зобразити таким чином: кислота стеаринова (54,9 Н) > кальцію стеарат (47,1 Н) > магнію стеарат (45,3 Н) > натрію лаурилсульфат > (44,1 Н) > натрію стеарилфумарат (41 Н).

Аналогічно до впливу змащувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання, проявили себе і наповнювачі на основі цукрів, ранжований ряд переваг для яких виглядає таким чином: Emdex dextrates (52,7 Н) > Di-Pac Direct (49,2 Н) > Ludipress (48,4 Н) > Compri Sugar O (46,5 Н) > Pearlitol 100SD Mannitol (37,6 Н).

Серед вивчених розпушувачів найбільше значення стійкості до роздавлювання таблеток забезпечував крохмаль кукурудзяний (51,9 Н), який мав перевагу над крохмалем прежелатинізованим (47,4 Н), натрію крохмальгліколятом (45,9 Н), натрію кроскармелозою (43,9 Н) та натрію карбоксиметилкрохмалем (42,2 Н).

Ранжований ряд переваг для відображення впливу якісних факторів на розпадання таблеток виглядає таким чином: С > А > D > Е > В. Найбільш впливовим є фактор С (розпушувачі), вплив рівнів якого зображено на рисунку 3.9.

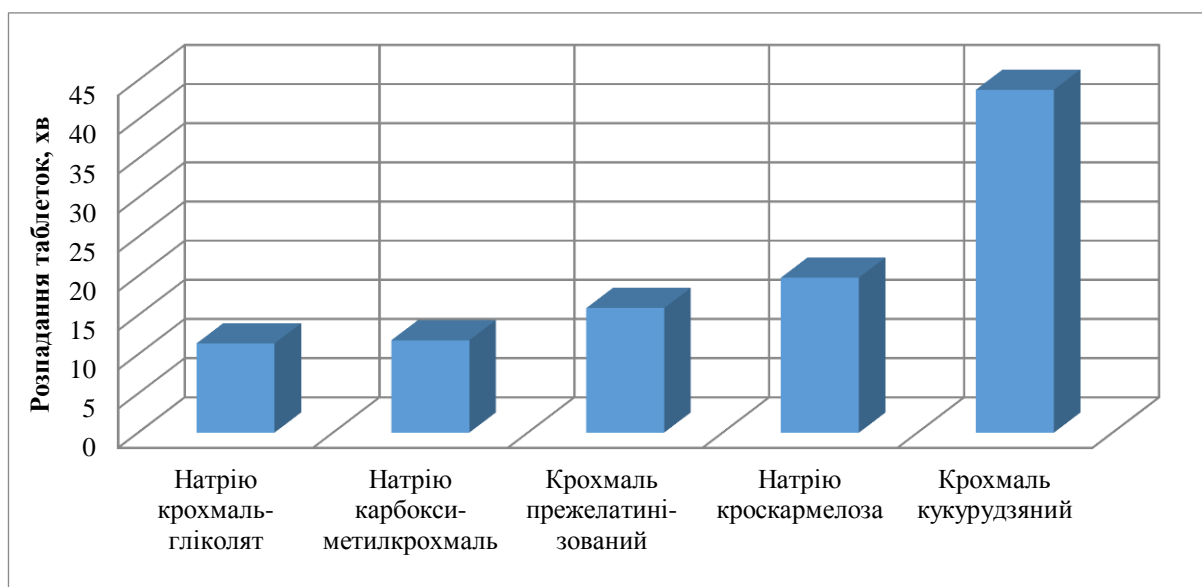


Рисунок 3.9. – Вплив розпушувачів на час розпадання таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Отже, як видно з рисунка 3.9, найшвидше розпадалися таблетки, які в своєму складі містили натрію крохмальгліколят (11,4 хв) та натрію карбоксиметилкрохмаль (11,8 хв), а найдовше – таблетки, до складу яких входили крохмаль прежелатинізований (15,9 хв), натрію кроскармелоза (19,8 хв), крохмаль кукурудзяний (43,8 хв).

Щодо впливу різних зразків МКЦ на час розпадання таблеток, то найменший час розпадання мали таблетки, до складу яких входили МКЦ 102 (11,4 хв) та МКЦ 200 (14,4 хв). Дані ДР мають незначні переваги над Prosolv SMCC 90 (19,8 хв), МКЦ 500 (20,8 хв), та більш суттєві над Prosolv SMCC 50 (33,3 хв).

Ранжований ряд переваг для ковзних речовин за позитивним впливом на час розпадання таблеток має такий вигляд: кальцію фосфат двоосновний (13,0 хв) > Emcompress (15,2 хв) > Neusilin US 2 (17,0 хв) > Neusilin UFL 2 (27,3 хв) > Arbocel P 290 (30,2 хв).

Вплив змащувальних речовин на час розпадання таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: кальцію стеарат (14,6 хв) > натрію стеарилфумарат (16,8 хв) > натрію лаурилсульфат (19,5 хв) > магнію стеарат (20,4 хв) > кислота стеаринова (31,3 хв).

Вплив досліджуваних наповнювачів на розпадання таблеток має такий ряд переваг: Ludipress (18,1 хв) > Emdex dexrates (18,4 хв) > Di-Pac Direct (19,7 хв) > Compril Sugar O (21,3 хв) > Pearlitol 100SD Mannitol (25,2 хв).

При проведенні досліджень з вибору раціональних ДР при створенні таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату порошківі маси та готові таблетки контролювали за багатьма відгуками. Для прийняття рішення про вибір оптимальних ДР раціонально використовувати узагальнений показник – функцію бажаності [87].

Інформація, яка отримана на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних показала, що найголовнішими відгуками є процес пресування таблеток (y_4), однорідність маси (y_6), стійкість до роздавлювання (y_7), час розпадання (y_8) та стиранність (y_9).

Інші отримані відгуки дають інформацію про властивості порошкових мас та отриманих таблеток, однак на прийняття висновку щодо кращих ДР не впливають.

Для побудови та аналізу узагальненої функції бажаності перетворювали вимірювані значення відгуків y_4 , y_6 , y_7 та y_8 в безрозмірну шкалу бажаності.

Оскільки відсоток втрати в масі при визначенні стираності досліджуваних таблеток був невисоким, тому цей відгук на даному етапі досліджень не враховували.

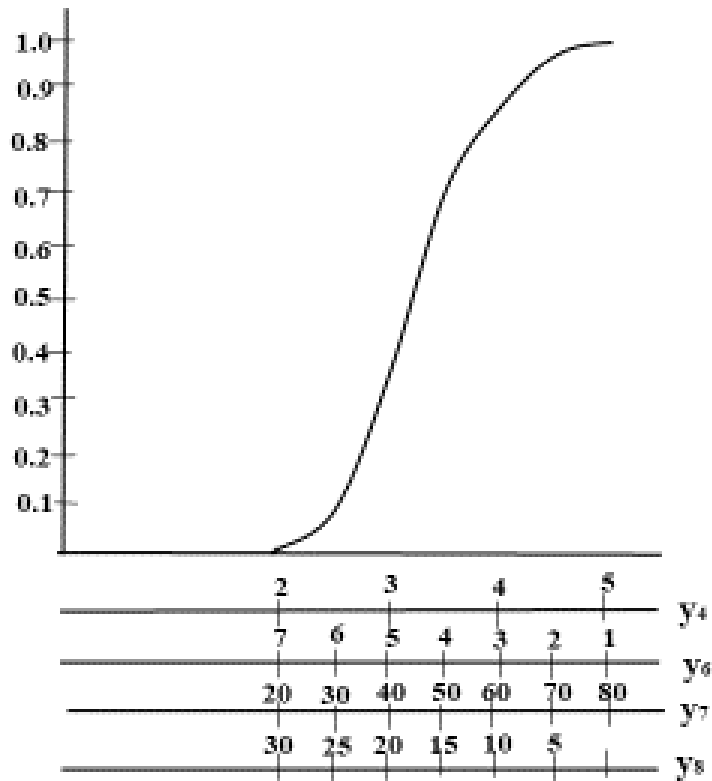


Рисунок 3.10. – Функція бажаності для
 y_4 – процес пресування таблеток
 y_6 – однорідність маси таблеток
 y_7 – стійкість таблеток до роздавлювання
 y_8 – розпадання таблеток

Результати дисперсійного аналізу даних функції бажаності показали, що вплив вивчених факторів можна розмістити в такій послідовності: фактор D > фактор C > res > фактор E при статистичній незначущості факторів A і B.

Вплив природи ковалентних речовин на функцію бажаності зображено на рисунку 3.11.

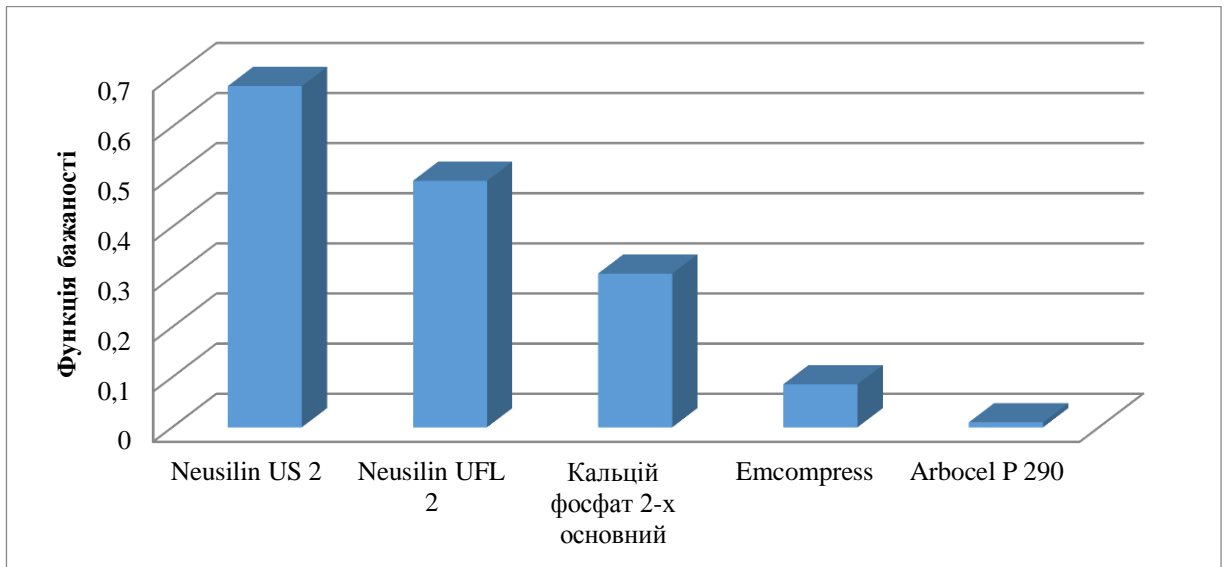


Рисунок 3.11. – Вплив природи ковзних речовин на функцію бажаності

Як видно з рисунка 3.11, ряд переваг для вивчених ДР має наступний вигляд: Neusilin US 2 > Neusilin UFL 2 > кальцію фосфат двоосновний > Emcompress > Arbocel P 290.

При використанні функції бажаності виникала ситуація, коли за одним із відгуків (наприклад, стійкість до роздавлювання) отримували найкращий результат, а за іншим (наприклад, час розпадання) – найгірший. В такому випадку значення функції бажаності дорівнювало 0. Тому, пошук кращих поєднань ДР здійснювали за допомогою функції корисності, при використанні якої підсумовується кількість місць за відгуками, при цьому, за найкраще значення надавалось 1-ше місце і т.д.

Вплив ковзних речовин на значення функції корисності є аналогічним, як і для функції бажаності та представлено на рисунку 3.12.

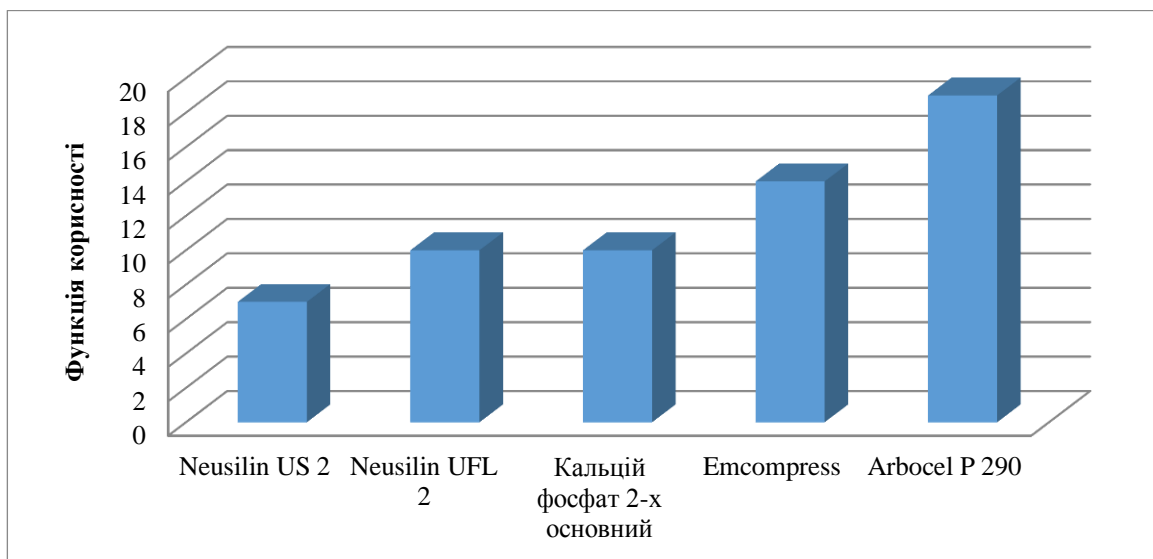


Рисунок 3.12. – Вплив ковшних речовин на значення функції корисності

Отже, для вибору ДР із вивченої групи раціонально більш детально вивчити Neusilin US 2, Neusilin UFL 2 та кальцію фосфат двоосновний.

Вплив природи розпушувачів на функцію бажаності зображено на рисунку 3.13.

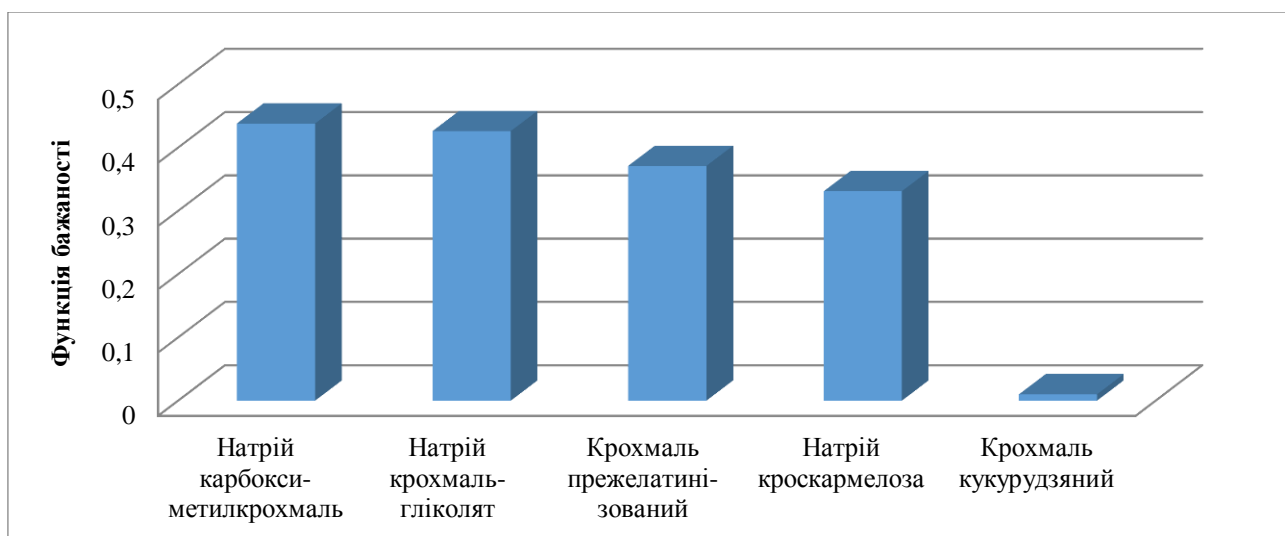


Рисунок 3.13. – Вплив природи розпушувачів на функцію бажаності

Як видно з рисунка 3.13, вивчені розпушувачі за впливом на функцію бажаності мають такий ряд переваг: натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію крохмальгліколят > крохмаль прежелатинізований > натрію кроскармелоза > крохмаль кукурудзяний.

Тоді як, на функцію корисності вплив їх виглядає таким чином: натрію крохмальгліколят > крохмаль кукурудзяний > натрію карбоксиметилкрохмаль > натрію кроскармелоза > крохмаль прежелатинізований (рис. 3.14).

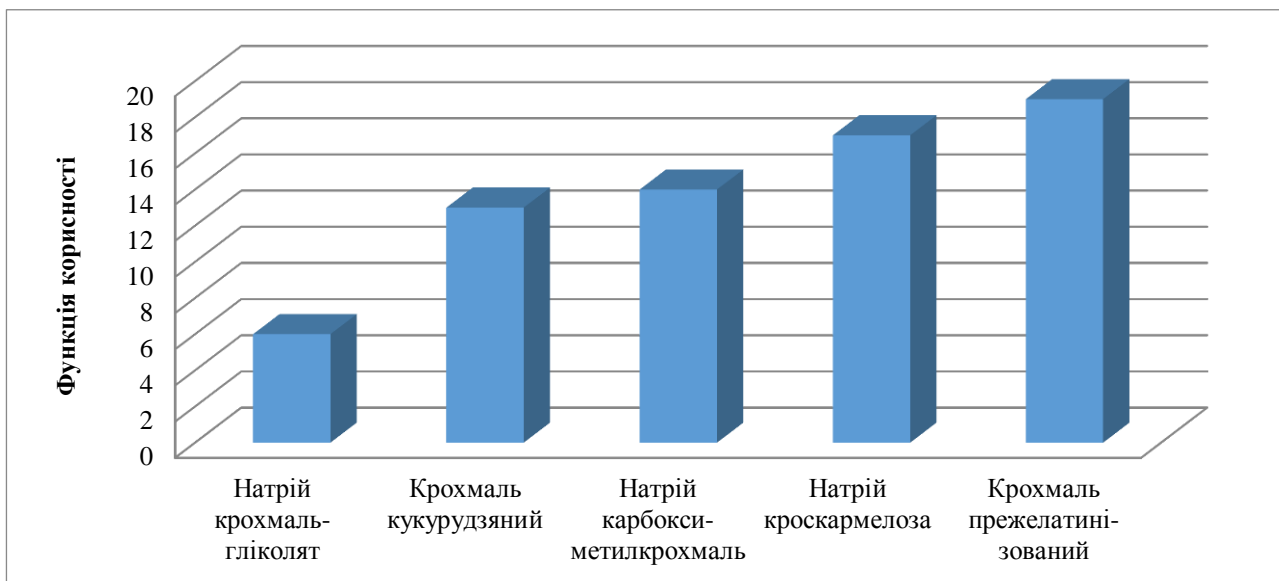


Рисунок 3.14. – Вплив природи розпушувачів на функцію корисності

Як видно з рисунка 3.14, наведений ряд переваг відрізняється від ряду переваг для функції бажаності. При використанні функції бажаності крохмаль кукурудзяний виявився непридатним для отримання таблеток методом прямого пресування, тому для подальшого вивчення відібрано натрію крохмальгліколят та натрію карбоксиметилкрохмаль.

Вплив природи змащувальних речовин на функцію бажаності зображено на рисунку 3.15.

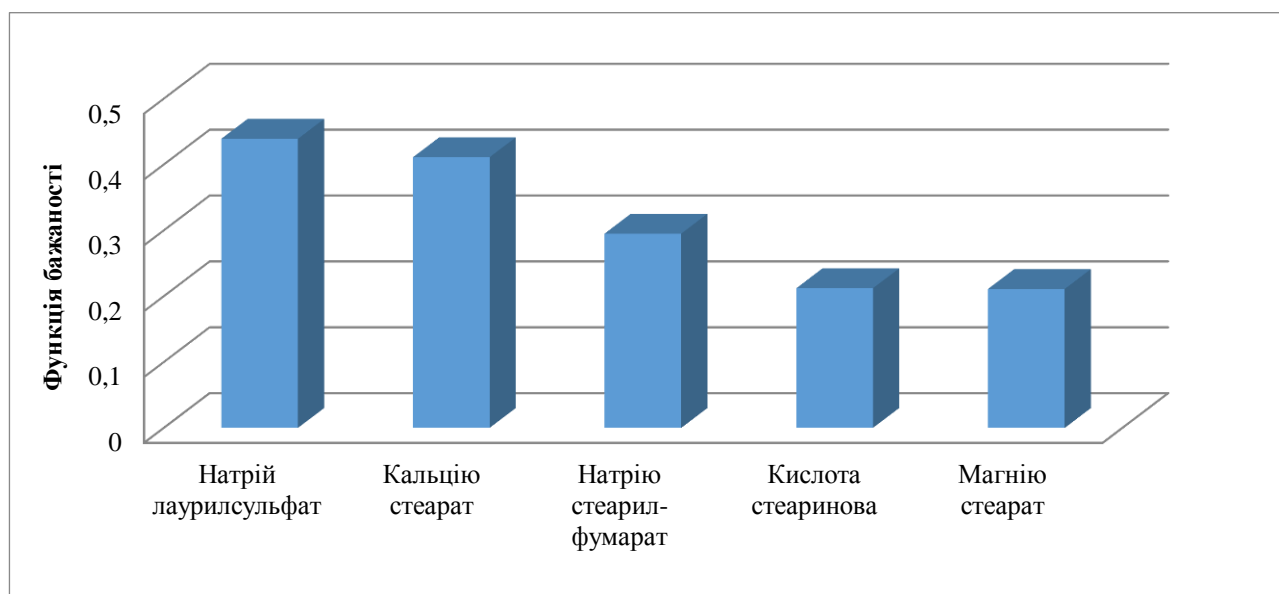


Рисунок 3.15. – Вплив природи змащувальних речовин на функцію бажаності

Вплив змащувальних речовин на функцію корисності зображено на рисунку 3.16

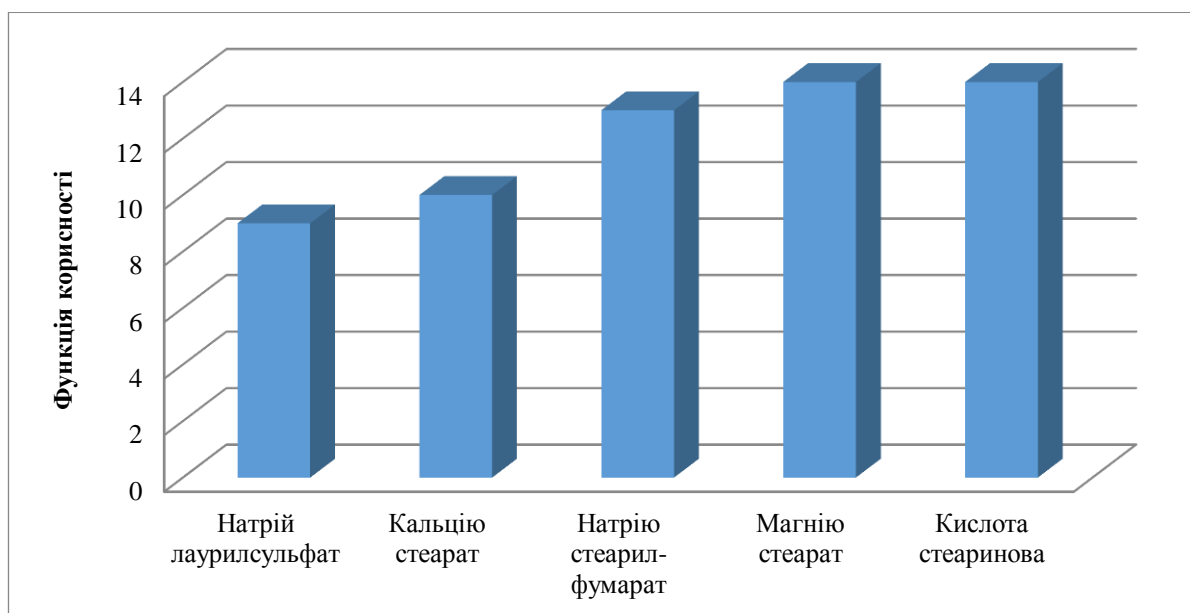


Рисунок 3.16. – Вплив природи змащувальних речовин на функцію корисності

Вивчені змащувальні речовини за впливом на функції бажаності та корисності характеризується таким рядом переваг: натрію лаурилсульфат > кальцію стеарат > натрію стеарилфумарат > кислота стеаринова > магнію стеарат. А тому, для подальшого дослідження з даної групи ексципієнтів відібрано натрію лаурилсульфат та кальцію стеарат.

Результати дисперсійного аналізу даних функції бажаності для зразків МКЦ показали статистичну незначущість (при $p=0,05$) вивченого фактора. Тоді як, при $p=0,25$ за впливом зразків МКЦ на функцію бажаності зображено на рисунку 3.17, а на функцію корисності на рисунку 3.18. За результатами аналізу впливу даних речовин відібрано Prosolv SMCC 90 і МКЦ 102.

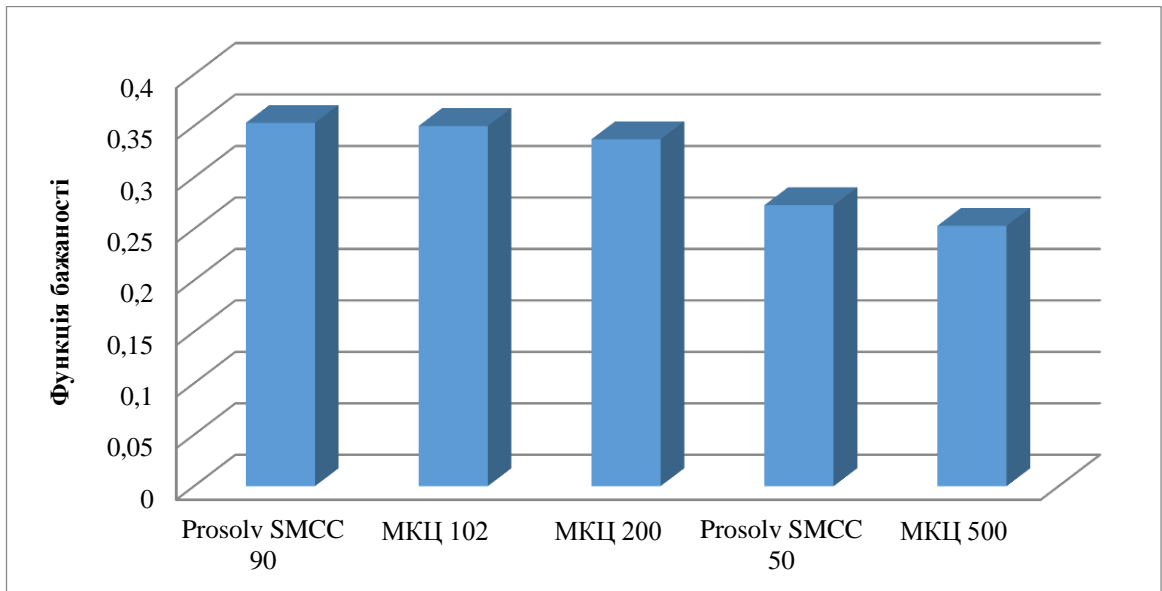


Рисунок 3.17. – Вплив зразків МКЦ на функцію бажаності

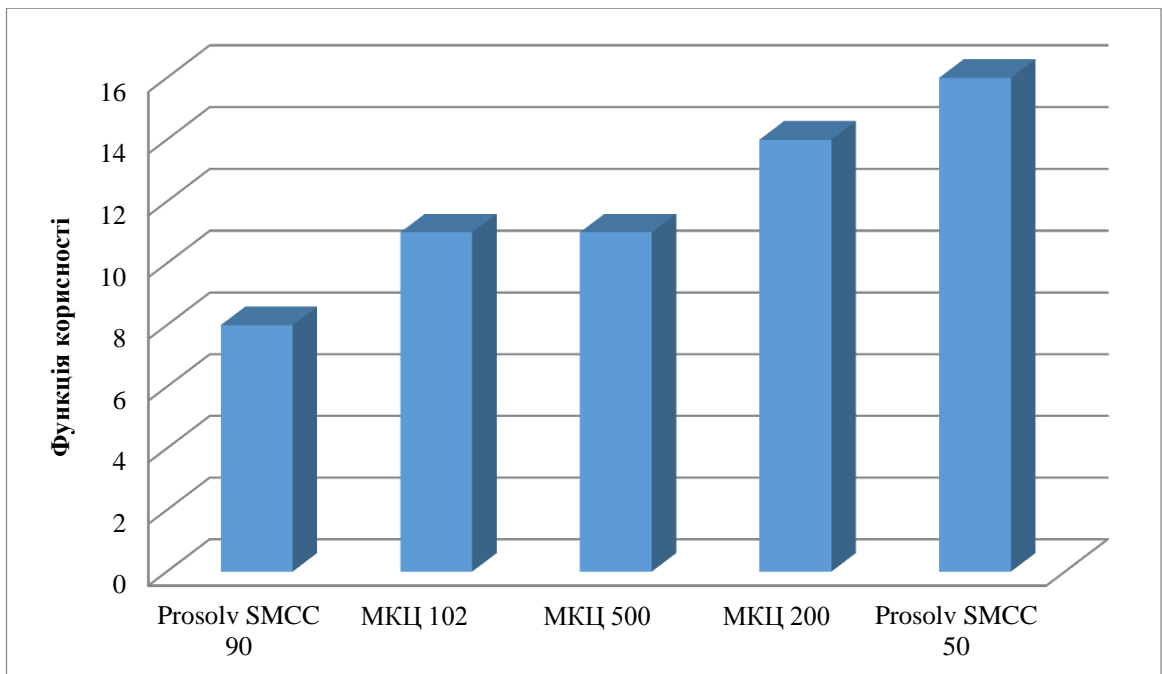


Рисунок 3.18. – Вплив зразків МКЦ на функцію корисності

За результатами дисперсійного аналізу визначено, що фактор В (наповнювачі) є статистично незначущим по впливу на функцію бажаності. Проте за поєднаними результатами функцій бажаності та корисності, які зображені на рисунку 3.19 – 3.20, відібрано Ludipress та Emdex dexrates для подальших досліджень.

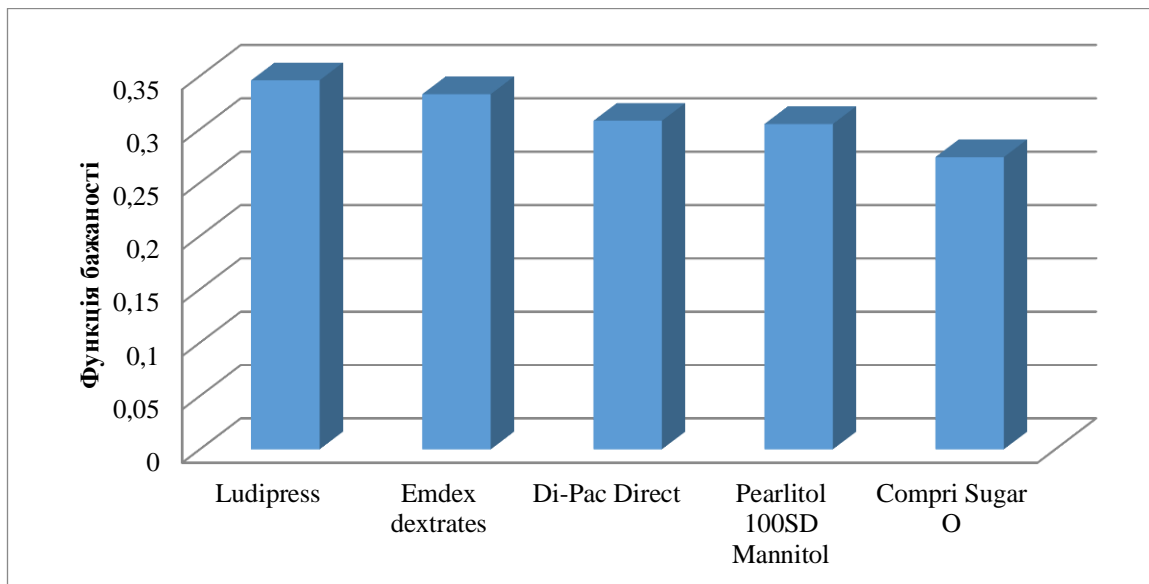


Рисунок 3.19. – Вплив наповнювачів на основі цукрів на функцію бажаності

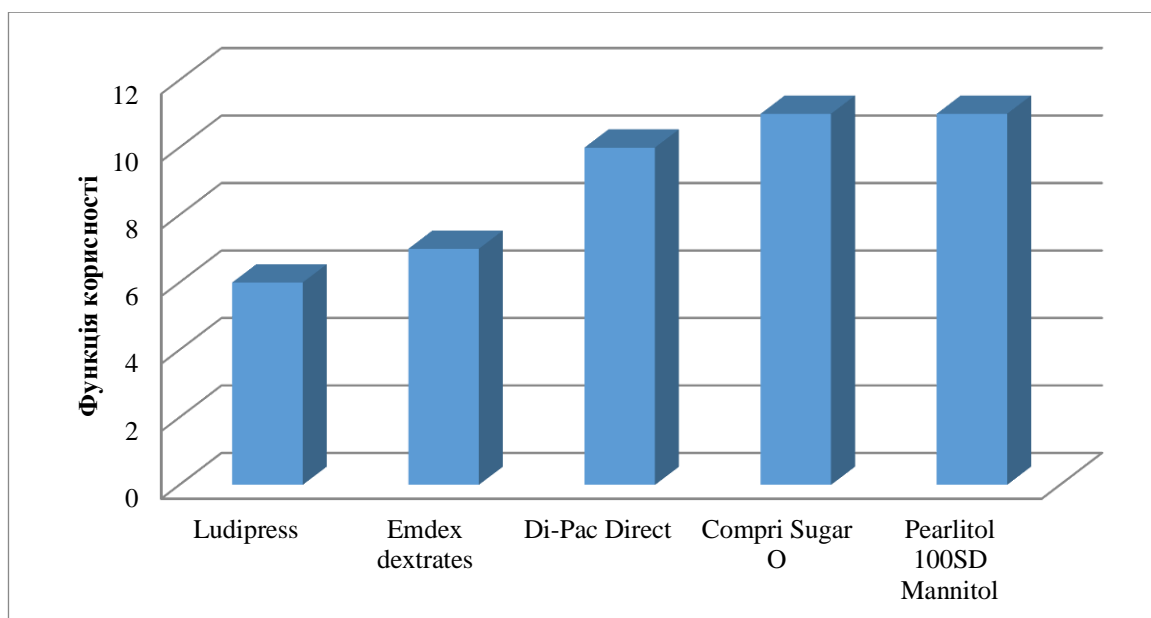


Рисунок 3.20. – Вплив наповнювачів на основі цукрів на функцію корисності

Проведені дослідження показали, що за сукупністю даних функцій бажаності та корисності для подальших досліджень раціонально використати такі ДР: Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальцію фосфат двоосновний (фактор D); натрію крохмальгліколят і натрію карбоксиметилкрохмаль (фактор C), натрію лаурилсульфат і кальцію стеарат (фактор E); Prosolv SMCC 90 та МКЦ 102 (фактор A); Ludipress та Emdex dextrates (фактор B).

3.2. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні показники порошкових мас і таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

Проведені в попередньому розділі дослідження показали, що на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату можна отримувати таблетки методом прямого пресування, проте за показником стійкості до роздавлювання та часом розпадання в багатьох серіях дослідів таблетки не відповідали фармакопейним вимогам [68].

Тому проведені додаткові дослідження із вивчення кількісних факторів з метою відбору кращих ДР для оптимізації складу та технології таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату.

Відібрані ДР з кожної досліджуваної групи вивчалися на двох рівнях. Додатково вивчали вплив кількості кислоти лимонної, яка була взята для коригування смаку отриманих таблеток. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведений в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. – Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів	
	Нижній „-”	Верхній „+”
x ₁ – кількість Prosolv SMCC 90 в таблетці, г	0,035	0,045
x ₂ – кількість МКЦ 102 в таблетці, г	0,035	0,045
x ₃ – кількість Ludipress в таблетці, г	0,035	0,045
x ₄ – кількість Emdex dextrans в таблетці, г	0,035	0,045
x ₅ – кількість натрій крохмальгліколяту в таблетці, г	0,025	0,035
x ₆ – кількість натрій карбоксиметилкрохмалю в таблетці, г	0,025	0,035
x ₇ – кількість Neusilin US 2 в таблетці, г	0,015	0,025
x ₈ – кількість Neusilin UFL 2в таблетці, г	0,005	0,010

Продовження таблиці 3.3

x_9 – кількість кальцію фосфату двоосновного в таблетці, г	0,015	0,025
x_{10} – кількість натрію лаурилсульфату в таблетці, г	0,0025	0,0050
x_{11} – кількість кальцію стеарату в таблетці, г	0,0025	0,0050
x_{12} – кількість кислоти лимонної в таблетці, г	0,0025	0,0050

Порошкові суміші компонентів таблеток готували відповідно до плану експерименту, матриця якого наведені в таблиці 3.4.

Середня маса таблеток складала 0,5 г. В тих серіях дослідів, коли, згідно плану експерименту, середня маса таблетки була меншою 0,5 г, доводили до необхідної маси за допомогою МКЦ.

Таблиця 3.4. – План експерименту за методом випадкового балансу та результати дослідження порошкових мас і таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Номер серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	x ₈	x ₉	x ₁₀	x ₁₁	x ₁₂	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	D
1	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	0,504	0,651	32	5	1,15	0,574	0,25	79	35	0
2	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	0,520	0,693	38	5	1,41	0,581	1,03	51	22	0,56
3	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	0,521	0,665	37	4	1,61	0,581	0,50	66	35	0
4	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	0,519	0,696	43	3	2,07	0,572	0,21	70	24	0,64
5	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	0,475	0,640	40	5	3,18	0,531	0,10	29	20	0,41
6	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	0,528	0,704	33	5	2,42	0,583	0,14	52	25	0,75
7	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	0,531	0,681	37	4	1,68	0,582	0,53	49	29	0,39
8	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	0,528	0,674	35	4	2,77	0,574	0,24	61	16	0,80
9	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	0,553	0,737	35	4	2,32	0,582	0,30	57	17	0,80
10	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	0,538	0,709	40	4	1,31	0,596	0,35	54	26	0,71
11	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	0,506	0,682	40	5	2,32	0,569	0,22	69	19	0,78
12	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	0,519	0,688	40	5	2,35	0,586	0,23	55	20	0,76
13	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	0,526	0,686	40	4	2,12	0,577	0,35	64	27	0,71
14	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	0,525	0,716	38	5	1,28	0,578	1,20	43	15	0,41
15	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	0,517	0,706	45	3	1,81	0,561	1,15	35	17	0,38
16	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	0,506	0,683	40	4	2,81	0,554	0,10	63	20	0,72

Примітка: y₁ - насипна густина порошкових мас, г/мл; y₂ - насипна густина порошкових мас після усадки, г/мл; y₃ - кут природного укосу порошкових мас, градусів; y₄ - процес пресування таблеток, бали; y₅ - однорідність маси таблеток, ±%; y₆ - середня маса таблеток після пресування, г; y₇ - стиранисть таблеток, %; y₈ - стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₉ - розпадання таблеток, хв; **D** - функція бажаності.

Результати досліджень показали, що вільна насипна густина, насипна густина після усадки порошкових мас та кут природного укосу порошкових мас з порошком трутневого гомогенату були в близьких значеннях, тому діаграм розсіювання за вказаними відгуками не наводимо.

Також дуже близькими за значеннями були відгуки за показником пресування таблеток, їх середньою масою та однорідністю дозування. Дуже різні результати отримували при дослідженні таблеток на стійкість, стиранисть та час розпадання. За вказаними відгуками будували діаграми розсіювання.

Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток з порошком трутневого гомогенату до роздавлювання наведено на рисунку 3.21.

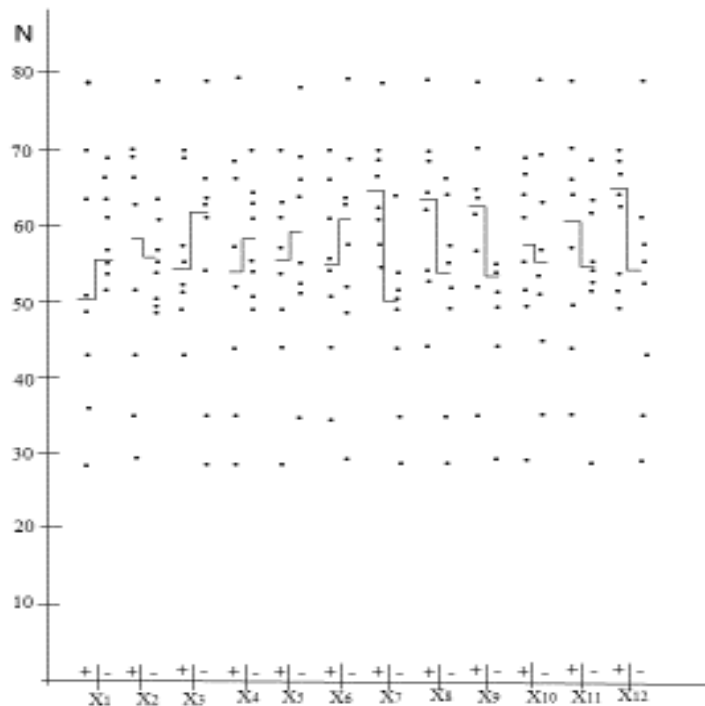


Рисунок 3.21. – Вплив кількостей допоміжних речовин на стійкість таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату до роздавлювання

Аналіз рисунка показав, що найбільший вплив на стійкість таблеток з порошком трутневого гомогенату мають фактори x_7 , x_8 , x_9 , x_{12} та x_3 . Зі збільшення в складі таблеток кількості Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальцію фосфату двоосновного, кальцію стеарату та кислоти лимонної їх стійкість до роздавлювання підвищується. А також навпаки, при збільшенні кількості

натрій карбоксиметилкрохмалю, Ludipress та Prosolv SMCC 90 стійкість отриманих таблеток до роздавлювання зменшується.

Вплив кількостей ДР на стиранисть таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату зображено на рисунку 3.22.

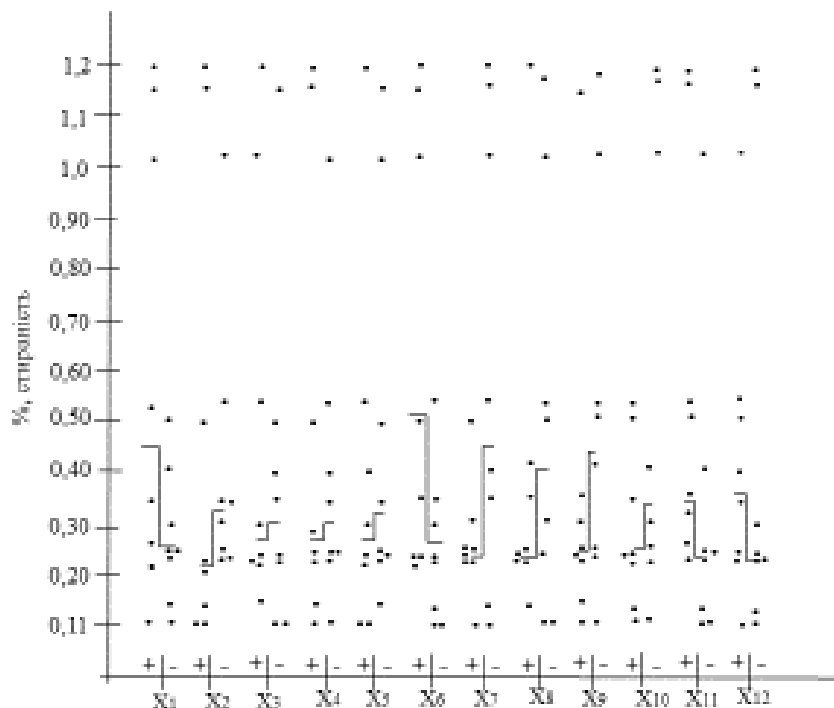


Рисунок 3.22. – Вплив кількостей допоміжних речовин на стиранисть таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Як видно з рисунка 3.22., найбільший вплив на стиранисть таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату проявляють фактори x_6 та x_1 . Зі збільшення кількості натрію карбоксиметилкрохмалю та Prosolv SMCC 90 стиранисть таблеток підвищується. Також, відсоток стиранисті таблеток з трутневим гомогенатом зростає зі збільшенням кальцію стеарату та кислоти лимонної в їх складі.

Зі збільшенням кількостей Neusilin US 2, кальцію фосфату двоосновного, Neusilin UFL 2, МКЦ 102 та натрію лаурилсульфату стійкість таблеток з трутневим гомогенатом до стиранисті зменшується. Кількість Ludipress, Emdex dextrans та натрію крохмальгліколяту в межах вивчених інтервалів на стиранисть даних таблеток є незначущою.

Вплив кількостей допоміжних речовин на час розпадання таблеток з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату наведено на рисунку 3.23.

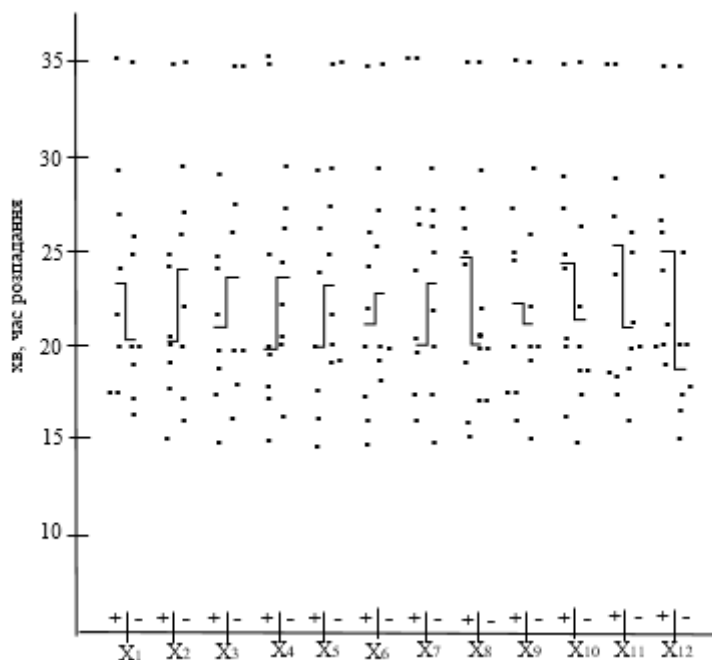


Рисунок 3.23. – Вплив кількостей допоміжних речовин на час розпадання таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату

Аналіз рисунка показав, що зі збільшенням кількостей Neusilin UFL 2, кислоти лимонної, кальцію стеарату, Prosolv SMCC 90 час розпадання таблеток підвищується. При збільшенні кількості МКЦ 102, Emdex dextrates, натрію крохмальгліколяту, Neusilin US 2 та Ludipress час розпадання таблеток з трутневим гомогенатом зменшується.

Отримані на даному етапі досліджень таблетки з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату за винятком відгуку розпадання мали добрі показники.

Порошкові маси характеризувалися доброю плинністю, процес пресування таблеток, однорідність їх маси, зовнішній вигляд відповідали фармакопейним нормам.

З використанням функції бажаності з врахуванням головних відгуків в якості кращих ДР для подальшого дослідження та спостереження в процесі зберігання за таблетками з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату раціонально

використовувати Ludipress, натрію крохмальгліколят, Neusilin US 2, Neusilin UFL 2, кальцію фосфат двоосновний, МКЦ 102, кислоту лимонну та натрій лаурилсульфат.

Були проведені додаткові дослідження з метою встановлення оптимальних співвідношень вказаних вище ДР, де за головний відгук приймали час розпадання таблеток з трутневим гомогенатом.

Одержанні таблетки з ліофілізованим порошком трутневого гомогенату закладені на зберігання з метою встановлення стабільності та термінів придатності. Розроблену технологічну схему виробництва таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату навелено у додатку Г.

3.3 Ідентифікація та кількісне визначення біологічно активних речовин в таблетках на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

На підставі огляду літературних джерел щодо хімічного складу трутневого гомогенату, можна зробити висновок про наявність різних груп біологічно активних речовин та їх представників у складі гомогенату. Як відомо, амінокислотний склад порошку трутневого гомогенату (лейцин, ізолейцин, пролін, серин, треонін, метіонін, фенілаланін, тирозин, глютамінова та аспарагінова кислоти, тощо) є різноманітним, завдяки наявності та вмісту амінокислот як домінуючої групи біологічно активних речовин пов'язують фармакологічну активність гомогенату при порушеннях метаболізму та обмінних процесів в організмі [1, 7, 44]. Тому, вирішено було обрати амінокислоти активним маркером даного АФІ у розроблених таблетках.

Ідентифікація амінокислот.

А. Реакція з нінгідринном. Для ідентифікації амінокислот запропоновано групову реакцію, враховуючи високий їх вміст у АФІ, доступність реагентів та експресність методики визначення.

Методика ідентифікації амінокислот в таблетках на основі трутневого гомогенату (нінгідринна реакція)

Близько 0,1 г порошку розтертих таблеток розчиняють при нагріванні у 5,0 мл свіжопрокип'яченої води Р, додають 5 мл ізопропілового спирту та 1 мл

свіжоприготовленого розчину нінгідрину *P* і нагрівають; з'являється синьо-фіолетове забарвлення, що свідчить про наявність вільних амінокислот у досліджуваному АФІ.

Б. Метод ВЕРХ. Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння часів утримування піків амінокислот на хроматограмах випробуваних розчинів досліджуваних зразків з часами утримування відповідних речовин стандартних зразків амінокислот на хроматограмі розчину порівняння, отриманих за умов кількісного визначення вмісту амінокислот.

Результати визначення якісного складу амінокислот наведені в таблиці 3.5. В результаті проведених досліджень в таблетках на основі порошку трутневого гомогенату ідентифіковано 14 амінокислот, серед яких 5 – замінних (пролін, серин, гліцин, глютамінова та аспарагінова кислоти), 8 – незамінних (гістидин, треонін, валін, метіонін, фенілаланін, лізин, лейцин та ізолейцин) та одна умовнозамінна (тирозин) амінокислота.

Таблиця 3.5 – Результати хроматографічного визначення амінокислот у порошку розтертих таблеток на основі трутневого гомогенату

Назва амінокислоти	Наявність амінокислот	
	вільних	вільних та зв'язаних
Аспарагінова кислота	+	+
Глутамінова кислота	+	+
Серин	–	+
Гістидин	–	+
Гліцин	+	+
Треонін	+	+
Тирозин	+	+
Валін	+	+
Метіонін	+	+
Ізолейцин	+	+
Фенілаланін	+	+
Лейцин	+	+
Лізин	–	+
Пролін	+	+

Як видно з даних, поданих в таблиці 3.5, більшість ідентифікованих амінокислот представлені як у вільному, так і в зв'язаному стані, проте окремі сполуки виявлені лише у зв'язаній формі (серин, гістидин, лізин).

Кількісне визначення амінокислот

Визначення амінокислот в таблетках на основі трутневого гомогенату проводили сучасним селективним, точним методом аналізу – методом ВЕРХ, використовуючи рідинний хроматограф “Agilent 1200” (“Agilent technologies”, США) з флуоресцентним детектором, попередньо підібравши відповідні умови хроматографування, детектування та пробопідготовки. Враховуючи те, що амінокислоти не проявляють вираженої оптичної активності в ультрафіолетовій та видимій областях спектру, тому використали попередню дериватизацію з орто-фталевим альдегідом для первинних амінокислот та з 9-флуоренілметоксикарбоніл хлоридом для вторинних амінокислот [88, 89].

Методика визначення вільних та зв'язаних амінокислот в таблетках на основі трутневого гомогенату

Вихідний розчин для визначення вільних амінокислот: 0,3 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у віалу, додають 4 мл 0,1 М кислоти хлористоводневої Р, укупорюють герметично та витримують віалу в ультразвуковій бані при 50 °С протягом 3 год. Отриману суміш центрифугують при 5000 об./хв впродовж 5 хв. 0,5 мл надосадової рідини упарюють на роторному випарювачі. Для видалення кислоти хлористоводневої тричі промивають водою очищеною Р, щоразу додаючи 0,5 мл води очищеної Р і випарюючи. Отриманий залишок розчиняють в 0,5 мл води очищеної Р та фільтрують крізь мембранний фільтр із регенованої целюлози (розмір пор – 0,2 мкм).

Вихідний розчин для визначення суми вільних і зв'язаних амінокислот: 0,05 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у віалу, додають 0,5 мл 6 М кислоти хлористоводневої Р і укупорюють герметично. Віалу поміщають в термостат і витримують при 110 °С впродовж 24 год. Отриману суміш розбавляють водою для хроматографії Р до 4.0 мл і центрифугують при 5000 об./хв впродовж 5 хв. 0,5 мл надосадової рідини упарюють на роторному

випарювачі. Для видалення кислоти хлористоводневої тричі промивають *водою очищеною Р*, щоразу додаючи 0,5 мл *води очищеної Р* і випарюючи. Отриманий залишок розчиняють в 0,5 мл *води очищеної Р* та фільтрують крізь мембранний фільтр із регенованої целюлози (розмір пор – 0,2 мкм).

Перед введенням проби в хроматографічну колонку проводять передколону дериватизацію для отримання необхідних для дослідження флуоресцентних похідних амінокислот.

Хроматографічне розділення проводять на рідинному хроматографі Agilent 1200 (Agilent technologies, США) з флуоресцентним детектором за таких умов:

- колонка Zorbax AAA 4,6x150 (3 мкм);
- температура термостату колонки – 40 °С;
- мобільна фаза А – 40 ммоль/л Na₂HPO₄, рН 7,8 (5,5 г натрій гідрогенфосфату моногідрату розчиняли в 1 л води для хроматографії, доводили розчином 10 моль/л натрій гідроксиду до рН 7,8);
- мобільна фаза В – ацетонітрил-метанол-вода (45:45:10, об/об/об);
- інжекція – 0,5 мкл.
- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв, режим елюювання – градієнтний за такою програмою:

час, хв	рухома фаза А (% об/об)	рухома фаза В (% об/об)
0-2	100	0
2-17	100 → 44	0 → 56
17-20	44 → 0	56 → 100
20-22	0	100
22-24	0 → 100	100 → 0
24-26	100	0

Детектування здійснюють у такому режимі: до 15 хв – довжина хвилі збудження 340 нм, довжина хвилі випромінювання 450 нм; після 15 хв – довжина хвилі збудження 266 нм, довжина хвилі випромінювання 305 нм.

Загальний вміст амінокислот (X , мг/ в одній таблетці) розраховували за формулою:

$$X = (C \cdot V_{\text{розч.}} \cdot b) / m_{\text{нав}}, \text{ де}$$

C – концентрація в мг/мл, отримана із розрахунку за хроматограмами розчину порівняння і випробовуваного розчину;

$V_{\text{розч.}}$ – об'єм розчинника, використаний при отриманні вихідного розчину, мл;

b – середня маса таблеток, г

$m_{\text{нав}}$ – маса наважки порошку розтертих таблеток, взятої для дослідження, г.

Відповідна хроматограма, отримана в умовах визначення загального вмісту вільних та зв'язаних амінокислот, наведена на рисунку 3.24.

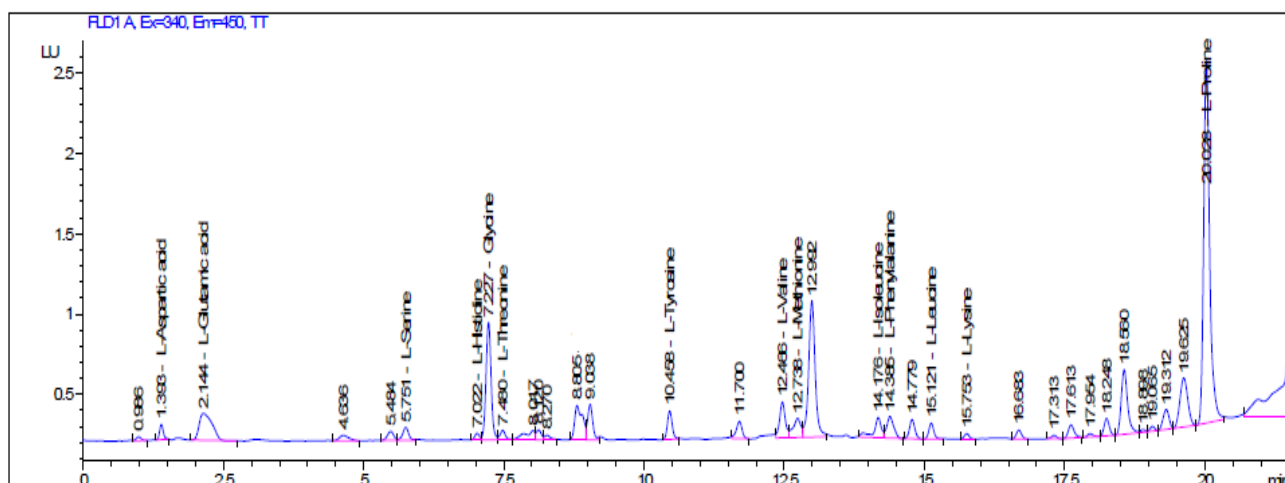


Рисунок 3.24. – ВЕРХ-хроматограма, отримана при кількісному визначенні загального вмісту амінокислот в таблетках на основі трутневого гомогенату

Результати визначення загального вмісту вільних та зв'язаних амінокислот у таблетках на основі порошку трутневого гомогенату наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Результати хроматографічного визначення загального вмісту амінокислот у порошку розтертих таблеток на основі трутневого гомогенату

Серія таблеток	Маса наважки, г	Загальний вміст амінокислот, мг в одній таблетці	Метрологічні характеристики
1	0,2997	90,70	$\bar{x} = 90,05$ $S = 1,0966$ $S^2 = 1,2025$ $S_{\bar{x}} = 0,4904$ $S_r = 0,012$ $\Delta\bar{x} = 1,36$ $\bar{\epsilon} = 1,51 \%$
2	0,3020	91,45	
3	0,2975	89,08	
4	0,2985	88,62	
5	0,3055	90,41	

Як видно із даних, наведених в таблиці 3.6, отримані результати визначення загального вмісту амінокислот у досліджуваних серіях таблеток є достатньо близькими між собою. Враховуючи те, що трутневий гомогенат є не токсичним АФІ природнього походження із змінним вмістом біологічно активних речовин, а також визначення проводили інструментальним методом, можна встановити межі допусків кількісного вмісту $\pm 15 \%$.

Таким чином, кількісним критерієм якості досліджуваних таблеток запропоновано загальний вміст амінокислот в інтервалі від 76,5 до 103,5 мг в одній таблетці. Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок про те, що всі результати знаходяться в межах запропонованого кількісного критерію якості.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ПОРОШКУ ТРУТНЕВОГО ГОМОГЕНАТУ

Перед початком дослідження специфічної фармакологічної дії згідно методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України «Доклінічне вивчення безпеки лікарських засобів біотехнологічного походження» рекомендовано вивчати фармакологію безпеки досліджуваного АФІ, а саме ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, щоб встановити можливість виникнення неочікуваної фармакологічної дії, а за необхідності, здійснити детальний моніторинг таких ефектів при проведенні токсикологічних досліджень. Вивчення фармакології безпеки передбачає визначення функціональних показників потенційної токсичності, які сприяють встановленню механізмів специфічної органної токсичності досліджуваного препарату та мають бути враховані з огляду на використання препарату людиною або показань до застосування.

З огляду на це, було вирішено розпочати дослідження з вивчення токсичності за умови одноразового введення, що дає можливість отримати інформацію щодо взаємозв'язку між дозою та системною та/або локальною токсичністю.

4.1 Вивчення гострої токсичності ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

Доклінічне дослідження фармакології безпеки трутневого гомогенату проводилось відповідно до принципів Належної лабораторної практики [90]. Досліджуваний ліофілізований порошок трутневого гомогенату вводили у вигляді водного розчину дробно внутрішньошлунково у максимальній дозі V класу токсичності – 5000 мг/кг. Після введення ліофілізованого порошку трутневого гомогенату ознак інтоксикації та проявів порушень фізіологічного стану у щурів не спостерігали: тварини були активними зі здоровим апетитом, сечовиділенням та дефекацією ідентичною тваринам групи контролю, охайним виглядом та ін.

Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. На момент завершення спостереження кількість тварин залишилась незмінною (n=6), як у групі контролю, так і в досліджуваній групі.

Після виведення тварин з експерименту, в результаті макроскопічного дослідження, було відмічено, що життєво важливі органи та системи, функції яких є гостро критичними для життя були без змін та корелювали з інтактними тваринами. Таким чином, відповідно до вказівок Державного експертного центру МОЗ України та за класифікацією Hodge H. C. та Sterner L. H., отримані результати дозволяють віднести ліофілізований порошок трутневого гомогенату до V класу токсичності – «практично нетоксичні речовини» [71].

4.2 Вивчення місцево-подразнювальної дії ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

Для всіх лікарських засобів, що застосовуються в режимі повторних уведень, обов'язково проводяться дослідження місцево-подразнювальної дії. Тому для потенційного перорального засобу доцільним було вивчення його можливого впливу на функціональну і рухову активність шлунково-кишкового тракту, а також місцевоподразнюючу дію на СОШ. Під час проведення макроскопічного дослідження СОШ та дванадцятипалої кишки у щурів встановлено, що ліофілізований порошок трутневого гомогенату в усіх досліджених дозах не викликав пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, на відміну від тварин, яким вводили ацетилсаліцилову кислоту (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Вплив трутневого гомогенату на стан СОШ та двандцятипалої кишки щурів, $M \pm m$ (n= 6)

Групи тварин	Ступінь пошкодження	Індекс виразки
Трутневий гомогенат, 72 мг	0	0
Ацетилсаліцилова кислота, 100 мг	$6,42 \pm 0,14$ $p \leq 0,001$	$4,68 \pm 0,12$ $p \leq 0,001$

На тлі введення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг/кг встановлено, що ліофілізований порошок трутневого гомогенату не чинить ульцерогенну дію, що свідчить про можливість його безпечного застосування як потенційного перорального ЛЗ (табл. 4.1).

4.3 Вивчення фармакологічної активності таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату за умови метаболічного синдрому в експерименті

Обсяг та напрямок дослідження фармакологічної активності, згідно Державного експертного центру МОЗ України, визначався залежно від обсягу вже існуючої наукової інформації про нього [91]. Тому, опираючись на відомі дані про АФІ, які описані у розділі 1.2, нами було вирішено дослідити його вплив за умови моделювання метаболічного синдрому.

Керуючись вивченою безпечністю потенційного АФІ, нами було вирішено продовжувати дослідження щодо пошуку його потенційної фармакологічної активності. На підставі вже існуючих результатів фармакологічних досліджень [92-94] та відомого складу трутневого гомогенату актуальним є напрямок пошуку його активності як ефективного АФІ при метаболічному синдромі.

Через 8 тижнів вживання тваринами розчину фруктози реєстрували невисоке зростання відсотка приросту маси тіла у тварин, яким давали пити розчин фруктози, порівняно з контрольними щурами (9 %, $p < 0,001$). В досліджуваних групах, яким вводили метформін та трутневий гомогенат, не спостерігається достовірної зміни маси тіла. Особливої уваги заслуговує група здорових тварин, яким вводили трутневий гомогенат. Серед тварин групи не відмічали різниці у прирості маси, що, попри незначний вміст фруктози у його складі, свідчить про відсутність впливу на індукцію маси тіла тварин. Через відсутність в науковій літературі єдиного результату впливу розчинів фруктози

в експерименті [79, 95], важливим було визначити базальні показники глюкози та інсуліну у дослідних тваринах (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. – Масометричні та деякі біохімічні показники крові тварин за умови фруктозної дієти, $M \pm m$ (n= 6)

Показник	Контроль-на група	Метаболічний синдром, 20% фруктоза	Метаболічний синдром + метформін	Метаболічний синдром + трутневий гомогенат	Трутневий гомогенат
Приріст маси тварин, %	38,33±1,20 2	47,66±1,229 $p_1 \leq 0,001$	44,50±0,4282 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \geq 0,05$	46,83±0,83 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \geq 0,05$ $p_3 \geq 0,05$	37,66±1,16 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$ $p_4 \leq 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	4,69±0,12	9,55±0,23 $p_1 \leq 0,001$	4,82±0,19 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$	6,98±0,14 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	5,13±0,11 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \geq 0,05$ $p_4 \leq 0,001$
Інсулін, $\mu\text{U/ml}$	8,57±0,14	18,40±0,23 $p_1 \leq 0,001$	9,05±0,22 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$	13,93±0,30 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	9,05±0,29 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \geq 0,05$ $p_4 \leq 0,001$
НОМА-IR	1,78±0,07	7,82±0,28 $p_1 \leq 0,001$	1,94±0,11 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$	4,32±0,11 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	2,07±0,09 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \geq 0,05$ $p_4 \leq 0,001$
Примітки, достовірність відносно: p_1 – контрольної групи; p_2 – метаболічний синдром, 20% фруктоза; p_3 – метаболічний синдром + метформін; p_4 – метаболічний синдром+ліофілізованого порошку трутневого гомогенату					

Рівень глюкози в крові натще та інсуліну у тварин групи контролю за 8 тижнів спостереження був незмінним, а у тварин контрольної патології, яким давали 20 % розчин фруктози, рівні базальної глюкози та інсуліну зростали відносно групи контролю на 103 % ($p < 0,001$) та 115 % ($p < 0,001$) відповідно. Зрозуміло, що підвищення концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові

пов'язане з споживанням саме фруктози, поглинання та метаболізм в печінці якої, на відміну від глюкози, практично не регулюється. Надлишок споживання фруктози призводить до посиленого синтезу жирних кислот, які порушують передачу сигналу інсуліну в клітину і сприяють розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності [95, 96]. Вважається, що гіперглікемія є пусковим механізмом активації різноманітних процесів, що призводять до оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, розвитку атеросклеротичних змін і є найважливішим фактором ризику макро– і мікросудинних ускладнень [97]. Крім того, існує лінійний зв'язок між гіперглікемією та проявами судинного запалення [98]. Дані останніх років свідчать про роль системного неспецифічного запалення як патогенетичного чинника, що пов'язує ожиріння, інсулінорезистентність та інші компоненти метаболічного синдрому [98].

Інсулінорезистентність є основою формування метаболічного синдрому. Вона запускає каскад метаболічних порушень, призводить до появи тяжких серцево–судинних ускладнень, в зв'язку з чим була визначена як незалежний фактор ризику розвитку серцево–судинних захворювань [98, 99]. Хоча резистентність до інсуліну є одним з основних результатів, пов'язаних з тривалим споживанням фруктози [100], існують дані про те, що й короткочасне вживання вуглеводнів може індукувати перехідний резистентний до інсуліну стан [101], який здатний суттєво впливати на опосередкований інсуліном метаболізм глюкози, сприяючи розвитку інсулінорезистентності [102], що спостерігали й у нашому дослідженні. Зокрема, у тварин контрольної патології спостерігалось збільшення НОМА-IR на 340 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольними тваринами. Ці зміни підтверджують належну індукцію метаболічного синдрому у нашому дослідженні, що узгоджується з попередніми звітами [96, 103] (Таблиця 4.2).

Введення тваринам таблеток метформіну та трутневого гомогенату знижувало ($p < 0,001$ в кожному випадку): глюкозу в крові натще на 98 % та 37 % відповідно, інсуліну в сироватці крові на 103 % та 32 % відповідно та індекс

НОМА-IR 303 % та 81 % відповідно, порівняно з тваринами, які споживали лише фруктозу [104].

Щоб зрозуміти механізм впливу ліофілизованого порошку трутневого гомогенату на рівень глюкози потрібно додатково вивчати вплив цього АФІ на вуглеводневий обмін. З проаналізованої наукової літератури можна зробити припущення, що вплинути на глікемію ліофілований порошок трутневого гомогенату може за допомогою наявних у його складі флавоноїдів шляхом гальмування всмоктування глюкози в кишківнику або шляхом впливу на поглинання її периферичними тканинами [105-107]. Відомо, що флавоноїди прискорюють використання глюкози в клітинах печінки і скелетних м'язів шляхом активації ключових ферментів гліколізу гексокінази і піруваткінази, знижують активність глікогенфосфорилази і стимулюють утворення глікогену в клітинах печінки і скелетних м'язів [108].

Наявність в трутневому гомогенаті тіаміну, який є важливим кофактором ферментів обміну глюкози та жирів, вітаміну Е, С, Н, каротиноїдів, купруму, калію та цинку через різні механізми також здатні впливати на обмін глюкози. Адже доведено, що споживання вітаміну Е і каротиноїдів пов'язане зі зменшенням ризику розвитку діабету типу 2, а комбіноване використання аскорбінової кислоти з α -токоферолом, β -каротином, N-ацетилцистеїном і селеном у діабетичних щурів призводило до зниження рівня глюкози, HbA_{1c} і збільшення рівня інсуліну в плазмі, що супроводжувалось зменшенням апоптозу β -клітин [109, 110].

Отже, в результаті проведених досліджень, ми побачили, що таблетки на основі ліофілизованого порошку трутневого гомогенату з погляду фармакології безпеки не проявляють місцевоподразнюючої дії і не зумовлюють утворення виразок на поверхні СОШ та АФІ відноситься до практично нетоксичних речовин, що свідчить про можливість його тривалого безпечного застосування. Ліофілований порошок трутневого гомогенату за рівнем впливу на глюкозу та інсулін, що відображено через один з основних діагностичних маркерів

метаболического синдрома – индекс НОМА, є перспективним АФІ для профілактики та боротьби з метаболічним синдромом.

ВИСНОВКИ

1) Проаналізовано та систематизовано дані літературних джерел щодо хімічного складу та фармакологічних властивостей трутневого гомогенату. Обґрунтовано актуальність розробки твердих форм на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, оскільки на фармацевтичному ринку України не має таблетованих монопрепаратів на основі трутневого гомогенату.

2) Досліджено фармако-технологічні характеристики ліофілізованого порошку трутневого гомогенату, які є оптимальними для розробки таблеток методом прямого пресування.

3) За допомогою математичного планування експерименту, а саме гіпер-греко-латинського квадрату, вивчено вплив ДР, що віднесені у 5 груп (наповнювачі на основі МКЦ, наповнювачі на основі цукрів, розпушувачі, ковзні, змащувальні речовини) на фармако-технологічні властивості мас для таблетування та готових таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату. За результатами дослідження відібрано кращі ДР, кількості яких вивчали на наступному етапі дослідження.

4) За допомогою методу випадкового балансу та діаграм розсіювання вивчено вплив 12-ти кількісних факторів на фармако-технологічні показники порошкових мас та таблеток. Встановлено оптимальний склад ДР у таблетках на основі трутневого гомогенату (Prosolv SMCC 90, МКЦ 102, Ludipress, Emdex dextrates, натрію крохмальгліколят, натрію карбоксиметилкрохмаль, Neusilin US 2, кальцію фосфат, натрію лаурилсульфат, кальцію стеарат, кислота лимонна).

5) Маркерами, що підтверджують наявність біологічно активних речовин у розроблених таблетках, обрано амінокислот, наявність яких підтверджено реакцією з нінгідрином та методом ВЕРХ. Кількісним критерієм якості досліджуваних таблеток запропоновано загальний вміст амінокислот в інтервалі від 76,5 до 103,5 мг в одній таблетці.

6) В результаті фармакологічних досліджень, встановлено, що ліофілізований порошок трутневого гомогенату не чинить місцево подразнюючої дії і не викликає утворення виразок на поверхні СОШ та

відноситься до практично нетоксичних речовин. Встановлено активність таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату (зниження глюкози в крові натще на 37 %, інсуліну в сироватці крові на 32 % та індексу НОМА-IR на 81 %) при метаболічному синдромі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Брандорф АЗ, Лебедева ВИ, Харитоновой МН, Савина АП, Савушкиной ЛН, Лизуновой АС, редакторы. Современные проблемы пчеловодства и апитерапии: монография. Рыбное: ФГБНУ «ФНЦ пчеловодства»; 2019. 338 с.
2. Ulmer M, Smetana S, Heinz V. Utilizing honeybee drone brood as a protein source for food products: Life cycle assessment of apiculture in Germany. *Resour. Conserv. Recycl.* 2020;154:104576.
3. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Front Pharmacol.* 2017;8:412.
4. Тихонов ОІ, Коношевич ЛВ, Кудрик БТ, Бобро СГ. Актуальність створення в Україні лікарських препаратів із продуктів бджільництва. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2014;23(3):434-9.
5. Дубцова Е, Касьяненко В. Продукти бджільництва та профілактика передчасного старіння. *Advances in Gerontology.* 2008;21(2):252-7.
6. Тихонов АІ. редактор. Мед натуральный в медицине и фармации (происхождение, свойства, применение, лекарственные препараты). Харьков: Оригинал; 2010. 263 с.
7. Плахтій ПД, Підгорний ВК. Лікування продуктами бджільництва: Науково-популярне видання. Кам'янець-Подільський: ПП «Медобори-2006»; 2011. 64 с.
8. Koval VN, Tykhonov OI, Shpychak OS. Experimental basis of the bee products standard substances composition safety for the treatment of the urogenital system. *Asian J. of Pharmaceutics.* 2017;11:510-6.
9. Jubri Z, Rahim N, Aan G. Manuka honey protects middle-aged rats from oxidative damage. *Clinics (San Paulo).* 2013;68(11):1446-54.
10. Kerscher M, Willimas S, Dubertret L. Cosmetic dermatology and skin care. *The European Journal of Dermatology.* 2007;17(2):180-2.

11. Бондаренко Л, Тихонов О, Башура О, Кудрик Б. Сучасні тенденції створення косметичних препаратів для сухої шкіри з використанням. Фармацевтичний журнал. 2015;4:43-51.
12. Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *Journal of Medicinal Food*. 2009;12(3):624-8.
13. Fratellone P M, Tsimis F, Fratellone G. Apitherapy products for medicinal use. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2016;22(2):1020-2. doi: 10.1089/acm.2015.0346.
14. Brätter C, Tregel M, Liebenthal C, Volk H. Prophylactic effectiveness of propolis for immunostimulation: a clinical pilot study [in German]. *Forsch. Komplementärmed.* 1999;6(5):256-60.
15. Ramadan A, Soliman G, Sawsan Mahmoud S, Salwa Nofal M, Rehab Abdel-Rahman F. Evaluation of the safety and antioxidant activities of *Crocus sativus* and Propolis ethanolic extracts. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2012;16:13-21.
16. Тихонов ОІ, Ярних ТГ, Черных ВП, Зупанец ІА, Тихонова СА. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса. Харьков: Основа; 1998. 384 с.
17. Park EK. Antimicrobial activities of propolis on oral microorganisms. *Current Microbiology*. 1998;36:24-8.
18. Coelho LG, Bastos EM, Resende CC. Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12(5):572-4.
19. Benkovic V, Knezevic AN, Orsolich N. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: in vitro study on human white blood cells. *Phytotherapy Research*. 2009;23(8):1159-68.
20. Кунакова РВ, Зайнуллин РА, Ялаев БИ. К истории изучения состава и биологической активности прополиса. *Вестник академии наук РБ*. 2017;4:58-66.
21. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food and Chemical Toxicology*. 1998;36:347-63.

22. Боднарчук ЛІ, Нагорная ІМ, Левченко ІА. Лизоцим слюнных желез медоносной пчелы и продуктов пчеловодства. Бджільництво. 1998;23:174-8.
23. Huang, Shuai, Cui-Ping Zhang, Kai Wang, George Li, Fu-Liang Hu. Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*.2014;19(12):19610-32. doi:10.3390/molecules191219610.
24. Graikou K, Kapeta S, Aligiannis N. Chemical analysis of Greek pollen - Antioxidant, antimicrobial and proteasome activation properties. *Chemistry Central Journal*. 2011;5(1):33.
25. Боднарчук ЛІ, Черних ВП, Тихонов ОІ. Апітерапія : сьогодення та майбутнє фармації: матеріали ІV з'їзду апітерапевтів України. Харків: Оригінал; 2011. 416с.
26. Kas'ianenko VI, Komisarenko IA, Dubtsova EA. Correction of atherogenic dyslipidemia with honey, pollen and bee bread in patients with different body mass. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(8):58-62.
27. Котенко ОМ, Тихонов ОІ, Ярних ТГ. Розробка технології крему з ліпофільним комплексом обніжжя бджолиного. В: Башур ОГ, Тихонов ОІ, редактори. Міждисциплінарний підхід до рішення естетичних проблем в практиці косметолога: матеріали міжнар. наук.-практ. конференції; 13 березня 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 93-6.
28. Улянич МВ. Лікування продуктами бджільництва. Київ: Основа; 2003. 279с.
29. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1259510.
30. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):382.

31. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: a review. *Journal of Functional Foods*. 2012;4(1):39-52. doi: 10.1016/j.jff.2011.12.007.
32. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *Journal of Medicinal Food*. 2006;9(3):363-7.
33. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *The Journal of Ethnopharmacology*. 2014;155(1):343-51.
34. Zamami Y, Takatori S, Goda M. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008;31(11):2103-7.
35. Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier JM, Fajloun Z. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules*. 2019 ;24(16):2997. doi: 10.3390/molecules24162997.
36. Ali MAASM. Studies on bee venom and its medical uses. *Int J Adv Res Technol*. 2012;1:69-83.
37. Lee JA, Son MJ, Choi J, Yun KJ, Jun JH, Lee MS. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2014 Apr 23;4(4):e004602. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004602.
38. Крылов ВН. Физиологическое обоснование применения пчелиного яда в апитерапии. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского Серия Биология*. 1999;1:66-71.
39. Марданлы СГ, Помазанов ВВ, Киселева ВА, Нескородов ЯБ. Биологическая активность компонентов пчелиного маточного молочка и пчелиного яда. *Фармация и фармакология*. 2018;6(5):419-39.
40. Zhang S, Liu Y, Ye Y, Wang XR, Lin LT, Xiao LY, Zhou P, Shi GX, Liu CZ. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*. 2018;148:64-73.

41. Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins (Basel)*. 2015 Apr 1;7(4):1126-50. doi: 10.3390/toxins7041126.
42. Тихонов АИ, редактор. Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение). Харьков: Оригинал; 2010. 280 с.
43. Bałkańska R, Karadjova I, Ignatova M. Comparative analyses of chemical composition of royal jelly and drone brood. *Bulg Chem Commun*. 2014;46:412-6.
44. Кароматов ИД. Трутневый расплод как лечебное средство. *Биология и интегративная медицина*. 2020;4(44):85-101.
45. Sidor E, Džugan M. Drone Brood Homogenate as Natural Remedy for Treating Health Care Problem: A Scientific and Practical Approach. *Molecules*. 2020;25(23):56-99. doi: 10.3390/molecules25235699.
46. Barnutiu LI, Marghita, s LA, Dezmirean D, Bobi, s O, Mihai C, Pavel C. Physico-chemical composition of apilarnil (bee drone larvae). *Lucr Științifice Ser*. 2013;59:199-02.
47. Isidorov VA, Bakier S, Stocki M. GC-MS investigation of the chemical composition of honey bee drone and queen larva homogenate. *J. Apic. Sci*. 2016;60(1):33-8.
48. Маннапов АГ, Мишуковская ГС, Ларионова ОС. Аминокислотный состав трутневого расплода при варроатозе. *Пчеловодство*. 2005;2:20-1.
49. Lazaryan DS. Comparative amino acids analysis of bee bread. *Pharm Chem J*. 2002;36:680-2.
50. Помазанов ВВ, Марданлы СГ, Киселева ВА. Расплодотворение. Орехово-Зуево: Редакционно-издательский отдел ГГТУ; 2017. 231 с.
51. Izuta H, Chikaraishi Y, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6(4):489494. doi:10.1093/ecam/nem152

52. Sawczuk R, Karpinska J, Miltyk W. What do we need to know about drone brood homogenate and what is known. *J Ethnopharmacol.* 2019;5(245):111581.

53. Kruszewski MA, Naumowicz M. The importance of the honey bee (*Apis mellifera*) and bee products in human life. *Edu Biol Srodowiskowa.* 2017;3:47-53.

54. Olimpia P, Marghitas LA, Dezmirean DS, OanaLelia M, Laura L. A characterization about physical-chemical composition of royal jelly. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies.* 2008;65(1-2):244-8.

55. Будникова НВ. Совершенствование технологии производства и хранения трутневого расплода медоносных пчёл [диссертация]. Дивово: Дивово. ГНУ Научно-исследовательский институт пчеловодства Российской академии сельскохозяйственных наук. 2011. 159 с.

56. Hroshovyi TA, Dobrynychuk MM, Pavliuk BV, Chubka MB. Drone brood – as a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe.* 2021; 63(2):36-9.

57. Добринчук ММ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Трутневий гомогенат як активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва лікарських засобів та дієтичних добавок. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО. Чернівці: СІТ БДМУ; 2021. 266.

58. Finke MD. Nutrient composition of bee brood and its potential as human food. *Ecol Food Nutr.* 2005;44:257-70.

59. Ghosh S, Sohn HY, Pyo SJ, Jensen AB, Meyer-RochowVB, Jung C. Nutritional composition of *Apis mellifera* Drones from Korea and Denmark as a potential sustainable alternative food source: Comparison between developmental stages. *Foods.*2020;9:389.

60. Демчук МБ, Васенда ММ, Чубка МБ, Тригубчак ОВ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних

речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2010; 10(1):76-80.

61. Марценюк ВП, Белей НМ, Гуреєва СМ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток. Фармацевтичний часопис. 2011; 1:82-9.

62. Тригубчак ОВ, Демчук МБ, Марценюк ВП, Басакіна П, Дмитрієвська ІД, Грошовий Т.А, та інші. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів. Фармацевтичний часопис. 2011; 3:116-21.

63. Грошовий ТА, Добринчук ММ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Дослідження впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток на основі ліофілізованого трутневого гомогенату. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції. Харків: НФаУ; 2020. 166-7.

64. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. Фармацевтичний часопис. 2013; 2:137-41.

65. Будникова НВ. Совершенствование технологии производства и хранения трутневого расплода медоносных пчёл [диссертация]. Дивово, Научно-исследовательский институт пчеловодства Российской академии сельскохозяйственных наук; 2011. 159 с.

66. Наказ МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р. «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу

лікарського засобу». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text>

67. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т.1. Харків, 2014. 1126 с.

68. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.

69. United State Pharmacopoeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopoeia. 2013;1317 p.

70. Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена; 2001. 528 с.

71. Hodge HC, Sterner LH. Tabulation of toxicity classes. Am. Industr. Hyg. Ass. Quart. 1943;10(4):93.

72. Fulga S, Pelin A, Ghiciuc C, Lupușoru E. Particularities of Experimental Models Used to Induce Gastric Ulcer. ARS Medica Tomitana. 2020;25(4):179-184.

73. Marazzi-Uberti E, Turba C. The experimental gastric ulcer from histamine in guinea-pigs. II. Methodology for biologically controlling the anti-ulcer activity of drugs. Med Exp Int J Exp Med. 1961;5:9-14.

74. Сорокіна МВ. Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі [кандидатська дисертація в Інтернеті]. Національний фармацевтичний університет; 2019 [цитоване 2021.03.10]. Доступно з: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/19894>

75. Klevanova V, Trzhetsynskiy S. Antidiabetic activity of blood burnet extract in high fructose fed insulin resistant rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015;3:425-33.

76. Kantar Ş, Türközkan N, Bircan FS, Paşaoğlu ÖT. Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. Pharmaceutical biology. 2015;53(7):1035-41.

77. Meirelles CJ CS, Oliveira LA, Jordão AA, Navarro AM. Metabolic effects of the ingestion of different fructose sources in rats. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2011;119(4):218-20.

78. Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Sala-Vila A, Sánchez RM, Roglans N, Laguna JC, Alegret M. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:26149. doi: 10.1038/srep26149. PMID: 27194405; PMCID: PMC4872141.

79. Шупрович АА, Гуріна НМ, Корпачова-Зінич ОВ. Порушення обміну сечової кислоти у щурів з експериментальним інсулінорезистентним синдромом, індукованим фруктозою. *Фізіол. журн*. 2011; №1(57):72-81.

80. Горбенко НІ, Боріков ОЮ, Іванова ОВ, Місюра КВ, Літвінова ТС, Кіприч ТВ, та ін., укладачі. Моделювання метаболічного синдрому різного генезу в експериментальних тварин: методичні рекомендації. Харків; 2019. 39 с.

81. Barthem CS, Rossetti CL, Carvalho DP, da-Silva WS. Metformin ameliorates body mass gain and early metabolic changes in ovariectomized rats. *Endocr Connect*. 2019 Dec;8(12):1568-78.

82. Mengsiyu L, Xiaowen H, Yeqiu X, Xiaolin H, Chunxue Z, Shuguang P. A Possible Mechanism of Metformin in Improving Insulin Resistance in Diabetic Rat Models. *International Journal of Endocrinology*. 2019;9. Article ID 3248527, <https://doi.org/10.1155/2019/3248527>.

83. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28: 412-9.

84. Грошовий ТА, Марценюк ВП, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Гурєєва С.М. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: ТДМУ. Укрмедкнига; 2008. 368 с.

85. Грошовий ТА, Демчук МБ, Белей НМ, Найда ЮВ, Павлюк БВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 1. Дизайн експерименту при дослідженні

впливу якісних факторів на етапі розробки таблетованих лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2020;2:101-10.

86. Demchuk M, Grochovuy T, Chubka M, Stechyshyn I. Greco-Latin Square Design for Selection of Excipients in the Development of Metformin Orodispersible Tablets. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018;12(3):211-20.

87. Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ, Стечишин ІП, Добринчук ММ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. Фармацевтичний часопис. 2021; 57(1):40-9.

88. Jámbor A, Molnár-Perl I. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride Literature overview and further study. *J Chromatogr A*. 2009 Apr 10;1216(15):3064-77. doi: 10.1016/j.chroma.2009.01.068.

89. Jámbor A, Molnár-Perl I. Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. *J Chromatogr A*. 2009 Aug 21;1216(34):6218-23. doi: 10.1016/j.chroma.2009.06.083.

90. Тишкін СМ, Бондаренко ЛБ, Коваленко ВМ. Доклінічні дослідження фармакології безпеки лікарських засобів методичні рекомендації: методичні рекомендації. Київ; 2011. 22 с.

91. Морозов АМ, Ніколаєва ВВ, Распутняк СС, Козлов МІ, Мальцева ЯВ. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій: методичні рекомендації. Київ; 2012. 139 с.

92. Моисеева АА, Генгин МТ, Гришина Ж. Нейростимулирующие свойства препарата пептидов, выделенных из личинок трутневого расплода. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки*. 2015;12(4):3-9.

93. Seres AB, Ducza E, Báthori M, Hunyadi A, Béni Z, Dékány M, Gáspár R. Raw drone milk of honeybees elicits uterotrophic effect in rats: evidence for estrogenic activity. *J Med Food*. 2013 May;16(5):404-9. doi: 10.1089/jmf.2012.0232.
94. Василенко ЮК, Климова ОВ, Лазарян ДС. Биологические свойства трутневого расплода в условиях длительной гиперлипидемии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(8):34-6.
95. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:263897. doi: 10.1155/2014/263897.
96. Kazumi T, Odaka H, Hozumi T, Ishida Y, Amano N, Yoshino G. Effects of dietary fructose or glucose on triglyceride production and lipogenic enzyme activities in the liver of Wistar fatty rats, an animal model of NIDDM. *Endocr J*. 1997 Apr;44(2):239-45. doi: 10.1507/endocrj.44.239. PMID: 9228459.128823-275533-1-PB.pdf.
97. Галенова ТІ, Ракша НГ, Савчук ОМ, Остапченко ЛІ. Функціонування деяких ключових ферментів вуглеводного обміну у щурів за умов експериментального цукрового діабету 2-го типу. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2011;2:13-21.
98. Posokhova K, Stechyshyn I, Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Klishch I. Comparative study of the effect of various forms of quercetin on experimental diabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):383-8.
99. Сергієнко ВО. С-пептид, інсулінова резистентність, лептин і діабетична кардіоміопатія. *Практична медицина*. 2009;15(4):107-13.
100. Яременко ОБ, Іорданова НХ, Кучмеровська ТМ. Динаміка амінокислотного складу плазми крові у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST на тлі лікування кверцетином. *Вісник наукових досліджень*. 2015;4:45-9.

101. Чекман ИС, Беленичев ИФ, Горчакова НА, Кучеренко ЛИ, Бухтиярова НВ, Поготова ГА. Антиоксиданты: клиничко-фармакологический аспект. Укр Мед Часопис. 2014;99(1):22-8.
102. Toop CR, Gentili S. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016 Sep 20;8(9):577.
103. Іванова ОВ. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2012;№1(54):71-4.
104. Грошовий ТА, Добринчук ММ, Павлюк БВ. Використання третневого гомогенату за експериментального метаболічного синдрому. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Тернопіль: Укрмедкнига; 12-14 квітня 2021. 192.
105. Ayodeji B Oyenihi, Nicole L Brooks, Oluwafemi O Oguntibeju. Antioxidant – Rich Natural Products and Diabetes Mellitus. InTech. – Antioxidant – Antidiabetic Agents and Human Health. 2014. Chapter 14;317-45.
106. Imessaoudene A, Merzouk H, Berroukeche F, Mokhtari N, Bensenane B, Cherrak S, Merzouk SA, Elhabiri M. Beneficial effects of quercetin-iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats. *J Nutr Biochem*. 2016;29:107-15.
107. Gomes IB, Porto ML, Santos MC, Campagnaro BP, Gava AL, Meyrelles SS, Pereira TM, Vasquez EC. The protective effects of oral low-dose quercetin on diabetic nephropathy in hypercholesterolemic mice. *Front Physiol*. 2015;6:247.
108. Kim JH, Kang MJ, Choi HN, Jeong SM, Lee YM, Kim JI. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutr Res Pract*. 2011 Apr;5(2):107-11.
109. Kumar S, Prasad S, Sitasawad SL. Multiple antioxidants improve cardiac complications and inhibit cardiac cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e67009. doi: 10.1371/journal.pone.0067009.

110. Криницька ІЯ. Встановлення кореляційних зв'язків між рівнем активних форм кисню, трансмембранним мітохондріальним потенціалом та апоптозом у крові та риноальвеолярному змиві щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013;17(1):24-7.

ДОДАТКИ

Додаток А

1. Hroshovyi TA, Dobrynychuk MM, Pavliuk BV, Chubka MB. Drone brood – as a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe*. 2021; 63(2):36-9.
2. Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ, Стечишин ІП, Добринчук ММ. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. *Фармацевтичний часопис*. 2021; 57(1):40-9.
3. Грошовий ТА, Добринчук ММ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Дослідження впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток на основі ліофілізованого трутневого гомогенату. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції. Харків: НФаУ; 2020. 166-7.
4. Добринчук ММ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Трутневий гомогенат як активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва лікарських засобів та дієтичних добавок. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО. Чернівці: СНТ БДМУ; 2021. 266.
5. Грошовий ТА, Добринчук ММ, Павлюк БВ. Використання третневого гомогенату за експериментального метаболічного синдрому. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Тернопіль: Укрмедкнига; 12-14 квітня 2021. 192.

Додаток Б

Таблиця Б – Допоміжні речовини, використані у експериментальних дослідженнях

Назва ДР, фірма виробник, країна	Функціональне призначення, НТД	Характеристика
1	2	3
МКЦ 102 «Mingtai Chemical Co.,Ltd.», Тайвань	Наповнювач на основі МКЦ. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Мікрокристалічна целюлоза з середнім розміром часток від 90 до 120 мкм, насипною густиною вільною – 0,3 г/см ³ . Втрата при висушуванні 7 %.
МКЦ 200 JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі МКЦ. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Мікрокристалічна целюлоза з середнім розміром часток від 160 до 200 мкм, насипною густиною вільною – 0,32 г/см ³ . Втрата при висушуванні 4%.
МКЦ 500 JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі МКЦ. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Мікрокристалічна целюлоза з середнім розміром часток від 400 до 500 мкм, насипною густиною вільною – 0,5 г/см ³ . Втрата при висушуванні 3 %.
Prosolv SMCC 50 JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі МКЦ. Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Силікована МКЦ, є унікальною комбінацією мікрокристалічної целюлози та колоїдного діоксиду кремнію.
Prosolv SMCC® 90 JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі МКЦ. Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Силікована МКЦ, є унікальною комбінацією мікрокристалічної целюлози та колоїдного діоксиду кремнію.

1	2	3
Compri Sugar O Suedzucker AG, Німеччина.	Наповнювач на основі цукрів. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Агломерати містять сахарозу. Насипна густина до усадки— 0,65 г/см ³ , насипна густина після усадки — 0,77 г/см ³ .
Emdex dextrans JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі цукрів. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.	Складається з моногідрату глюкози та різних полісахаридів, отриманих з крохмалю.
Ludipress BASF, Німеччина.	Наповнювач на основі цукрів. Lactose, Povidone, Crospovidone. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Суміш лактози моногідрату, кросповідон і повідону в співвідношенні 93: 3,5: 3,5.
Pearlitol 100SD Mannitol Roquette, Франція	Наповнювач на основі цукрів. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.	Друге покоління манітола, отримане за допомогою распилюючої сушки. Насипна густина до усадки— 0,47 г/см ³ , насипна густина після усадки —0,57 г/см ³ .
Di-Pac Direct JRS Parma, Німеччина.	Наповнювач на основі цукрів. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Порошок білого кольору, що містить сахарозу (96,5 ± 1,5%) та мальтодекстрин (3,0 ± 0,75%).
Крохмаль кукурудзяний	Розпушуючі. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Однорідний порошок білого кольору, що містить суміш природних полісахаридів.

1	2	3
<p>Натрію кроскармелоза MingTai Chemical Co., LTD. (Тайвань)</p>	<p>Розпушуючі. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.</p>	<p>Виготовлений поперечним зшиванням полімерних ланцюжків карбоксиметилцелюлози натрію, отриманої з альфа-целюлози реакцією заміщення. Насипна густина до усадки 0,529 г/см³, насипна густина після усадки — 0,819 г/см³</p>
<p>Натрію крохмальгліколят Sodium starch glycolate Sigma-Aldrich, США</p>	<p>Розпушуючі. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.</p>	<p>Білий без смаку і запаху, відносно вільно сипучий порошок. Насипна густина до усадки— 0,945 г/см³, насипна густина після усадки — 1,443 г/см³.</p>
<p>Натрію карбоксиметилкрохмаль Sigma-Aldrich, США</p>	<p>Розпушуючі. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.</p>	<p>Являє собою модифікований крохмаль, простий ефір крохмалю, водорозчинний аніонний полімер. Щільність (in bulk) — 0,52 г/см³, щільність (сипкість) — 0,78 г/см³.</p>
<p>Крохмаль прежелатинізований JRS Parma, Німеччина.</p>	<p>Розпушуючі. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.</p>	<p>Зазвичай складається з 5% вільної амілази, 15% вільного амілопектину та 80% немодифікованого крохмалю. Щільність — 0,586 г/см³, насипна густина до усадки— 0,879 г/см³, насипна густина після усадки 1,516 г/см³, середній діаметр часток 52 мкм.</p>

1	2	3
Emcompress JRS Pharma	Наповнювач на основі неорганічних солей. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Містить у собі: безводний фосфат кальцію, дигідро фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію з середнім розміром часток 90 мкм.
Кальцію фосфат двоосновний	Наповнювач на основі неорганічних солей. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia.	Білий порошок без запаху. Щільність — 2,389 г/см ³ ; насипна густина до усадки — 0,915 г/см ³ ; насипна густина після усадки — 1,17 г/см ³ ; сипкість — 27,3 г/с; питома поверхня — 0,44-0,46 м ² /г.
Неусілін US 2 Neusilin US2 Fuji Chemical Industry, USA	Наповнювач на основі неорганічних солей. Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Алюмосилікат магнію синтетичний з середнім розміром часток від 60 до 120 мкм, насипною густиною вільною – 0,15 г/см ³ , насипною густиною після усадки 0,19 г/см ³ , вільна питома маса 2,2 г/мл, кут природнього укосу 30°. Втрата при висушуванні 1,4 %.
Neusilin UFL 2 Fuji Chemical Industry, USA	Наповнювач на основі неорганічних солей. Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Алюмометасилікат магнію розміром 2-8 мкм, насипною густиною до – 0,08 г/см ³ , насипною густиною після усадки 0,13 г/см ³ , кут укосу 40°. Втрата при висушуванні 2-4 %.

1	2	3
Arbocel P 290 JRS Pharma	Наповнювач на основі неорганічних солей. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Порошкоподібна целюлоза. Сердній розміром частинок 75мкм, насипна густина 0,27г/см ³ .
Кальцію стеарат ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна	Змазуюча речовина ТУ У 22942814. 004 - 2000	Білий порошок без запаху та смаку, практично нерозчинний у воді. Насипна густина – 1,064г/см ³ , питома поверхня – 4,73-8,03 м ² /г.
Магнію стеарат ТОВ «Електрогазохім», Україна	Змазуюча речовина ТУ У 22942814. 004 - 2000	Білий порошок. Насипна густина – 1,092 г/см ³ . Питома поверхня: 1,6-14,8 м ² /г.
Кислота стеаринова ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна	Змазуюча речовина. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.	Жовтувато-білий порошок із легким запахом жиру. Насипна густина – 0,537 г/см ³ .
Натрію лаурилсульфат Sodium laurylsulfate Fuji Chemical Industry, USA	Змазуюча речовина. European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, Державна Фармакопея України.	Являє собою суміш натрію алкілсульфатів. Насипна густина – 1,07 г/см ³ . Втрата при висушуванні 4 %.
Натрію стеарилфумарат Sodium StearylFumarate® JRS Pharma, Німеччина	Змазуюча речовина. Japanese Pharmacopoeia Excipients Handbook	Білий порошок, або плоскі округлі частинки. Насипна густина – 1,107 г/см ³

Додаток В

Таблиця В – Дисперсійний аналіз експериментальних даних з вивчення порошкових мас і таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середні квадрати	$F_{\text{експ.}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
y_1 – насипна густина до усадки						
Фактор А	4	0,00224	0,00055	15,19	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,01317	0,0033	90,14	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,00101	0,00025	6,93	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,04316	0,010791	157,72	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	0,00679	0,001698	46,50	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	0,00159	0,00040	10,98	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	0,00091	0,0000364			
Загальна сума	49	0,068858				
y_2 – насипна густина після усадки						
Фактор А	4	0,00736	0,00184	55,96	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,03837	0,0096	292,26	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,00114	0,00028	8,67	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,05049	0,012621	384,56	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	0,00491	0,001229	37,43	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	0,00114	0,00028	8,75	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	0,00082	0,0000326			
Загальна сума	49	0,104209				
y_3 – кут природного укусу						
Фактор А	4	34,88	8,72	3,78	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	17,08	4,27	1,84	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	35,48	8,87	3,82	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	1463,68	365,92	157,72	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	21,08	5,27	2,27	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	108,68	27,17	11,71	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	58,00000	2,3200			
Загальна сума	49	1738,88				

Продовження таблиці В

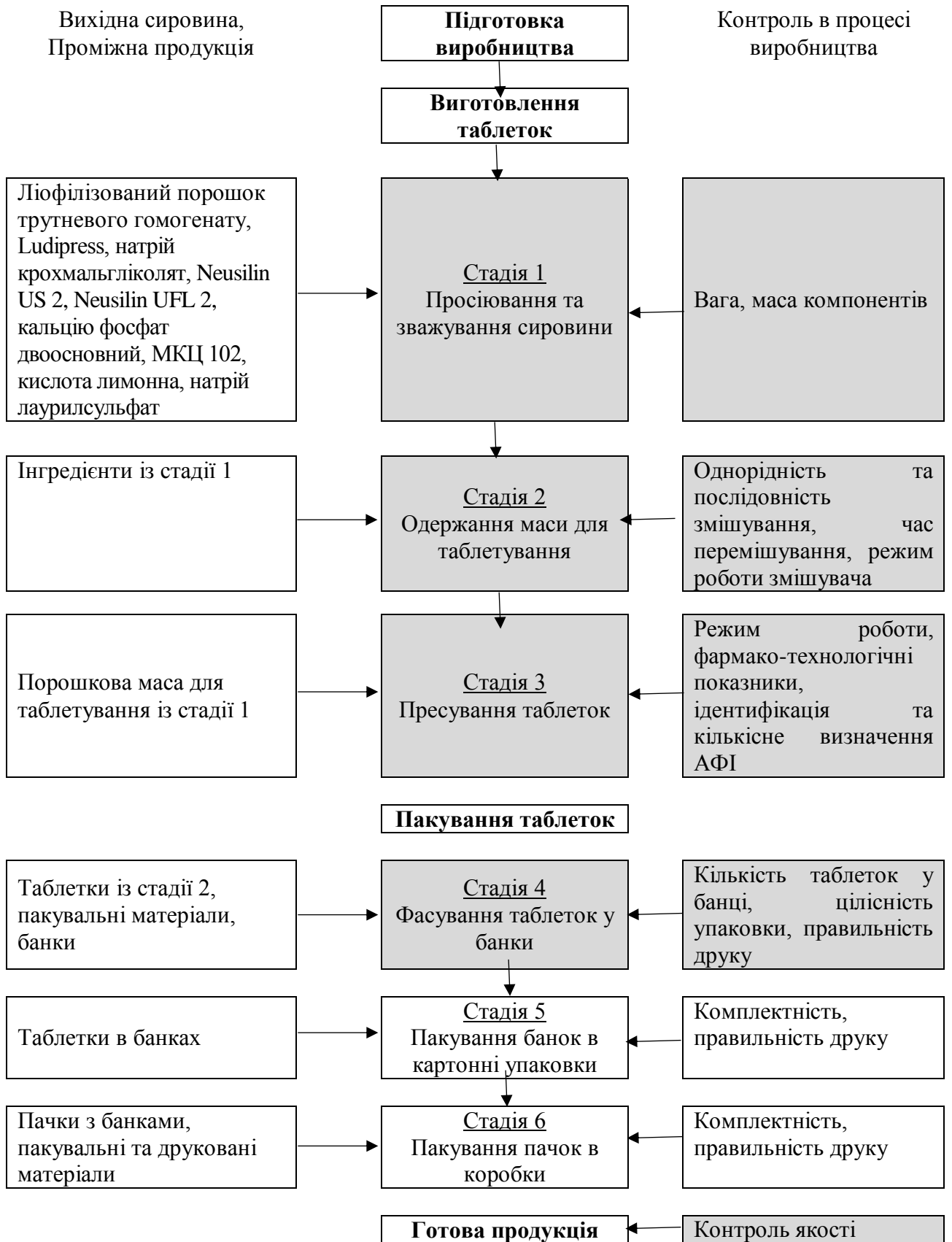
у ₄ – процес пресування						
Фактор А	4	5,68	1,42	5,92	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	4,68	1,17	4,88	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	2,88	0,72	3,00	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	46,28	11,57	48,21	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	7,08	1,77	7,38	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	1,48	0,37	1,54	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	6,00	0,24			
Загальна сума	49	74,080				
у ₅ – середня маса таблеток						
Фактор А	4	0,01168	0,00292	84,88	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,01424	0,0036	103,59	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,00317	0,00079	23,08	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,04803	0,012009	349,49	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	0,00991	0,002477	72,10	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	0,00393	0,00098	28,48	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	0,00086	0,00003444			
Загальна сума	49	0,091804				
у ₆ – однорідність маси таблеток						
Фактор А	4	20,29,	5,07473	6,96	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	7,03139	1,757	2,41	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	19,95797	4,98949	6,84	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	76,82557	19,20	26,34	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	19,70449	4,926123	6,76	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	15,9056	3,9764	5,45	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	18,2288	0,7292			
Загальна сума	49	74,080				
у ₇ – стійкість таблеток до роздавлювання						
Фактор А	4	1744,17	436,04	209	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1066,72	266,68	128	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	476,28	119,07	57	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	15073,11	3768,28	1809	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	1081,04	270,261,77	130	2,74	$\rho_r \neq 0$

Продовження таблиці В

Залишок	4	687,23	171,81	82,46	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	52,08	2,0834			
Загальна сума	49	20180,63				
у₈ – стираність таблеток						
Фактор А	4	0,01432	0,00358	42,68	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,02072	0,0052	61,67	2,74	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	4	0,00166	0,00041	4,94	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,04706	0,011765	140,06	2,74	$\delta_i \neq 0$
Фактор Е	4	0,00382	415,33	250	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	812,52	0,000955	11,37	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	0,00210	0,0001			
Загальна сума	49	0,110200				
у₉ – розпадання таблеток						
Фактор А	4	2388,32	597,08	360	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	335,32	83,83	51	2,74	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	4	7230,32	1807,58	1089	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2369,12	592,28	357	2,74	$\delta_i \neq 0$
Фактор Е	4	1661,32	415,33	250	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	812,52	203,13	122,36	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	41,50	1,6600			
Загальна сума	49	14838,42				
D – функція бажаності						
Фактор А	4	0,08744	0,02186	2,03	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,03099	0,0077	0,72	2,74	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	4	1,30051	0,32513	30,22	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	3,16999	0,792497	73,65	2,74	$\delta_i \neq 0$
Фактор Е	4	0,46485	0,116212	10,80	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок	4	1,24331	0,31083	28,78	2,74	res=0
Похибка всередині клітинки	25	0,26900	0,0108			
Загальна сума	49	6,566088				

Додаток Г

Технологічна схема виробництва таблеток на основі ліофілізованого порошку трутневого гомогенату



Магістерська робота захищена

“ _____ ” _____ 2021 року

з оцінкою _____

Голова

екзаменаційної комісії

Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського

МОЗ України

кандидат фармацевтичних наук, доцент

Г. Р. Козир