

**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 615.014.21:615.453:582.688.82

**МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

На тему:

*“Розробка складу, технології та дослідження твердої лікарської форми на основі екстракту примули дрібнозубчастої”*

Виконала студентка V курсу  
денної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація»  
\_\_\_\_\_ Ширко Анна Юріївна

Науковий керівник:

кандидат фармацевтичних наук, доцент \_\_\_\_\_ Васенда М. М.  
кандидат фармацевтичних наук, асистент \_\_\_\_\_ Будняк Л. І.

**ТЕРНОПІЛЬ 2021**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ З ВІДХАРКУВАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ	7
1.1 Причини та лікування кашлю різної етіології	7
1.2 Примула дрібнозубчаста – перспективна рослина для виготовлення лікарських засобів	14
1.3 Сучасний стан одержання рослинних екстрактів та особливості технології твердих лікарських форм на їх основі	16
Висновки до розділу 1	24
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1 Об’єкти дослідження	25
2.2 Методи дослідження	26
2.2.1 Методи досліджень фармако–технологічних властивостей маси для таблетування та показників якості таблеток	26
2.2.2 Методи кількісного визначення БАР в екстракті і таблетках	28
2.3 Планування експерименту та обробка результатів	31
Висновки до розділу 2	32
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ВІДХАРКУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПРИМУЛИ ДРІБНОЗУБЧАСТОЇ ЕКСТРАКТУ	33
3.1 Аналіз асортименту відхаркувальних лікарських засобів на основі рослинної сировини	33
3.2 Визначення оптимальних умов та способу одержання примули дрібнозубчастої екстракту	39
3.3 Вибір якісних факторів з метою розробки складу та технології	

	3
таблеток з примули дрібнозубчастої екстрактом	40
3.4 Розробка оптимального складу та технології таблеток примули дрібнозубчастої екстракту	55
3.5 Визначення БАР в примули дрібнозубчастої екстракті і таблетках	66
Висновки до розділу 3	68
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	70
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	72
ДОДАТКИ	89

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент;  
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;  
БА – бронхіальна астма;  
БАР – біологічно-активні речовини;  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ДР – допоміжні речовини;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛОР – оториноларинголог;  
ЛП – лікарський препарат;  
ЛРС – лікарська рослинна сировина;  
ЛФ – лікарська форма;  
МПЕ – математичне планування експерименту;  
РП – рослинний препарат;  
ССС – серцево–судинна система;  
ШКТ – шлунково–кишковий тракт;  
АТС – Anatomical Therapeutic Chemical.

## ВСТУП

### *Актуальність теми*

Дані європейського респіраторного товариства свідчать, що 30 % пацієнтів звертаються до лікарів загальної практики по причині кашлю [1].

Для лікування низки хвороб шикоро використовують народну і традиційну медицину в усьому світі, і не виключенням є кашель. Доктор Маргарет Чан, вважає, що «традиційні лікарські засоби» є досить безпечними та ефективними, які підтверджують свою якість і збільшують доступність медичної допомоги для всіх людей [2]. Отже, розробка нових рослинних лікарських засобів є важливим напрямком фармацевтичної і медичної науки.

З кожним роком кількість синтетичних препаратів для лікування кашлю збільшується, але не менш важливими і споживаними залишилися фітопрепарати.

Перспективною сировиною є примула дрібнозубчаста роду *Primula L.*, яка має відхаркувальні, антиоксидантні, цитостатичні, антибактеріальні та антиексудативні властивості, і так як на вітчизняному фармацевтичному ринку препарати на основі даної сировини відсутні, актуальною є розробка таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої, що дозволить розширити асортимент ЛЗ вітчизняного ринку з відхаркувальними властивостями та збільшити доступність препаратів.

### **Мета і завдання дослідження**

Мета роботи – обґрунтування складу, розробка технології та дослідження таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої для лікування кашлю при захворюваннях органів дихання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та систематизувати дані джерел літератури щодо проблеми фармакотерапії кашлю в Україні, групи відхаркувальних препаратів різної дії на основі ЛРС;

- провести аналіз асортименту відхаркувальних ЛЗ цієї групи для обґрунтування доцільності створення таблеток з відхаркувальною дією на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого;
- використовуючи методи МПЕ, вивчити вплив ДР на властивості мас для таблетування і показники якості таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого;
- розробити оптимальний склад і технологію таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого;
- визначити вміст БАР в примули дрібнозубчастої екстракті і таблетках.

*Об'єкти дослідження* – листки примули дрібнозубчастої, густий екстракт примули дрібнозубчастої, ДР, маси для таблетування та таблетки на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої.

*Предмет дослідження* – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження таблеток на основі густого екстракту листків примули дрібнозубчастої.

**Апробація результатів роботи.** Результати роботи викладенні та обговоренні на: IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції (Харків, 2020); IV International Scientific and Practical Conference «Priority directions of science and technology development» (Kyiv, 2020); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (Харків, 2020); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (Харків, 2021); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2021).

**Публікації.** За матеріалами магістерської роботи опубліковано 7 робіт, у тому числі 1 стаття у фаховому журналі «Український біофармацевтичний журнал», 1 стаття у закордонному журналі «Sciences of Europe», 5 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ З ВІДХАРКУВАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

### 1.1 Причини та лікування кашлю різної етіології

Найчастішими пацієнтами лікаря первинної ланки є хворі зі скаргами на кашель. Переважно 10–20 % дорослих мають хронічний кашель, а у 10–38 % хворих, які звертаються до лікаря-пульмонолога, фігурує кашель, причини якого невідомі [3-5].

Кашель – це рефлекторний акт, який обумовлює очищення дихальних шляхів від непотрібних, чужих та шкідливих речовин, які потрапили в організм ззовні або утворилися внутрішньо. У довгастому мозку є кашльовий центр, при подразненні якого виникає кашель [6-8].

Кашльовим стимулом через кашльовий рефлекс спрацьовує вибухове вигнання повітря. Кашльовий рефлекс можна розділити на три фази: спочатку посилений вдих, потім посилений видих із закриттям голосових зв'язок, а потім, зрештою, раптове розкриття голосової щілини – вибуховим видихом повітря, вигнаного кашлем. Повітря при кашлі може досягати швидкості до 480 кілометрів на годину.

Функція кашлю полягає в очищенні дихальних шляхів від шкідливих речовин. За характером кашель можна розділити на два типи:

- сухий (непродуктивний, відсутність виділення мокротиння);
- вологий (продуктивний, з відхаркуванням мокротиння) [9].

Керівництво Американської колегії лікарів, які вивчають грудні хвороби, трактують чотири погляди на кашель:

1. Кашель – нормальна реакція організму, а саме дихальних шляхів на різні подразники. Це як захисний механізм, який сприяє очищенню дихальних

шляхів від чужорідних частинок. Лікарі вважають, що в цьому випадку кашель є корисним і ефективним.

2. Кашель – це симптом, який виникає при різних хворобах, що призводить до звуження дихальних шляхів. Щоб вилікувати такий кашель, потрібно встановити етіологію та усунути обструкцію, яка виникла.
3. Кашель – розповсюджувач інфекційних захворювань, які передаються повітряно-крапельним шляхом від людини до людини.
4. Кашель – рятувальна допомога ряду пацієнтів з захворюваннями серцево-судинної системи; здатний утримувати пацієнта в свідомому стані під час аритмій, які загрожують життю.

Звідси випливає те, що в різних ситуаціях кашель може мати різне смислове навантаження [10].

Кашель, не є специфічним симптомом для будь-якого захворювання, і супроводжує як респіраторні, так і не респіраторні хвороби [11].

Причинами кашлю можуть бути інфекційні агенти, такі як: віруси, бактерії, грибки, гельмінти; та неінфекційні – різноманітні вади розвитку, обмінні порушення, серцева недостатність [6].

За тривалістю кашель поділяють на 3 види:

#### 1. Гострий кашель:

Гострий кашель різко починається і триває менше 3-х тижнів, як правило, через інфекцію дихальних шляхів. При необхідності лікування є суто симптоматичним.

Гострий кашель спостерігається при:

- інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів (переважно вірусній);
- бронхіальній астмі;
- пневмонії та ускладненнях пневмонії;
- чужорідному тілі в дихальних шляхах;
- пневмотораксі;
- хронічних захворюваннях легень та вроджених вадах розвитку дихальної система (початковий симптом).



## 2. Підгострий кашель:

Так називають кашель тривалістю від 3 до 8 тижнів. Спостерігається при грипоподібних інфекціях верхніх дихальних шляхів або після мікоплазми, хламідійної або кашлюкової інфекції.

## 3. Хронічний кашель:

Хронічний кашель, зазвичай визначають тривалістю більше 8 тижнів.

Він є симптомом різних захворювань, таких як:

- неспецифічний післяінфекційний кашель;
- синдром кашлю верхніх дихальних шляхів;
- БА;
- хронічний бактеріальний бронхіт;
- кістозний фіброз;
- вроджені дефекти;
- бронхолегенева дисплазія;
- чужорідне тіло в дихальних шляхах;
- шлунково-стравохідний рефлюкс та прояв його поза стравоходом – ларингофарингеальний рефлюкс;
- вплив тютюнового диму та інших забруднювачів повітря;
- психогенний кашель [12-13].

У більш ніж 80 % усіх випадків одна із трьох найпоширеніших причин: постназальне крапельне введення (41 %), бронхіальна астма (25 %), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) (21 %) [14-16].

І гострий, і хронічний кашель виснажує хворого, що призводить до погіршення стану, відчуття постійної втоми, погіршення сну, неспокою [16].

На сьогодні виділяють понад 50 різних захворювань, що супроводжуються кашлем. Серед яких:

- захворювання органів дихання (гострий бронхіт – БА, абсцес легень, пневмонія, здавлення трахей і бронхів збільшеними лімфатичними вузлами середостіння, пухлини середостіння);

- захворювання ССС (тромбоемболія легеневої артерії, серцева недостатність);
- захворювання ЛОР органів (фарингіти, пухлини гортані, риносинусити);
- захворювання ШКТ (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба);
- побічна дія ЛЗ (інгібітори АПФ, аерозольні засоби);
- невротичний або психогенний кашель тощо [17-19].

Загрозливими симптомами кашлю, при якому слід звернутися до медичного працівника є: кашель з кровохарканням; біль у грудях або задишка; незрозуміла втрата ваги; блювота під час кашлю; тривалість кашлю більше восьми тижнів; при перемінних симптомах захворювання [10].

Кашель має «дві сторони однієї медалі» – корисний у хворих з хронічними захворюваннями легень, так як очищає дихальні шляхи, але може бути шкідливим і недоцільним оскільки втомлює хворих, порушує сон, харчування, може призвести до різних ускладнень [17].

Хороша терапія кашлю в першу чергу залежить від причини виникнення, природи захворювання, потрібно оцінити продуктивність, інтенсивність та тривалість, вплив кашлю на загальний стан хворого, звернути увагу на наявність або відсутність бронхоспазму [6, 20-21].

Починаючи лікування, потрібно встановити характер кашлю, тому, що існують суттєві відмінності у фармакотерапії вологого і сухого кашлю. Важливим є також вік пацієнта, оскільки можуть бути значні обмеження щодо застосування певних заходів. Надати значення, які ЛЗ приймає пацієнт, адже одночасне використання певних препаратів може призвести до поганого виведення ліків з організму, інтоксикації та погіршення стану хворого.

ЛЗ, які застосовуються для лікування кашлю, можна поділити на чотири групи: протикашлеві, бронхолітичні, відхаркувальні та препарати, які використовують при порушенні циркуляції у легенях [12, 22].

Група бронхосекреторних препаратів поділяється на дві підгрупи: з резорбтивним та рефлекторним типом дії. Відхаркувальний ефект засобів рефлекторного типу дії пов'язаний з подразненням слизової оболонки шлунка,

звідти імпульси через чутливі шляхи потрапляють до ядер блукаючого нерва. Після чого збудження проходить через еферентні волокна до залоз і гладеньких м'язів стінки бронхів, і як наслідок, посилюється секреція залоз і перистальтика бронхіол. Саме ці лікарські засоби розріджують харкотиння та прискорюють його виділення. Таку дію мають лікарські рослини, які містять сапоніни та ефірні олії, наприклад: трава термопсису, коріння алтеї лікарської, кореневище і коріння синюхи, трава фіалки триколірної, анісу, коріння солодки, листя мати-й-мачухи. А препарати резорбтивного типу (натрію та калію йодид, натрію гідрокарбонат) здійснюють місцеву подразнюючу дію на слизову бронхів і стимулюють виділення бронхіального секрету. Бронхолітики, усувають спазм та знижують тонус гладких м'язів бронхів (епінефрин, сальметерол, беклометазон, будесонід) [23].

Виділяють дві основні групи протикашльових ЛЗ. Ці препарати пригнічують кашльовий рефлекс сповільнюючи звільнення дихальних шляхів від секрету [19].

- Перша група – препарати центральної дії (кодеїн, декстрометорфан, бутамірат).
- Друга група – препарати периферичної дії, до складу яких входить леводропропізин.

Існують також препарати, які, крім основних показань, мають додаткове застосування при лікуванні хронічного кашлю. Для інгаляцій – глюкокортикостероїди, препарати, які мають холінолітичну дію (іпратропію бромід, тіотропію бромід), а також антигістамінні лікарські засоби першого покоління (клемастин, хлоропірамін, прометазин) [9].

При лікуванні кашлю використовують і лікарські препарати рослинного походження, що можуть містити різноманітні екстракти ЛРС: алтея, аніс, багно, материнка, мати-й-мачуха, подорожник, солодка, шавлія, соснові бруньки, фіалка, чебрець, термопсис, ісландський мох та інше [24-26].

Дуже поширеним є використання трави материнки звичайної, яка містить приблизно 0,5 % ефірної олії, карвакрол, цимол, значну кількість дубильних

речовин, у листі і квітках материнки є аскорбінова кислота та жирні олії. Застосовують всередину при хворобах ШКТ, і як відхаркувальний засіб, зовнішньо – для ванн при рахіті і золотусі у дітей. Мати-й-мачуха у народній медицині застосовується у вигляді відвару як відхаркувальний і потогінний засіб, рідше при ниркових захворюваннях і катарі сечового міхура [27].

Для лікування захворювань дихальних шляхів широко застосовують чебрець звичайний (*Thymus vulgaris* L.), який містить ефірні масла, основними активними компонентами якого є монотерпеноїдні феноли – тимол і карвакрол, а також лютеолін і його глікозиди, апігенін та ін. Наявність тимолу і карвакролу мають виражену спазмолітичну, а саме бронхоспазмолітичну дію. Чебрець звичайний входить до таких ЛЗ: Бронхипрет, Пертусин тощо [28].

Трава термопсису містить велику кількість алкалоїдів – цитозин, метилцитозин, пахікарпін, термопсин, термопсидин, і не в значній кількості є сапоніни, ефірна олія тощо. Препарати: Антитусин, Екстратерм, Термопсол, Кодесан [29].

Коріння алтеї містить 35 % слизу, що складається з полісахаридів – пентозанів і гексозанів, окрім того містить пектинові речовини (до 16 %), крохмаль (до 37 %), сахарозу (10 %), аспарагін (2 %), тетаїн (2 %) та жирні олії (1,7 %). Дані БАР надають рослині відхаркувальні, обволікаючі та протизапальні властивості. Наприклад, Мукалтин – це лікарський засіб, що містить у своєму складі суміш полісахаридів трави алтеї та має бронхосекреторні властивості [27].

Плоди анісу звичайного мають протизапальні, відхаркувальні, спазмолітичні, бактерицидні та діуретичні властивості завдяки ефірній олії (1,5–6 %), основними компонентами якої є анетол (80–90 %), метилхавікол (10 %), анісовий альдегід, анісовий кетон і анісова кислота [27].

Лікарські засоби, які містять у своєму складі листя подорожника ланцетолистого та корені солодки широко використовують при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів [27].

Було розроблено таблетки на основі сухих екстрактів шавлії та подорожника, які володіють відхаркувальною активністю [30]. А також, муколітичний засіб, такий як капсули, на основі густого екстракту чебрецю повзучого та ефірної олії чебрецю звичайного [24].

Проте використання рослинної сировини для виготовлення лікарського препарату ще не означає його достатню безпеку для пацієнта. Наприклад, при використанні трави термопсису у дітей молодшого віку, ослаблених пацієнтів і осіб з тяжкою соматичною патологією посилюється блювотний та кашльовий рефлекс, що можуть призвести до аспірації блювотних мас, асфіксії. Використання кореня солодки, як відхаркувального ЛЗ істотно обмежене, оскільки дана ЛРС володіє вираженою послаблювальною дією [30]. Тому, підбираючи той чи інший фітопрепарат, необхідно обов'язково враховувати можливу побічну дію рослинних компонентів, а також їх взаємодію [28].

Останнім часом набула популярності нетрадиційна медицина. Німецькі вчені вважають, що найефективніші ліки від кашлю, ті, які можна зробити самому в домашніх умовах, при цьому, щоб вони мали натуральний склад:

- настій з листя шавлії вранці;
- літри чаю з медом протягом дня;
- інгаляція травами або ефірними оліями;
- чай із цвіту липи перед сном;
- сироп з цибулі вранці і ввечері.

Як загальне правило:

- висока вологість [31].

Рекомендації немедикаментозної терапії базуються на Рекомендаціях Європейського респіраторного товариства.

Поради пацієнту і його родині: в першу чергу забезпечити помірні фізичні навантаження та психоемоційний спокій; протягом доби вживати не менше 2 л рідини; дотримуватися дробового харчування 4-6 разів на день з переважанням легкозасвоюваних білків, вітамінів і мікроелементів; 2-3 рази на день провітрювати кімнату по 10-15 хв; робити гарячі ванни для ніг, при умові

відсутності температури у хворого, інгаляції. Важливо виключити різку зміну температур та обмежити знаходження пацієнта в приміщенні, де проводиться випаровування хімічних продуктів тощо [19].

## 1.2 Примула дрібнозубчаста – перспективна рослина для виготовлення лікарських засобів

У багатьох країнах світу широко використовують представників родини Первоцвіті (*Primulaceae*), а саме роду Первоцвіт (*Primula* L.), які об'єднують близько 400 видів одно- і багаторічних рослин, що мають велику різноманітність за морфологічними ознаками та мають свої анатомічні особливості [32-35].

Дані рослини містять різноманітні цінні БАР (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, сапоніни, вітамін С тощо) і знайшли своє застосування в науковій та народній медицині [36-38].

У медицині цінними є всі частини рослини, що мають своє вагоме значення: кореневища з коренями використовують при захворюваннях легень та дихальних шляхів; листки для лікування гіпо- і авітамінозу; з квітів первоцвіту готують настій, який використовують при гарячці, головних болях, мігрені, прискореному серцебитті, рідше застосовують, як кровоочищуючий засіб при фурункулах, шкірних висипах [37].

На території України зростає 9 видів роду Примула. З роду *Primula* L. найбільш досліджено первоцвіт весняний (*Primula veris* L.), сировиною якого є підземні й надземні органи рослини. На основі ЛРС первоцвіту весняного виготовляють різноманітні препарати, такі як: Гербіон, Парален, Бронхипрет, Синупрет, Синупрет форте, Синупрет екстракт, Бронхосол.

Оскільки природні ресурси первоцвіту весняного з кожним роком зменшуються, доцільно вивчати й інші види роду Примула [39].

Найбільш близькою та схожою за дією є Примула дрібнозубчаста (*Primula denticulata*), яка культивується і є невибагливою до умов зростання.

Походить із Західного Китаю, Гімалай та Пакистану (рис.1.1).



Рис.1.1 Ареал поширення примули дрібнозубчастої [40]

Примула дрібнозубчаста (*Primula denticulata folia*) – це багаторічна трав'яниста рослина, яка цвіте з квітня протягом 40 днів, зимостійка. Рослина має товсте кулясте суцвіття фіолетового, синього, фіолетово-червоного, рожевого або білого кольорів (рис. 1.2), діаметром 5-8 см, яке з'являється в кінці квітня-початок травня. Листки, великі, світло-зелені зі зморщеними краями розташовані розеткою, і можуть бути 20-40 см завдовжки [36]. Вся рослина вкрита жовтуватим нальотом. Культивувати почали в XIX столітті [37, 41].



Рис. 1.2 Примула дрібнозубчаста

Рослини, здавна використовують у народній медицині: настій листя як болезаспокійливий засіб при ревматизмі, як сечогінний засіб при захворюваннях нирок і сечового міхура; настій квітів як потогінний та відхаркувальний засіб, що застосовують при лихоманці, бронхіті; як протизапальний – при запаленні ясен та загальнозміцнюючий – при мігрені, нервозності, безсонні, тахікардії тощо [42-46].

При проведенні досліджень примули дрібнозубчастої, а саме фармакологічних, було встановлено наявність відхаркувальних, протизапальних та антимікробних властивостей [47].

### 1.3 Сучасний стан одержання рослинних екстрактів та особливості технології твердих лікарських форм на їх основі

В останні роки все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань набувають препарати на основі рослинної сировини. За статистикою ВООЗ, до 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження, а за оцінками експертів у найближчі десять років частка препаратів, що виготовляються з ЛРС, сягне 60 % у загальних обсягах споживання фармацевтичних засобів [48-50].

Такий ріст довіри споживачів до лікарських рослин і засобів на їх основі, можна пояснити тим, що при правильному дозуванні вони практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні та ефективні, а також постійно підвищується якість та безпечність даних лікарських засобів за рахунок впровадження стандартів належної виробничої практики.

Крім того значні ресурси, доступність та можливість культивування, роблять рослинну сировину дуже перспективною при розробці нових ЛЗ рослинного походження [51].

Важливою стадією виробництва ЛЗ на основі рослинної сировини є екстрагування, що зумовлене загальними законами масопередачі та складається з кількох окремих процесів, які тісно переплітаються між собою: дифузії,



осмосу, діалізу, розчинення і десорбції речовин.

Екстракція – це процес розділення, в якому БАР витягують із рослинного матеріалу, використовуючи селективні розчинники, які ще називають екстрагентами [50, 52]. Сам процес екстрагування починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину [53].

Отриманий таким чином рослинний препарат може бути готовий до використання в якості ЛЗ (настойки, екстракти рідкі, екстракти-концентрати, новогаленові препарати) або може бути напівпродуктом (густі, сухі екстракти) для отримання різних ЛФ, таких як, наприклад, гелі, мазі, таблетки та капсули [54-59].

При екстрагуванні ЛРС необхідно враховувати деякі параметри: природа та в'язкість екстрагенту, співвідношення екстрагент – сировина, температура, метод та тривалість екстрагування, гідродинамічні умови, здрібненість сировини, її вологість, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання [60-64]. Ступінь подрібнення рослинного матеріалу є дуже важливою технологічною операцією для забезпечення процесу екстрагування. Занадто подрібнена сировина заважає процесам масопередачі при екстрагуванні, оскільки у екстракт переходить велика кількість баласних речовин. Крупна ЛРС уповільнює процес екстрагування, а при тривалому настоюванні екстрагуються баласні речовини [50].

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з ЛРС. Це можна досягнути при правильному виборі екстрагенту та методу екстрагування [65]. Важливо, щоб використаний метод дозволив отримати максимальну кількість витяжки (екстракту) за короткий час з використанням мінімальної кількості екстрагента, що дозволить зменшити споживання електроенергії та мінімізує витрати [66-67].

На сьогодні існує багато способів екстрагування рослинної сировини, які націлені на максимальне виснаження матеріалу та отримання витяжки з максимальною кількістю БАР та мінімальними виробничими затратами [53].

Методи екстрагування класифікують на статичні та динамічні. У статичних способах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішуванням чи без перемішування (мацерація, дробна мацерація, перколяція, реперколяція, циркуляційна екстракція). У динамічних передбачається постійна зміна екстрагенту або екстрагенту та сировини (безперервне протинаправлене екстрагування).

Останнім часом технологія РП інтенсивно розвивається, розробляються нові методи, що потребують використання сучасного обладнання.

При екстракції надкритичною рідиною як екстрагент широко використовується вуглекислий газ, який є нетоксичним, негорючим, хімічно індиферентним [68]. При створенні надкритичного стану температура вуглекислого газу становить 31,1°C, а тиск 73,8 бар, такі умови покращують коефіцієнти дифузії, а також розчинювальну здатність [69-70]. Перевагами даного методу є можливість здійснювати екстрагування РС, що містить термолабільні речовини, оскільки екстракція проходить при температурі навколишнього середовища [14, 71-73]. Головним недоліком методу є значні витрати на придбання спеціального обладнання.

Метод двофазного екстрагування рослинної сировини системами незмішуваних розчинників різної полярності дозволяє використати як екстрагент однорідні суміші з двох, а інколи і більшої кількості розчинників. Таке поєднання дозволяє підвищити селективність екстрагента, а отже, позитивно вплинути на масопередачу. Цей метод відрізняється найбільшою роздільною здатністю [74].

Екстрагування із застосуванням ультразвуку прискорює процес екстрагування із сировини та забезпечує більш повне вилучення діючих речовин. На корпусі екстрактора-перколятора із зовнішнього його боку закріплюють джерело ультразвуку. Ультразвукові хвилі, що виникають, створюють

знакозмінний тиск, кавітацію і звуковий вітер. У результаті швидше відбувається набухання матеріалу і розчинення вмісту клітини, збільшується швидкість обтікання частинок сировини, у пограничному дифузійному шарі. Внаслідок кавітації відбувається руйнування клітинних структур, що прискорює процес переходу діючих речовин в екстрагент за рахунок їх вимивання [75]. Як екстрагент використовують переважно спирто-водні суміші з високою концентрацією етанолу. Для багатьох видів сировини оптимальна інтенсивність ультразвуку знаходиться в інтервалі  $1,5-2,3 \cdot 10^4$  Вт/м<sup>2</sup> [76].

Для інтенсифікації екстрагування з рослинної сировини, крім механічних та гідравлічних методів, відомі електроімпульсні, магнітоімпульсні, лазерні (оптикоімпульсні), вакуумні, CO<sub>2</sub> методи, які мають свої переваги та недоліки [22, 69, 77-79].

При використанні мікрохвильової енергії при екстракції рослинної сировини, структура клітин змінюється, завдяки чому за короткий час отримують високий вихід БАР, оскільки градієнти концентрації та температури працюють в одному напрямку [80]. Частота електромагнітні випромінювання становить від 0,3 до 300 ГГц. Найбільш важливим параметром в даному методі є тип екстрагента, тому що він впливає на поглинання мікрохвильової енергії визначену коефіцієнтом потужності розсіювання [18]. Екстрагент повинен бути спорідненим до цільової сполуки та здатним поглинати мікрохвильову енергію [81].

Метод екстрагування прискоренням екстрагента використовується для термічно стійких речовин [82]. Цей метод проводять при підвищених температурах (від 50 до 200°C) і значеннях тиску між 10 та 15 МПа, що підтримує екстрагент у рідкому стані. Такі умови як правило, підвищують дифузю екстрагента та прискорюють процес вилучення БАР.

Екстракція гарячою водою призводить до зниження експлуатаційних витрат, оскільки вода є дешевшим екстрагентом, порівнюючи із органічним розчинником. З нею також порівняно легше працювати і вона становить відносно меншу екологічну небезпеку [83].

Вибір методу екстракції залежить від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості матеріалу, що планується вилучати. Для великих об'ємів слід враховувати можливість екстрагування у великих масштабах. Метод екстракції повинен дозволити максимально виснажити сировину. Він повинен бути швидким, простим, економічним, екологічним і відтворюваним.

В медичній практиці більшість фітопрепаратів запропоновані у вигляді рідкої лікарської форми: настоек, екстрактів та водних витяжок. Як відомо, рідкі ЛФ часто є нестабільними (водні витяжки), а спиртові настойки та екстракти є не придатними для деяких категорій хворих. Тому актуальною проблемою сучасної фармації є отримання ефективних, стабільних лікарських форм рослинного походження у таблетованій лікарській формі [84], яка на сьогоднішній час є досить популярною. На фармацевтичному ринку понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів складають таблетки [85-86].

Таблетки – тверда лікарська форма, яку отримують шляхом обробки та пресування лікарських і допоміжних речовин та яка використовується для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, імплантаційного або парентерального застосування. Широке застосування таблеток пояснюється наявністю позитивних якостей, тобто переваг, в порівнянні з іншими лікарськими формами:

- забезпечення точності та стабільності дозування діючої речовини;
- повна механізація процесу, що забезпечує високу продуктивність;
- забезпечення захисту від атмосферних умов (повітря, вологість, світло) та маскування неприємних органолептичних властивостей складових препаратів (смак, запах, забарвлююча здатність тощо);
- стійкі при зберіганні;
- пролонгування та локалізація дії;
- спрямована доставка АФІ до органів-мішеней;
- поєднання несумісних речовин в одній таблетці (багатошарові таблетки, таблетки з пелетами та ін.);

- зручність та портативність упаковки тощо.

При розробці технології таблеток на основі рослинних екстрактів необхідно ретельно підбирати ДР та метод пресування, оскільки більшість рослинних екстрактів володіють незадовільними фармако-технологічними властивостями [87-89].

А саме від фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей вихідного матеріалу залежить якість кінцевого продукту та вибір режимів пресування [90-92].

У виробництві таблеток використовують різні методи пресування. Пряме пресування є швидким та економічно вигідним методом, підвищує якість і стабільність таблетованих препаратів [93], але суміші для таблетування повинні володіти необхідними параметрами: ізодіаметричною формою кристала, хорошою текучістю, задовільною здатністю до спресованості, низькою адгезійною здатністю до прес-інструмента тощо.

Щоб покращити технологічні властивості маси для таблетування використовують різні ДР, номенклатура яких з кожним роком розширюється. Технологія прямого пресування базується на змішуванні інгредієнтів з наступним пресуванням. Якщо ж все-таки не можливо отримати таблетки прямим пресуванням, використовують грануляцію.

Грануляція – це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких частинки порошкоподібної субстанції збільшують у розмірах від 0,2 мм до 4,0 мм [94].

Існує декілька методів гранулювання, в залежності від фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ.

Для термолабільних та чутливих до дії вологи речовин, які не володіють здатністю до пресування, використовується суха грануляція. Даний метод базується на процесі ущільнення або агломерації порошоків за допомогою фізичного стиснення під дією високого тиску [46, 95-96].

При вологій грануляції використовують гранулюючий розчин для забезпечення кращої здатності частинок зчіплюватися між собою [46, 97]. Технологія зводиться до змішування інгредієнтів, зволоження та протирання зволоженої маси через перфоровану поверхню з метою утворення гранул, які висушують і повторно протирають. Даний метод забезпечує отримання гранули з хорошою текучістю.

Можливість отримати гранули із чутливих до води речовин та з контрольованим і модифікованим вивільненням можна застосувати грануляцію плавленням. В даному методі використовуються зв'язуючі, у вигляді твердих або м'яких при кімнатній температурі, речовини, які плавляться при температурі, значення якої є нижчі за точку плавлення ЛР і лежить в межах 30–100°C [98], як зв'язуючі, можна використовувати лише речовини з чітким діапазоном температури плавлення (поліетиленгліколі марок 2000, 3000, 6000, 8000, полуксамер 188 і ін.) [30, 99-100].

Грануляція в псевдозрідженому шарі дозволяє поєднувати операції змішування, грануляції, сушки та обпудрювання в одному апараті. Суть методу полягає в тому, що тонкий порошок переходить у так званий «киплячий» стан при контакті із повітрям [98, 101]. Утворення та зростання гранул у псевдозрідженому шарі відбувається за рахунок двох фізичних процесів: грудкування при змочуванні та злипання з подальшою агломерацією. Час взаємодії АФІ з зволожуючим розчином і нагрітим повітрям скорочується, що є позитивним для нестабільних препаратів. Одержані гранули є міцними, мають гладеньку поверхню, добру текучість [102].

Для термолабільних речовин можна застосувати і метод – розпилювальне висушування – процес агломерування крапель, що затверділи [103]. Даний процес є безперервним, фізичні властивості отриманих продуктів (розмір і форма частинок, вміст вологи, текучість) можна контролювати шляхом підбору типу обладнання і режимів процесу грануляції [100, 104].

При пінній грануляції зв'язуючі розчини додаються у вигляді піни. Даний метод дозволяє отримати гранулят із ЛР, які є чутливими до дії вологи. При використанні пінної грануляції одержують структурну частинку правильних розмірів і форми з покращеними властивостями текучості. Гранульована суміш не розшаровується, з'являється можливість контролювати розчинність, пористість, твердість, насипну густину і розмір частинок [30].

Враховуючи те, що таблетки є стабільною і досить популярною ЛФ, а ЛЗ на основі ЛРС спричиняють меншу побічну дію, їх можна призначати на тривалий час для лікування. Тому розробка фітопрепаратів у таблетованій формі є актуальною в нашій країні. Так, було розроблено таблетки на основі екстракту шоломниці байкальської, методом волого та сухого гранулювання. Для отримання якісного продукту, як ДР раціонально застосовувати крохмаль кукурудзяний, кроскармеллозу натрію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, аеросил, тальк, стеарат кальцію, гранулак 200 [105]. Обґрунтовано технологію виробництва таблеток Уронефрон на основі АФІ Екстракт з 9 рослин [106].

Використовуючи метод математичного планування експерименту (МПЕ), було вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості гранул із сухим екстрактом Кардіостен і таблеток, що отримали з цих гранул методом вологої грануляції. Як допоміжні речовини використовували наповнювачі, сорбенти, розпушувачі, зв'язуючі розчини, і кальцію стеарат як обпудрювальний агент [107].

При розробці таблеток на основі густого екстракту кореневищ із коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої та шишок хмелю за допомогою МПЕ вивчено вплив чотирьох основних груп ДР на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт» і обрано кращі ДР для подальших досліджень. Проведені дослідження з розробки складу та технології таблеток на основі екстракту плодів каштану кінського сухого «Ескувіт». Оптимальний склад таблеток отримали при використанні: цукру молочного (гранулак-70), магнію карбонату основного, крохмалю картопляного і натрію

кроскармельози [108-109].

Вивчено вплив макроголу 6000, макроголу 4000, гліцину та кислоти фумарової на технологічні характеристики шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої [110].

Обґрунтована доцільність створення комбінованого ЛЗ у формі таблеток основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого для лікування непродуктивного кашлю при захворюваннях органів дихання. За допомогою чотирьохфакторного експерименту на основі 4x4 греко-латинського квадрату здійснено вибір кращих ДР: мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 101), поліплаздон XL 10, натрію карбоксиметилкрохмаль (КМК), кремнію діоксид колоїдний безводний, неусілін US 2, 5%-ний крохмальний клейстер [111].

Дані дослідження опубліковані в наукових статтях, у матеріалах конференцій, симпозіумів [112-115].

#### Висновки до розділу 1

1. Опрацьовано дані джерел літературних щодо проблеми лікування кашлю різної етіології в Україні та світі. Проведено аналіз вітчизняного ринку відхаркувальних засобів на основі рослинної сировини.

2. Узагальнено дані наукової літератури щодо об'єкту дослідження: листків примули дрібнозубчастої, як перспективної рослини для розробки ЛЗ. Встановлено, що листки примули дрібнозубчастої містять велику кількість БАР: флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, сапоніни, вітамін С тощо та володіє відхаркувальною, протизапальною та антимікробною властивостями.

3. Опрацьовано та узагальнено дані літератури щодо сучасного стану виробництва рослинних екстрактів та особливості технології таблетованих препаратів на їх основі.



## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Об'єкти дослідження

Об'єкти дослідження:

- ЛРС – примули дрібнозубчастої листя;
- примули дрібнозубчастої екстракт густий;
- ДР – Avicel PH – 105, МКЦ 101, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію карбоксиметил крохмаль, натрію крохмаль гліколят, натрію кроскармелоза, крохмаль картопляний, кальцію силікат, кремнію діоксид колоїдний безводний, неусілін US 2, Syloid 244 FP, кальцію стеарат, магнію стеарат, Prosolv 90, натрію лаурилсульфат;
- маси для таблетування та таблетки, отримані на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого.

Примули дрібнозубчастої листя заготовляли в період цвітіння рослини 2020 р. Заготівлю проводили на території села Тязів Івано-Франківської області.

Примули дрібнозубчастої екстракт густий має темно-коричневе забарвлення, приємного запаху, розчинний у воді.

При розробці оптимального складу таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого, використовували допоміжні речовини, які дозволені до медичного застосування. Екстрагенти, розчинники, реактиви, які були використані в роботі теж відповідають вимогам Державної фармакопеї України і дозволені у медичній та фармацевтичній промисловості [116-119].

Основним призначенням ДР є підвищення стабільності АФІ та лікарських препаратів з певними біофармацевтичними і органолептичними властивостями.

За функціональними ознаками допоміжні речовини поділяють на 4 основних групи:

I. Забезпечують та підвищують ефективність лікарського засобу.

П. Збільшують термін придатності і забезпечують стабільність лікарського препарату.

III. Корируючі властивості (зовнішні, органолептичні).

IV. Пришвидшують і полегшують технологічні процеси виготовлення лікарського препарату.

Залежно від хімічної структури або від здатності змінювати фармако-технологічні властивості і показники таблеток, ДР умовно поділили на групи: наповнювачі, розпушувачі, сорбенти та змащувальні речовини (Додаток А).

## 2.2. Методи дослідження

### 2.2.1 Методи досліджень фармако-технологічних властивостей маси для таблетування та показників якості таблеток

При розробці складу і технології таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого використовували методики для вивчення фармако-технологічних характеристик мас для таблетування та отриманих таблеток, які описані нижче.

За допомогою фармако-технологічних методів було досліджено основні показники якості таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого.

*Текучість маси для таблетування.* Текучість маси визначали за допомогою методики яка наведена в ДФУ 2 вид., ст. 2.9.16., с. 425. Давали оцінку текучості за здатністю таблетної маси текти у вертикальному напрямку при заданих певних умовах. Для визначення використовували метод нерухомої лійки.

*Насипний об'єм, насипна густина, та густина після усадки.* Згідно Монографії 2.9.34. ДФУ, 2 вид проводили випробування [117]. Без ущільнення в сухий циліндр поміщали точну наважку подрібненої ЛРС. На підставці закріплювали циліндр й фіксували насипний об'єм до усадки  $V_0$ . Проводили 10,

500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  з точністю до найближчої позначки.

Одержані дані насипних об'ємів використовували для розрахунку коефіцієнта Гауснера за формулою (2.1):

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.1),$$

де  $V_0$  – насипний об'єм до усадки, мл;

$V_f$  – кінцевий об'єм після усадки, мл

Фармакопейна стаття ДФУ на таблетки без оболонки передбачає наступні випробування: зовнішній вигляд, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання, вимоги до яких наведені нижче.

*Зовнішній вигляд таблеток.* Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні на білому фоні.

*Стираність таблеток.* Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.7. 2 вид. Дослідження проводили з метою з'ясування стійкості таблеток до стирання. При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю як описано в статті ДФУ [117]. При масі таблеток 0,6 г дослідженню піддають 20 таблеток, які зважували до та після стирання. Стираність виражали як втрату в масі, обчислену у відсотках згідно наведеної формули (2.2). Таблетки витримали випробування, якщо стираності не перевищувала 1%, і на них не було сколів, або тріщин.

$$\frac{m_{\text{п}} - m_{\text{к}}}{m_{\text{к}}} \cdot 100\% \quad (2.2),$$

де  $m_{\text{п}}$  – початкова маса таблеток до стирання;

$m_{\text{к}}$  – кінцева маса таблеток після стирання.

*Стійкість таблеток до роздавлювання.* Методика для випробування наведена в ст. 2.9.8. 2 вид. ДФУ [117]. Визначали за допомогою приладу, що

являє собою два розташовані один проти одного затискачі, один з яких переміщується в напрямку до другого. Для таблеток діаметр яких 11 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н.

*Розпадання таблеток.* Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.1. 2 вид. ДФУ [117]. Таблетки без оболонки повинні розпадатися не більше 15–ти хв.

*Визначення сухого залишку екстрактів.* 2 г екстракту (точна наважка) поміщали у бюкс заввишки 3 см і діаметром 5 см. На водяній бані випарювали насухо та у сушильній шафі сушили протягом 3 год при температурі 100–105 °С. Над фосфором (V) оксидом *P* охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв і зважували.

## 2.2.2 Методи кількісного визначення БАР в екстракті і таблетках

*Методика кількісного визначення кислот гідроксикоричних у примули дрібнозубчастої листків екстракті.*

*Вихідний розчин.* До 0,1 г екстракту (точна наважка) додавали 80 мл етанолу (50 % об/об) *P* та нагрівали протягом 30 хв на водяній бані зі зворотним холодильником, охолоджували та фільтрували. Фільтр обполіскували 10 мл етанолу 50 % *P*, фільтрат і промивні води об'єднували у мірній колбі місткістю 100 мл та доводили об'єм розчину етанолом 50 % *P* до позначки.

*Випробовуваний розчин.* У мірну колбу місткістю 10 мл поміщали 1 мл вихідного розчину та послідовно додавали, 2 мл 0,5 М розчину хлористоводневої кислоти, 2 мл розчину, приготованого розчиненням 10 г натрію нітриту *P* і 10 г натрію молібдату *P* у 100 мл води *P*, 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *P*, перемішуючи після кожного додавання. Об'єм розчину доводили водою *P* до 10 мл і перемішували.

*Компенсаційний розчин.* У мірну колбу місткістю 10 мл поміщали 1 мл вихідного розчину, послідовно додають, перемішуючи після кожного

додавання, 2 мл 0,5 М розчину хлористоводневої кислоти і 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного  $P$ , довели об'єм розчину водою  $P$  до позначки та перемішували.

Оптичну густина випробовуваного розчину вимірювали на спектрофотометрі  $\lambda_{25}$  за довжини хвилі 505 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми кислот гідроксикоричних ( $X$ ), у відсотках, в перерахунку на кислоту розмаринову, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times 2,5}{m}, \quad (2.3)$$

де:  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$m$  – маса наважки, у грамах.

Вміст суми кислот гідроксикоричних ( $X$ ), враховуючи середню масу таблетки у перерахунку на кислоту розмаринову, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \times 100 \times 10 \times 0,6059}{m \times 400 \times 1 \times 100}, \quad (2.4)$$

де:  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$m$  – маса наважки, у грамах.

Примітка. Питомий показник поглинання розмаринової кислоти дорівнює 400 [116, 120-121].

*Методика кількісного визначення флавоноїдів у примули дрібнозубчастої листків екстракті.*

*Вихідний розчин.* 0,1 г екстракту (точна наважка) поміщали у картридж апарату безперервної екстракції та додавали 100 мл гептану  $P$ , нагрівали зі зворотним холодильником до знебарвлення рідини, що екстрагується, охолоджували та відкидали гептан.

90 мл метанолу *P* додавали та продовжували екстракцію зі зворотним холодильником до знебарвлення рідини, що екстрагується; витримували до охолодження. У мірну колбу місткістю 100 мл переносили метанольний розчин, обполіскували екстракційну колбу декількома мілілітрами метанолу *P*. Метанольні розчини об'єднували та доводили об'єм розчину метанолом *P* до 100 мл. 10 мл одержаного розчину доводили у колбі місткістю 100 мл водою *P* до позначки та ретельно струшували.

*Випробовуваний розчин.* У колбі місткістю 100 мл доводили 10 мл вихідного розчину розчином 20 г/л алюмінію хлориду *P* у метанолі *P* до позначки.

*Компенсаційний розчин.* У колбі місткістю 100 мл доводили 10 мл вихідного розчину метанолом *P* до позначки.

Оптичну густину випробовуваного розчину вимірювали на спектрофотометрі *Lambda* 25 через 15 хв за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів у екстракті, у перерахунку на рутин, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times 1000}{m \times 37}, \quad (2.5)$$

де: *A* – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;  
*m* – маса наважки, у грамах.

Вміст суми флавоноїдів (*X*), враховуючи середню масу таблетки у перерахунку на рутин, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \times 100 \times 100 \times 100 \times 0,6130}{m \times 370 \times 10 \times 10 \times 100}, \quad (2.6)$$

де *A* – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;  
*m* – маса наважки, у грамах.

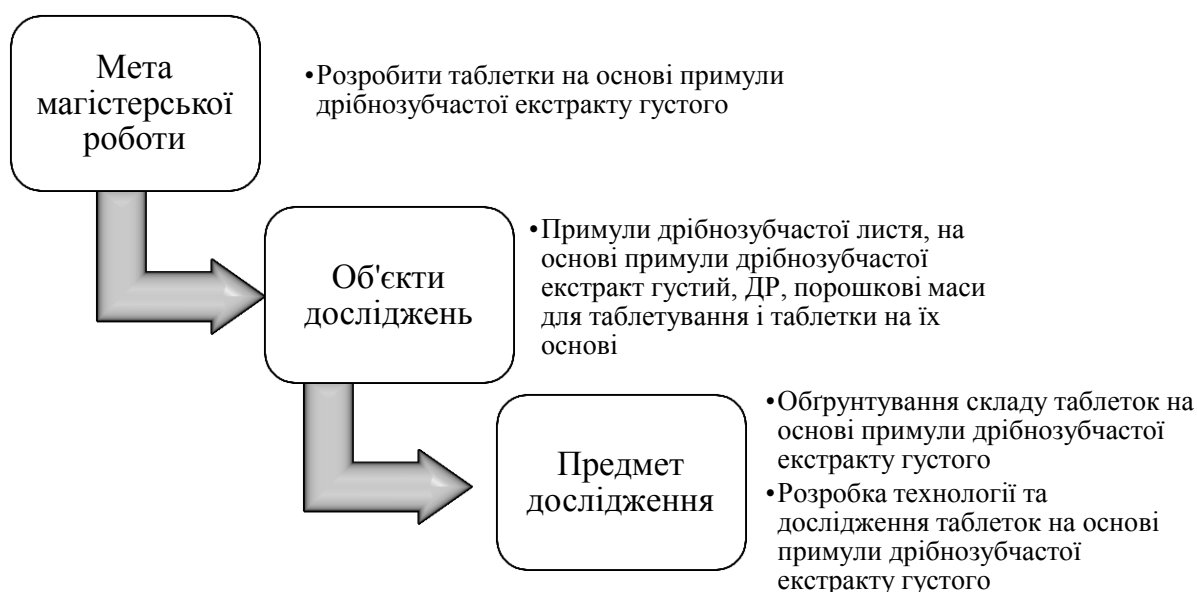
Примітка. Питомий показник поглинання рутину, що дорівнює 370 [122].

### 2.3 Планування експерименту та обробка результатів

Процес створення ЛЗ є складним через довгі стадії експериментальних досліджень, оскільки необхідно вивчити велику кількість якісних та кількісних факторів. З метою скорочення часу розробки складу та технологію ЛЗ ми використовували математичне планування експерименту (МПЕ), в основі якого лежать основні положення дисперсійного та регресійного аналізів, що дозволяють швидко вирішувати задачі оптимізації складу та технології.

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні плани дисперсійного і регресійного аналізів: 4\*4 греко–латинський квадрат, метод випадкового балансу [123]. Обробку результатів дослідження проводили за спеціально розробленою програмою.

Для проведення досліджень відповідно до поставленої мети і наукових завдань ми застосовували комплексний підхід. Алгоритм досліджень наведено на рис. 2.1.



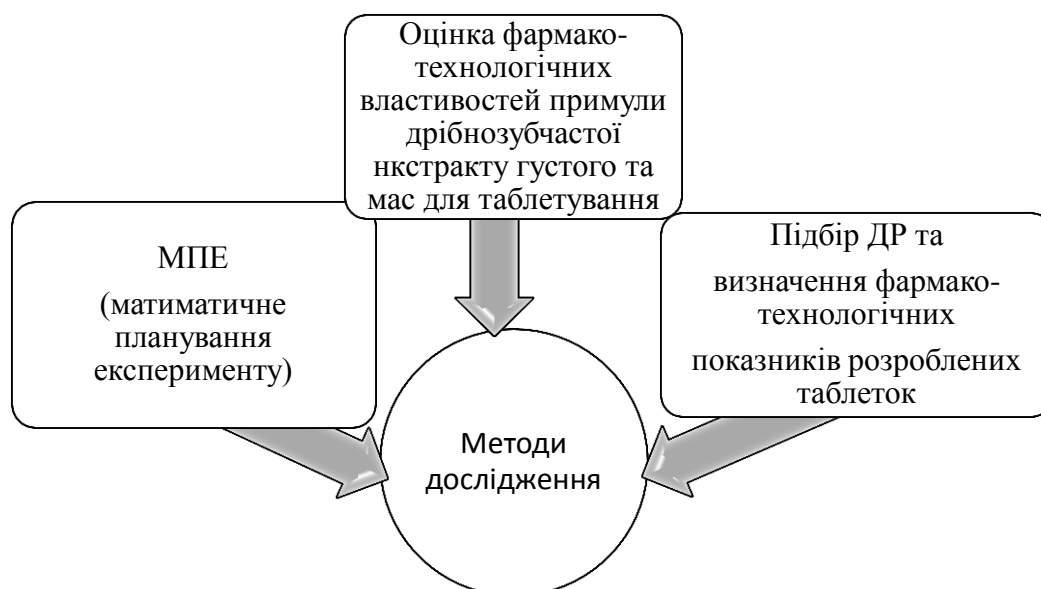


Рис 2.1 Алгоритм дослідження

#### Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику отриманого примули дрібнозубчастої екстракту густого, використаних ДР, як об'єктів дослідження.

2. Наведено методики кількісного визначення БАР в примули дрібнозубчастої екстракті густому та в таблетках. Описано використанні методики оцінки фармако-технологічних властивостей маси для таблетування та таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої.

3. Зазначено основні етапи розробки оптимального складу таблеток і використані методи МПЕ, а саме: дисперсійний аналіз (чотирьохфакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату), метод випадкового балансу.

4. Запропоновано алгоритм ведення експерименту при розробці складу, технології і дослідження таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого.



### РОЗДІЛ 3

## АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ВІДХАРКУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПРИМУЛИ ДРІБНОЗУБЧАСТОЇ ЕКСТРАКТУ

3.1 Аналіз асортименту відхаркувальних лікарських засобів на основі рослинної сировини.

До групи відхаркувальних ЛЗ належать препарати, які впливають на розрідження мокротиння, очищення трахеобронхіального дерева від накопичення бронхіального секрету, гною та слизу за рахунок зміни якості вмісту мокротиння, яке забезпечує полегшене відходження [124].

З кожним роком кількість синтетичних препаратів збільшується, але це не зменшує важливість використання фітопрепаратів. Перевагою препаратів на основі ЛРС є те, що вони рідко викликають побічні реакції та мають добру переносимість хворими незалежно від віку, високу ефективність та економічну привабливість.

До відхаркувальних фітопрепаратів належать засоби на основі коріння алтеї, листя плюща, соснових бруньок, листя мати-й-мачухи, кореня солодки, кореня оману, трави материнки, трави фіалки та іншої рослинної сировини [24, 125].

Асортиментне дослідження фітопрепаратів з відхаркувальними властивостями на фармацевтичному ринку України проводилось згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, довідником лікарських засобів Compendium онлайн, Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (група препаратів код R05C A "відхаркувальні засоби"), Інтернет-ресурсами для пошуку ліків в аптеках України «GeoApteka» та «Tabletki.ua». За даними Державного реєстру лікарських засобів України (станом на жовтень 2020 р.) на

93 асортиментних позиціях представлено 86 торгових найменувань лікарських засобів з відхаркувальними властивостями (Додаток Б) [48, 126-127].

Український фармацевтичний ринок фітопрепаратів представлений іноземними (30 %; 26 ТН) та вітчизняними (70 %; 60 ТН) виробниками ліків.

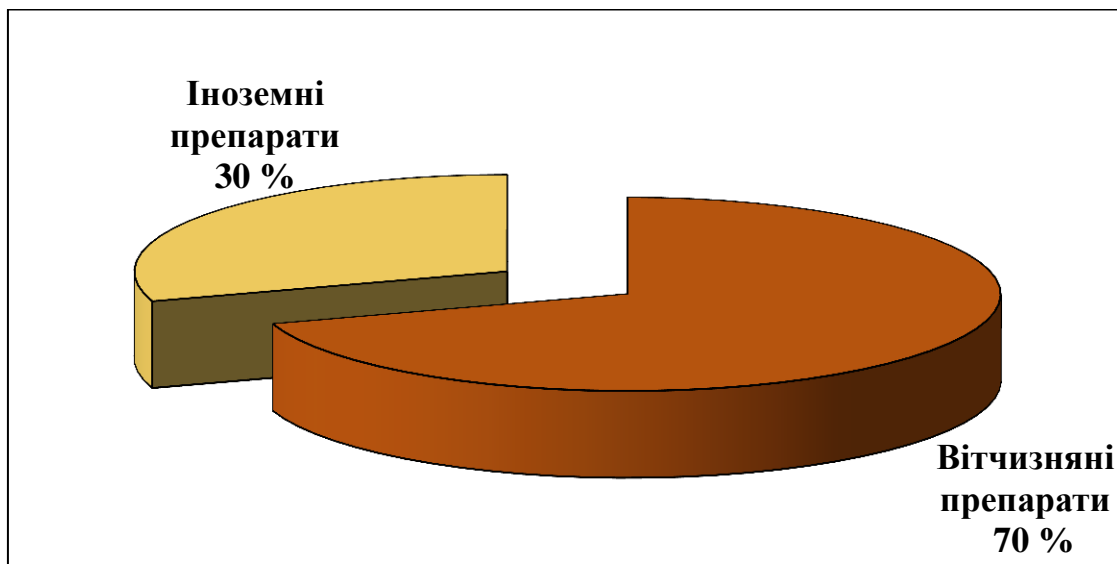


Рис. 3.1 Співвідношення вітчизняних та іноземних фітопрепаратів із відхаркувальними властивостями

Наступним етапом було проведено розподіл вітчизняних препаратів в залежності від підприємства–виробника (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Розподіл відхаркувальних лікарських засобів вітчизняних виробників**

№ з/п	Підприємство-виробник	Кількість торгових назв препаратів	
		абсолютна	відносна, %
1.	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола"	14	23
2.	ПрАТ "Ліктрави"	12	20
3.	ТОВ "Тернофарм"	10	17
4.	ПАТ "Галичфарм"	5	7

## Продовження таблиці 3.1

5.	ТОВ "Санофі-Авентіс Україна"	3	5
6.	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я"	2	3
7.	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "Ейм"	2	3
8.	ПРАТ "ФІТОФАРМ"	2	3
9.	ПАТ "Фармак"	2	3
10.	Товариство з обмеженою відповідальністю "Дослідний завод "ГНЦЛС"	1	2
11.	Державне підприємство "Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України"	1	2
12.	ПАТ «Вітаміни»	1	2
13.	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика"	1	2
14.	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	1	2
15.	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка"	1	2
16.	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"	1	2
17.	ТОВ "Українська фармацевтична компанія"	1	2

Отже, проаналізувавши дані таблиці 1, можна зробити висновок, що серед вітчизняних підприємств-виробників лідерами за номенклатурою лікарських засобів є ПАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», ПАТ «Ліктрави» та ТОВ «Тернофарм», що мають близько 60 % асортименту.

Також проводили дослідження фармацевтичного ринку імпортованих відхаркувальних ЛЗ в залежності від країни-виробника (рис. 3.2).

Фітопрепарати з відхаркувальними властивостями поставляються на український ринок виробниками із 6 країн. Аналіз Державного реєстру лікарських засобів дозволив встановити частку кожної країни–виробника в асортименті продукції. Лідерами серед ЛЗ закордонного виробництва є Німеччина (50 %; 13 ТН) та Австрія (19 %; 5 ТН). Інші країни мають низький рівень імпорту відхаркувальних препаратів, і в цілому займають близько 31 % українського фармацевтичного ринку.

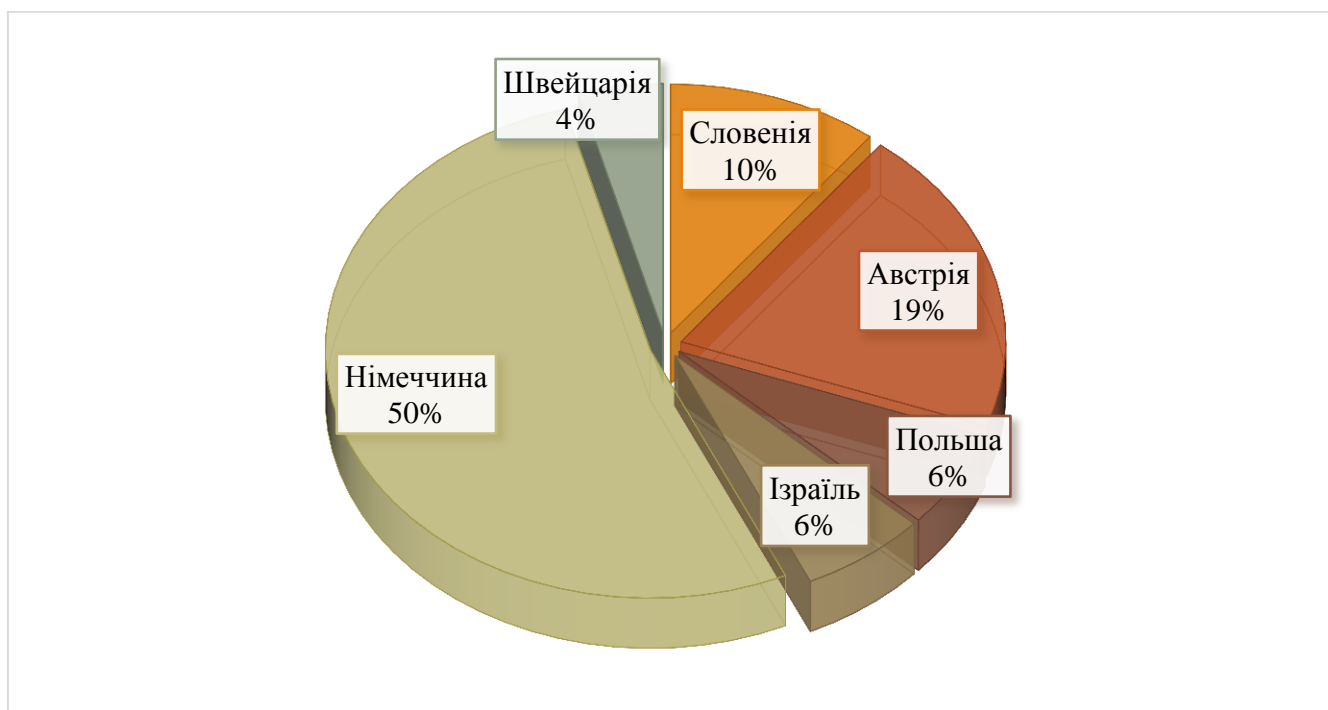


Рис. 3.2 Розподіл закордонних виробників відхаркувальних лікарських засобів

Наступним етапом маркетингової товарної політики є аналіз відхаркувальних лікарських засобів за лікарською формою (рис.3.3).

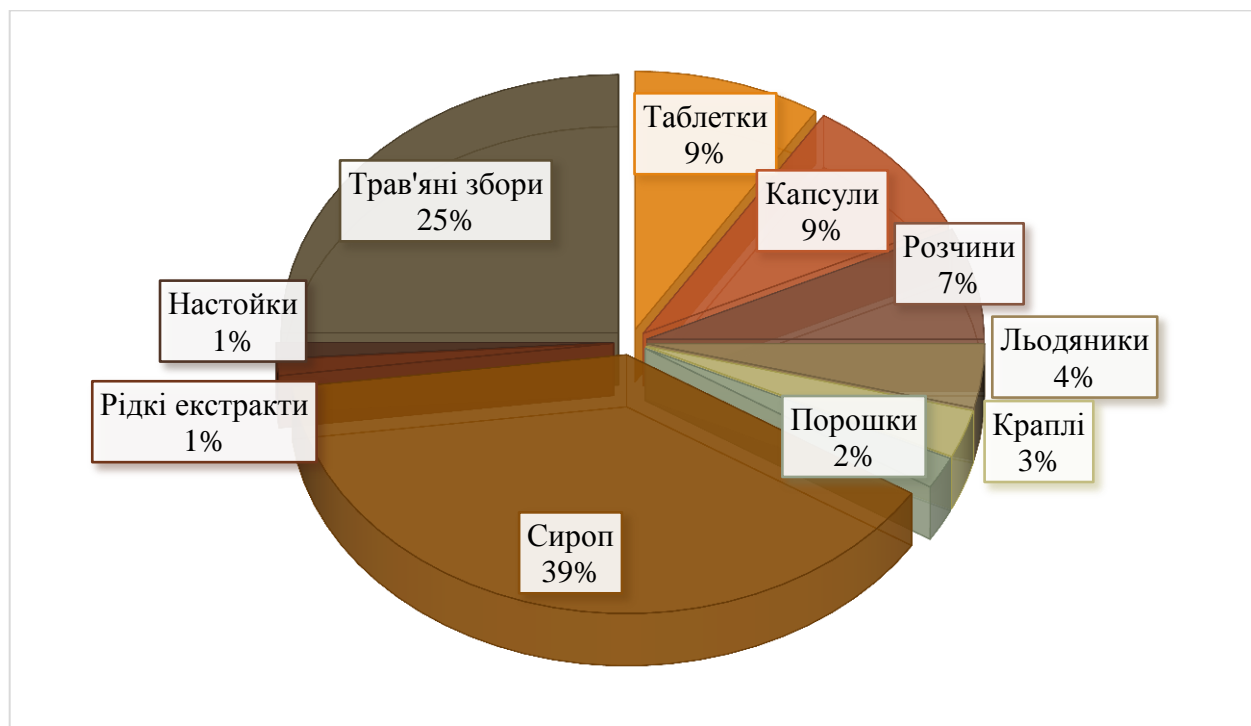


Рис. 3.3 Розподіл відхаркувальних препаратів за формою випуску

Вітчизняні препарати представлені на фармацевтичному ринку України у вигляді сиропів і трав'яних зборів (23 АП), таблеток (7 АП), розчинів (4 АП), капсул та порошоків (2 АП), пастилок, крапель, рідких екстрактів, настоянки (1 АП).

Імпортні фармацевтичні препарати представлені на українському фармацевтичному ринку у формі сиропу (13 АП), капсул (6 АП), розчинів та льодяників (3 АП), крапель (2 АП) і таблеток (1 АП).

Залежно від кількості інгредієнтів препарати поділяють на монокомпонентні, двокомпонентні та комбіновані. Серед зареєстрованих фітопрепаратів з відхаркувальними властивостями 65 % (56 ТН) асортименту складається з монопрепаратів, частка двокомпонентних та багатокомпонентних препаратів однакова і дорівнює по 17,5 % (15 ТН) (рис. 3.4).

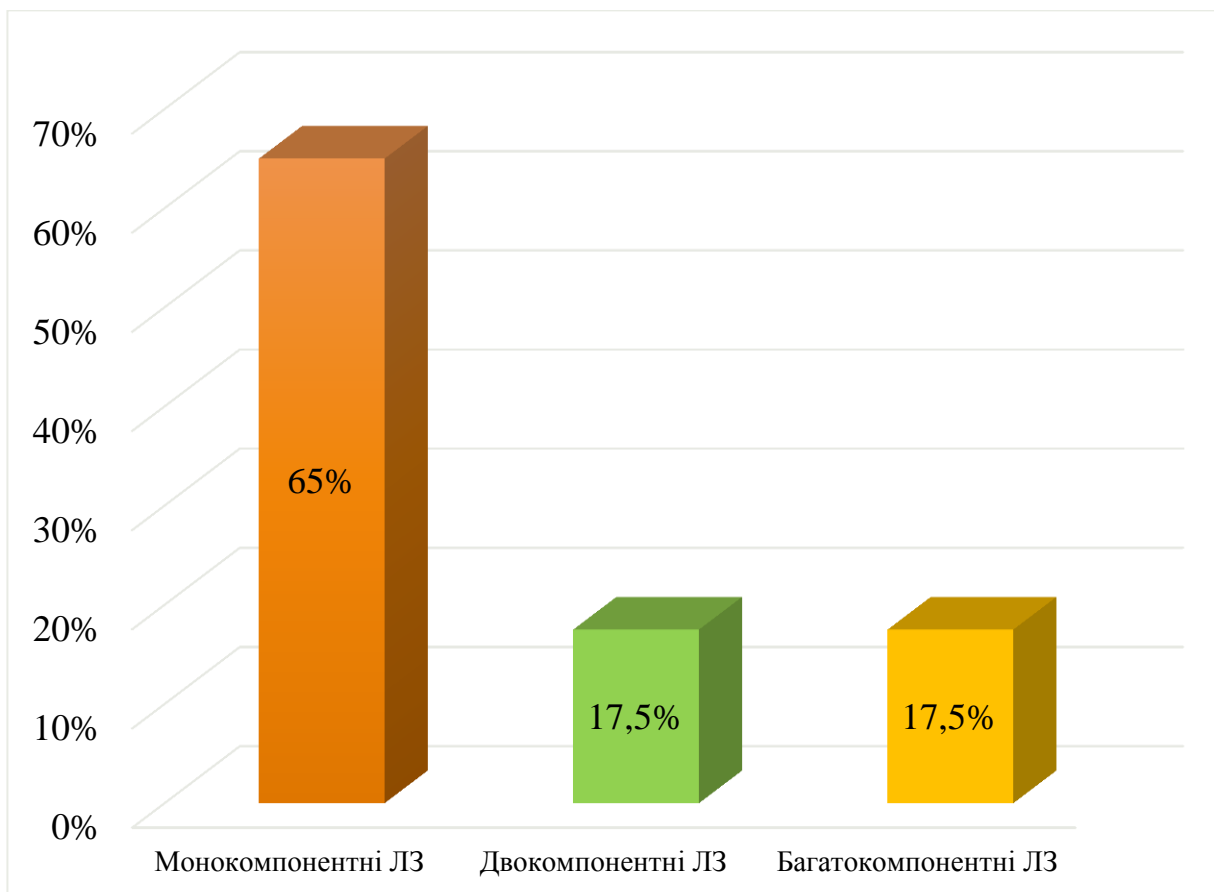


Рис. 3.4 Розподіл відхаркувальних лікарських засобів за компонентним складом

Відповідно до АТС-класифікації, досліджувані рослинні відхаркувальні лікарські засоби належать до основної терапевтичної групи R05 «Засоби, що застосовуються при кашлі та застуді», підгрупи R05C «Відхаркувальні засоби, крім комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби», тобто R05CA «Відхаркувальні засоби» [127].

Встановлено, що ліки вітчизняного виробництва переважають (70 %) на фармацевтичному ринку України. Лідерами серед українських виробників є Фармацевтична фабрика "Віола" (23 %), ПАТ "Ліктрави" (20 %) та ТОВ "Тернофарм" (17 %). Серед країн-імпортерів фітопрепаратів Німеччина посідає перше місце (50 %). За лікарською формою переважають сиропи (39 %), трав'яні збори (25 %), таблетки і капсули (9 %).

Асортимент монокомпонентних препаратів з відхаркувальними властивостями є значним на фармацевтичному ринку і становить 65 %, кількість дво- та багатокомпонентних препаратів нижча і становить по 17,5 %. Враховуючи, що попит на рослинні препарати постійно зростає, порівняно із синтетичними, доцільне подальше збільшення номенклатури фітопрепаратів з відхаркувальними властивостями.

### 3.2 Визначення оптимальних умов та способу одержання примули дрібнозубчастої екстракту

Процес екстрагування залежить від технологічних властивостей ЛРС: вологість, ступінь подрібнення, насипна густина, порозність, коефіцієнт водо- та спиртопоглинання. Регулюючи деякі з них на стадії підготовки сировини, можна впливати на умови екстрагування загалом. Попередньо було встановлено технологічні показники примули дрібнозубчастої листків [128-129]. А також, було визначено оптимальні умови екстрагування: метод екстракції, природа екстрагенту, співвідношення сировина : екстрагент та ступінь подрібнення сировини [130-132].

З метою отримання таблеток на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту, нами було отримано екстракт густий: сировину подрібнили з допомогою млинка до 4 мм та залили необхідною кількістю (1:5) 40 % етиловим спиртом. Як метод екстрагування використовували класичну мацерацію, тобто сировину залиту екстрагентом настоювали протягом семи діб. Отриману витяжку зливали, шрот промивали екстрагентом. Після чого витяжки об'єднували та фільтрували через паперовий фільтр. Профільтровано витяжку згущували на роторному випарювачі ІКА PV 8 при  $t = 60^{\circ}\text{C}$  до густої консистенції.

Примули дрібнозубчастої листків екстракт густий – однорідна густа маса темно-коричневого кольору, гірка на смак, з приємним запахом. Він є розчинним у гарячій воді очищеній  $P$ , у холодній воді очищеній  $P$  та етанолі

40 % P, 50 % P, малорозчинним в етанолі 96 % P. Сухий залишок одержаного екстракту становив 81,26 %. (рис.3.5).



Рис. 3.5 Примули дрібнозубчастої листків екстракт густий

Розроблено технологічну схему одержання примули дрібнозубчастої листків екстракту густого (Додаток В).

3.3 Вибір якісних факторів з метою розробки складу та технології таблеток з примули дрібнозубчастої екстрактом

Дисертантом Сініченко А.В. було встановлено відхаркувальну активність примули дрібнозубчастої листків екстракту густого в дозі 200 мг/кг [133].

При проведених розрахунках було вирішено додавати в одну таблетку 300 мг примули дрібнозубчастої листків екстракту густого, рекомендовано приймати по 2 таблетки 4 рази на день.

З метою розробки оптимального складу і технології таблеток було вивчено 16 ДР, які за допомогою МПЕ [123] були згруповані в чотири основні групи (фактори): наповнювачі, розпушувачі, сорбенти та змащувальні речовини.



Для вивчення впливу чотирьох факторів і їх рівнів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і основні показники якості таблеток на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого використовували 4x4 греко–латинський квадрат. Перелік ДР (факторів), які вивчалися при розробці таблеток, наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Допоміжні речовини, що вивчалися при створенні таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого**

<b>Фактори</b>	<b>Рівні факторів</b>
<i>A</i> – наповнювачі	a <sub>1</sub> – Avicel PH – 105 a <sub>2</sub> – МКЦ 102 a <sub>3</sub> – МКЦ 101 a <sub>4</sub> – МКЦ 200
<i>B</i> – розпушувачі	b <sub>1</sub> – карбоксиметил крохмаль натрію b <sub>2</sub> – крохмаль гліколят натрію b <sub>3</sub> – кроскармельоза натрію b <sub>4</sub> – крохмаль картопляний
<i>C</i> – сорбенти	c <sub>1</sub> – силікат кальцію c <sub>2</sub> – діоксид колоїдний безводний кремнію c <sub>3</sub> – неуселін US2 c <sub>4</sub> – Syloid 244 FP
<i>D</i> – змащувальні речовин	d <sub>1</sub> – стерат кальцію d <sub>2</sub> – стеарат магнію d <sub>3</sub> – Prosolv 90 d <sub>4</sub> – лаурилсульфат натрію

Склад діючих та ДР на одну таблетку був наступний:

Примули дрібнозубчастої екстракту густого	– 0,3 г
Наповнювача (фактор А)	– 0,2525 г (38,85 %)
Розпушувача (фактор В)	– 0,065 г (10,0 %)
Сорбенти (фактор С)	– 0,026 г (4,0 %)
Змащувальної речовини (фактор D)	– 0,0065 г (1,0 %)

Маси для таблетування готували за класичною схемою виробництва таблеток – методом вологої грануляції. Як зв’язувальний розчин використовували примули дрібнозубчастої листків екстракт густий.

При проведенні експериментальних досліджень діючу речовину та ДР задавали в розрахованій кількості на одну серію. Спочатку завантажували та перемішували наповнювач (фактор А), розпушувач (фактор В) та сорбент (фактор С). Після одержання однорідної маси, проводили зволоження густим екстрактом примули дрібнозубчастої листків. Зволожену масу гранулювали через сито з діаметром отворів 4 мм. Вологий гранулят сушили при температурі 40-50 °С. Суху грануляцію проводили через сито з діаметром отворів 1 мм. Сухий гранулят опудрювали змащувальною речовиною (фактор D). Опудрений гранулят пресували на лабораторному таблетпресі. Отримували таблетки масою 0,65 г, діаметром 11 мм.

Матрицю планування експерименту та результати дослідження фармако-технологічних властивостей таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий наведено у таблиці 3.3. Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу.

Таблиця 3.3

**Чотирьохфакторний експеримент на основі греко - латинського квадрату та результати дослідження таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого**

№ серії	Фактор				Відгук						
	A	B	C	D	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub>	Y <sub>6</sub>	D
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	1,989	1,060	0,436	0,36	360	17	0,8
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	2,651	1,026	0,492	0,57	283	17	0,81
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	2,444	1,010	0,422	0,17	223	8	0,89
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	2,442	1,029	0,508	0,39	458	25	0,71
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	2,760	1,036	0,576	0,73	281	11	0,90
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	2,538	1,029	0,572	3,26	95	11	0,43
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	2,699	1,097	0,439	0,34	344	8	0,62
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	2,801	1,031	0,576	0,45	235	22	0,76

9	$a_3$	$b_1$	$c_3$	$d_4$	3,177	1,095	0,517	2,54	314	17	0,51
10	$a_3$	$b_2$	$c_4$	$d_1$	3,073	1,098	0,486	0,78	172	7	0,51
11	$a_3$	$b_3$	$c_1$	$d_3$	2,181	1,042	0,380	0,40	320	9	0,94
12	$a_3$	$b_4$	$c_2$	$d_2$	5,137	1,063	0,614	1,07	138	17	0,40
13	$a_4$	$b_1$	$c_4$	$d_2$	3,162	1,029	0,560	2,75	111	12	0,51
14	$a_4$	$b_2$	$c_3$	$d_3$	2,581	1,029	0,519	0,98	234	13	0,87
15	$a_4$	$b_3$	$c_2$	$d_1$	2,014	1,051	0,440	0,74	199	13	0,75
16	$a_4$	$b_4$	$c_1$	$d_4$	3,238	1,056	0,486	1,39	243	18	0,75

Примітки:  $y_1$  – текучість маси таблетування, г/с;  $y_2$  – коефіцієнт Гауснера;  $y_3$  – насипна густина, г/см<sup>3</sup>;  $y_4$  – стиранність таблеток, %;  $y_5$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;  $y_6$  – розпадання таблеток, хв.; D – функція бажаності

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на текучість маси для таблетування ( $y_1$ ) впливають всі фактори. Вплив факторів на досліджуваний показник якості маси для таблетування можна проілюструвати наступним рядом:  $B > A > C > D$ .

Вплив розпушувачів на текучість маси для таблетування наведено на рис. 3.6.



Рис. 3.6 Вплив розпушувачів на текучість маси для таблетування

Встановлено, що найкраще значення текучості забезпечує використання кроскармелюзи натрію – 2,33 г/с, який мав переваги над крохмаль гліколятом натрієм – 2,71 г/с, карбоксиметил крохмалем натрієм – 2,77 г/с та крохмалем картопляним – 3,40 г/с.

Вплив фактору А на текучість маси для таблетування представлено на рис. 3.7.

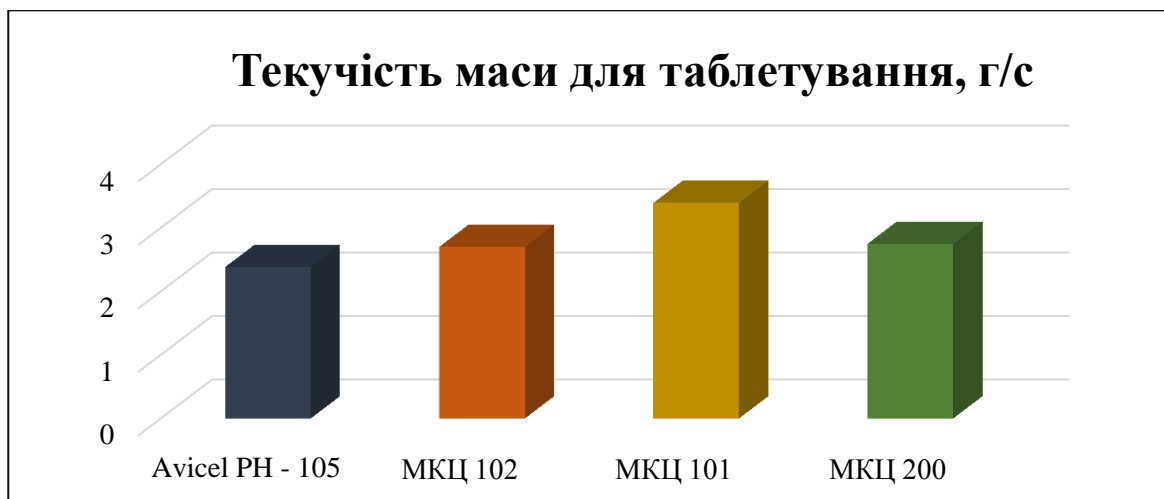


Рис. 3.7 Вплив наповнювачів на текучість маси для таблетування

Згідно наведеного рис. 3.6, встановлено, що найшвидше висипалась маса для таблетування в склад якої входила Avicel PH – 105, швидкість висипання становила 2,38 г/с. Непогано себе зарекомендували МКЦ102 та МКЦ 200, при введенні цих зразків мікрокристалічної целюлози швидкість течії маси для таблетування становили 2,69 г/с, 2,75 г/с відповідно. Найгіршу текучість отримали при використанні МКЦ 101 (3,39 г/с).

Вплив змащувальних речовин на текучість маси для таблетування має наступний ряд переваг: стеарат кальцію (2,47 г/с) > Prosolv 90 (2,49 г/с) > лаурилсульфат натрію (2,94 г/с) > стеарат магнію (3,32 г/с).

При вивченні впливу сорбентів на текучість маси для таблетування було встановлено, що найкраще значення забезпечує використання кальцію силікату (2,49 г/с), якому поступаються неусілін US 2 (2,75 г/с) та Syloid 244 FP(2,84 г/с).

Найгірші результати текучості мас для таблетування отримали при введенні діоксиду колоїдного безводного кремнію (3,14 г/с).

Вплив вивчених факторів на коефіцієнт Гауснера маси для таблетування ( $y_2$ ) ілюструє наступний ряд переваг:  $A > D > C > B$ . Вплив найбільш значущого фактору А, а саме наповнювачів наведено на рис 3.8.

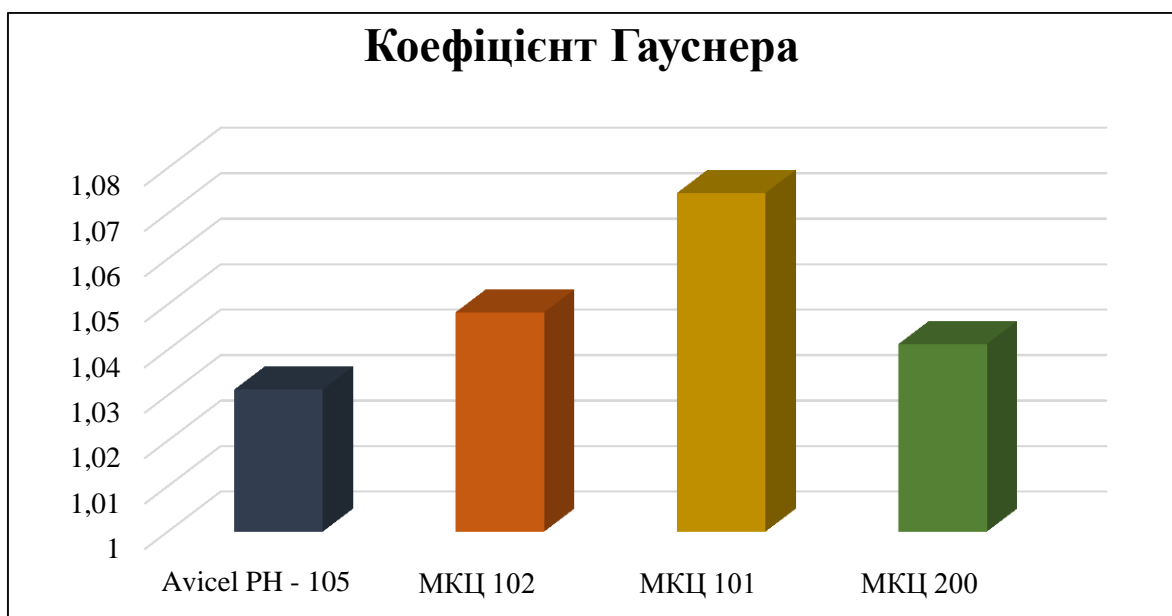


Рис. 3.8 Вплив наповнювачів на коефіцієнт Гауснера маси для таблетування

Як показує рис. 3.8 найкращий результат одержуємо при застосуванні Avicel PH - 105, значення коефіцієнта Гауснера становить 1,03. Непогані результати отримуємо і при введенні у масу для таблетування МКЦ 200 та МКЦ 102. Найгірше значення дослідженого показника отримуємо при застосуванні МКЦ 101, значення коефіцієнта Гауснера при введенні даної марки мікрокристалічної целюлози становить 1,0745.

Проаналізувавши вплив змащувальних речовин (фактор D) на коефіцієнт Гауснера, було встановлено, що найкраще значення досліджуваного фактору отримували при використанні стеарату магнію (1,032) та Prosolv 90 (1,034). При введенні стеарату кальцію та лаурилсульфату натрію, коефіцієнт Гауснера збільшувався і становив 1,06, 1,069 відповідно.

Ранжований ряд переваг впливу фактору С на коефіцієнт Гауснера має наступний вигляд: неуселін US 2 (1,041) > діоксид колоїдний безводний кремнію (1,044) > силікат кальцію (1,047) > Syloid 244 FP (1,063).

Встановлено, що серед розпушувальних речовин найкраще значення коефіцієнта Гауснера забезпечує ведення у масу для таблетування крохмалю картопляного (1,045) та крохмаль гліколяту натрію (1,046). Незначно погіршується значення досліджуваного фактору при застосуванні кроскармельози натрію (1,05) та карбоксиметил крохмалю натрію (1,055).

Хочемо зазначити, що всі досліджувані зразки мають відмінну текучість, оскільки згідно вимог ДФУ [116], отримані показники лежать в межах від 1,0 до 1,11.

Ранжований ряд переваг, який відображає вплив якісних факторів на насипну густину мас для таблетування таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої листків ( $y_3$ ) має такий вигляд: B > A > D > C.

Вплив найбільш значущого фактору B, а саме розпушувальних речовин на насипну густину маси для таблетування зображено на рис. 3.9.



Рис. 3.9 Вплив розпушувачів на насипну густину маси для таблетування

Даний рисунок ілюструє, що серед досліджуваних розпушувачів найбільше значення насипної густини маси для таблетування забезпечував

крохмаль картопляний ( $0,546 \text{ г/см}^3$ ), який мав перевагу над карбоксиметил крохмаль натрієм ( $0,522 \text{ г/см}^3$ ), крохмаль гліколят натрієм ( $0,517 \text{ г/см}^3$ ) і кроскармелозою натрієм ( $0,420 \text{ г/см}^3$ ).

Вплив наповнювачів на насипну густину маси для таблетування, який зображено на рис.3.10, показує, що найбільше значення насипної густини забезпечувалося при введенні у масу для таблетування МКЦ 102 ( $0,541 \text{ г/см}^3$ ), Найменше значення досліджуваного показника отримали при застосуванні Avicel PH – 105 ( $0,465 \text{ г/см}^3$ ).

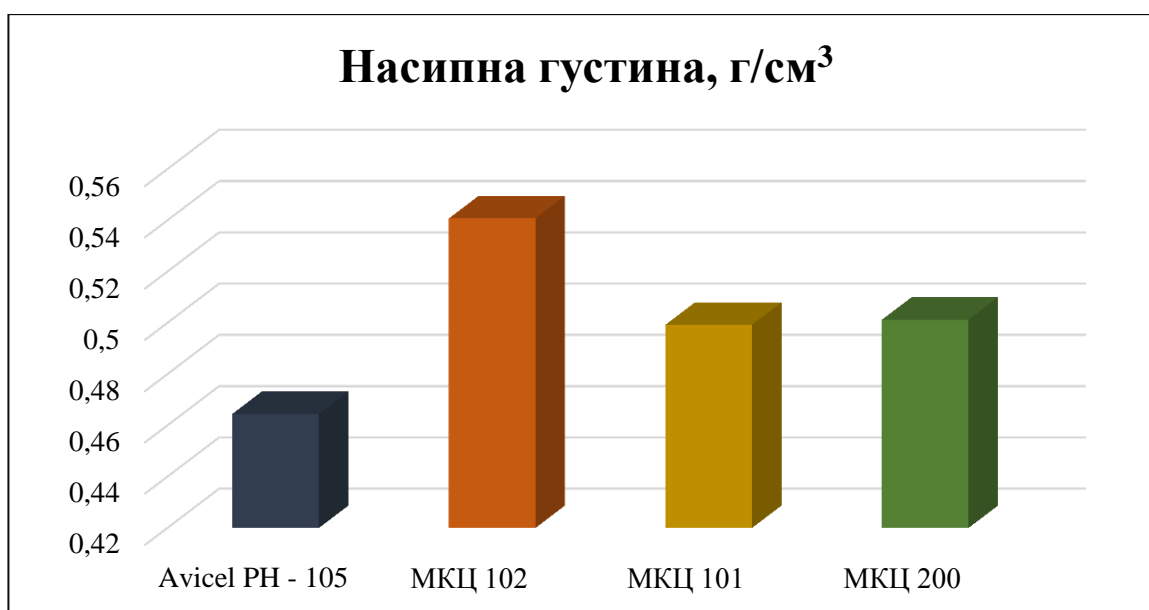


Рис. 3.10 Вплив наповнювачів на насипну густину маси для таблетування

Встановлено, що серед змащувальних речовин найбільшу насипну густину маси для таблетування забезпечував стеарат магнію ( $0,542 \text{ г/см}^3$ ). Меншу насипну густину мали маси, до яких додавали такі змащувальні речовини, як Prosolv 90 ( $0,496 \text{ г/см}^3$ ), стеарат кальцію ( $0,485 \text{ г/см}^3$ ) і лаурилсульфат натрію ( $0,484 \text{ г/см}^3$ ).

Вплив сорбентів на насипну густину маси для таблетування можна проілюструвати таким рядом переваг: діоксид колоїдний безводний кремнію ( $0,530 \text{ г/см}^3$ ) > неуселін US 2 ( $0,509 \text{ г/см}^3$ ) > Syloid 244 FP ( $0,498 \text{ г/см}^3$ ) > силікат кальцію ( $0,469 \text{ г/см}^3$ ).

При дослідженні таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої на стираність ( $y_4$ ) на підставі дисперсійного аналізу експериментальних можна проілюструвати наступним рядом переваг:  $D > B > A > C$ .

Проаналізувавши результати за досліджуваним показником, можна зробити висновок, що отримані модельні таблетки відповідають вимогам ДФУ, проте такі серії, як 6, 9, 12, 13 та 16 втратили в масі більше 1 %.

Вплив найбільш значущого фактору D, а саме змащувальні речовин на стираність таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого наведено на рис. 3.11, який показує, що найбільш стійкими до стираності були серії, в яких як опудрювач використовували стеарат кальцію (0,58 %) та Prosolv 90 (0,625 %). Дані речовини мали перевагу над лаурилсульфатом натрію (1,21 %) та стеаратом магнію (1,81 %).

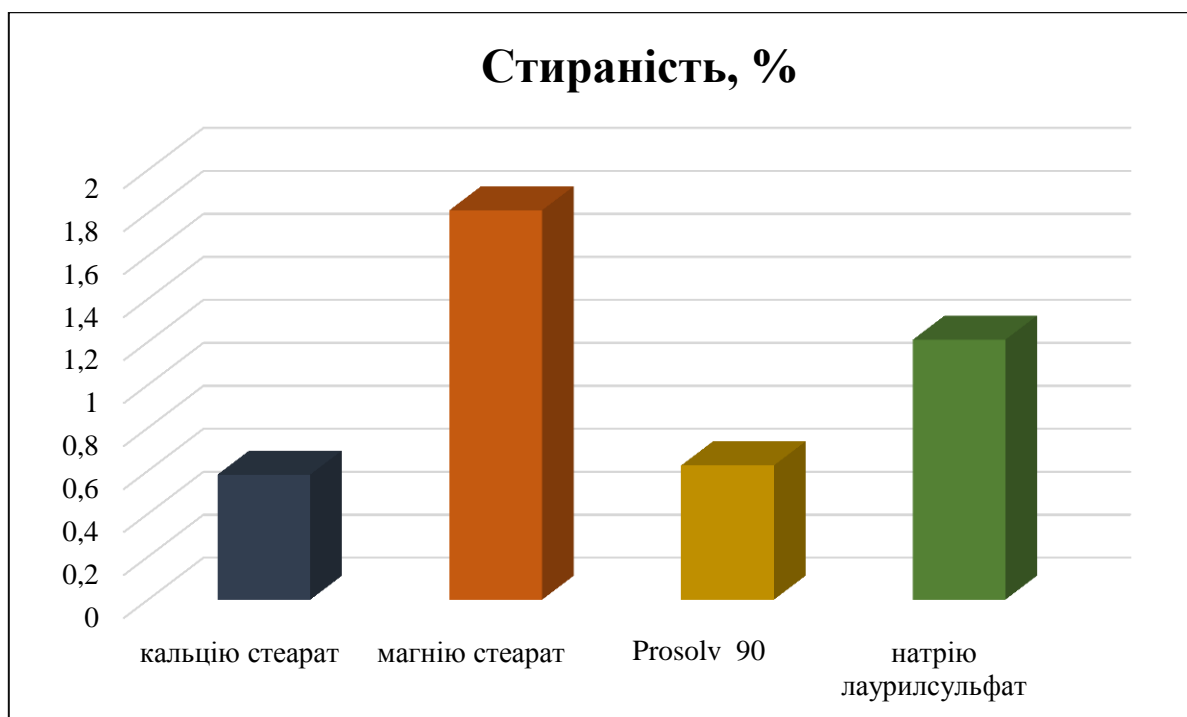


Рис. 3.11 Вплив змащувальних речовин на стираність таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий.



Найменша стираність таблеток, що містять примули дрібнозубчастої листків екстракт густий, була отримана при використанні натрію кроскармеллози (0,4125 %) та крохмалю картопляного (0,825 %) в якості розпушуючих речовин. При використанні натрію крохмаль гліколяту (1,3975 %) та натрію карбоксиметил крохмалю (1,595 %) стираність таблеток була більше 1 % і не відповідала вимогам ДФУ.

Вплив наповнювачів на стираність досліджуваних таблеток можна представити наступним рядом переваг: Avicel PH - 105 (0,3725 %) > МКЦ 102 (1,195 %) > МКЦ 101 (1,1975 %) > МКЦ 200 (1,465 %).

Серед вивчених сорбентів найменше значення стираності таблеток забезпечував діоксид колоїдний безводний кремнію (0,7775 %), за ним розташувався – неуселін US 2 (1,035 %), дані ДР мали перевагу над Syloid 244 PF (1,065 %) та силікатом кальцію (1,3525 %).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання можна зобразити наступним рядом переваг: D > A > B > C. Необхідно зазначити, що модельні таблетки на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого були досить міцними і всі відповідали вимогам ДФУ.

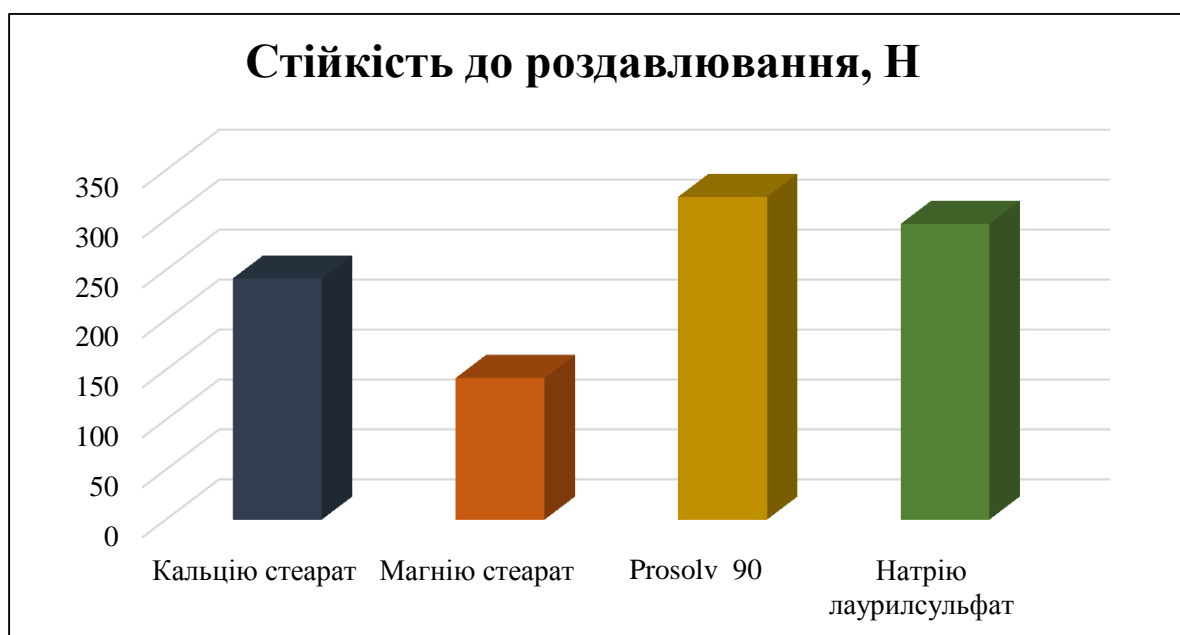


Рис. 3.12 Вплив змащувальних речовин на стійкість до роздавлювання таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий

Згідно наведеного рис. 3.12, найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує Prosolv 90 (323 Н). Найнижче значення стійкості таблеток до роздавлювання отримуємо при застосуванні стеарату магнію (141,75 Н).

Вплив наповнювачів на стійкість таблеток до роздавлювання можна проілюструвати наступним рядом переваг: Avicel PH – 105 (331 Н) > МКЦ 102(238,75 Н) > МКЦ 101 (236 Н) > МКЦ 200 (196,75 Н).

Аналізуючи вплив розпушуючих речовин на стійкість таблеток до роздавлювання можна їх розмістити таким чином: кроскармеллоза натрію (271,5 Н) > крохмаль картопляний (268,5 Н) > карбоксиметил крохмаль натрію (266,5 Н) > крохмаль гліколят натрію (196 Н).

Найвище значення стійкості таблеток до роздавлювання серед вивчених сорбентів (рис. 3.13), отримуємо при застосуванні Syloid 244 FP (271,25 Н), найнижче значення – 225,25 Н, при використанні діоксиду колоїдного безводного кремнію.

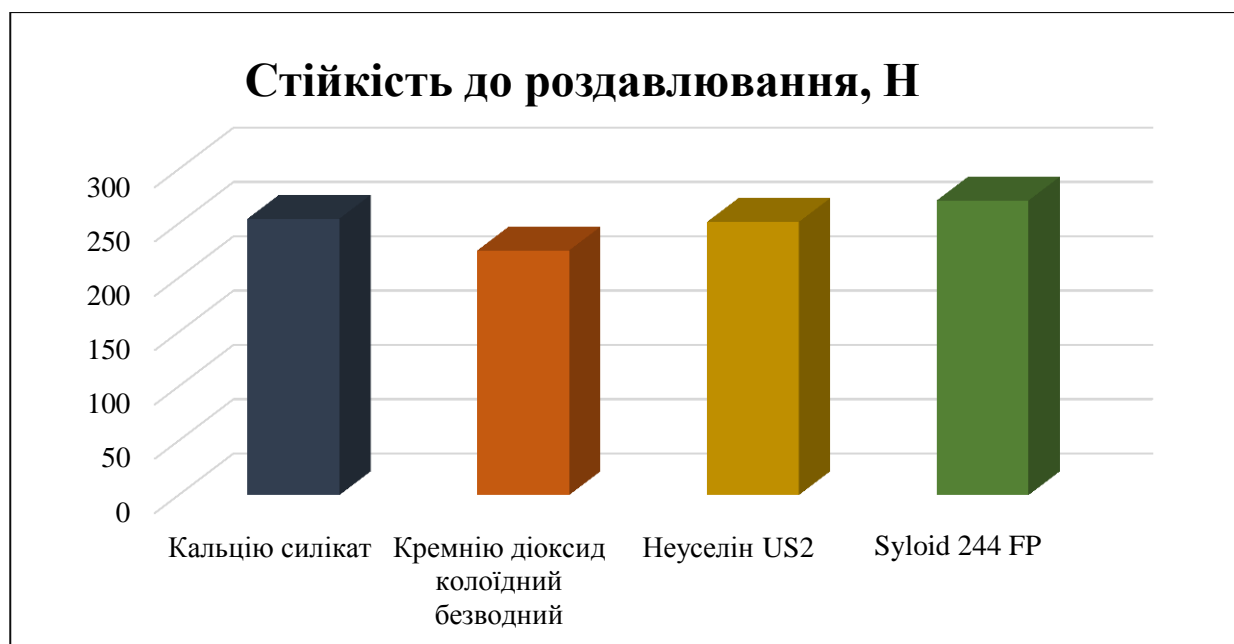


Рис. 3.13 Вплив сорбентів на стійкість до роздавлювання таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий

Ранжований ряд переваг для відображення впливу якісних факторів на розпадання таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого ( $y_6$ ), має такий вигляд:  $B > A > C > D$ . Вплив найбільш значущого фактору В, а саме розпушувачів на час розпадання досліджуваних таблеток зображено на рис. 3.13.

Найкращі значення розпадання таблеток з густим екстрактом примули дрібнозубчастої листків (рис. 3.14) при дослідженні розпушуючих речовин спостерігали при використанні кроскармельози натрію (9,5 хв.), яка має перевагу над крохмаль гліколят натрієм (12,0 хв) та карбоксиметилкрохмаль натрієм (14,25 хв.). Найгірший результат було отримано при використанні крохмалю картопляного (20,5 хв.).

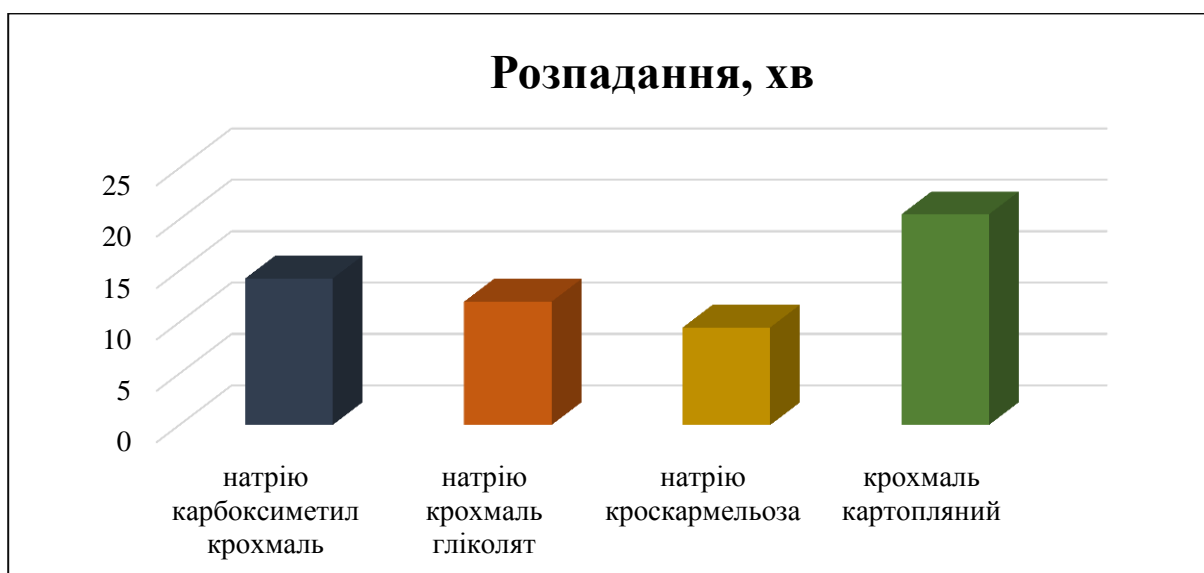


Рис. 3.14 Вплив розпушувачів на час розпадання таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий

При дослідженні таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого на час розпадання ранжований ряд переваг серед наповнювачів має такий вигляд: МКЦ 101 (12,5 хв) > МКЦ 102 (13 хв) > МКЦ 200 (14 хв) > Avicel PH – 105 (16,75 хв).

Серед досліджуваних ДР, що згруповані у фактор С (сорбенти) найшвидший час розпадання забезпечує використання Syloid 244 FP (13 хв), що

в 1,057 рази та в 1,12 раз пришвидшує час розпадання модельних таблеток порівнюючи з силікатом кальцієм та діоксидом колоїдним безводним кремнію. Найгірший результат був отриманий при застосуванні неуселіну US 2 (14,5 хв).

Проаналізувавши вплив змащувальних речовин на час розпадання таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий, встановлено, що найкращий час розпадання забезпечує використання стеарату магнію (12 хв). При застосуванні лаурилсульфату натрію час розпадання модельних таблеток збільшується і становить 15 хв.

Проведені дослідження дозволили вивчити, як впливає природа кожної ДР на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і на основні показники таблеток що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий. Проаналізувавши отримані результати досліджуваних показників, встановлено, що ні в одній групі ДР немає єдиного «лідера», який би покращував одразу всі показники. Тому було вирішено застосували функцію бажаності за допомогою якої отримані первинні значення найбільш важливих показників, які переводили у безрозмірні величини (рис. 3.15). Це дозволило узагальнити вплив різних рівнів факторів на досліджувані показники та визначити лідера у кожній групі ДР. Переведення первинних результатів в безрозмірні величини проводили за методикою, яка описана в монографії [123].

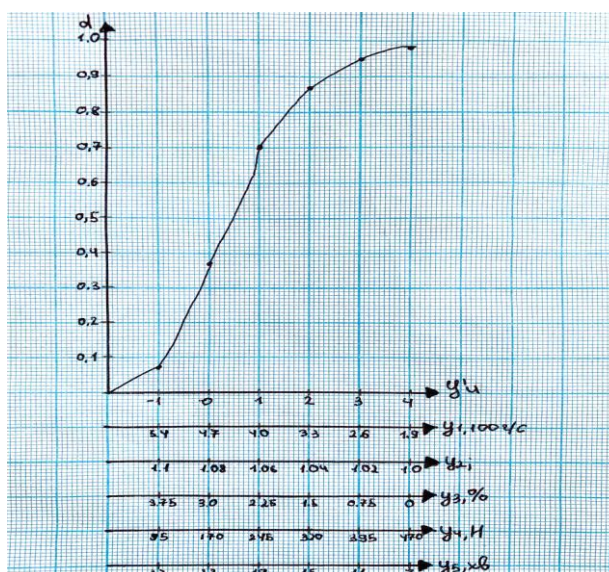


Рис. 3.15 Функція бажаності

Позитивний вплив вивчених факторів на сукупний показник згідно з дисперсійним аналізом функції бажаності можна відобразити таким рядом переваг:  $D > A > C > B$ . Результати експерименту показали, що найбільш значущий вплив на узагальнений показник мають фактори D і A, тобто змащувальні речовини та наповнювачі. Вплив змащувальних речовин (фактор D) на функцію бажаності наведено на рис. 3.16.



Рис. 3.16 Вплив змащувальних речовин на узагальнений показник – функція бажаності

З рисунку 3.16 видно, що із групи змащувальних речовин на першому місці знаходиться Prosolv 90 (0,855) за ним за позитивним впливом на функцію бажаності можна розмістити стеарат кальцію (0,705) та лаурилсульфат натрію (0,6755), а на останньому місці знаходиться стеарат магнію (0,5575). Проаналізувавши отримані дані по всіх відгуках та функції бажаності для подальших досліджень в якості змащувальної речовини доцільно використовувати просолв 90.

Згідно наведеного рис. 3.17, найкраще значення функції бажаності серед наповнювачів (фактор A) отримуємо при використанні Avicel PH - 105 (0,8025), який мав переваги над МКЦ 200 (0,72), МКЦ 102 (0,6775) та МКЦ 101 (0,59).

При застосуванні у складі модельних таблеток Avicel PH – 105 покращувалися такі показники: текучість, коефіцієнт Гауснера, стираність. Отже, в наступних дослідженнях в якості наповнювача доцільно використовувати дану речовину.



Рис. 3.17 Вплив наповнювачів на узагальнений показник – функція бажаності

Найбільше значення функції бажаності серед сорбентів отримували при використанні неуселіну US 2 (0,7575). Не поганий результат отримуємо при використанні силікат кальцію (0,73) та діоксиду колоїдного безводного кремнію (0,725). Найгірше значення функції бажаності було отримано при застосування Syloid 244 FP (0,5875). Оскільки при використанні неуселіну у складі таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого покращувалась текучість маси для таблетування та зменшувався показник стираності було вирішено вивчити цю речовину більш детально. Також із даної

групи не погано себе зарекомендував діоксид колоїдний безводний кремнію. Цей сорбент забезпечував найменшу втрату маси при стиранні та покращував розпадання отриманих таблеток. Тому було прийнято рішення для подальших досліджень вибрати одразу два сорбенти, а саме неуселін US 2 та діоксид колоїдний безводний кремнію.

За впливом на функцію бажаності розпушувачів можна розмістити таким чином: кроскармельоза натрію >> карбоксиметилкрохмаль натрію > крохмаль гліколят натрію = крохмаль картопляний. Відповідно, для подальших досліджень з розробки оптимального складу таблеток на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого доцільно як розпушувач використати кроскармельозу натрію.

#### 3.4 Розробка оптимального складу та технології таблеток примули дрібнозубчастої екстракту

На другому етапі експериментальних досліджень вивчали вплив вмісту ДР в таблетках на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого на їх основні показники. На підставі даних, які отримані за допомогою функції бажаності та проведеного дисперсійного аналізу, для дослідження були взяті кращі ДР, кожен із яких вивчали на нижньому та верхньому рівнях. Додатково вивчали вплив тиску пресування та підбирали середню масу таблеток.

Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведений в табл. 3.4.

Вивчення шести кількісних факторів здійснювали за допомогою методу випадкового балансу. План і результати дослідження таблеток на основі примули дрібнозубчастої наведені екстракту густого в табл. 3.5.

*Таблиця 3.4*

**Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при розробці таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого**

Фактор	Рівень фактора	
	Нижній «-»	Верхній «+»
$x_1$ – середня маса, г	0,6	0,65
$x_2$ – тиск пресування, кг*с/см <sup>2</sup>	40	80
$x_3$ – вміст кроскармельози натрію, %	5	15

Продовження таблиці 3.4

$x_4$ – вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію %	3	5
$x_5$ – вміст неуселіну US 2, %	3	5
$x_6$ – вміст Prosolv 90, %	0,5	1

Таблиця 3.5

**Матриця планування експерименту та результати досліджень мас для  
таблетування та таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого**

№ серії	Фактор						Відгук						
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	D
1	-	-	-	+	+	+	3,907	1,023	0,470	0,250	124	2	0,50
2	-	+	-	+	-	+	3,330	1,064	0,456	0,042	409	7	0,43
3	+	-	-	-	-	-	3,522	1,021	0,481	0,078	125	2	0,62
4	+	+	-	-	+	-	2,801	1,010	0,507	0,077	277	7	0,58
5	-	-	+	+	-	-	2,756	1,020	0,440	0,250	126	1	0,51
6	-	+	+	-	+	+	2,409	1,110	0,458	0,043	205	2	0,46
7	+	-	+	+	+	-	1,886	1,020	0,503	1,045	58	2	0,42
8	+	+	+	-	-	+	2,770	1,034	0,568	0,150	202	3	0,88

Примітки:  $y_1$  – текучість маси таблетування, г/с;  $y_2$  – коефіцієнт Гауснера;  $y_3$  – насипна густина, г/см<sup>3</sup>;  $y_4$  – стиранність таблеток, %;  $y_5$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;  $y_6$  – розпадання таблеток, хв.; D – функція бажаності

Для вивчення впливу та відсіання факторів, які менш впливають на основні показники мас для таблетування і досліджуваних таблеток застосовували метод випадкового балансу [123].



Кількість примули дрібнозубчастої екстракту густого на одну таблетку становив – 0,3 г. Згідно плану експерименту додавали наповнювач – Avicel PH – 105 з метою доведення до розрахункової середньої маси таблеток.

З метою встановлення значущих факторів і впливу їх рівнів на маси для таблетування та основні показники таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої проводили за допомогою діаграм розсіювання [123, 134]. Отримували медіани довжина яких вказує на величину впливу досліджуваного фактору на вивчений показник, а напрямок орієнтування медіани показує в яку сторону спрямований цей вплив.

Вплив кількісних факторів на текучість маси таблетування ( $y_1$ ) зображено на рис. 3.18.

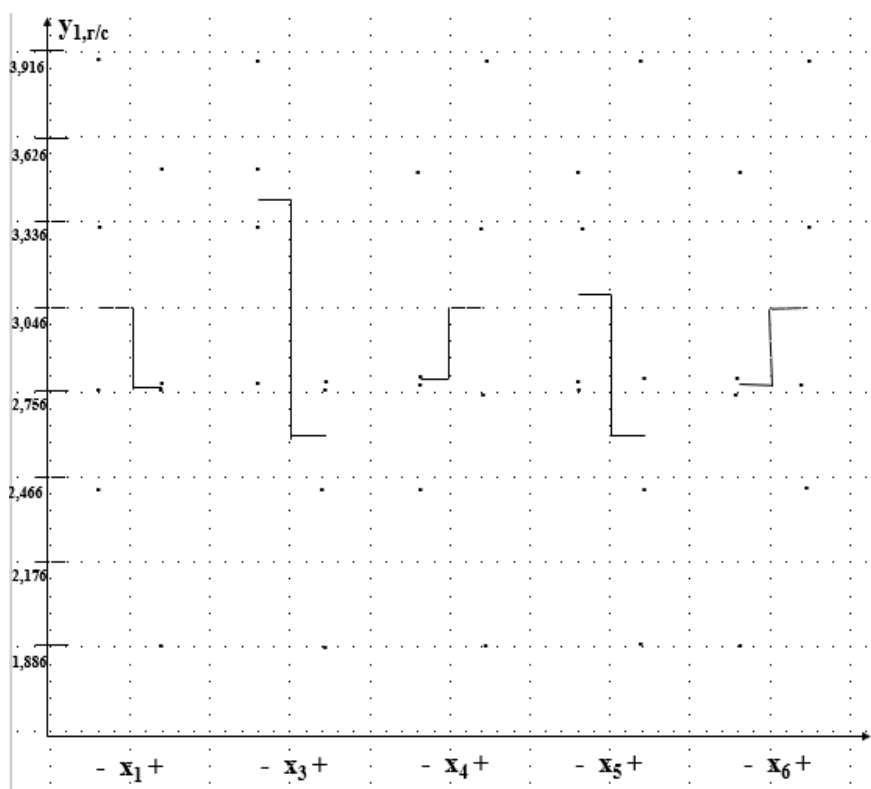


Рис. 3.18 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на текучість маси таблетування

Найбільш значущим за впливом на текучість маси таблетування є фактор  $x_3$  – вміст кроскармельози натрію, відповідно, напрямок медіани свідчить, що при збільшенні кількості вмісту кроскармельози натрію – текучість

покращується. Також, суттєвий вплив має і фактор  $x_5$  (вміст неуселіну US 2), при введенні більшої кількості якого текучість маси для таблетування покращується. При вивченні на нижньому рівні факторів:  $x_1$  (середня маса),  $x_4$  (вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію) та  $x_6$  (вміст Prosolv 90), можна дійти висновку, що при збільшенні середньої маси та при зменшенні вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію і вмісту Prosolv 90 швидкість текучості маси для таблетування значно зростає.

Вплив кількісних факторів на коефіцієнт Гауснера ( $y_2$ ) зображено на рис. 3.19.

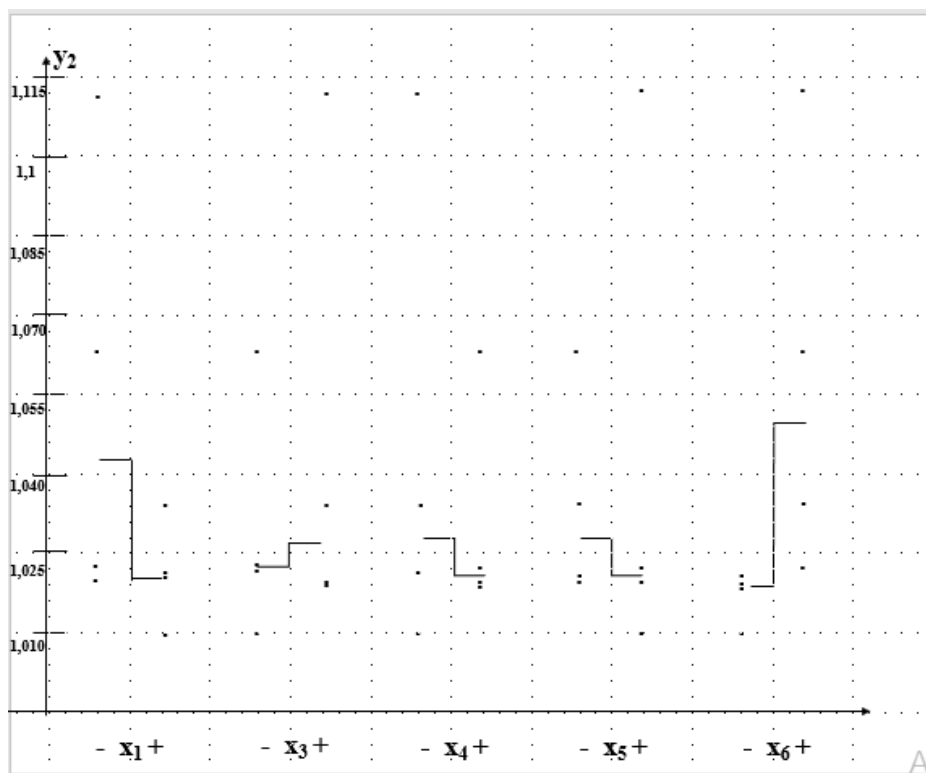


Рис. 3.19 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на коефіцієнт Гауснера

На основі діаграми розсіювання (рис. 3.18) встановлено, що найбільший вплив на коефіцієнт Гауснера чинить вміст Prosolv 90 ( $x_6$ ). Із збільшенням якого в складі таблеток значення досліджуваного показника погіршується. Суттєвий вплив на коефіцієнт має і середня маса таблеток ( $x_1$ ). При вивченні середньої маси на верхньому рівні показник Гауснера покращується і становить 1,021.

У найменшій мірі проявляється вплив інших трьох факторів – із збільшенням вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію ( $x_4$ ), вмісту неуселіну US 2 ( $x_5$ ) вивчаємих показник покращується і навпаки погіршується при збільшенні вмісту кроскармельози натрію ( $x_3$ ).

Вплив вивчених кількісних факторів на насипну густину маси для таблетування ( $y_3$ ) відображено на рис. 3.20.

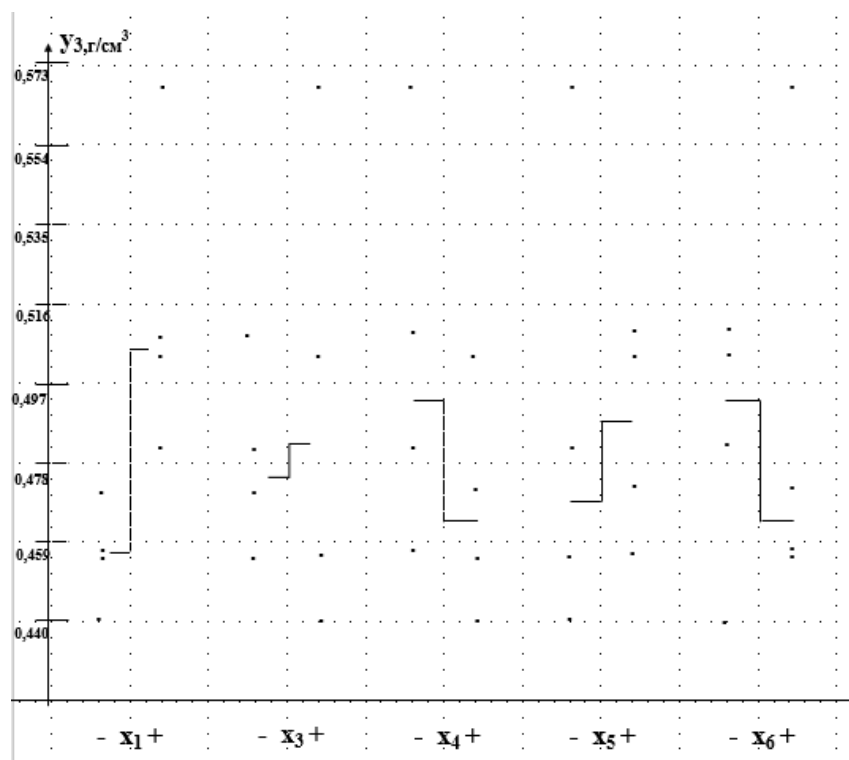


Рис. 3.20 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на насипну густину маси для таблетування

На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільший вплив на насипну густину маси для таблетування має фактор  $x_1$  – середня маса таблетки, а напрямок медіани свідчить, що при збільшенні середньої маси до 0,65 г, насипна густина збільшується. Також суттєвий вплив на досліджувальний показник мають фактори  $x_4$  та  $x_6$ , вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію та вміст Prosolv 90 відповідно. Насипна густина збільшується при вивченні цих факторів на нижньому рівні. Із збільшенням вмісту неуселіну US 2 ( $x_5$ ) та кроскармельози натрію ( $x_3$ ) даний показник також збільшується.

Вплив вивчених кількісних факторів на стиранисть таблеток ( $y_4$ ) зображено на рис. 3.21.

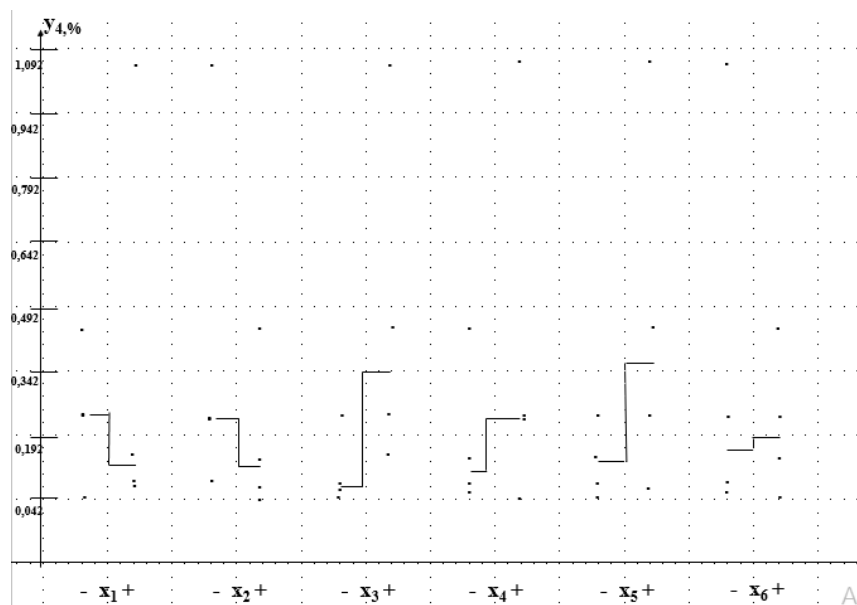


Рис. 3.21 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стиранисть таблеток

На основі діаграми розсіювання (рис. 3.21) встановлено, що найбільший вплив на стиранисть таблеток мали фактори:  $x_3$  – вміст кроскармельози натрію та  $x_5$  – вміст неуселіну US2. Напрямок медіани свідчить про те, що при зменшенні вмісту кроскармельози натрію і неуселіну покращується стійкість таблеток до стирання. Менш суттєвий вплив на стиранисть таблеток мали такі фактори:  $x_1$  – середня маса,  $x_2$  – тиск

пресування,  $x_4$  – вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію. При збільшенні середньої маси, тиску пресування та зменшенні вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію стійкість досліджувальних таблеток до стирання покращується. У найменшій мірі проявляється вплив фактору  $x_6$  – вміст Prosolv 90.

Вплив вивчених кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ( $y_5$ ) зображено на рис. 3.22.

На діаграмі розсіювання встановлено, що найбільший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має тиск пресування ( $x_2$ ), де напрямок медіани свідчить, що при збільшенні тиску ( $80 \text{ кг*с/см}^2$ ) покращується даний показник.

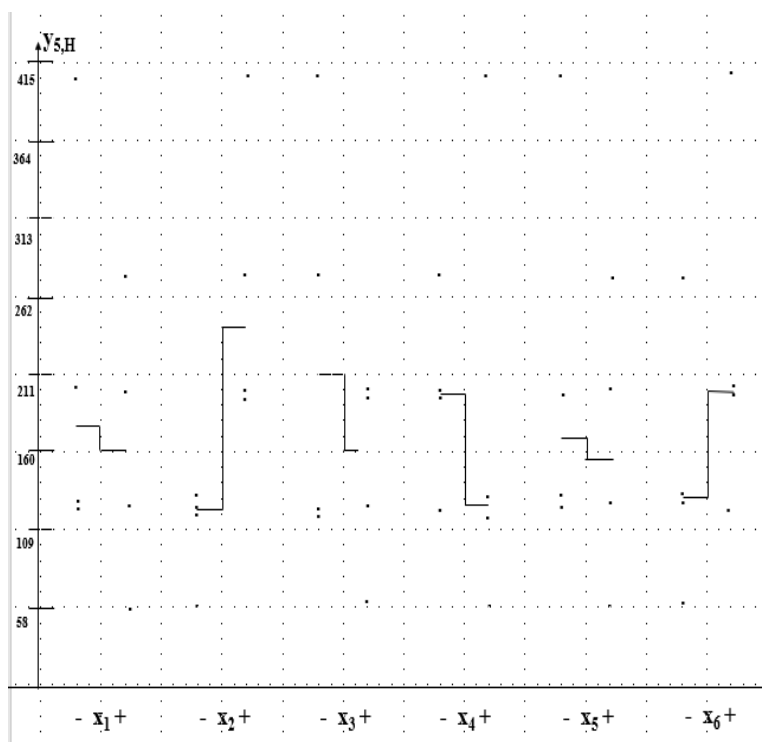


Рис. 3.22 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання

Вагомий вплив на стійкість таблеток до роздавлювання мають фактори  $x_4$  – вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію та  $x_6$  – вміст Prosolv 90, за довжиною медіани приблизно однакові. Збільшення вмісту Prosolv 90 та

зменшення вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію позитивно впливають на міцність таблеток.

При вивченні фактору  $x_3$  на нижньому рівні стійкість таблеток до покращується. Фактори  $x_1$  (середня маса) та  $x_5$  (вміст неуселіну US 2) в межах вивчених інтервалів майже не впливають на досліджуваний показник.

Вплив вивчених кількісних факторів на розпадання таблеток ( $y_6$ ) зображено на рис. 3.23.

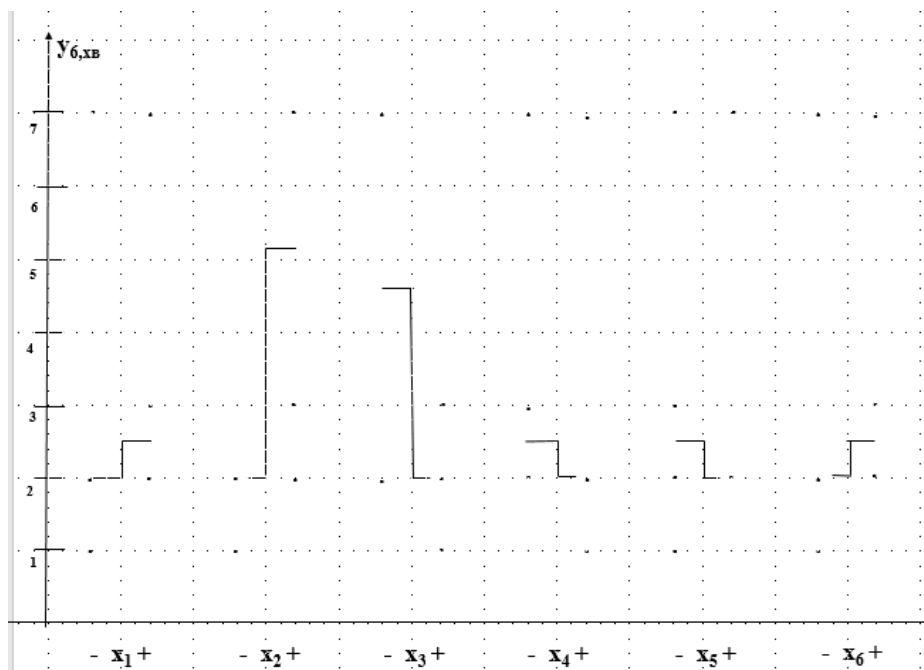


Рис. 3.23 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток

На основі діаграми розсіювання (рис. 3.23) встановлено, що найбільший вплив на розпадання таблеток мають такі фактори:  $x_2$  – тиск пресування та  $x_3$  – вміст кроскармельози натрію. При вивченні фактору  $x_2$  на нижньому рівні, а фактор  $x_3$  на верхньому рівні час розпадання модельних таблеток пришвидшувався, і становив 2 хв.

Менш вагомий вплив на час розпадання таблеток мають фактори  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_5$  і  $x_6$ . Із збільшенням вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію ( $x_4$ ) та неуселіну US 2 ( $x_5$ ), процес розпадання таблеток покращувався. І навпаки, при

збільшенні  $x_1$  (середня маса) і  $x_6$  (вміст Prosolv 90 ) даний показник погіршувався.

Проаналізувавши отримані результати, можна зробити висновок, що досліджувальні фактори ( $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$  та  $x_6$ ) по-різному впливають на показники. Доцільним буде використання узагальненого показника – функцію бажаності (рис. 3.24).

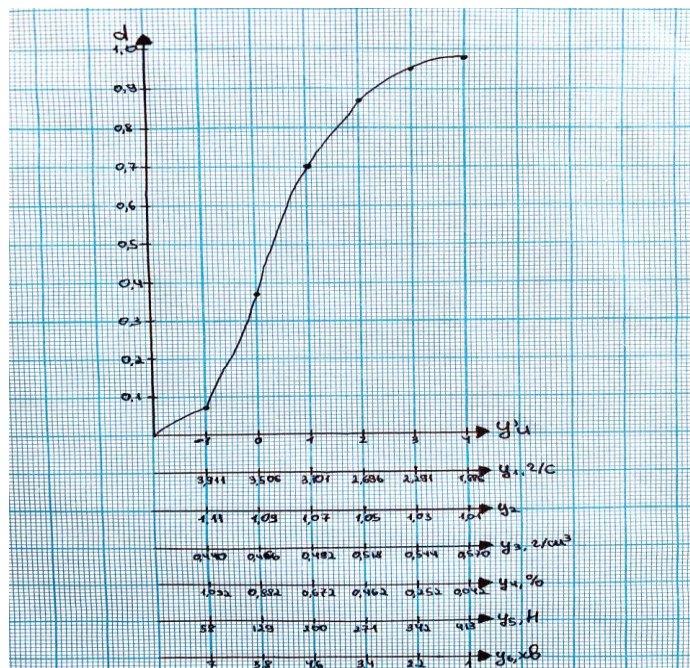


Рис. 3.24 Функція бажаності

Визначення значущих факторів за їх впливом на функцію бажаності також проводили за допомогою діаграми розсіювання, які зображено на рис. 3.25.

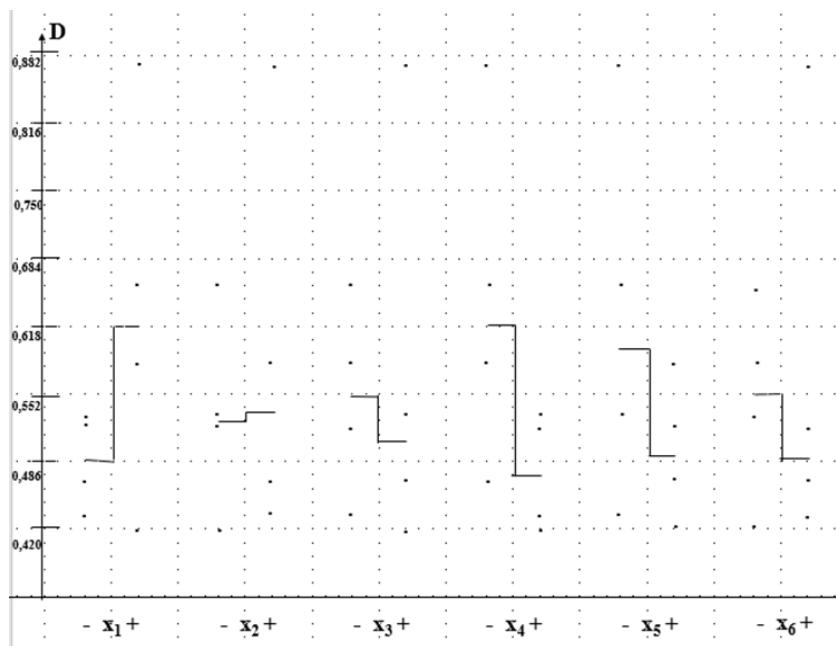


Рис. 3.25 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на функцію бажаності

На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільш суттєвий вплив на функцію бажаності мали фактори  $x_1$  – середня маса та  $x_4$  – вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію у складі таблеток на основі примули дрібнозубчастої, а напрямок медіани вказує, що при збільшенні середньої маси таблеток та при зменшенні вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію покращуються значення більшості вивчених показників.

Не менш суттєвий вплив на більшість показників мав фактор  $x_5$  – вміст неуселіну US 2. На основі аналізу напрямку медіани, яка зображена на діаграмі, можна стверджувати, що вивчення фактору  $x_5$  на нижньому рівні покращує більшість фармако–технологічних властивостей маси для таблетування та основні показники якості таблеток. Фактори  $x_3$  (вміст кроскармельози натрію) та  $x_6$  (вміст Prosolv 90) мають найменший вплив на функцію бажаності, при зменшенні вмісту Prosolv 90 і кроскармельози натрію, показники якості таблеток покращуватимуться. Тиск пресування незначно впливає на основні показники якості таблеток.



Отже, на підставі аналізу результатів статистичної обробки даних з вивчення впливу кількісних факторів на властивості мас для таблетування ( $y_1, y_2, y_3$ ) і на основні показники таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої листків ( $y_4, y_5, y_6$ ) та функцію бажаності було зроблено наступні узагальнення:

- при зменшенні середньої маси таблеток ( $x_1$ ) покращувалися їх процес розпадання, текучість маси для таблетування. Враховуючи те, що розпадання є більш важливим показником якості, а значення насипної густини маси для таблетування, стійкості таблеток до роздавлення є задовільним, було вирішено, що оптимальна середня маса таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої становила 0,6 г.
- при збільшенні тиску ( $x_2$ ) пресування до  $80 \text{ кг} \cdot \text{с} / \text{см}^2$  міцність таблеток покращується (стираність, стійкість до роздавлення), але погіршується час розпадання. Оскільки, міцність таблеток, як стираність так і стійкість до роздавлення лежать в дозволених межах, було вирішено проводити пресування при тиску  $40 \text{ кг} \cdot \text{с} / \text{см}^2$ .
- при збільшенні вмісту у склад таблеток кроскармельози натрію ( $x_3$ ) від 5 % до 15 % покращується текучість маси для таблетування та процес розпадання таблеток. Оптимальним вмістом цієї ДР у складі таблеток на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого є 15 %.
- із сорбентів ( $x_4, x_5$ ) було вирішено залишити неуселін US 2 ( $x_5$ ) в кількості 0,03 г в одній таблетці, оскільки при вивченні даної ДР на верхньому рівні покращується текучість маси для таблетування процес розпадання таблеток, збільшується насипна густина.
- кількість Prosolv 90 ( $x_6$ ) в оптимальному складі таблеток було вирішено вводити 1 %.

За результатами зроблених висновків вибрано оптимальні кількості досліджуваних ДР та запропоновано оптимальний склад таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого, який наведено нижче:

Примули дрібнозубчастої екстракт густий	0,3 г
Avicel PH – 105	0,174 г
Кроскамельоза натрію	0,09 г
Неуселін US 2	0,03 г
Prosolv 90	0,006 г
<b>Маса таблетки</b>	<b>0,6 г</b>

Розроблено технологічну схему виробництва таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого, яка наведена у додатку Г.

Таким чином, у результаті проведених досліджень, встановлений оптимальний склад таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, досліджено основні показники якості маси для таблетування та розроблених таблеток:

- текучість маси для таблетування – 1,84 г/с;
- коефіцієнт Гауснера – 1,0097;
- насипна густина – 0,827 г/см<sup>3</sup>;
- стираність – 0,12 %;
- стійкість до роздавлювання – 283 Н;
- розпадання – 4 хв.

Дані дослідження опубліковані в наукових статтях, у матеріалах конференцій, симпозіумів [135-138].

### 3.5 Визначення БАР в примули дрібнозубчастої екстракті і таблетках

Результати кількісного визначення флавоноїдів і кислот гідроксикоричних у примули дрібнозубчастої листя екстракті наведені в таблицях 3.6-3.8.

**Результати кількісного визначення флавоноїдів і кислот гідроксикоричних  
у примули дрібнозубчастої листя екстракті**

Зразок №	Вміст суми кислот гідроксикоричних у перерахунку на кислоту розмаринову, %	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, %
1	7,56 ± 0,01	6,84 ± 0,01
2	7,39 ± 0,01	6,93 ± 0,01
3	7,18 ± 0,01	6,72 ± 0,01
4	7,25 ± 0,01	6,59 ± 0,01
5	7,44 ± 0,01	6,81 ± 0,01

Таблиця 3.7

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення суми  
кислот гідроксикоричних**

$X_i$	$X_{cp}$	$S^2$	$S_{cp}$	P	t(P, n)	Довірчий інтервал	$\epsilon_{\%}$
7,56	7,36	0,022930000	0,067720012	0,95	2,78	7,36 ± 0,1882616	2,556513
7,39							
7,25							
7,18							
7,44							

Таблиця 3.8

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення суми  
флавоноїдів**

$X_i$	$X_{cp}$	$S^2$	$S_{cp}$	P	t(P, n)	Довірчий інтервал	$\epsilon_{\%}$
6,84	6,78	0,016670000	0,0577408	0,95	2,78	6,78 ±	2,368242
6,93							

6,72						0,1605194	
6,59							
6,81							

Результати кількісного визначення кислот гідроксикоричних в таблетках показують, що їх вміст у перерахунку на розмаринову кислоту повинен бути від 0,020 г до 0,022 г у таблетці.

Вміст флавоноїдів у таблетках, у перерахунку на рутин, повинен бути від 0,018 г до 0,021 г у таблетці.

Результати кількісного визначення флавоноїдів і кислот гідроксикоричних у таблетках примули дрібнозубчастої наведені в таблиці 3.9.

*Таблиця 3.9*

**Результати кількісного визначення флавоноїдів і кислот гідроксикоричних у таблетках з примули дрібнозубчастої листків екстрактом**

Зразок №	Вміст суми кислот гідроксикоричних у перерахунку на кислоту розмаринову, г	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, г
1	0,022 ± 0,03	0,019 ± 0,01
2	0,020 ± 0,03	0,018 ± 0,01
3	0,021 ± 0,04	0,021 ± 0,01

**Висновки до розділу 3**

1. На основі дисперсійного аналізу вивчено вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий. Встановлено, що час розпадання покращується при введенні в масу для таблетування кроскармеллозу натрію, позитивно на стираність таблеток впливає діоксид колоїдний безводний

кремнію та неуселін US 2, всі серії отриманих таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого були досить стійкими до роздавлювання.

2. Досліджено залежність кількостей відібраних допоміжних речовин, вплив середньої маси таблеток та тиск пресування на властивості маси для таблетування та основні показники таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого. Зменшення середньої маси таблеток та збільшення кількості кроскармельози натрію у складі таблеток позитивно впливає на текучість маси для таблетування та розпадання таблеток.

3. Встановлено оптимальний склад таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого: 0,3 г примули дрібнозубчастої екстракту густого; 0,174 г – Avicel PH – 105; 0,09 г – кроскармельози натрію; 0,03 г – неуселіну US 2; 0,006 г – Prosolv 90. Середня маса таблетки становить 0.6 г.

4. В примули дрібнозубчастої екстракті вміст суми кислот гідроксикоричних, в перерахунку на розмаринову кислоту, становить 7,36 % , вміст суми флавоноїдів, в перерахунку на рутин – 6,78 %. Встановлено, що у таблетках вміст суми кислот гідроксикоричних становить від 0,020 г до 0,022 г, вміст суми флавоноїдів – від 0,018 г до 0,021 г.

5. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано дані джерел літератури щодо проблеми фармакотерапії кашлю та його лікуванню в Україні й світі, застосовуючи різноманітні відхаркувальні препарати, в тому числі на основі ЛРС. Проведено аналіз асортименту відхаркувальних ЛЗ та встановлено, що в Україні станом на жовтень 2020 р. 93 асортиментними позиціями представлено 86 торгових назв лікарських засобів з відхаркувальними властивостями, з яких 24 % становлять тверді ЛФ, на таблетки припадає лише 9 %.
2. Узагальнено дані наукової літератури щодо об'єкту дослідження – листків примули дрібнозубчастої, як перспективної сировини для розробки нових ЛЗ та обґрунтовано доцільність створення твердої ЛФ з відхаркувальною активністю на її основі.
3. За допомогою МПЕ, а саме чотирьохфакторного експерименту на основі 4x4 греко-латинського квадрату, та статистичної обробки результатів дослідження вивчено 4 групи ДР (наповнювачі, розпушувачі, сорбенти, змащувальні речовини) та їх вплив на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого. За результатами дослідження здійснено вибір кращих ДР: Avicel PH – 105, натрію кроскармельоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, неуселін US 2, Prosolv 90.
4. За допомогою методу випадкового балансу та діаграм розсіювання вивчено вплив шести кількісних факторів: середня маса таблетки, тиск пресування, вміст натрію кроскармельози, вміст кремнію діоксиду колоїдного безводного, вміст неуселіну US 2 та вміст Prosolv 90 на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток. Встановлено оптимальний тиск пресування – 40 кг\*с/см<sup>2</sup> та середню масу таблеток – 0,6 г. На підставі результатів статистичної обробки запропоновано оптимальний склад таблеток: примули

дрібнозубчастої екстракт густий – 0,3 г, Avicel PH – 105 – 0,174 г, кроскамельоза натрію – 0,09 г, неуселіну US 2 – 0,03 г, Prosolv 90 – 0,006 г. Розроблено технологію таблеток методом вологої грануляції.

5. Встановлено, що у примули дрібнозубчастої листків екстракті густому вміст суми кислот гідроксикоричних становить 7,36 %, вміст суми флавоноїдів – 6,78 %. У таблетках вміст суми кислот гідроксикоричних становить від 0,020 г до 0,022 г, суми флавоноїдів – від 0,018 г до 0,021 г.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // РМЖ. — 2009. — Т. 18, № 18. — С. 1145-1147
2. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Switzerland. 2013. 76 p. URL: [http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm\\_strategy14\\_23/en/](http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/)
3. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. третье, пер. и доп. Москва: ЗАО “Человек и лекарство”, 2014. 105 с.
4. Madison J.M., Irwin R.S. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010. Vol. 43 №1. P. 1-13.
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при кашлі: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.06.2015р. № 327: веб-сайт. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0327282-15#Text>
6. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги. Кашель у дорослих : наказ Міністерство Охорони Здоров'я України від 8.06.2015 р № 327.: веб-сайт URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015\\_327ukpmd\\_kashel\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_327ukpmd_kashel_dor.pdf)
7. Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Шошина Н.К., Закирова А.М. Кашель: от симптома к синдрому, диагнозу: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского профессионального образования. Казань: КГМУ, 2010.102 с.
8. Застосування фіксованої комбінації гвайфенезін + бромгексін + сальбутамол в лікуванні кашлю (клінічні рекомендації): затв. Президією НАМН України від 22.11.2018р. № 8/15. 2018. С. 6.
9. Husten.:вебсайтURL: [https://www.klinikumdo.de/fileadmin/Dokumente/CheckIn/husten\\_06RZ.pdf](https://www.klinikumdo.de/fileadmin/Dokumente/CheckIn/husten_06RZ.pdf).
10. Овчаренко С.И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний. Врач. 2012. № 2. С. 2-5. URL: <http://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-02-01.pdf>.



11. Застосування фіксованої комбінації гвайфенезин + бромгексін + сальбутамол в лікуванні кашлю (клінічні рекомендації): затв. Президією НАМН України від 22.11.2018р. № 8/15. 2018. С. 6.
12. Vally M, Irhuma MOE Management of Cough: a practical approach. *South African Family Practice*. 2016. Vol 58. №4. P.35-39.
13. Birring S.S, Kavanagh J, Lai K, Chang A. B. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015. № 35. P. 137-114.
14. Zbigniew D., Agnieszka M., Katarzyna K., Henryk M., Przemysław B. Rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ*. 2016. №2. P. 305-321.
15. Lorna Marie West. Causes of cough. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*. 2010. №16. P. 23-26. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/83019866.pdf>.
16. Сабадаш В.Є. , Барна О.М., Погребняк О.О., Вишнiveцький І.І., Корост Я.В., Новицька А.В., Горобець Н.М., Швець Є.М. Синдром кашлю. *Мистецтво лікування*. 2017. № 1/2. С. 18-23.
17. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. 168 с.
18. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. Москва: Эхо, 2012. 128 с.
19. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014. С. 85-87. URL:[https://pharmspb.ru/docs/pub/2014\\_Cough%20%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf](https://pharmspb.ru/docs/pub/2014_Cough%20%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf) (дата звернення 28.09.2014).
20. Єфімова С. В., Мацюра О. І. Симптом кашлю в практиці лікаря-педіатра: сучасні аспекти вибору муколітичної терапії. *Современная педиатрия*. 2015. № 66. С. 48-51.

21. Smith S. M, Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Library*. 2012. №8. 49 p. URL: <http://www.thecochranelibrary.com>.
22. Irwin R. S., Cynthia T., Zelman Lewis S., Diekemper R. L., Gold M. Overview of the Management of Cough. Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014. №146. P. 885-889.
23. Банадига Н. В. Вибір препарату для лікування кашлю у дітей: доцільність, ефективність, безпека, комплаєнс. *Современная педиатрия*. 2015. № 65. С. 44-49.
24. Зарівна Н. О. Розробка та стандартизація муколітичного засобу з густим екстрактом чабрецю повзучого та ефірною олією чабрецю звичайного в капсулах: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.0. Харків, 2013. 22 с.
25. Про затвердження Протоколу діагностики та лікування нового грипу А (H1/N1) - Каліфорнія у дорослих: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.11.2009 № 832.: веб-сайт URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=13921&\\_tpl=prn](http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=13921&_tpl=prn)
26. Gairola S., Gupta V., Bansal P., Singh R., Maithani M. Herbal antitussives and expectorants – a review. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 2010. Vol.5, №2. P. 5-9.
27. Алексеев І., Діброва А. Хвороби: симптоми та лікування. Велика енциклопедія народної медицини. Донець: Глорія Трейд, 2009. 724 с.
28. Фітотерапія бронхіту із застосуванням препарату Бронхипрет®: доведена ефективність. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 6 (119). С. 28-35.
29. Жигунова А. К., Крепкова Л. В., Савинова Т. Б., Бортникова В. В., Боровкова М. В., Дмитриева О. П., Сидельникова Н. И. Влияние термопсиса (*Thermopsis lanceolata* R. BR.) экстракта сухого на эмбриогенез крыс. *Фармацевтическая химия*. 2016. №1. С. 12-13.

30. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. Львів, 2019. 255 с.
31. Hustenarten. URL: <http://www.haemmerli.org/Diverses/Kraeuter/Hustenbehandlung.pdf> (дата звернення: 10.04.2020).
32. Singh, S.; Ali, S.; Singh, M. Biological screening of plants extract showing hypoglycaemic and woundhealing properties: *Capparis zeylanica* and *Primula denticulata*. *Am J Phytomed Clin Ther*. 2014. №12. P. 1338-1345.
33. Wu Z.-K., Zhao F.-W., Chen J.-H., Huang Y. *Primula dongchuanensis* (Primulaceae), a new species from northern Yunnan, China. *PhytoKeys*. 2019. №130. P. 171-81.
34. Colombo P.S., Flamini G., Christodoulou M.S., Rodondi G.; Vitalini, S., Passarella D., Fico G. Farinose alpine *Primula* species: Phytochemical and morphological investigations. *Phytochemistry*. 2014. №98. P. 171-181.
35. Liu T.J., Zhang C.Y., Yan H.F., Zhang L., Ge X.J., Hao G. Complete plastid genome sequence of *Primula sinensis* (Primulaceae): structure comparison, sequence variation and evidence for accD transfer to nucleus. *Peer J*. 2016. URL: <https://doi.org/10.7717/peerj.2101>.
36. Марчишин С.М., Шостак Л. Г. Анатомічна будова листя і квіток первоцвіту весняного (*Primula veris* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2014. №6. С. 69 – 76.
37. Астамирова М. А–М. Инвентаризация и анализ рода *Primula* L. (Primulaceae Vent.) Терского Кавказа и Дагестана: дис. ...канд. біол. наук: 03.02.01. Астрахань, 2010. 121 с.
38. Астамирова, М. А–М. Морфологические особенности видов рода *Primula* L. Использование их полезных свойств населением Северного Кавказа. *Вестник КрасГАУ*. 2011. № 2. С. 52–55.
39. Сініченко А.В., Марчишин С.М., Сіра Л.М., Луканюк М.І. Дослідження морфолого-анатомічної будови підземних органів культивованих видів роду *Primula* L. *Укр. біофармац. журн*. 2018. № 1. С. 55–63.

- 40.Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакол. та лік. токсикол.* 2012. Т. 30, № 5. С. 99-106.
- 41.Примула мелкозубчатая — *Primula denticulata* Smith. [Электронный ресурс]. Энциклопедия декоративных садовых растений. Режим доступа к инф. : [http://flower.onego.ru/other/primul\\_g.html](http://flower.onego.ru/other/primul_g.html)
42. Marchyshyn, S.M., Sinichenko, A.V. Investigation of phenolic compounds about ground organs of cultivated species genus *Primula* L. *The Pharm Innov J.* 2016. Vol. 5. №10. P. 38-42.
- 43.Belaeva, T.N. Butenkova, A.N. Leaf anatomy of valuable species of genus *Primula*. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2019. Vol. 9. №3. P.150-155.
- 44.Demir S., Turan, I., Aliyazicioglu R., Yaman S.O., Aliyazicioglu Y. *Primula vulgaris* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in human cervix cancer cells. *J Pharm Anal.* 2018 Vol. 8. №5. P.307-311, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2018.05.003>.
- 45.Shostak L.G., Marchyshyn S.M., Kozachok S.S., Karbovska R.V. Investigation of phenolic compounds of *Primula veris* L. *J Educ Health Sport.* 2016. Vol. 6. №5. P. 424-32, <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.56701>.
- 46.Turan I., Demir S., Aliyazicioglu R.; Aliyazicioglu Y. Evaluation of antioxidant and cytotoxic properties of *Primula vulgaris* leaf extract. *KSU J Nat Sci.* 2017. Vol. 20 №4. P.361-367.
47. Сініченко А.В. Фармакогностичне дослідження культивованих видів роду *Primula* L.: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Тернопіль, 2020. 231с.
- 48.Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання. URL : <http://vnzmpu.com.ua/images/pdf/>
49. Яковенко В.К. Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук Харків 2015 с. 41.

50. Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Н. І. Гудзь Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури) Фітотерапія. Часопис, №4,2014, С. 77-82.
51. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л. І. Вишневська // Вісн. фармац. – 2008. – No 4. – С. 33-38.
52. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. N23. P. 59-65.
53. Azwanida N.N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. V.4, N3. 6 p. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods-use-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448>.
54. WHO guidelines on good herbal processing practices (GHPP) for herbal medicines. Traditional and Complementary Medicine, Service Delivery and Safety Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2016. 57 p.
55. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики: автореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / О. І. Оношків. – Львів, 2013. – 20 с.
56. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул «Уролесан»: автореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:03. – Стандартизація і організація виробництва лікарських засобів / М. Б. Чубка. – Х., 2012. – 21 с.
57. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Х., 2009. – 23 с.

58. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження ком-бінованого стоматологічного гелю: автореф. дис... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / С. М. Ролік. – Львів. – 2009. – 22 с.
59. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: автореф. дис.... доктора фарм. наук: спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / Баранова І. І. – Х., 2011. – 43 с.
60. Farjadmand F., Khanavi M., Eftekhari M. et al. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi*. L. fruits. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2018. N5. P. 55-61.
61. Nur Aqilah Kamarudin, Masturah Markom, Jalifah Latip. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016. V.9. 5 p. URL: <http://www.indjst.org/index.php/indjst/article/viewFile/95235/70220>
62. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. *Journal of AOAC international*. 2017. V.100, N6. P. 1624-1635.
63. Гойко І.Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії / Гойко І.Ю. // Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій: матеріали третьої Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. – Полтава, 15–16 травня 2014 р. – Полтава, 2014. - С. 102-105
64. Шалата В.Я., Сур С.В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. N 2. С. 111-115.

65. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy –a solvent selection and extraction method study. 5p.URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533b0.pdf>
66. Azmin S.N.H.M., Yunus N.A., Mustaffa A.A., Wan S.R. Alwi, ChuaL.S.A framework for solvent selection based on herbal extraction process design. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. P. 25-34.
67. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their by products: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017. V.16. P. 295-315
68. Łęska B., Michalak I., Roj E. et al. Supercritical fluid applications. *Zizović*. 2016. 182 p
69. Rahmana PutraN., Hazim Abdul Aziz A., Nian YianL. et al. Optimization of supercriticalcarbon dioxide and co-solvent ethanol extraction ofwasted peanut skin using response surface methodology. 2018. 6 p. URL: <https://doi.org/10.1051 /matecconf/ 201815602005>
70. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2017. N 5.P. 336-340.
71. Bernardo-Gil M.G., Roque R., Roseiro L.B. et al. Supercritical extraction of carob kibbles (*Ceratonia siliqua* L.). *The Journal Supercritical Fluids*. 2011. N59. P. 36-42.
72. Promila, Sushila SinghApplications of green solvents in extraction of phytochemicals from medicinal plants: A review.*The pharma Innovation Journal*. 2018. N7. P. 238-245.
73. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів / М. М. Васенда // Фармац. час. – 2013. – № 4. – С. 143-147.
74. Каухова Н.Е. Особенности экстрагирования БАВ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного

- растительного сырья / Н.Е. Каухова // Растительные ресурсы. - 2006. - Вып. 1. - С. 82-90.
75. Kundu S.K., Chatterjee S., Gupta A.S. Pharmacognostic evaluation and determination of appropriate methodology for extraction of important bioactive compounds of *Aerva sanguinolenta* leaves. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*. 2015. V.2, N4. P. 11-20. Та Soria A.C., Villamiel M. Effect of ultrasound on the technological properties and bioactivity of food: a review. *Trends in Food Sci. Technol.* 2010. N21. P. 323-331.
76. Боровков С.О. інтенсифікація процесу екстрагування рослинної сировини із застосуванням вібраційного впливу автореферат Спеціальність 05.18.12 – процеси та обладнання харчових, мікробіологічних та фармацевтичних виробництв, Донецьк, 2010 р с 21
77. Дем'яненко Д. В. Вивчення процесу екстракції коренів *Berberis vulgaris* зрідженими газами / Д. В. Дем'яненко // Фітотерапія. - 2011. - № 3. - С. 62-66
78. Зилфикаров И.Н. Сравнительное фитохимическое исследование эфирного масла и сверхкритического флюидного CO<sub>2</sub> экстракта из листьев эвкалипта прутовидного / И.Н.Зилфикаров, А.М.Алиев // Сверхкритические Флюиды: Теория и практика. - 2008. - Т.3, № 2. - С.43-51.
79. Белокуров С. С., Флисюк Е. В., Наркевич И. А., Лужанин В. Г., Шилов С. В., Новикова К. О. Сравнительный анализ перспективных методов экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; 8(3): 47–53.
80. Chunjian Zhao, Zhicheng Lu, Chunying Li et al. Optimization of Ionic Liquid Based Simultaneous Ultrasonic-and Microwave-Assisted Extraction of Rutin and Quercetin from Leaves of Velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) by Response Surface Methodology. *The Scientific World Journal*. 2014. V.2014. 11 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/283024>



81. Ivy S.Yii, Chan Y.S., Jobrun Nandong. Comparison of microwave extraction technology of garlic essential oil: SFME and MAE. International Conference on Materials Technology and Energy. Malaysia. 2017. URL: [https://www.researchgate.net/publication/318760325\\_Comparison\\_of\\_microwave\\_extraction\\_technology\\_of\\_garlic\\_essential\\_oil\\_SFME\\_and\\_MAE](https://www.researchgate.net/publication/318760325_Comparison_of_microwave_extraction_technology_of_garlic_essential_oil_SFME_and_MAE)
82. Popov V.G., Khabarov S.N., Kadochnikova G.D., Poznyakovsky V.M. Improvement of the methods of extraction of plant raw materials. *International journal of applied engineering research*. 2017. V.12, N 15. P. 5411-5419. URL: <http://www.ripublication.com>
83. May H. Mohammad Study the effect of cold and hot water extracts of parsley plant *Petroselinum crispum* on the growth of some enterobacteriaceae. *Journal of Al-Nahrain university*. 2014. V.17, N 1. P. 148-154.
84. Андрійчук Я.Р. розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних Київ 2016 р 170 с.
85. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. М. А. Ежнед, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // *Фармацевтичний часопис*. - № 2. – 2015. – С. 130-135.
86. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М. О. Казарінов, М. Ф. Штейнгарт, Р. О. Пашнева [та ін .] // *Фармаком*. – 2005. – № 2/3. – С. 18–24
87. Гуреева С.М., Лукашів О.І., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178-183.

88. Денис А.І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 1. С. 58-62.
89. Sisodiya M.H., Saudagar R.B. Review on immediate release drug delivery systems. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2018. V.7, N 4. P.539-561.
90. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О. Соловйов, Н. Тахтаулова.
91. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>
92. Jujjuru Naga Suresh Kumar, Raghavendra Kumar Gunda. Design, formulation and evaluation of pravastatin fast dissolving tablets. *Pharm Methods*. 2018. N9. P. 15-22.
93. Durga Prasad Patel Establishment of rice husk by-product as pharmaceutical excipients. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V.7, N7. P. 1790-1820. URL: doi: 10.20959/wjpr20187-11722
94. Tasneem Sh., Ratnamala K.V. Formulation and evaluation of metformin hydrochloride immediate release tablets by using low-density excipients. *International journal of pharmacy and pharmaceutical research*. 2017. V.11, N1. P. 117-134.
95. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А., Юр'єва О.О. Використання компактування при виробництві таблеток. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. Вип. XXI, № 2. С. 118-127.
96. Beringhs A.O., Souza F.M., Campos A.M., Ferraz H.G., Sonaglio D. Technological development of Cecropia glaziovii Snetl. extract pellets by extrusion-spheronization. *Brazilian journal of pharmacognosy*. 2013. V.23. P. 161-168.

97. Mohd Abdul Hadi Raghavendra Rao, N. G., Srinivasa Rao A., Tayyaba Mahtab, Sayeeda Tabassum. A review on various formulation methods in preparing colon targeted mini-tablets for chronotherapy. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2018. V.8, N 3. P. 158-164.
98. Gavin P.A. Advances in solid dosage form manufacturing technology Philosophical transactions of the royal society Mathematical, physical and engineering sciences. 2007. URL: doi: 10.1098/rsta.2007.0014
99. Abu T.M. Serajuddin. The future of tableting technology. *Journal excipients and food chem*. 2014. V.5, N 1. P.1-4.
100. Narayan Goswami S., Mani R. Nareda, Ghadge, M. Garg Sh. Fast dissolving tablet- benevolence for the society. *Journal of environment and life sciences*. 2018. V.3, N 1. P. 5-16.
101. O'Reilly Beringhsa A., Santos Fonseca A. B., Machado De Campos A., Sonagliob D. Association of PLGA microspheres to carrier pellets by fluid bed coating: a novel approach 1 towards improving the flowability of microparticles. 15 p. URL: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjnuqmRzYPbAhXD6qQKHct4AUYQFghMMAc&url=http%3A%2F%2Fdownloads.hindawi.com%2Fjournals%2Fjphar%2Faip%2F3874348.pdf&usg=AOvVaw1PynMQ2jyM34LHjMutw73H>
102. Chan Seem T., Rowson N. A., Ingram A. Twin screw granulation – a literature review. *Powder Technology*. 2015. 59 p.
103. Melzig S., Niedbalka D., Schilde C. et al. Spray drying of amorphous ibuprofen nanoparticles for the production of granules with enhanced drug release. *Physicochemical and Engineering Aspects*. 2018. V.536. P. 133-141.
104. Spray granulation: Importance of process parameters on in vitro and in vivo behavior of dried nanosuspensions Carlos E.Figueroa<sup>a</sup>Sonali Bose<sup>b</sup>*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Volume 85, Issue 3, Part B, November 2013, Pages 1046-1055

105. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження / О. П. Півень, Г. Д. Сліпченко // *Фармацевтичний журнал*. - 2012. - № 4. - С. 23-26 .
106. В. Л. Шевіна 1, Н. В. Хохленкова 2, М. І. Борщевська  
Обґрунтування технології виробництва таблеток для лікування сечокам'яної хвороби Ліки України 1 (34). 2018 С. 42-46
107. А. С. Кухтенко A–D, Е. В. Гладух Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171
108. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Львів, 2013. 24 с.
109. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобівт. А. Грошовий, М. Б. Демчук, Н. М. Белей, Ю. В. Найда, Б. В. Павлюк . *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2 С 101-109
110. Обґрунтування вибору антиадгезійних компонентів у складі шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастоїО. О. Чумак, Є. А. Безрукавий Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28) С. 286-291
111. Белей С.Я. Грошовий Т.А., Белей Н.М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С.37-44.
112. Ширко А.Ю., Будняк Л.І., Васенда М.М., Покотило О.О., Бердей І.І. Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів: матеріали V Міжн. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 26 листопада 2020 р. Харків НФаУ. 2020. С. 516.

113. Shyrko A., Budniak L., Vasenda M., Pokotylo O., Sinichenko A. Domestic pharmaceutical market research of phytopreparations with expectorant properties: IV International Scientific and Practical Conference «Priority directions of science and technology development», Kyiv, December 20-22, 2020. P. 27-31.
114. Ширко А.Ю., Будняк Л.І., Васенда М.М., Покотило О.О. Аналіз фармацевтичного ринку вітчизняних відхаркувальних препаратів на рослинній основі: матеріали III Міжн. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 02 квітня 2021 р. Харків НФаУ. 2021. С. 193.
115. Будняк Л. І., Васенда М. М., Ширко А. Ю., Бердей І. І., Покотило О. О. Дослідження асортименту відхаркувальних препаратів на рослинній основі: Матеріали IV міжнародної науково-практичної internet-конференції, Харків, 26-27 листопада 2020 р. Харків. 2020. С.60.
116. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2014. Доп. 3. 724 с.
117. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Доп. 2. 1128 с.
118. Завалько І.В. Основні групи допоміжних речовин у суспензійних препаратах. URL: <http://ena.lp.edu.ua:8080/bitstream/ntb/28478/1/022-033-033.pdf>
119. Ковалевська І.В., Рубан О.А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *Scientific Journal «ScienceRise»* 2015. № 11. С. 4-5.
120. Стойко Л. І. Фармакогностичне дослідження золототисячника звичайного (*Centaureum erythraea* Rafn.) і тирлича хрещатого (*Gentiana cruciata* L.) родини Gentianaceae : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02. Х., 2018. 167 с.

121. Дарзулі Н. П. Розробка складу, технології та дослідження таблетованих лікарських засобів на основі екстракту грушанки круглолистої : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Л., 2019. 233 с.
122. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., 1 допов. X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
123. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І., Вронська Л.В., Гуреева С.М. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.
124. Єфімова С. В. Мацюра О. І. Симптом кашлю в практиці лікаря-педіатра: сучасні аспекти вибору муколітичної терапії. *Современная педиатрия*. 2015. Т. 2, № 66. С. 48–51.
125. Про затвердження Протоколу діагностики та лікування нового грипу А (H1/N1) - Каліфорнія у дорослих: (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 13.11.2009 р № 832 URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=13921&\\_tpl=prn](http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=13921&_tpl=prn)
126. АТС-класифікація. URL : <https://compendium.com.ua/atc/>
127. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <http://compendium.com.ua>.
128. Сохацький В.І., Васенда М.М., Будняк Л.І., Сініченко А.В. Визначення насипної густини подрібнених листків примули дрібнозубастої (*Primula Denticulate Smith*) / Хімія природних сполук: матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю Тернопіль, 30-31 травня 2019 р., Тернопіль, «Укрмедкнига», 2019. С. 50.
129. Будняк Л.И., Васенда М.Н., Сохацкий В.И. Исследование некоторых технологических параметров листа примулы мелкозубчатой (*Primula denticulata Smith*) Наука и инновации 2019. № 4. С. 107-110.

130. Васенда М.М., Будняк Л.І., Сохацький В.І. Вплив природи екстрагенту на вилучення флавоноїдів із листя примули дрібнозубчастої Science progress in European countries: new concepts and modern solutions. 9<sup>th</sup> International Scientific Conference, Stuttgart, 6 вересня 2019. С 134-138 ,
131. Будняк Л.І., Васенда М.М. Вплив ступеня подрібнення на вилучення біологічно активних речовин із примули дрібнозубчастої листків. Медична та клінічна хімія. 2019.Т.21. № 4, С. 150-155.,
132. Budniak L, Vasenda M, Marchyshyn S, Kurylo K (2020) Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis. *Pharmacia* 67(4): 373–378. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54170>.
133. Сініченко А.В. Фармакогностичне дослідження культивованих видів роду *Primula* L автореферат, Запоріжжя, 2020, 26 с 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія
134. Барчук О.З., Groshoviy T.A., Zalizska O. M., Shalata V.Ya., Maksimovich N.M. Вивчення впливу кількісних факторів при створенні таблеток екстрактів листя чорниці і трави козлятника та таурину методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2018. №4, 42–48.
135. Ширко А.Ю., Васенда М.М., Будняк Л.І., Бердей І.І., Покотило О.О. Вплив зразків МКЦ на технологічні показники маси для таблетування, що містить примули дрібнозубчастої листків екстракт густий. Priority directions of science and technology development. Abstracts of IV international scientific and practical conference, Kyiv, 20-22 груд. 2020р. Київ, 2020. С. 225-229.
136. Ширко А.Ю., Васенда М.М., Будняк Л.І. Вплив допоміжних речовин на основні технологічні властивості таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої: матеріали XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених . Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.

137. Ширко А.Ю., Васенда М.М., Будняк Л.І. Вплив розпушувачів на основні технологічні властивості таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої: матеріали XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених . Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 203-204.
138. Ширко А.Ю., Васенда М.М., Будняк Л.І., Покотило О.О. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі екстракту примули дрібнозубчастої методом вологої грануляції: *Український біофармацевтичний журнал*, № 1 (66) 2021р. Харків, 2021. С. 4-9.



## ДОДАТКИ

## Додаток А

Назва допоміжної речовини	Функціональне призначення
Avicel PH - 105	Наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза 102 (МКЦ 102, <i>Microcrystalline cellulose 102</i> )	Наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза 101 (МКЦ 101, <i>Microcrystalline cellulose 101</i> )	Наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза 200 (МКЦ 200, <i>Microcrystalline cellulose 200</i> )	Наповнювач
Карбоксиметил крохмаль натрію	Розпушувач (дезінтегрант)
Крохмаль гліколят натрію	Розпушувач (дезінтегрант)
Кроскармельоза натрію	Розпушувач (дезінтегрант)
Крохмаль картопляний	Розпушувач (дезінтегрант)
Силікат кальцію	Сорбент (стабілізатор гігроскопічних субстанцій, поліфункціональна речовина)
Діоксид колоїдний безводний кремнію	Сорбент (стабілізатор гігроскопічних субстанцій, поліфункціональна речовина)
Неуселін US 2 ( <i>Neusilin US 2</i> )	Сорбент (стабілізатор гігроскопічних субстанцій, поліфункціональна речовина)
Syloid 244 FP	Сорбент (стабілізатор гігроскопічних субстанцій, поліфункціональна речовина)
Стерат кальцію	Змащувальна речовина (ковзна та антифрикційна речовина)
Стеарат магнію	Змащувальна речовина (ковзна та антифрикційна речовина)
Prosolv 90	Змащувальна речовина (ковзна та антифрикційна речовина)
Лаурилсульфат натрію	Змащувальна речовина (ковзна та антифрикційна речовина)

## Додаток Б

№ з/п	Назва	Лікарська форма	Склад	Країна, фірма-виробник
1.	АЛТЕЙКА ГАЛИЧФАРМ	Сироп	5 мл сиропу містять алтеї кореня екстракту сухого ( <i>Althaeae radix</i> ) (екстрагент – вода) у перерахуванні на 20,0 % вміст полісахаридів – 7,5 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
2.	АЛТЕЙКА ГАЛИЧФАРМ	Таблетки	1 таблетка містить алтеї трави ( <i>Althaea officinalis L.</i> ) екстракту сухого 1:40 (екстрагент – вода питна) – 100 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
3.	АЛТЕЙКА- ТЕРНОФАРМ	Сироп	5 мл сиропу містять алтейного кореня екстракту сухого ( <i>Althaeae radix extractum siccum</i> ) (4:1) (екстрагент – вода) в перерахунку на полісахариди 7,5 мг	ТОВ "Тернофарм", Україна
4.	АЛТЕЙКА	Таблетки	1 таблетка містить алтейного кореня екстракту сухого ( <i>Althaeae radix extractum siccum</i> ) (4:1) – 0,12 г	ТОВ "Тернофарм", Україна
5	АЛТЕМІКС	Сироп	5 мл сиропу містять алтеї кореня екстракту (6,52 : 1) (екстрагент – вода очищена) – 25 мг	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
6	АЛТЕЇ КОРЕНІ	Пачка	алтеї корені ( <i>Althaeae radices</i> )	ПрАТ "Ліктрави" Україна

7	АЛТЕЇ КОРЕННЯ СИРОП	Сироп	100 мл сиропу містять алтейного кореня екстракту сухого у перерахуванні на полісахариди 0,15 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
8	МУКАЛТИН	Таблетки	1 таблетка містить мукалтину у перерахуванні на суху речовину 50 мг	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС", Україна
9	МУКАЛТИН	Сироп	5 мл сиропу містять алтеї кореня екстракту сухого ( <i>Althaeae radix</i> ) (екстрагент – вода) у перерахуванні на 20,0 % вміст полісахаридів – 7,5 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
10	МУКАЛТИН®	Таблетки	1 таблетка містить мукалтину 50 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
11	МУКАЛТИН® ФОРТЕ	Таблетки	1 таблетка містить мукалтину 100 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
12	МУКАЛТИН® ФОРТЕ 3 ВІТАМІНОМ С	Таблетки	1 таблетка містить мукалтину 100 мг, кислоти аскорбінової 100 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
13	МУКАЛІТАН	Таблетки	1 таблетка містить мукалтину 0,05 г	ТОВ "Гернофарм", Україна
14	АЛТЕМІКС БРОНХО	Сироп	5 мл сиропу містять екстракту сухого з коренів алтеї ( <i>Althaeae radix</i> ) (6,52:1) (екстрагент – вода очищена) – 25 мг; екстракту сухого з трави чебрецю ( <i>Thymi herba</i> ) 80 % натурального (6–10:1)	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

			(екстрагент – етанол 70 %) (наповнювачі: глюкоза, висушена розпиленням; кремнію діоксид колоїдний безводний) – 40 мг	
15	АРІДА® СУХА МІКСТУРА ВІД КАШЛЮ ДЛЯ ДІТЕЙ	Порошок	19,55 г порошку містять: алтейного кореня екстракту сухого ( <i>Althaeae radix extractum siccum</i> ) – 4,0 г; натрію гідрокарбонату – 2,0 г; солодкового кореня екстракту сухого ( <i>Glycyrrhizae radix extractum siccum</i> ) – 1,0 г; амонію хлориду – 0,5 г; анісової олії – 0,05 г	ТОВ "Гернофарм", Україна
16	БРОНХО ТАЙСС	Краплі	1 г розчину (24 краплі) містить 50 мг олії анісу зірчастого ( <i>Star anise oil</i> ), 250 мг екстракту трави чебрецю рідкого ( <i>Extract Thymi fluid</i> ) (1:2–2,5), екстрагент: розчин аміаку 10 %/гліцерин 85 %/етанол 90 %/вода очищена (1/20/70/109)	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина
17	БРОНХОСТОП®	Розчин	5 мл розчину містить: рідкого екстракту трави тим'яну ( <i>Thymi herba extractum fluidum</i> ) (1:2—2,5) (екстрагент: розчин аміаку 10 % (м/м), гліцерин 85 % (м/м),	Квізда Фарма ГмбХ, Австрія

			етанол 90 % (об./об.), вода у співвідношенні 1:20:70:109) — 770 мг, рідкого екстракту кореня алтеї ( <i>Althaea radicis extractum fluidum</i> ) (1:20) (екстрагент: вода) — 657 мг	
18	БРОНХОСТОП® ПАСТИЛКИ	Пастилка	1 пастилка містить екстракту тим'яну трави сухого ( <i>Thymi herba</i> ) (7–13:1) (екстрагент: вода) 59,5 мг	Квізда Фарма ГмбХ, Австрія
19	БРОНХОФІТ	Пакетик	1 упаковка (50 г) містить суміш лікарської рослинної сировини: аїру коренів ( <i>Calami radix</i> ) 4,5 г, алтеї коренів ( <i>Althaeae radix</i> ) 4,5 г, липи квіток ( <i>Tiliae flos</i> ) 4,5 г, нагідок квіток ( <i>Calendulae flos</i> ) 4,5 г, солодки коренів ( <i>Liquiritiae radix</i> ) 4,5 г, шавлії лікарської листя ( <i>Salviae officinalis folium</i> ) 4,5 г, бузини квіток ( <i>Sambuci flos</i> ) 4 г, кропиви листя ( <i>Urticae folium</i> ) 4 г, м'яти перцевої листя ( <i>Menthae piperitae folium</i> ) 4 г, чебрецю повзучого трави ( <i>Serpylli herba</i> ) 4 г, оману коренів ( <i>Inulae</i>	ТОВ "Науково- виробнича фармацевтична компанія "Ейм", Україна

			<p>helenii radix) 3,5 г, ромашки квіток (Matricariae flos) 3,5 г. 1 упаковка (100 г) містить суміш лікарської рослинної сировини: айру коренів (Calami radix) 9 г, алтеї коренів (Althaeae radix) 9 г, липи квіток (Tiliae flos) 9 г, нагідок квіток (Calendulae flos) 9 г, солодки коренів (Liquiritiae radix) 9 г, шавлії лікарської листя (Salviae officinalis folium) 9 г, бузини квіток (Sambuci flos) 8 г, кропиви листя (Urticae folium) 8 г, м'яти перцевої листя (Menthae piperitae folium) 8 г, чебрецю повзучого трави (Serpylli herba) 8 г, оману коренів (Inulae helenii radix) 7 г, ромашки квіток (Matricariae flos) 7 г. 1 фільтр-пакет (1,5 г) містить суміш лікарської рослинної сировини: айру коренів (Calami radix) 135 мг, алтеї коренів (Althaeae radix) 135 мг, липи квіток (Tiliae flos) 135 мг, нагідок квіток (Calendulae flos) 135</p>	
--	--	--	--	--

			<p>мг, солодки коренів (<i>Liquiritiae radix</i>) 135 мг, шавлії лікарської листя (<i>Salviae officinalis folium</i>) 135 мг, бузини квіток (<i>Sambuci flos</i>) 120 мг, кропиви листя (<i>Urticae folium</i>) 120 мг, м'яти перцевої листя (<i>Menthae piperitae folium</i>) 120 мг, чебрецю повзучого трави (<i>Serpylli herba</i>) 120 мг, омани коренів (<i>Inulae helenii radix</i>) 105 мг, ромашки квіток (<i>Matricariae flos</i>) 105 мг.</p>	
20	ГРУДНИЙ ЗБІР № 1	Пакетики (пачка)	<p>1 г збору містить: алтеї коренів (<i>Althaeae radix</i>) 400 мг; мати-й-мачухи листя (<i>Farfarae folia</i>) 400 мг; материнки трави (<i>Origanum vulgare herba</i>) 200 мг</p>	<p>ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна</p>
21	ГРУДНИЙ ЗБІР № 1	Пакетики (пачка)	<p>1 г збору містить: алтеї коренів (<i>Althaeae radices</i>) 400 мг, мати-й-мачухи листя (<i>Farfarae folia</i>) 400 мг, материнки трави (<i>Origanum herba</i>) 200 мг</p>	<p>ПрАТ "Ліктрави", Україна</p>
22	ГРУДНИЙ ЗБІР № 2	Пакетики (пачка)	<p>1 г збору містить: мати-й-мачухи листя (<i>Farfarae folia</i>) 400 мг, подорожника великого листя (<i>Plantaginis majoris folia</i>) 300 мг,</p>	<p>ПрАТ "Ліктрави", Україна</p>



			солодки коренів ( <i>Glycyrrhizae radices</i> ) 300 мг	
23	ГРУДНИЙ ЗБІР № 2	Пакетики (пачка)	1 г збору містить: мати-й-мачухи листя ( <i>Farfarae folia</i> ) 400 мг; подорожника великого листя ( <i>Plantaginis majoris folium</i> ) 300 мг; солодки коренів ( <i>Liquiritiae radix</i> ) 300 мг	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
24	ГРУДНІ КРАПЛІ ВІД КАШЛЮ	Рідина	1 мл рідини містить солодкового кореня екстракту густого ( <i>Glycyrrhizae radix extractum spissum</i> ) (2,75:1) (екстрагент – вода очищена) – 207 мг; олії анісової – 3,4 мг; аміаку розчину концентрованого – 13,8 мг	ТОВ "Гернофарм", Україна
25	ЕВКАБАЛ	Сироп	100 г сиропу містять: рідкого екстракту подорожника гостролистого ( <i>Extractum Plantaginis liquidum</i> ) (1:2- 2,5) 3 г, рідкого екстракту чебрецю (тим'яну) ( <i>Extractum Thymi liquidum</i> ) (1:2-2,5) 15 г	Еспарма ГмбХ, Німеччина
26	НАШАТИРНО- АНІСОВІ КРАПЛІ	Краплі	1 мл препарату містить олії анісової 0,0281 г, аміаку розчину 10 % 0,15 мл	ТОВ "Гернофарм", Україна
27	ПЕРТУСИН	Сироп	10 мл препарату містять: екстракту	Державне підприємство

			трави чебрецю рідкого (Thymi herba) (1:2) - 1,2 г; (екстрагент – етанол 30 %); калію броміду - 0,1 г	"Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України", Україна
28	ПЕРТУСИН	Сироп	1 г сиропу містить: екстракту трави чебрецю (Serpilli herba) рідкого (1 : 1) (екстрагент – етанол 30 %) 120 мг, калію броміду 10 мг	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
29	ПЕРТУСИН	Сироп	100 г сиропу містять рідкого екстракту чебрецю (Thymus serpyllum) (1:1) (екстрагент – етанол 80 %) – 12 г, калію броміду – 1 г; 1 мл сиропу містить рідкого екстракту чебрецю (Thymus serpyllum) (1:1) (екстрагент – етанол 80 %) – 0,16 г, калію броміду – 0,01 г	ПРАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
30	ПЕРТУСИН	Сироп	100 г сиропу містить: рідкого екстракту чебрецю трави (1:1) [Serpilli herba (1:1)] (екстрагент – етанол 30 %) – 12 г; калію броміду – 1 г	ТОВ "Тернофарм", Україна
31	ПЕРТУСИН	Сироп	100 г лікарського засобу містить чебрецю екстракту рідкого (extracti thymi	ПАТ "Галичфарм", Україна

			fluidi) (1:1) (екстрагент – суміш: 30 % (об/об) етанол та гліцерин (48:1)) – 12 г, калію броміду – 1 г	
32	СИРОП ПОДОРОЖНИК А	Сироп	5 мл (6,6 г) сиропу містить екстракту подорожника ланцетовидного листя ( <i>Plantaginis lanceolatae folia</i> ) (1:5) (екстрагент – вода) 1,25 г, екстракту мальви квіток ( <i>Malvae sylvestris flov</i> ) (1:5) (екстрагент – вода) 1,25 г, кислоти аскорбінової 0,065 г	ТОВ "Тернофарм", Україна
33	СТОПТУСИН ФІТО-ТЕВА	Сироп	100 мл сиропу містять: екстракту чебрецю рідкого спиртового ( <i>Thymi herba extractum fluidum ethanolum</i> ) (1:1,11 екстрагент - етанол 25 % (м/м)) 4,1624 г; екстракту чебрецю повзучого рідкого спиртового ( <i>Serpylli herba extractum fluidum ethanolum</i> ) (1:1,2 екстрагент - етанол 25 % (м/м)) 4,1630 г; екстракту подорожника рідкого спиртового ( <i>Plantaginis folium extractum fluidum ethanolum</i> ) (1:1,1 екстрагент -	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль

			етанол 34 % (м/м) 4,1666 г	
34	ТУСАВІТ	Сироп	100 г сиропу (81,3 мл) містять екстракт рідкий чебрецю звичайного (( <i>Thymus vulgaris</i> ) (1:1), екстрагент – етанол 96%, вода очищена, гліцерин 85% (6:18:1)) – 7,53 г; екстракт рідкий подорожника ланцетолистого ( <i>Folia Plantaginis lanceolata</i> ) (1:1) (екстрагент – етанол 36%) – 7,53 г	Фармацевтише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія
35	ФІТОБРОНХОЛ	Пакетики (збір,пачка)	1 г збору містить ромашки квіток ( <i>Matricariae flores</i> ) 200 мг, багна звичайного пагонів ( <i>Ledi palustris cornus</i> ) 200 мг, календули квіток ( <i>Calendulae flores</i> ) 200 мг, фіалки трави( <i>Violae herba</i> ) 200 мг, солодки коренів ( <i>Glycyrrhizae radices</i> ) 150 мг, м'яти перцевої листя ( <i>Menthae piperitae folia</i> ) 50 мг	ПрАТ "Ліктрави", Україна
36	ПЕКТОЛВАН® ФІТО ІСЛАНДСЬКИЙ МОХ	Рідкий екстракт	1 мл препарату містить спиртовий екстракт кореня оману ( <i>Extractum Inulae fluidum</i> ) (1:(6–7)) 0,27 г; спиртовий екстракт цетрарії ісландської ( <i>Extractum Cetraria</i>	ПАТ "Фармак", Україна

			fluidum) (1:20) 0,18 г; настойку кореня мільнянки (Tinctura Saponariae) (1:5) 0,09 г; настойку трави гісопу (Tinctura Hyssopi) (1:5) 0,18 г; настойку трави тим'яну (Tinctura Thyme) (1:5) 0,18 г	
37	ПРОСПАН	Сироп	1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща (Hedera helix L.) (5-7, 5 : 1) екстрагент: етанол 30 %	Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ, Німеччина
38	ПРОСПАН	Розчин	5 мл розчину (1 стик) містять 35 мг сухого екстракту листя плюща (Hedera helix L.) (5-7,5:1); екстрагент: етанол 30 % (об/об)	Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
39	ПРОСПАН	Пастилка	1 пастилка містить 26 мг сухого екстракту листя плюща (Hedera helix L.) (5-7,5:1); екстрагент: етанол 30 % (м/м)	Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
40	ПРОСПАН® ФОРТЕ	Таблетки	1 таблетка шипуча містить 65 мг сухого екстракту листя плюща (Hedera helix L.) (5-7,5:1); екстрагент: етанол 30 % (м/м)	Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
41	ГЕДЕЛИКС® ЕВКАПС	Капсули	1 капсула м'яка містить олії евкаліптової 200 мг	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина

42	ГЕДЕЛИКС®	Сироп	5 мл сиропу містять листя плюща екстракту густого ( <i>Hedera helix</i> L., <i>folii</i> <i>extractum spissum</i> ) (2,2 – 2,9:1) 0,04 г; (екстрагент: етанол* 50 % (об/об):пропіленглікол ь:98:2 (м/м)); *готовий продукт не містить етанол	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина
43	ГЕДЕЛИКС® КРАПЛІ БЕЗ СПИРТУ	Краплі	1 мл (31 крапля) розчину містить листя плюща екстракту густого ( <i>Hederae heliсis</i> <i>folii extractum spissum</i> ) (2,2 – 2,9:1) 0,04 г	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина
44	ГЕДЕРИН	Сироп	1 мл сиропу містить сухого екстракту плюща листя ( <i>Hederis</i> <i>folia</i> ) [(4–8):1] (екстрагент – етанол 30 %) при вмісті гедеракозиду С 14 % – 4,5 мг	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
45	ГЕДЕРИН	Капсули	1 капсула містить сухого екстракту плюща листя ( <i>Hedera</i> <i>helix</i> L., <i>folium</i> <i>extractum siccum</i> ) [(4– 8) : 1] (екстрагент — етанол 30 %) при вмісті гедеракозиду С 14 % — 52,5 мг	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
46	ГЕРБАЛОР ПЛЮЩ ПРОТИ КАШЛЮ	Сироп	5 мл сиропу містить 27,78 мг сухого екстракту листя плюща;	Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща

			100 мл сиропу містить 555,6 мг сухого екстракту листя плюща ( <i>Hedera helix dry extract</i> ), екстрагент: етанол 30 % (м/м)	
47	ГЕРБІОН® СИРОП ПЛЮЩА	Сироп	1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща (5-7,5) : 1 ( <i>Hedera helix L., folium extractum siccum</i> ) із вмістом щонайменше 0,6 мг гедеракозиду С; екстрагент: етанол 30 % (м./м.)	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
48	ГЕРБІОН® ПЛЮЩ	Льодяники	1 льодяник містить 35 мг сухого екстракту листя плюща (5-7,5:1 ( <i>Hedera helix L., folium extractum siccum</i> )); екстрагент: етанол 30 % (м/м)	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
49	ПЕКТОЛВАН® ПЛЮЩ	Капсули	1 капсула містить 52,5 мг плюща звичайного листя екстракту сухого ( <i>Hederae helicis e folium</i> ) ((4-8):1) (екстрагент етанол 30 %)	ПАТ "Фармак", Україна
50	ПЕКТОЛВАН® ПЛЮЩ	Сироп	1 мл сиропу містить плюща звичайного листя екстракту сухого ( <i>Hederae helicis e folium</i> ) 7 мг ((4-8:1)), (екстрагент етанол 30 %)	ПАТ "Фармак", Україна
51	ПЛЮЩА СИРОП	Сироп	1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща ( <i>Hedera</i>	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола",

			helix L.)(5–7,5 : 1) (екстрагент – етанол 30 %)	Україна
52	СИРОП ВІД КАШЛЮ ДР. ТАЙССА З ЕКСТРАКТОМ ПЛЮЩА	Сироп	100 мл сиропу містять 154 мг сухого екстракту з листя плюща ( <i>Hedera helix L.</i> <i>folium</i> ) (4 - 8:1), екстрагент: етанол 30 % (м/м)	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина
53	ХЕДЕРАЛ® ПЛЮЩ	Сироп	1 мл сиропу містить 7 мг плюща звичайного листя екстракту сухого ( <i>Hederae helicis e</i> <i>folium</i> ) (4-8:1), екстрагент: етанол 30 %	ПАТ "Вітаміни", Україна
54	СОЛЕДУМ® ДЛЯ ДІТЕЙ	Капсули	1 гастрорезистентна капсула м'яка містить 100 мг цинеолу	Касселла-мед ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
55	СОЛЕДУМ® ФОРТЕ	Капсули	1 гастрорезистентна капсула м'яка містить 200 мг цинеолу	Касселла-мед ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
56	СОСНИ БРУНЬКИ	Пачка	1 пачка містить сосни бруньки ( <i>Gemmae Pini</i> ) – 50 г або 100 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
57	СОСНИ БРУНЬКИ	Пачка	1 пачка містить: сосни бруньок ( <i>Pini gemmae</i> ) 30 г; 1 пачка містить: сосни бруньок ( <i>Pini gemmae</i> ) 75 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
58	ПОДОРОЖНИК А ВЕЛИКОГО ЛИСТЯ	Пачка	1 пачка містить подорожника великого листя ( <i>Folia Plantaginis</i> <i>majoris</i> ) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить подорожника великого	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна



			листя ( <i>Folia Plantaginis majoris</i> ) – 1,5 г	
59	ПОДОРОЖНИК А ВЕЛИКОГО ЛИСТЯ	Пачка	1 пачка містить подорожника великого листя ( <i>Plantaginis majoris folia</i> ) 50 г; 1 фільтр-пакет містить подорожника великого листя ( <i>Plantaginis majoris folia</i> ) 1,5 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
60	ПОДОРОЖНИК А СИРОП	Сироп	100 мл сиропу містять екстракту подорожника ланцетолистого рідкого ( <i>Plantaginis lanceolatae folium</i> )(1:1) (екстрагент – етанол 20%) 6,4 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
61	РІТОССЕ ПОДОРОЖНИК	Сироп	100 г сиропу містять подорожника ланцетолистого листя екстракту рідкого (DER 1 : 1) [екстрагент – етанол 25 % (об/об)] 8,00 г	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
62	СИРОП ВІД КАШЛЮ ДР. ТАЙССА	Сироп	100 г сиропу містять екстракту подорожника рідкого ( <i>Plantaginis lanceolatae folium</i> ) (1:1) 5 г, екстрагент: етанол 20 % (м./м.); (5 мл сиропу містять екстракту подорожника рідкого (1:1) 0,32 г)	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина
63	БРОНХОСТОП® СИРОП	Сироп	15 мл сиропу містять: 0,12 г тим'яну трави екстракту сухого	Квізда Фарма ГмбХ, Австрія

			(Thymi herba extractum siccum) (7-13:1) (екстрагент: вода), 0,83 г рідкого екстракту алтейного кореня (Althaea radice extractum fluidum) (1:13) (екстрагент: вода); - 0,7 г (на 100 г сиропу), 0,7 г (на 100 г сиропу)	
64	ЧЕБРЕЦЮ ТРАВА	Пачка	чебрецю трава (Thymi serpylli herba)	ПрАТ "Ліктрави", Україна
65	МАТИ-Й-МАЧУХИ ЛИСТЯ	Пачка	1 пачка містить мати-й-мачухи листя (Folia Farfarae) – 40 г; 1 пачка містить мати-й-мачухи листя (Folia Farfarae) – 50 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
66	МАТИ-Й-МАЧУХИ ЛИСТЯ	Пачка	1 пачка містить мати-й-мачухи листя (Farfarae folia) 100 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
67	МАТИ-Й-МАЧУХИ ЛИСТЯ	Пачка	1 пачка містить мати-й-мачухи листя (Farfarae folia) 40 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
68	КАПСУЛИ З АНІСОВОЮ ОЛІЄЮ ДР. ТАЙСС	Капсули	1 капсула містить бадьянної олії анісу зірчастого (Anisi stellati aetheroleum) 100 мг	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина
69	БАГНА ЗВИЧАЙНОГО ПАГОНИ	Пачка	1 пачка містить багна звичайного пагони (Cormus Ledi palustris) – 50 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
70	СОЛОДКИ КОРЕНЯ СИРОП	Сироп	екстракт солодкового кореня густий	ПрАТ Фармацевтична

			(Extractum Glycyrrhizae spissum) (3:1) (екстрагент – вода очищена); 100 г сиропу містять екстракту солодкового кореня густого (Extractum Glycyrrhizae spissum) (3:1) (екстрагент – вода очищена) – 4 г	фабрика "Віола", Україна
71	СОЛОДКИ КОРЕНЯ	Сироп	5 ml (мл) сиропу містить солодки кореня екстракту сухого (Extractum Glycyrrhizae aqua siccum) ((4,8-5,5):1) (екстрагент — водний розчин аміаку) 250 mg (мг), у перерахуванні на гліциризинову кислоту — 20 mg (мг)	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
72	СОЛОДКИ КОРЕНЯ	Сироп	5 мл сиропу містить солодки кореня екстракту сухого (Glycyrrhizae extractum siccum) ((4,0-5,0) : 1) (екстрагент-вода) (у перерахуванні на 8,0 % вміст 18β-гліциризинової кислоти) - 250 мг	Публічне акціонерне товариство "Науково- виробничий центр "Борщагівський хіміко- фармацевтичний завод", Україна
73	СОЛОДКИ КОРЕНІ	Пачка	1 пачка містить: солодки коренів (Glycyrrhizae radices) 50 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить: солодки коренів (Glycyrrhizae radices)	ПрАТ "Ліктрави", Україна

			1,5 г.	
74	СОЛОДКИ КОРЕНЯ	Сироп	5 мл сиропу містить густого екстракту солідки кореня (Liquiritiae radix) (2,75– 3:1) (екстрагент – вода) – 0,25 г	ТОВ "Тернофарм", Україна
75	ОМАНУ КОРЕНЕВИЩА З КОРЕНЯМИ	Пачка	1 пачка містить оману кореневища з коренями (Rhizomata et radices Inulae) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить оману кореневища з коренями (Rhizomata et radices Inulae) – 4 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
76	ОМАНУ КОРЕНЕВИЩА І КОРЕНІ	Пачка	1 пачка містить: оману кореневищ і коренів (Inulae rhizomata et radices) 100 г; 1 фільтр-пакет містить: оману кореневищ і коренів (Inulae rhizomata et radices) 4 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
77	МАТЕРИНКИ ТРАВА	Пачка	1 пачка містить материнки трави (Origanі Vulgaris Herba) – 50 г; 1 фільтр- пакет містить материнки трави (Origanі Vulgaris Herba) – 1,5 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
78	МАТЕРИНКИ ТРАВА	Пачка	1 пачка містить материнки трави 50 г або 75 г; 1 фільтр-пакет містить материнки трави 1,5 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
79	ФІАЛКИ ТРАВА	Пачка	1 пачка містить: фіалки трави (Violae herba) 50 г або 60 г;	ПрАТ "Ліктрави", Україна

			1 фільтр-пакет містить: фіалки трави ( <i>Violae herba</i> ) 1,5 г	
80	ФІАЛКИ ТРАВА	Пачка	1 пачка містить фіалки трави ( <i>Herba Violae</i> ) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить фіалки трави ( <i>Herba Violae</i> ) – 1,5 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
81	ТАВШЕК	Капсули	1 капсула містить 150 мг (0,15 г) ефірної олії лаванди	Фармацевтише Фабрік МОНТАВІТ ГмбХ, Австрія
82	ПАРАЛЕН® ТИМ'ЯН	Пастилка	1 пастилка містить екстракту рідкого чебрецю / <i>Thymus vulgaris L.</i> / (1:2-2,5) – 100 мг	ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", Україна
83	ПАРАЛЕН® ТИМ'ЯН	Сироп	100 мл сиропу містять екстракту рідкого чебрецю / <i>Thymus vulgaris L.</i> / (1:2-2,5) 15 г; склад екстрагенту для екстракту рідкого чебрецю: амонію розчин 10 %, гліцерин 85 %, етанол 90 % (о/о), вода у співвідношенні (1:20:70:109)	ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", Україна
84	ПАРАЛЕН® ТИМ'ЯН-ПРИМУЛА	Рідина	100 г рідини містять: екстракту рідкого чебрецю / <i>Thymus vulgaris L.</i> / (1:2-2,5) 5 г; екстракту рідкого кореня первоцвіту / <i>Primula veris L.</i> / (1:2-	ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", Україна

			2,5) 2,5 г; склад екстрагенту для екстракту рідкого чебрецю: амонію розчин 10 %, гліцерин 85 %, етанол 90 % (о/о), вода у співвідношенні (1:20:70:109); склад екстрагенту для екстракту рідкого кореня первоцвіту: етанол 70 % (м/м)	
85	ГРИППОСТАД® ГЕРБАЛ	Сироп	15 мл сиропу містить 50 мг сухого екстракту листя плюща ( <i>Hedera helix L.</i> ) (4-8:1) (екстрагент: етанол 30 % (м/м))	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина
86	СИНКОТАЛ	Капсули	1 м'яка желатинова капсула містить олії евкаліптової ректифікованої – 198 мг; олії солодкого апельсина ректифікованої – 96 мг; олії лимонної ректифікованої – 3 мг; олії мирта ректифікованої – 3 мг	Альпен Фарма АГ, Швейцарія
87	БРОНХОФІТ	Настойка	1 мл препарату містить настойку складну із суміші лікарської рослинної сировини БРОНХОФІТ (аїру коренів ( <i>Calami radix</i> ) 9 мг, алтеї коренів ( <i>Althaeae radix</i> ) 9 мг, липи квіток ( <i>Tiliae flos</i> )	ТОВ "Науково- виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна

			9 мг, нагідок квіток (Calendulae flos) 9 мг, солодки коренів (Liquiritiae radix) 9 мг, шавлії лікарської листя (Salviae officinalis folium) 9 мг, бузини квіток (Sambuci flos) 8 мг, кропиви листя (Urticae folium) 8 мг, м'яти перцевої листя (Menthae piperitae folium) 8 мг, чебрецю повзучого трави (Serpylli herba) 8 мг, оману коренів (Inulae helenii radix) 7 мг, ромашки квіток (Matricariae flos) 7 мг) (1:10) (екстрагент – етанол 40 %)	
88	ІНГАЛІН	Рідина для інгаляцій	1 флакон містить ментолу 0,284 г, евкаліпта настойки 14,28 мл	ТОВ "Гернофарм", Україна
89	БРОНХОЛЕКС	Розчин	100 мл розчину орального містить 0,9 г сухого екстракту листя плюща (6 – 7:1), екстрагент: етанол 40% (м/м)	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія
90	СУМІШ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ	Розчин	1 мл розчину містить: ментолу 0,0071 г, настойки листя евкаліпту (Eucalypti folium) (1 : 5) (екстрагент – етанол 70 %) 0,357 мл, гліцерину (85 %) 0,357 г	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна

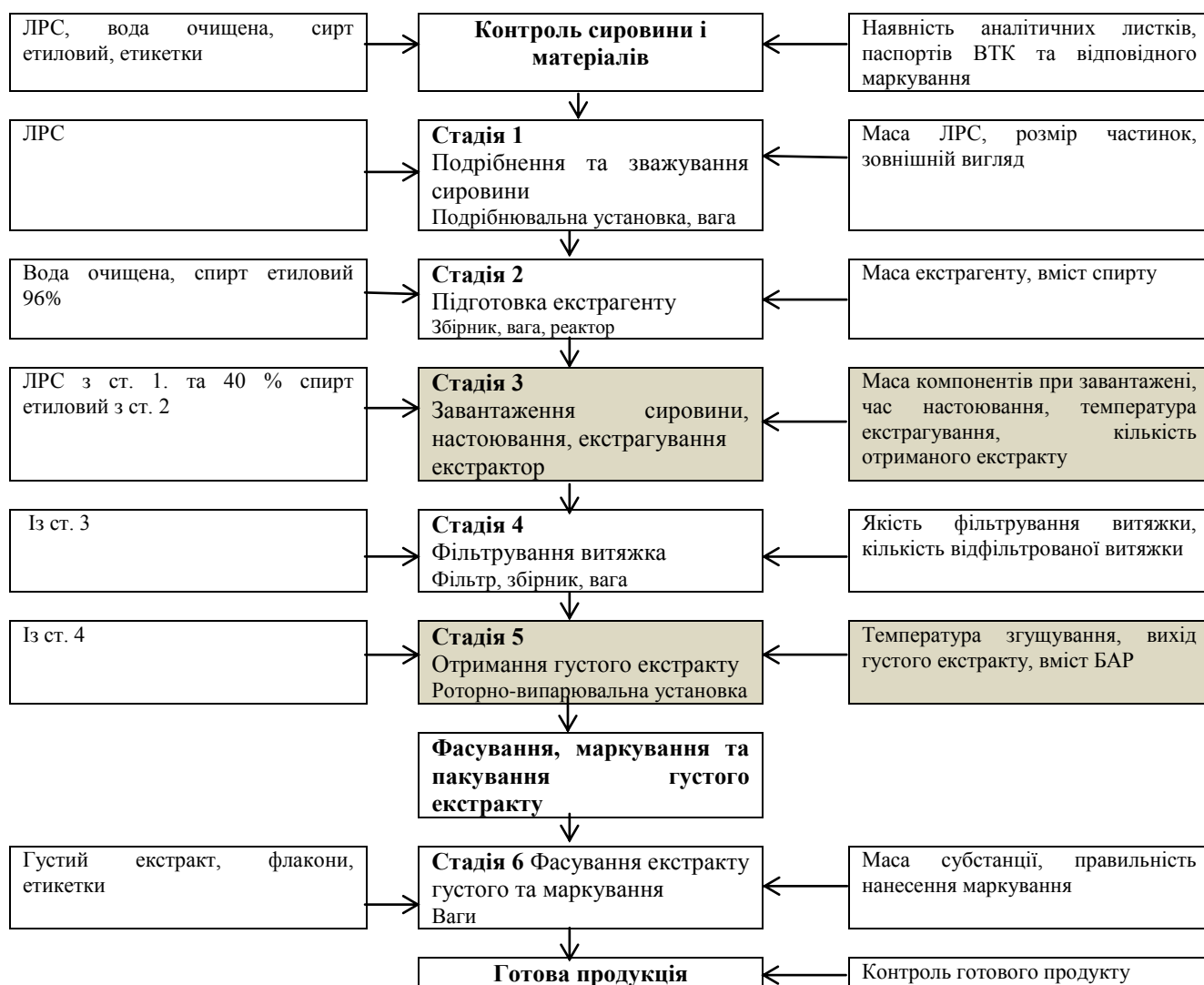
91	МІКСТУРА ДИТЯЧА ВІД КАШЛЮ	Порошок для оральної суспензії	1 флакон містить: екстракту алтейного кореня сухого (1:10) 4,0 г, екстракту солодкового кореня сухого (1:8) 1,0 г	ТОВ "Українська фармацевтична компанія", Україна
92	БРОНХОСОЛ	Сироп	100 мл сиропу містять густого складного екстракту (3 : 1) із суміші сировини травичебрецю ( <i>Thymus vulgaris L.</i> )/ коренів первоцвіту ( <i>Primula veris L./ Primula elatior L.</i> ) (7,6/1) 4,360 г (екстрагент: вода очищена) і тимолу 19,8 мг	Фітофарм Кленка С.А., Польща
93	ХЕДУССІН	Сироп	100 мл сиропу містять 825 мг сухого екстракту листя плюща ( <i>Hedera helix L.</i> ) (4-8:1); екстрагент: етанол 30 % (м/м)	Фітофарм Кленка С.А., Польща



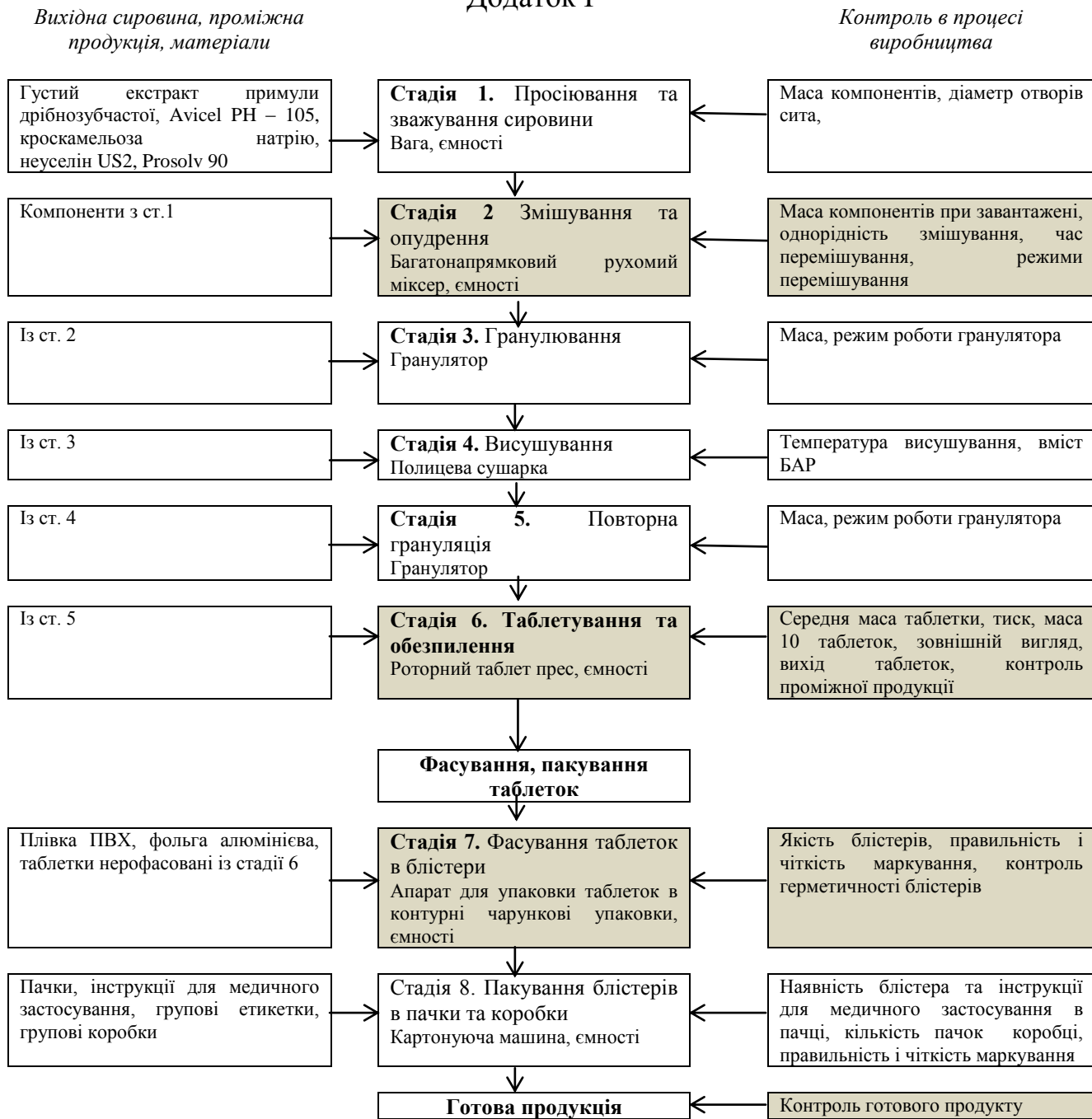
## Додаток В

Вихідна сировина, проміжна  
продукція, матеріали

Контроль в процесі  
виробництва



## Додаток Г



## 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