

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕРНЕЦЬКА СВІТЛАНА БОГДАНІВНА

УДК: 615.014.2:615.322:615.453.6:582.943.15

ДИСЕРТАЦІЯ
ТЕОРЕТИЧНЕ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ
ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОСУБСТАНЦІЇ МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ ТА
ТАБЛЕТОК НА ЇЇ ОСНОВІ

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Чернецька С.Б.

Науковий керівник: Белей Наталія Миколаївна, кандидат фармацевтичних
наук, доцент

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Чернецька С.Б. Теоретичне і експериментальне обґрунтування складу та технології фітосубстанції материнки звичайної та таблеток на її основі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробці оптимального складу, технології та дослідженню екстракту сухого материнки звичайної і таблеток на його основі для лікування захворювань горла.

У роботі опрацьовано й узагальнено дані літературних джерел щодо проблем і методів лікування захворювань горла в Україні і в світі. Досліджено асортимент препаратів для лікування захворювань горла, які зареєстровано в Україні. Встановлено, що в Україні налічується 159 лікарських препаратів, представлених в різних ЛФ, зокрема: таблетки, розчини для полоскання, настойки, льодяники, пастилки, спреї і ін. Визначено, що серед зареєстрованих в Україні ЛЗ тверді лікарські форми (таблетки, пастилки, льодяники, порошок) переважають у кількісному співвідношенні, їх частка становить 57,24 %, на другому місці стоять спреї – 24,53 %, частка рідких лікарських форм складає 13,2 % ринку. Результати аналізу асортименту лікарських засобів для місцевого лікування горла підтверджують, що кількість комбінованих препаратів у 2,57 рази перевищує кількість монопрепаратів на фармацевтичного ринку України. Встановлено, що майже всі комбіновані препарати є синтетичного походження. Це доводить перспективність і доцільність створення лікарських засобів для

місцевого лікування захворювань горла на основі рослинної сировини для розширення асортименту і збільшення їх доступності.

Узагальнено дані наукової літератури щодо використання материнки звичайної у народній і офіційній медицині, її біологічної дії обумовленої хімічним складом біологічно активних речовин, теоретично обґрунтовано використання материнки звичайної як перспективного об'єкту для створення лікарського засобу для місцевого лікування захворювань горла.

Проаналізовано сучасний стан виробництва таблетованих лікарських форм на основі рослинних екстрактів, розглянуто особливості технологічного процесу і використання допоміжних речовин при отриманні таблеток на основі густих і сухих екстрактів рослин.

Запропоновано методологію розробки таблеток для застосування у ротовій порожнині на основі екстракту сухого материнки звичайної, яка включає основні етапи фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних досліджень.

Наведено об'єкти дослідження і їх характеристику: трава материнки звичайної, екстракт сухий материнки звичайної і таблетки на його основі, допоміжні речовини. Описано фізико-хімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні і біологічні методи дослідження, застосування яких дозволить оцінити якість розроблених засобів.

Запропоновано методики кількісного вмісту й ідентифікації активних речовин у екстракті сухому і таблетках. Описано методики проведення мікробіологічних досліджень екстракту сухого і таблеток на його основі, а також протизапальної активності екстракту сухого.

Наведено результати дослідження фармако-технологічних властивостей лікарської рослинної сировини трави материнки звичайної, на основі яких розраховано співвідношення сировина : екстрагент для отримання витягу даної рослини, яке становило 1:10.

З метою розробки технології екстракту сухої трави материнки звичайної досліджено вплив вмісту етанолу у водно-спиртовому розчині на ефективність екстрагування і антимікробну активність даного екстракту. Для цього вивчали водно-спиртові розчини в якості екстрагенту із вмістом етанолу від 40 до 90 %. Екстрагування проводили за кімнатної температури методом дробної мацерації з періодичним інтенсивним перемішуванням в лабораторних умовах з подальшим відстоюванням і фільтруванням. Отримані витяги досліджували за вмістом сухої залишки, тимолу, карвакролу і флавоноїдів в перерахунку на лютеолін. Після висушування до залишкового вмісту вологи не більше 5 % екстракти сухої материнки звичайної, отримані із використанням екстрагентів з різним вмістом етанолу, досліджували на антимікробну активність (методом дифузії в агар і методом серійних розведень). На основі отриманих результатів встановлено оптимальний екстрагент – 40 % водний розчин етанолу.

Запропоновано методики ідентифікації компонентів ефірної олії (тимолу і карвакролу) і флавоноїду лютеоліну і кількісного визначення суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін.

Мікробіологічними дослідженнями підтверджено антимікробну дію екстракту сухої материнки звичайної, а також досліджено його протизапальні властивості на моделі карагенінового набряку. На основі аналізу цих даних встановлено оптимальну дозу отриманого екстракту сухої материнки звичайної на одну таблетку, яка становить 0,125 г.

Розроблено технологічну схему виробництва екстракту сухої материнки звичайної. В результаті досліджень запропоновано проекти методів контролю якості і технологічного регламенту, які апробовано на ТОВ «Тернофарм» (акти апробації від 16.02. 2021 р.).

Одержано патент на корисну модель: «Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією» № 142304 (25.05.2020 р.).

Представлено результати досліджень з розробки оптимального складу та раціональної технології таблеток на основі екстракту сухої трави материнки звичайної.

На основі результатів досліджень фармако-технологічних властивостей екстракту сухої материнки звичайної було обрано метод прямого пресування для отримання таблеток на його основі для застосування в ротовій порожнині. Встановлено необхідність введення до складу таблеток таких допоміжних речовин, які б зменшили гігроскопічність екстракту і покращили текучість маси для таблетування і показники якості таблеток.

У процесі розробки складу і технології таблеток на основі екстракту сухої материнки звичайної було використано математичне планування експерименту. На першому етапі за допомогою дисперсійного аналізу було вивчено вплив допоміжних речовин на властивості маси для таблетування і показники якості таблеток. Було отримано 9 серій дослідів. Як регулятори вологи досліджували такі марки неусіліну: Неусілін UFL2, Неусілін US2 і Неусілін S1, в якості наповнювачів вивчали лактози моногідрат і комплексні допоміжні речовини ЕФ-мелт С і ЕФ-мелт М; для маскування неприємних органолептичних властивостей ЕСТМ до складу експерименту включили нові сучасні ДР на основі ізомальту: ГаленІК марок 720, 721 і 801, які також виконують функції наповнювачів.

За допомогою ранжованих рядів переваг було відібрано кращі допоміжні речовини для наступного експерименту, в якому вивчали вплив кількісних факторів на показники мас для таблетування і таблеток на основі екстракту сухої материнки звичайної. З цією метою використано метод випадкового балансу, отримано 16 серій дослідів. Для покращення органолептичних властивостей таблеток на основі екстракту материнки звичайної додатково досліджували кількості сукралози і ароматизатора «Лісова ягода», як коригентів смаку і запаху, оскільки дані таблетки призначені для застосування у ротовій порожнині.

За результатами фармако-технологічних досліджень встановлено оптимальний склад допоміжних речовин на одну таблетку. Для планування експерименту використали симетричний ротатабельний композиційний плану другого порядку. Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу відповідних рівнянь регресії і просторових зображень двох-факторних взаємодій.

На основі отриманих результатів проведених досліджень було теоретично та експериментально обґрунтовано склад таблеток на основі екстракту сухого трави материнки звичайної: екстракту сухого – 0,125 г, Неусіліну S1 – 0,025 г, ЕФ-мелт С – 0,115 г, ГаленІК 720 – 0,200 г, сукралози – 0,005 г, ароматизатора «Лісова ягода» – 0,005 г, магнію стеарату – 0,0055 г, МКЦ 200 – 0,0695 г.

Уперше в Україні розроблено склад і технологію таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної з антимікробною і протизапальною активністю для місцевого лікування захворювань горла, проект технологічного регламенту апробовано у промислових умовах на ТОВ «Тернофарм» (акти апробації від 17.02. 21 р.).

Опрацьовано методи контролю якості таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної. Для ідентифікації активних і аналітичних маркерів діючої речовини (сухого екстракту трави материнки звичайної) у таблетках, а саме: тимолу, карвакролу і флавоноїду лютеоліну запропоновано використовувати метод тонкошарової хроматографії. Для контролю вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін застосовували метод абсорбційної спектрофотометрії (ДФУ, ст. 2.2.25), критерії прийнятності (нормування) встановлено з врахуванням їх вмісту в екстракті. Вміст суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін повинен бути не менше 0,0020 г в одній таблетці.

Розроблено проект методів контролю якості таблеток за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність маси таблеток», «Розпадання», «Кількісне визначення» і «Мікробіологічна чистота»,

а також проект технологічного регламенту на розроблені таблетки, які апробовано на ТОВ «Тернофарм» (акти апробації від 17.02. 21 р.).

За результатами проведених досліджень з вивчення стабільності таблеток екстракту сухого материнки звичайної на основі довготривалого випробування встановили терміни і умови їх зберігання, який становить 2 роки при температурі не вище 25 ± 2 °C у блистерній упаковці.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні науково обґрунтовано і експериментально підтверджено склад, технологію і методики аналізу екстракту сухого трави материнки звичайної. Встановлено його протизапальну активність і антимікробні властивості. Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією».

Уперше в Україні на підставі комплексних фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень, використовуючи методи математичного планування експерименту, теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад і технологію таблеток для застосування в ротовій порожнині, підтверджено їх антимікробну активність, досліджено показники якості розроблених таблеток, встановлено умови і термін їх зберігання.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і запропоновано для практичної фармації екстракт сухий трави материнки звичайної з антимікробною і протизапальною дією. Розроблено проекти методів контролю якості і технологічного регламенту, які було апробовано в умовах виробництва ТОВ «Тернофарм». Розроблено і запропоновано для практичної фармації таблетки на основі екстракту сухого трави материнки звичайної з антимікробною і протизапальною дією для місцевого лікування захворювань горла. Розроблено проекти методів контролю якості та технологічного регламенту на таблетки, які було апробовано на базі ТОВ «Тернофарм». Результати досліджень упроваджено у науковий і освітній

процеси при підготовці фахівців фармацевтичного профілю у закладах вищої освіти України.

Ключові слова: материнка звичайна, екстракт сухий, таблетки, допоміжні речовини, захворювання горла, технологія.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати досліджень:

1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі материнки звичайної. *Фітотерапія. Часопис.* 2018. № 2. С. 34-37. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

2. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Васенда М. М. Экспериментальное определение технологических свойств травы душицы обыкновенной. *Science and innovation.* 2018. № 2. С. 116-120. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

3. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань горла. *Фітотерапія. Часопис.* 2019. № 1. С. 34-37. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

4. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe.* 2020. № 55. P. 9-11. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

5. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал.* 2020. № 4 (65). С. 10-15. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

6. Chernetska S., Beley N., Demchuk M. The method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of tablets based on *Origanum vulgare* L. dry extract. *EURECA: Health Sciences*. 2021. № 2. P.73-81. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено набір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).

7. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Покришко О. В. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією: патент України № 142304, МПК А61J 3/00, А01Н 1/00, А61К 36/53, А61К 31/045, А61Р 31/02. № u 2019 12150; заявл. 23.12.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. (Здобувач є співавтором ідеї винаходу, приймала участь у проведенні експерименту і підготовці документів до реєстрації патенту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дослідження:

8. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Материнка звичайна – перспективне джерело біологічно-активних речовин для розробки лікарських засобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали III Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 14-15 листопада 2017 р. Харків, 2017. С. 206-207. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку та аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).

9. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Визначення технологічних показників трави материнки звичайної. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали I Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 5 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 137. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).

10. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Покришко О. В. Дослідження антимікробної активності екстрактів материнки звичайної. *Сучасні теоретико-*

практичні аспекти розв'язання послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини у первинну ланку охорони здоров'я»: матеріали наукового форуму з міжнар. участю, 26 жовтня 2018 р. Київ, 2018. С. 82. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).

11. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Особливості розробки рослинних препаратів на основі материнки звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжн. участю, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 139-140. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).*

12. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Огляд фармацевтичного ринку лікарських препаратів рослинного та синтетичного походження для лікування захворювань горла. *Хімія природних сполук: V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 142-143. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).*

13. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Вплив різних груп допоміжних речовин на процес засипки таблетної маси в матрицю при розробці таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 131-132. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).*

14. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Вивчення нових допоміжних речовин в якості вологорегуляторів при розробці твердої лікарської форми на основі екстракту материнки звичайної. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали наук.-*

практ. конф. з міжнар. Участю, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).

15. Chernetska S, Beley N. Development of the tablets based in oregano herb dry extract. *International E-conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations*: Abstract book, October 23rd, 2020, Kaunas, 2020. P. 75. (Здобувачем проведено дослідження, здійснено збір, обробку і аналіз матеріалу, підготовлено тези до друку).

ANNOTATION

Chernetska S.B. Theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of phytosubstance of oregano and tablets based on it.

Thesis for a scientific degree Doctor of Philosophy (PhD) specialty 226 «Pharmacy, pharmaceutical industry» (22 «Health Care»). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2021.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2021.

The dissertation is devoted to the development of the optimal composition, technology and research of dry extract and tablets based on it for the treatment of throat diseases.

The data of literature sources on the problems and methods of treatment of throat diseases in Ukraine and in the world are processed and generalized.

The range of drugs for the treatment of throat diseases, which are registered in Ukraine, has been studied. It is determined that in Ukraine 159 drugs are registered in different dosage forms, in particular: tablets, rinsing solutions, tinctures, lollipops, lozenges, sprays, etc. Among the registered drugs, solid dosage forms (tablets, lozenges, lollipops, powder) predominate in the quantitative ratio, their share is 57,24 %, sprays are in second place – 24,53 %, the share of liquid dosage forms is 13,2 % on the pharmaceutical market of Ukraine. The results of the analysis of the

range of drugs for local treatment of sore throat confirm that the amount of combined drugs is in 2,57 times higher than the number of single-component drugs. It is established that almost all combined drugs are of synthetic origin. This proves the prospects and advisability of creating drugs for the local treatment of the throat diseases based on herbal raw materials to expand the range and increase their availability.

The data of the scientific literature on the use of oregano in folk and official medicine, its biological action due to the chemical composition of biologically active substances are summarized, the use of oregano as a promising object for creating a drug for local treatment of throat diseases is theoretically substantiated.

The current state of production of tablet formulation based on herbal extracts has been analyzed, features of technological process and use of excipients at obtaining tablets on the basis of soft and dry herbal extracts are considered.

The methodology of development of the tablets based on oregano dry extract for use in the oral cavity has been proposed. It includes the main stages of physicochemical, pharmacotechnological and biological research.

The objects of research and their characteristics are given: oregano herb, oregano dry extract and tablets based on it, excipients. Physico-chemical, pharmacotechnological, microbiological and biological research methods are described, the application of which will allow evaluating the quality of the developed remedies.

Methods of quantitative content and identification of active substances in dry extract and tablets are proposed. Methods of microbiological research of dry extract and tablets based on it, as well as anti-inflammatory activity of dry extract are described.

The results of the study of pharmaco-technological properties of herbal raw materials of oregano, based on which the ratio of raw materials: extractant to obtain an extract was calculated and it is 1:10.

In order to develop the technology of dry oregano extract, the effect of ethanol content in aqueous-alcoholic solution on the extraction efficiency and antimicrobial

activity of this extract was studied. To do this, we studied aqueous-alcoholic solutions as an extractant with an ethanol content of from 40 to 90 %.

The extraction was performed at room temperature by the method of repeated maceration with periodic vigorous stirring in the laboratory, followed by settling and filtration. The obtained extracts were examined for the content of dry residue, thymol, carvacrol and flavonoids in terms of luteolin. After drying to a residual moisture content of not more than 5 %, dry oregano extracts obtained using different concentrations of the extractant have been tested for antimicrobial activity (by diffusion into agar and serial dilutions). Based on the obtained results, 40 % aqueous ethanol solution has been established as the optimal extractant.

Methods for identification of components of essential oil (thymol and carvacrol) and luteolin flavonoid and quantification of flavonoids in terms of luteolin have been proposed.

The bacteriostatic effect of dry oregano extract has been confirmed by microbiological studies, as well as its anti-inflammatory properties have been studied in a model of carrageenan edema. Based on the analysis of these data, the optimal dose of the obtained dry extract per tablet, which is 0.125 g, have been defined.

The technological flowchart of oregano dry extract production has been developed. As a result of research the projects of methods of quality control and technological regulations have been offered and tested on LLC Ternopharm (acts of approbation from 16.02. 2021).

A patent: «Method of obtaining a herbal substance with anti-inflammatory and antimicrobial action» № 142304 (25.05.2020) has been obtained.

The results of research on the development of the optimal composition and rational technology of tablets based on the oregano dry extract are presented.

Based on the research results of the pharmaco-technological properties of the oregano dry extract, the method of direct compression has been chosen to obtain tablets based on it for use in the oral cavity. It is necessary to introduce into the

tablets such excipients that would reduce the hygroscopicity of the extract and improve the flowability of the blend for compressing and the quality of the tablets.

In order to develop the composition and technology of tablets based on the oregano dry extract we used mathematical planning of the experiment. In the first stage, the effect of excipients on the properties of the blend for compressing and the quality indicators of the tablets has been studied by means of analysis of variance. 9 series of experiments have been obtained. The following brands of neusilin were studied as moisture regulators: Neusilin UFL2, Neusilin US2 and Neusilin S1, lactose monohydrate and complex excipients F-melt C and F-melt M were studied as fillers; to mask the unpleasant organoleptic properties of the oregano dry extract new modern excipients based on isomalt: (Galen IQ 720, Galen IQ 721 and Galen IQ 801 have been included in the experiment. They also perform the functions of fillers.

Using ranked series of preferences, the best excipients have been selected for the next experiment, which examined the effect of quantitative factors on the properties of blends for compressing and quality attributes of the tablets based on dry oregano extract. For this purpose, the method of random balance was used. To improve the organoleptic properties of tablets based on oregano extract, the amounts of sucralose and flavor «Forest berry» were investigated, as these tablets are intended for use in the oral cavity.

According to the results of pharmaco-technological studies, the optimal composition of excipients per tablet has been established. For experiment design, a symmetrical rotatable second-order composite plan was used. Interpretation of the study results was performed on the basis of the analysis of the corresponding regression equations and spatial images of two-factor interactions.

Based on the research results, the optimal composition of tablets based on the oregano dry extract has been theoretically and experimentally substantiated: oregano dry extract – 0.125 g, Neusilin S1 – 0.025 g, F-melt C – 0.115 g, Galen IQ 720 – 0.200 g, sucralose – 0.005 g, flavoring «Forest berry» – 0.005 g, MCC 200 – 0.0695 g, magnesium stearate – 0.0055 g.

For the first time in Ukraine the composition and technology of the tablets based on oregano dry extract with bacteriostatic and anti-inflammatory activity for local treatment of throat diseases have been developed, the draft of technological rules was tested in industrial conditions at Ternopharm LLC (approbation acts dated 17.02. 2021).

Methods of quality control of tablets based on dry oregano extract have been developed. To identify active and analytical markers of the active substance (dry extract of oregano) in tablets, namely: thymol, carvacrol and flavonoid luteolin, the method of thin layer chromatography was used. To control the content of the flavonoids in terms of luteolin the method of absorption spectrophotometry has been used. Criteria of acceptability (rationing) have been established taking into account their content in the dry extract. The content of the flavonoids in terms of luteolin should be at least 0.0020 g in one tablet.

The stability and the shelf life of tablets with oregano dry extract in the process of long-term storage (24 months) at a temperature of 25 ± 2 °C and humidity of 60 ± 5 % in a cellular package have been studied.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the composition, technology and methods of analysis of oregano dry extract were scientifically substantiated and experimentally confirmed. Its anti-inflammatory activity and antimicrobial properties have been established. The novelty of the research is confirmed by the patent of Ukraine for the utility model «Method of obtaining a herbal substance with anti-inflammatory and antimicrobial action» № 142304 (25.05.2020.).

For the first time in Ukraine the optimum structure and technology of tablets for application in an oral cavity have been theoretically and experimentally substantiated on the basis of complex pharmaco-technological and physico-chemical researches and using methods of mathematical planning of experiment, their antimicrobial activity has been confirmed; quality indicators of the developed tablets are investigated, the conditions and term of their storage have been established.

The practical significance of the results. Oregano dry extract with bacteriostatic and anti-inflammatory action has been developed and proposed for practical pharmacy. Projects of quality control methods and technological rule have been developed and tested in the conditions of production of Ternopharm LLC. Tablets based on the dry extract with bacteriostatic and anti-inflammatory action for the treatment of throat diseases have been developed and proposed for the practical pharmacy. Projects of quality control methods and technological rule for tablets have been developed, which have been tested on the basis of Ternopharm LLC.

The research results have been introduced into the educational and scientific process in the training of pharmaceutical specialists in higher education institutions of pharmaceutical profile of Ukraine.

Key words: oregano, dry extract, tablets, excipients, throat diseases, technology.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	19
Вступ	20
Розділ 1 Сучасний стан створення і дослідження лікарських засобів для місцевого лікування захворювань горла (огляд літератури)	27
1.1 Загальний стан проблеми лікування захворювань горла	27
1.2 Материнка звичайна – джерело цінних біологічно активних речовин для створення лікарських засобів на її основі	31
1.3 Особливості створення таблетованих препаратів на основі рослинних екстрактів	37
Розділ 2 Обґрунтування загальної методології, об'єктів і методів дослідження	47
2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень	47
2.2 Об'єкти дослідження	49
2.3 Методи дослідження	51
Розділ 3 Аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого лікування захворювань горла. Технологія і дослідження екстракту сухого материнки звичайної	63
3.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для місцевого лікування захворювань горла	63
3.2 Обґрунтування складу і технології екстракту сухого трави материнки	67
3.3 Дослідження екстракту сухого трави материнки	72
3.4 Вивчення антимікробної і протизапальної активності екстракту сухого материнки звичайної	77
Розділ 4 Наукове та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток на основі екстракту материнки	83
4.1 Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання	83

	таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	
4.2	Вивчення кількісних фармацевтичних факторів при розробці складу і технології таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	92
4.3	Оптимізація складу і технології таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	108
Розділ 5 Розробка специфікації і методів контролю якості таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної. Дослідження таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної, вивчення їх стабільності		126
5.1	Обґрунтування специфікації і методів контролю якості таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	126
5.2	Мікробіологічні дослідження таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	134
5.3	Оцінка показників якості отриманих таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	135
5.4	Дослідження стабільності таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	137
5.5	Дослідження антимікробної дії таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної	138
Висновки		142
Список використаних джерел		144
Додатки		172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
ДР – допоміжна речовина
ДФУ – Державна Фармакопея України
ЕО – ефірна олія
ЕСТМ – екстракт сухий трави материнки
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МКЯ – методи контролю якості
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МПЕ – математичне планування експерименту
ПВП – полівінілпіролідон
ТЛФ – таблетована лікарська форма
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю
ТР – технологічний регламент
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ТН – торгова назва
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гостра біль у горлі є найпоширенішим симптомом, з яким люди звертаються до первинної медичної допомоги [141]. Майже кожен десятий пацієнт звертається із такою скаргою у країнах з високим рівнем доходів [212]. На замовлення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Китаї було проведено дослідження, яке показало, що 13,9 % людей, які хворіли на коронавірус, повідомили про больові відчуття у горлі [199].

Біль у горлі може спричинятися як вірусними збудниками (риновірус, вірус ГРИПу, аденовірус, коронавірус і ін.), так і бактеріальними (*Streptococcus pyogenes* (б-гемолітичний стрептокок групи А), *Streptococcus spp* і ін.) [84, 185]. Однак грибки, віруси й інші бактеріальні агенти також можуть викликати ангіну: золотистий стафілокок, диплокок пневмонії, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, види *Neisseria*. Також біль у горлі може бути алергічною реакцією, результатом подразнення, травмою або сухістю. В усіх цих випадках повинен бути особливий підхід до лікування і усунення симптомів [125].

Після початкового зараження вірус потрапляє в клітини лише для розмноження і майже всі вірулентні частинки вірусу, які згодом утворюються, накопичуються на поверхні горла, де вони інфікують нові здорові клітини, пошкоджуючи слизову горла і створюючи сприятливий ґрунт для вторинної бактеріальної інфекції.

Місцевий вплив препаратів при болі горла забезпечує ціленаправлений вплив на ділянки запалення, забезпечує місцеве знеболення, швидкий початок дії і тривалість ефекту, що допомагає вирішити емоційні аспекти пов'язані з дискомфортом при подразненому горлі [102, 124, 179, 194, 213].

Лікарські препарати (ЛП), що застосовуються для лікування запальних захворювань горла, повинні мати широкий спектр антитимікробної дії

(протівірусну, антибактеріальну і протигрибкову активність), не мати токсичної дії, не викликати алергію, не подразнювати слизову оболонку. Висока швидкість всмоктування слизовими, приємний смак і зручність застосування – це основні вимоги до цих ЛП. Вони випускаються у різних лікарських формах (ЛФ) [36, 63]. За даними державного реєстру України, таблетки займають найбільшу частку фармацевтичного ринку [36, 63], що зумовлено важливими для споживачів перевагами даної ЛФ: зручність застосування і зберігання, точність дозування [17, 150, 190].

Перевага надається рослинним лікарським засобам (ЛЗ), які є більш безпечними для організму людини в цілому [151, 167, 181, 196]. На відміну від синтетичних, такі ЛЗ мають спорідненість до організму людини за біологічною природою і майже позбавлені негативної побічної дії, проявляють низьку токсичність і можуть тривалий час застосовуватись без формування звикання у пацієнтів різного віку [13, 16, 48, 85, 86, 160]. Тому розробка нових рослинних ЛЗ є одним із перспективних напрямків у фармацевтичній практиці.

Материнка звичайна здавна використовується як в народній і офіційній медицині багатьох країн, так і у косметичній і харчовій галузях [47, 52, 92, 95, 104, 121, 152, 177]. Вона містить надзвичайно багатий комплекс біологічно активних речовин (БАР): флавоноли, флавоноли, фенольні метаболіти, вітаміни, ефірну олію і ін. [35, 71, 101, 144, 177, 200, 202, 214]. ЛЗ материнки мають антиоксидантну, ранозагоювальну, протипухлинну і радіопротекторну активність, а також значну антибактеріальну, протівірусну і протизапальну дію [43, 49, 58, 66, 88, 100, 109, 151, 173, 201].

Оскільки на вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні препарати у вигляді таблеток на основі даної рослини, тому розробка вітчизняного рослинного ЛЗ у вигляді таблеток для розсмоктування на основі фітосубстанції материнки звичайної з антимікробною і протизапальною активністю є актуальним завданням фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Дослідження зі створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер державної реєстрації 01115U001530).

Мета дослідження: розробка оптимального складу і технології фітосубстанції материнки звичайної і таблеток на її основі, проведення їх фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень.

Завдання дослідження:

- проаналізувати і систематизувати дані літературних джерел щодо проблеми терапії захворювань горла в Україні та світі, провести аналіз асортименту ЛЗ даної групи для обґрунтування доцільності створення таблеток на основі екстракту материнки звичайної для місцевого лікування захворювань горла;

- розробити технологію екстракту сухого трави материнки (ЕСТМ), дослідити його антимікробні і протизапальні властивості, розробити методи контролю якості (МКЯ) екстракту сухого трави материнки;

- дослідити вплив допоміжних речовин (ДР) на властивості порошкових сумішей для таблетування і показники якості таблеток на основі ЕСТМ;

- розробити оптимальний склад і технологію таблеток на основі ЕСТМ для місцевого лікування захворювань горла;

- розробити специфікацію і методи контролю якості (МКЯ) таблеток на основі ЕСТМ;

- дослідити антимікробну дію розроблених таблеток;

- дослідити стабільність таблеток на основі ЕСТМ в процесі зберігання і обґрунтувати умови їх зберігання і термін придатності;

- апробувати у промислових умовах проекти технологічного регламенту (ТР) і (МКЯ) на розроблені екстракт сухий і таблетки на його основі.

Об'єкти дослідження. Трава материнки звичайної, ЕСТМ, ДР, порошкові маси для таблетування і таблетки на основі ЕСТМ.

Предмет дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології і дослідження таблеток на основі ЕСТМ.

Методи дослідження: фармако-технологічні (фракційний склад, коефіцієнти набухання і поглинання, насипний об'єм, насипна густина, коефіцієнт Гауснера, текучість, середня маса таблеток, однорідність маси таблеток, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання таблеток), фізичні (форма і розмір частинок, вологостійкість) і фізико-хімічні (тонкошарова хроматографія (ТШХ), абсорбційна спектрофотометрія), органолептичні (забарвлення, запах і смак таблеток), мікробіологічні (визначення антимікробних властивостей ЕСТМ і таблеток на його основі, мікробіологічної чистоти (МБЧ)); математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний і регресійний аналізи, метод випадкового балансу, статистична обробка результатів), фармакологічні (вивчення протизапальної дії ЕСТМ).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше в Україні науково обґрунтовано і експериментально підтверджено склад, технологію і методики аналізу ЕСТМ і таблеток на його основі. Теоретично і експериментально обґрунтовано оптимальні умови отримання ЕСТМ. Встановлено протизапальну активність і антимікробні властивості отриманого екстракту. Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією».

Уперше в Україні на підставі комплексних фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень, використовуючи методи математичного

планування експерименту (МПЕ), теоретично і експериментально обґрунтовано оптимальний склад і технологію таблеток на основі ЕСТМ для застосування в ротовій порожнині для місцевого лікування захворювань горла, підтверджено їх антимікробну активність. Досліджено показники якості розроблених ЕСТМ і таблеток на його основі, встановлено умови зберігання і термін придатності таблеток.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і запропоновано для практичної фармації ЕСТМ з антимікробною і протизапальною дією. Розроблено проекти МКЯ і ТР, які було апробовано в умовах виробництва ТОВ «Тернофарм». Розроблено і запропоновано для практичної фармації таблетки на основі ЕСТМ звичайної з бактеріостатичною дією для місцевого лікування захворювань горла. Розроблено проекти МКЯ і ТР на розроблені таблетки, які було апробовано на базі ТОВ «Тернофарм». Результати досліджень упроваджено у науковий і освітній процеси при підготовці фахівців фармацевтичного профілю у закладах вищої освіти України кафедр: фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (акт впровадження від 12.02.21 р.); аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 02.02.21 р.); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 10.02.21 р.); організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 02.02.21 р.); технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.02.21 р.); заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 10.02.21 р.)

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. Автором проведено пошук і зроблено аналіз літературних

даних відносно сучасного стану застосування фітопрепаратів для місцевого лікування захворювань горла, а також проведено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ за даною групою препаратів. Розроблено технологію отримання ЕСТМ. Проведено фізико-хімічні і фармако-технологічні дослідження параметрів ЛРС, ЕСТМ, порошкових сумішей для таблетування з різними групами ДР, досліджено основні показники таблеток на основі ЕСТМ для застосування в ротовій порожнині. Теоретично обґрунтовано і експериментально підтверджено оптимальний склад і технологію таблеток на основі ЕСМЗ. Одержані результати експериментальних досліджень узагальнено і статистично опрацьовано.

Розроблено проекти МКЯ і ТР на ЕСТМ і таблетки на його основі. Встановлено антимікробну дію отриманого екстракту сухого і таблеток на його основі, а також протизапальну дію ЕСТМ. Досліджено показники якості розроблених ЕСТМ і таблеток на його основі, встановлено умови і термін зберігання отриманих таблеток.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено на: науково практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету (Івано-Франківськ, 2020); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020); Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р., Тернопіль); Сучасні теоретико-практичні аспекти розв'язання послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я. Науковому форумі з міжн.

участю (26 жовтня 2018 р., Київ); Хімія природних сполук. V Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю,(30-31 травня 2019 р., Тернопіль); Матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (5 квітня 2018 р., Харків); «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії». Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (14-15 листопада 2017 р., м. Харків); International E- conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations (23rd of October 2020, Kaunas, Lithuania).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: 6 статей , з яких 3 – у фахових виданнях України, 2 – у періодичних наукових виданнях інших держав, що входять до Організації економічного співробітництва і розвитку та Європейського Союзу, 1 – у закордонному періодичному виданні, 8 публікацій у матеріалах і тезах наукових форумів, 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках тексту, із яких 143 сторінки основного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями і 67 рисунками. Список використаних джерел містить 218 найменування, з них 83 кирилицею і 135 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРЛА (огляд літератури)

1.1 Загальний стан проблеми лікування захворювань горла

Гостра біль у горлі є найпоширенішим симптомом, з якими люди звертаються до первинної медичної допомоги [141]. Майже кожен десятий пацієнт звертається із скаргою на біль у горлі у країнах з високим рівнем доходів [212].

Також біль у горлі, разом із лихоманкою, біллю у м'язах і суглобах, головним болем і сухим кашлем, відноситься до найбільш поширених симптомів тонзиліту і сезонного грипу, який може спричинити важкі захворювання або смерть, особливо у людей з високим ризиком [84, 127, 146, 184, 216]. Але справжньою трагедією для людства сьогодні став COVID-19 – респіраторне захворювання, спричинене ГРВІ-CoV-2, також відоме як новий коронавірус, і біль у горлі – це також один із симптомів даного захворювання [118]. На замовлення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Китаї було проведено дослідження, яке показало, що 13,9 % людей, які хворіли на коронавірус, повідомили про біль у горлі [199].

При подразненні горла або фарингіті виникає загальне болюче відчуття різного ступеня, яке починається із задньої частини ротової порожнини і поширюється на середнє горло, як результат запалення в чутливих тканинах. Внаслідок збільшення швидкості циркуляції крові в горлі, виникає набряк і біль, а також почервоніння тканин, як реакція імунної системи [84].

Гостра біль у горлі може спричинятися як вірусними збудниками (риновірус, вірус ГРІПу, аденовірус, коронавірус і ін.), так і бактеріальними (*Streptococcus pyogenes* (б-гемолітичний стрептокок групи А), *Streptococcus spp*

і ін.) [84, 185]. Однак грибки, віруси та інші бактеріальні агенти також можуть викликати ангіну: золотистий стафілокок, диплокок пневмонії, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, види *Neisseria*. Також біль у горлі може бути алергічною реакцією, результатом подразнення, травмою або сухістю. В усіх цих випадках має бути особливий підхід для лікування і усунення симптомів [125]. Захворювання горла, викликані вірусними інфекціями зазвичай характеризуються порівняно легкими симптомами, в той час, як бактеріальні інфекції часто викликають гострі симптоми: сильний біль у горлі, труднощі при ковтанні, лихоманку [84].

Для розробки оновлених рекомендацій щодо діагностики і лікування з гострої ангіни у європейському товаристві клінічної мікробіології та інфекційних хвороб було створено спеціальну групу «Sore Throat Guideline Group» [185].

Симптомів або ознак ангіни недостатньо для того, щоб провести диференціальну діагностику між вірусною і бактеріальною інфекцією. Тому ряд різних органів влади, включаючи Комітет з питань ревматичної лихоманки, ендокардиту та хвороби Кавасакі Американської кардіологічної асоціації, Американської академії педіатрії та Інфекційного суспільства Америки рекомендують діагностувати стрептококову ангіну після підтвердження за допомогою мікробіологічних тестів, що допоможе зменшити використання антибіотиків при ангіні [197].

Було розроблено метод названий STAT-10 для вимірювання інтенсивності і тривалості симптомів у хворих на ангіну, а також для кількісного визначення і порівняння різних способів лікування пацієнтів з гострим фарингітом і тонзилітом [154].

Фарингіт – це вірусна інфекція дихальних шляхів, яка передує вторинній бактеріальній інвазії через ослаблення імунітету. Після початкового зараження вірус потрапляє в клітини лише для розмноження і майже всі вірулентні

частинки вірусу, які згодом утворюються, накопичуються на поверхні горла, де вони інфікують нові здорові клітини, пошкоджуючи слизову горла і створюючи сприятливий ґрунт для вторинної бактеріальної інфекції.

При фарингіті використовують, в основному, симптоматичне лікування, яке включає попередження зневоднення прийомом необхідної кількості рідини, а також усунення дискомфорту, використовуючи теплі сольові розчини для полоскання, що є ефективно і недорого [102].

Для симптоматичного полегшення болю використовуються знеболюючі засоби, наприклад, парацетамол, в той час як ацетилсаліцилова кислота не рекомендується, особливо для дітей, через можливість розвитку синдрому Рея [185, 192]. Ще одною групою ЛЗ, яка застосовується при болях горла – це нестероїдні протизапальні ЛП: ібупрофен є безпечним і ефективним як для дітей, так і для дорослих [154].

Враховуючи те, що більшість вірусів і всіх бактерій є на зовнішній оболонці горла, для лікування необхідно застосовувати ЛП для місцевої дії [194, 213]. Вони випускаються у таких ЛФ як порошки і розчини для полоскання ротової порожнини, спреї, льодяники і таблетки, пастилки та ін. [36, 63]. Наприклад, флурбіпрофен у формі пастилок має місцеву знеболюючу і протизапальну дію, зменшує набряк, мінімізуючи системний вплив [98].

Новою тенденцією на ринку стають функціональні жувальні гумки, які також можуть застосовуватися при болях у горлі [217].

ЛП, що застосовуються для лікування запальних захворювань горла, повинні мати широкий спектр протимікробної дії (противірусну, антибактеріальну і протигрибкову активність), не мати токсичної дії, не викликати алергію, не подразнювати слизову оболонку. Висока швидкість всмоктування в ротовій порожнині, приємний смак і зручність застосування – це основні вимоги до цих препаратів.

Місцевий вплив ЛЗ при болі горла забезпечує ціленаправлену дію на ділянки запалення, забезпечує місцеве знеболення, швидкий початок дії і тривалість ефекту, що допомагає вирішити емоційні аспекти пов'язані з дискомфортом при подразненому горлі [102, 124, 179].

Більшість захворювань горла є вірусного походження, антибіотикотерапія рекомендується тільки для лікування бактеріальних тонзилітів і фарингітів. Больові симптоми у горлі спричинені вірусною інфекцією не вимагають використання антибіотиків [124], які також не доцільно вживати для попередження розвитку захворювання, в протилежному випадку вони можуть спричинити резистентність до антибіотикотерапії. Лише у випадку, якщо стрептококова інфекція є клінічно прогнозованою, їх можуть призначати [112]. Але системна терапія фарингіту і тонзиліту може включати протимікробні засоби, які допомагають запобігти подальшому поширенню інфекції і зменшити ризик ускладнень [125].

Використовуються рослинні ЛЗ з протимікробною активністю на основі комплексів БАР, які крім того, що підсилюють дію антибіотиків, дозволяють подолати антибіотикорезистентність [74, 89].

Є ряд наукових досліджень, які підтверджують високу антимікробну, протівірусну, антиоксидантну, протівірусну, а також протипухлинну активність рослинних засобів, які до того ж мають менше побічних ефектів, порівняно із синтетичними [151, 167, 181, 196]. Препарати рослинного походження містять комплекс БАР, які мають низьку токсичність, не викликають звикання при тривалому застосуванні і можуть суттєво знижувати вираженість клінічних ознак [13, 16, 48, 85, 86, 160].

Тому створення рослинних ЛЗ з антимікробними властивостями для лікування захворювань горла є перспективним напрямком фармацевтичної науки і практики.

1.2 Материнка звичайна – джерело цінних біологічно активних речовин для створення лікарських засобів на її основі

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки поряд із виникненням нових, синтетичних ЛП, лікарські рослини користуються все більшою популярністю як вихідна сировина для розробки нових фітопрепаратів для профілактики і лікування різних захворювань. Це зумовлено складним комплексом БАР, які містяться у рослинах і забезпечують неповторну і більш м'яку фармакологічну дію, меншу токсичність і кращу переносимість. Також рослинна сировина є більш доступною і дешевшою, що забезпечує економічну ефективність при розробці рослинних препаратів [15].

Материнка звичайна (*Origanum vulgare L.*) відноситься до родини Губоцвітих (*Lamiaceae Lindl.*). Це є ефіроолійна, лікарська, медоносна, пряно-смакова рослина [44]. Дана рослина описана у фармакопеях, в тому числі у Державній Фармакопеї України і Білорусі [35, 122]. У материнки стебло шорохувато опущене, нерідко пурпурно забарвлене, листки зелені, звичайно (3-28) мм завдовжки і (2,5-19) мм завширшки, черешкові або сидячі. Пластинка яйцеподібної або яйцеподібної-еліптичної форми. Краї її цільні або зубчасті, верхівка загострена або тупа. Квітки розміщені по одній в пазухах, дрібних і щільно зближених [79].

Материнку звичайну у великих кількостях вирощують в Україні, оскільки вона використовується у фармацевтичній, косметичній і у харчовій галузях [47, 52]. Також вона культивується і використовується в медичній практиці інших країн (Румунії, Туреччині, Греції, Ізраїлі, Італії, Марокко і ін.) [92, 95, 104, 121, 152, 177].

Необхідно враховувати різні фактори під час вирощування материнки (сорт, місце, кліматичні умови і ін.). щоб отримати правильний хемотип [128, 129].

Препарати материнки мають антибактеріальну, антимікробну і противірусну дію [43], а також встановлено їх антиоксидантну активність [58, 201] і протипухлинну [66, 88, 109, 151, 173].

Материнка розглядається як джерело БАР з антибактеріальними властивостями для створення безпечних ЛЗ при інфекційних захворювань [105].

Встановлено, що екстракт материнки звичайної має антибактеріальну активність проти штамів *Escherichia coli* і *Lactobacillus*, але не пригнічує корисну мікрофлору, зокрема бактерії, що робить його придатним для контролю росту кишкових бактерій *Escherichia coli* і *Lactobacillus* [206].

Встановити точний і єдиний механізм антимікробної дії рослинних екстрактів дуже складно, оскільки вони містили складний комплекс БАР. Досліджено ряд механізмів впливу на бактеріальні клітини: на функції цитоплазми, клітинної мембрани, білків і ферментів, жирних кислот, метаболітів та іонів [195].

Препарати материнки рекомендується використовувати при гінгівітах місцево [30].

Екстракт материнки (1:10) досліджувався в якості основи в процесі розробки складу і технології плівок і гідрогелей ПВС для створення перев'язувальних засобів з пролонгованою дією, а також антисептичною, антимікробною і протигрибковою властивостями [45].

Доведено протимікробну активність екстракту материнки отриманого ультразвуковою екстракцією [183].

ЛЗ материнки звичайної мають також антиоксидантні властивості (*Origanum vulgare*) і бактерицидні властивості по відношенню дріжджового гриба, до грампозитивних і грамнегативних бактерій [49, 100].

Було розроблено і досліджено модельні препарати на основі екстракту материнки звичайної у формі желатинових капсул і порошку для перорального застосування. Встановлено, що капсули є більш ефективними порівняно із

порошком, оскільки желатинова оболонка дозволяє захистити біологічно активні речовини даного екстракту від впливу середовища шлунково-кишкового тракту. Результати показали, що антиоксидантна активність капсульованого екстракту була вищою, ніж у формі порошку. Було виявлено відмінність у кількості поліфенолів (особливо лютеоліну, апігеніну і кавової кислоти) у середовищах вивільнення БАР з капсул і з порошку, що пояснює різницю у фармакологічній активності модельних препаратів. Рекомендовано на один прийом дві капсули по 250 мг водно-спиртового екстракту материнки звичайної [210].

Екстракт материнки може використовуватися як антиоксидант і консервант також у харчовій промисловості, оскільки пригнічує ріст аеробних і анаеробних мікроорганізмів [176]. Також встановлено протигрибкову активність ЛЗ на основі материнки звичайної [100, 101, 140]. Відвари з материнки звичайної використовуються при розладах травлення [92, 109].

Материнка покращує секрецію цитокінового профілю, лютеолін помірно знижує секрецію IL-6 і TNF-альфа, розмаринова кислота посилює секрецію IL-10. Встановлено, що препарати материнки сприяють зменшенню запальної реакції [171, 200].

Материнка звичайна входить до складу фітопрепарату Уролесан для лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою [41]. Дієтична добавка на основі материнки звичайної рекомендується як природний стимулятор росту як для людей, так і для тварин [88].

Вивчали радіопротекторну дію екстракту материнки звичайної, встановлено активність проти вільних радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу [90].

Проводили оцінку хіміопротекторної дії етанольного екстракту материнки звичайної проти генотоксичності кісткового мозку мишей, індукованої циклофосфамідом. Встановлено дозозалежні захисні ефекти препарату. Попередня обробка етаноловим екстрактом материнки звичайної

зменшувала індукований циклофосфамідом окислювальний стрес. Припускають, що це відбувається через модуляцію рівня клітинних антиоксидантів і зменшення маркерів окисного стресу [136]. Також він має протиракову активність [200]. Показано, що екстракт материнки призводить до зупинки росту і загибелі клітин раку товстої кишки, передміхурової і молочної залози, шкіри і лейкемії.

Препарати на основі екстракту материнки використовуються при інфекціях верхніх дихальних шляхів [200]. Встановлено, що сироп материнки проявляв таку ж ефективність, як препарат антибіотиків для лікування респіраторних захворювань у тварин, але мав менше побічних ефектів [175].

На основі літературних даних було зроблено висновок, що ЛЗ на основі материнки звичайної можуть використовуватися для лікування клімактеричного синдрому, оскільки вони містять фітоестрогени [218].

Вивчали вплив водного екстракту материнки звичайної на доімплантаційний розвиток ембріона миші. Для цього водний екстракт материнки вводили вагітним мишам у дозі 9, 18 і 36 мг/мл, відповідно. Встановлено, що водний екстракт материнки звичайної не має токсичної дії на преімплантаційний ембріон миші і лише незначно затримував розвиток ембріона [97].

Біологічна дія материнки звичайної зумовлена комплексом БАР [172, 109]. Вона містить деякі флавоноли (хризин, неглетейн, мослофлавонол, апігенін, лютеолін), флавоноли (галангін, кемпферол, ретузин) і флаванони (нарінгенін, еріодиктіол) [177]. Вивчалися екстракти материнки звичайної, отримані за допомогою різних екстрагентів і встановлено, що основними сполуками материнки звичайної є лютеолін-7-О-глюкозид, апігенін 7-О-глюкозид, флоридзин, таксіфолін, еріодиціол, skutellareїн, лютеолін, кверцетин, нарінгенін, піноцембрин і калангін. Також було виявлено п'ять основних фенольних метаболітів: розмаринова кислота, кавова, кумарова кислота і кверцетин [144].

Трава материнки містить вітаміни А, Е, К, вітамін В6, аскорбінову кислоту, а також залізо, магній, кальцій і калій [200]. З неї було виділено такі сполуки, як аристолохічна кислота I, аристолохічна кислота II і D-(+)-рафіноза. Встановлено антитромбінову і потиракову активність аристолохінових кислот I і II [170].

У водному і етанольному екстрактах материнки звичайної (1:10), були виявлені розмаринова і р-кумарова кислоти, кверцетин, лютеолін, апігенін і кемпферол.

У водному екстракті материнки виявлено 243 мг/г кемпферолу, а у етанольному – 238 мг/г [101].

Підтверджено наявність високого вмісту поліфенолів і досліджено антиоксиданту активність гліцеринового екстракту материнки звичайної [202, 214].

Основними хімічними компонентами ЛРС представників родини *Lamiaceae* є ефірні олії (ЕО) [71]. Вміст ЕО у висушеній сировині материнки – не менше 25 мл/кг, у перерахунку на безводну сировину, сума карвакролу і тимолу – не менше 60 % у ЕО материнки [35].

Визначено якісний склад і кількісний вміст основних компонентів рослинної сировини і ЕО материнки звичайної (*Origanum vulgare*). Встановлено, що ця трава містить у відсотковому відношенні: 29,6 сухої речовини, 37,24 клітковини, 16,65 протеїну, 3,23 загальних цукрів, 0,23 фосфору, 38,11 мг% аскорбінової кислоти, 1125,3 мг% калію. В ефірній олії *O. vulgare* ідентифіковано 24 компоненти, серед яких переважали: α -кадинол (14,24 %), гермакрен D (13,76), β -каріофілен (12,23), 1,6-гермакрадієн-5-ол (11,12), епі- α -кадинол (8,56), α -фарнезен (5,75), терпінен-4-ол (3,25), тимол (2,67), цис-сабіненгідрат (1,98), ліналоол (1,35), γ -терпінен-транс-оцимен (1,21), гераніол (1,07), нераль (1,02) [44]. У траві материнки встановлено масову частку ЕО на рівні 0,25-0,55 % від абсолютної сухої маси [172].

ЕО материнки розглядається як перспективна фітосубстанція для створення нанопрепаратів із кращою біодоступністю і протизапальною, антимікробною, протипухлинною і ранозагоювальною дією [161]. Вона є ефективною при шкірних проблемах, таких як вугрі, рани, а також для попередження старіння.

Для дослідження складу хімічних сполук ЕО материнки використали газову хроматографію і мас-спектрометрію [103]. Встановлено, вміст таких сполук: карвакрол (59,03 %), р-цимен (12,32 %), γ -терпінен (4,63 %), тимол (2,42 %) і β -каріофілен (2,21 %).

Високий вміст карвакролу і тимолу у ЕО зумовлює антимікробні властивості ЛЗ на її основі [164] і протівірусну активність [86, 203]. Тому її розглядають як ефективний засіб для боротьби із ротавірусом HSV-1, респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV) і SARS-CoV-2 вірусом [87, 182].

ЕО материнки також має високу антиоксидантну активність і великий потенціал протигрибкової дії у мінімальній інгібуючій концентрації [194]. Отже, її також можна використовувати для запобігання перекисного окислення ліпідів і грибового забруднення харчових продуктів [103].

В дослідженнях ЕО материнки проявляла високу активність щодо кишкової палички і золотистого стафілокока [178].

Було досліджено антиоксидантну активність мікрокапсульованої ЕО материнки шляхом емульгування/заморожування із використанням β -лактоглобуліну (β -lg) в якості матеріалу для покриття. Відсоток інгібування був у межах від 41,05 до 51,02 % [89, 162].

Використання ЕО материнки звичайної може бути альтернативою для підвищення ефективності антибіотиків проти патогенних інфекцій [129].

Окрім сильних антибактеріальних і антиоксидантних властивості, ЕО материнки також має протизапальну активність [139].

Є дані, що ЕО посилюють вироблення травного секрету, стимулюють кровообіг, знижують рівень патогенних бактерій і можуть підвищувати імунний статус [144].

Вивчали вплив ЕО, а саме шавлії (*Salvia officinalis*), материнки (*Origanum vulgare*) і евкалипту (*Eucalyptus globulus*) на рухливість і життєздатність сперматозоїдів. Встановлено, що використання ЕО материнки забезпечує найкращі значення їх прогресивної рухливості і життєвої сили [168].

Отже, материнка звичайна містить цінний комплекс БАР, що дає підстави вважати її перспективною сировиною для розробки препаратів з різної направленості фармакологічної активності.

1.3 Особливості створення таблетованих препаратів на основі рослинних екстрактів

Рослинні екстракти містять складні комплекси БАР і є активними фармацевтичними інгредієнтами у складі лікарських і косметичних засобів, дієтичних добавок [26, 36, 42, 51, 55, 57, 62, 188, 208]. У виробництві таблеток найчастіше використовуються густі і сухі екстракти [19, 21, 46, 68, 142, 211]. В обох випадках необхідно враховувати їх хімічні, фізико-хімічні і технологічні властивості [38, 60, 169]. Наприклад, висока в'язкість густих екстрактів значно ускладнює операцію змішування з ДР для одержання однорідної маси, а також формування гранул із задовільним розміром і формою, що вимагає спеціального обладнання [10, 186]. Але при отриманні таблеток методом пресування з попередньою грануляцією густі екстракти можуть додатково виконувати функцію зв'язувальних речовин [73, 117]. Наприклад, на основі екстракту густого черемхи було створено таблетки під умовною назвою «Фруктопад», для застосування у ротовій порожнині при гінгівітах і локалізованому пародонтиті [159].

Розроблено шипучі таблетки із густим екстрактом листя берези бородавчастої для лікування порушень сечовидільної системи, до складу яких входять гідрофільні змащувальні речовини макроголи 4000, гліцин і кислота фумарова [100].

Проведено дослідження по розробці складу і технології таблеток на основі екстракту густого кропиви дводомної методом вологої грануляції із використанням карбонату кальцію як наповнювача, а також змащуючих ДР – стеарату магнію і бензоату натрію, розпушувача натрію карбоксиметилцелюлози і спиртового розчину ПВП [204].

Використання ж сухих екстрактів дає можливість отримати таблетки методом прямого пресування, що має ряд переваг перед методами грануляції [39, 40, 113]. Але, при цьому вони повинні мати необхідну текучість, пресованість і вологостійкість [54, 59, 107, 189, 191]. Дані властивості можна скоректувати за допомогою використання спеціальних ДР і комплексних ексципієнтів, асортимент яких постійно оновлюється на світовому фармацевтичному ринку [9, 22, 28, 37, 56, 75, 94]. Також у технології ЛП використовуються ДР рослинного походження різного функціонального призначення [99, 153].

Вибираючи склад ДР при розробці таблеток на основі рослинних екстрактів, необхідно враховувати їх вологорегулюючі властивості, щоб зменшити гігроскопічність таблетованої лікарської форми (ТЛФ) [82]. Такі сучасні ДР, як: Галенік 721, Флоулак 100, Таблетоза 80, Фармакс, Мікроцелак 100, Вівапур марок 112 і 102, Просолв марок HD 90 і SMCC 50 (виробник в Німеччина) використовувалися у процесі розробки таблеток на основі екстракту сухого імбирю методом прямого пресування. Найкращі результати вологостійкості таблеток і текучості маси для таблетування отримали при використанні Галенік 721 [191].

Розроблено певні підходи до створення твердих ЛФ на основі рослинних екстрактів [14, 120, 132-134, 169]. Таблетки на основі екстрактів досліджують

за такими показниками як зовнішній вигляд, розмір і форма, органолептичні властивості, рівномірність товщини, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, розчинення, однорідність маси, час змочування, вологопоглинання [33-35].

Під час розробки матриксних таблеток пролонгованої дії на основі сухого екстракту листя чорниці для лікування цукрового діабету 2 типу досліджували частково прежелатинізований крохмаль, який містить дві фракції: одну, яка розчиняється в холодній воді, і нерозчинну у воді фракцію, яка виконує роль дезінтегранта. Було підібрано оптимальний склад і технологію даних таблеток [53].

В процесі стандартизації ЛП рослинного походження визначають аналітичні хімічні маркери – це один або комплекс хімічних компонентів лікарських рослин, які визначаються для контролю якості таких препаратів [6, 133, 163, 195]. Необхідно розробити методики ідентифікації і кількісного визначення речовини-маркера, після чого проводять фармакологічні дослідження фітопрепаратів [1, 159, 215].

Розробляючи ТЛФ рослинного походження, необхідно проводити стандартизацію вмісту БАР як у екстракті, так і таблетках на його основі. При цьому кореляція даного показника залежить від методу їх одержання [78, 187].

Проведено дослідження по розробці складу і технології таблеток на основі екстракту густого черемхи, при цьому антоціани були обрані як критерій ідентифікації при контролі якості таблеток, кількісно в них визначалися дубильні речовини і фенольні сполуки [159].

Розроблено і провалідовано методику для стандартизації рослинних препаратів, які містять *Achyranthes aspera*, із використанням бетаїну як маркера [209].

Розроблено таблетки на основі екстракту сухого листя тополі китайської, а також методику кількісного визначення суми флавоноїдів у даних таблетках для їх стандартизації [32].

На основі екстракту сухого пелюсток троянди було отримано таблетки для розсмоктування і розроблено методику для кількісного визначення загального вмісту поліфенольних речовин в перерахунку на галову кислоту. При цьому спиртовий екстракт змішували з ізомальтом, який використали в якості наповнювача [131].

Проведені дослідження по створенню таблеток на основі екстракту *Ximenia americana L.* методом прямого пресування із задовільним профілем вивільнення близько 70 % за 30 хв і необхідними показниками якості [198].

Було створено фітопрепарат у формі таблеток для лікування діабету на основі водних екстрактів таких рослин: *Cassia auriculata*, *Cinnamomum tamala*, *Ficus benghalensis*, *Mangifera indica* і *Trichosanthes dioica* із використанням етилцелюлози, МКЦ, фосфату кальцію, безводної лактози, карбонату кальцію, натрію гліколат крохмалю, альгілату натрію і крохмалю [166].

Створенні комплексні системи ексципієнтів, до складу яких підібрано ДР у певних співвідношеннях, які дозволяють покращити певні технологічні властивості маси для таблетування і біодоступність активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). Наприклад, ЕФ-мелт складається із 5-ти ДР: D-манітол, ксиліт, МКЦ, кросповідон і Неусілін [83]. Вони отримуються розпилювальним висушуванням, мають покращену текучість, пресованість і дезінтеграцію [91, 148]. ЕФ-мелт використовувався при розробці складу і технології ородисперсних таблеток на основі сухих екстрактів шавлії лікарської, горобини звичайної і хмелю звичайного із такими ДР, як сорбіт, ксиліт, фруктоза і магнію стеарат [31].

Проведено дослідження впливу поєднання нового ексципієнту Аероперл 300 з такими ДР, як Комбілак®, Мікроцелак® 100, Старлак®, Целактоза® 80 і Флоулакс® 90 на біофармацевтичні параметри таблеток на основі екстракту *Silybum marianum L.*, який має гепатопротекторні властивості. Встановлено, що використання комбінації Аероперл 300 із Флоулак 90, гліколевого крохмалю і

стерату магнію забезпечували найвищу біодоступність рослинних ЛЗ, стійкість до роздавлювання і розпадання таблеток на їх основі [111].

Розроблено таблетки, що швидко розпадаються, на основі екстракту *Gymnema sylvestre*, БАР якого вивільняються з таблеток за 30 хв. Найкращим дезінтергрантом виявився повідон поперечнозшитий, спосіб введення якого у склад таблеток також впливав на профіль вивільнення АФІ [116].

Також екстракти лікарських рослин надають відповідний специфічний, не завжди приємний смак і запах таблетованій ЛФ. Покриття таблеток оболонками допомагає приховати неприємні органолептичні властивості і захистити таблетки на основі рослинних екстрактів від впливу вологи навколишнього середовища. Наприклад, Паскофлер – таблетки на основі екстракту *Passiflora incarnata L.*, покриваються оболонкою [186]. Також для зниження гігроскопічності при отриманні екстракту використовувалися мальтодекстрин і безводний колоїдний діоксид кремнію.

Для лікування геморою було отримано таблетки з плівковою оболонкою на основі екстрактів *Commiphora mukul*, *Terminalia chebula*, *Phyllanthus emblica* і *Terminalia bellirica* [115].

Покривали оболонкою таблетки отримані прямим пресування на основі екстракту хрону з використанням різних ДР, а саме: МКЦ, гліколату крохмалю натрію, етилцелюлози, стеарату магнію і безводної лактози [87].

Якщо таблетки призначені для застосування у ротовій порожнині, то до їх складу вводять коригенти смаку і запаху для покращення смакових характеристик [8, 81, 149]. Наприклад, для корегування органолептичних властивостей ородисперсних таблеток на основі екстрактів фіалки триколірної, подорожника великого і плюща звичайного використовували цукри і поліоли: Перлітол® 100 SD, Компрі-цукер® G і Ксілісорб® 200 DC, які мають солодкий смак [75].

На основі екстрактів шавлії, горобини і хмелю розроблялися швидкорозчинні (ородисперсні) таблетки для лікування клімактеричних

розладів. З метою вибору кращого коригенту досліджували сорбіт, ксиліт і фруктозу. Сорбіт забезпечував відмінний смак і необхідну пресованість таблеток [31].

Проведено дослідження з розробки жувальних таблеток для зменшення залежності від нікотину на основі імбиру (*Zingiber officinale*), мигдалю (*Prunus amygdalis*), фенхелю (*Foeniculum vulgare*), кориці (*Cinnamomum zeylanicum*), гвоздики (*Eugenia caryophom*), (*Elettaria cardamomum*) методом вологої грануляції із використанням 5 % камеді і сорбітолу як коригенту смаку [207].

У процесі розробки складу і технології таблетованих препаратів необхідно вивчити велику кількість ДР і їх вплив на властивості маси для таблетування і показники якості таблеток. Скоротити витрати ресурсів і часу дозволяє використання спеціальних методів дизайну експерименту, наприклад, МПЕ, метод нейронних мереж і ін. [23-25, 27]. При цьому важливою є концепція системного наукового підходу до розробки ЛЗ і управління ризиками якості.

Наприклад, для розробки таблеток на основі *Psidium guajava*, *Mangifera indica* і *Moringa oleifera* для статистичної обробки було використано програму Design Expert® 10, яка дозволила провести дослідження сумісності і стабільності розроблених таблеток [158]. Також дану програму використовували для розробки таблеток для лікування ожиріння на основі рослинних екстрактів [93].

Для розробки складу шипучих таблеток на основі екстрактів *Mespilus germanica* (*Rosaceae*) і *Quercus castaneifolia* (*Fagaceae*) використовували метод хемометрики. Таблетки отримували методом вологого гранулювання [14].

За допомогою дисперсійного аналізу досліджували вплив 25-ти ДР на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і таблеток на основі екстракту сухого *Sanguisorba officinalis* і визначили найбільша значущі з них: Неусілін US 2, гліколат крохмалю натрію і наповнювач на основі цукру Перлітол 500 DC [205].

У процесі розробки складу таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині із екстрактами сухими трави герані сибірської, герані криваво-червоної та ЕО шавлії мускатної вивчали вплив 30-ти ДР на основні фармако-технологічні показники таблеток і було встановлено кращі з них: Неусілін UFL 2, Неусілін US 2, МКЦ 102, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, Лудіпрес, Емкомпрес і магнію стеарат [20-22].

Під час створення таблеток на основі екстракту густого примули дрібнозубчастої, яка, як стверджують автори, має цитостатичні, антиоксидантні, антибактеріальні, гіпоглікемічні, протизапальні, антиексудативні і відхаркувальні властивості, досліджували 16 ДР, серед яких Авіцел РН 105, МКЦ 101, кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, стеарат магнію і Просолв 90 мали найбільший вплив на показники якості таблеток [73].

Запропоновано оптимальний склад ДР у таблетках на основі екстракту сухого шоломниці байкальської, яка, згідно даних літератури, має виразну ноотропну (антиамнестичну), антидепресивну, анксиолітичну, антигіпоксичну і седативну дію. На основі результатів експерименту було відібрано МКЦ 102, лактози моногідрат марки Гранулак 200 і натрію кроскармелозу як кращі ДР [59, 61].

Методом вологої грануляції отримали таблетки на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого для лікування кашлю. Серед вивчених ДР кращими були сахароза, лактози моногідрат, МКЦ марок 101 і 102, Неусілін UFL 2, аеросил і розчин плаздону К-25, як гранулюючий [11, 12, 96].

Такі ДР як Таблетоза, Неусілін US 2, натрій кроскармелоза, МКЦ 200 і магнію стеарат були кращими допоміжними речовинами у процесі розробки складу і технології таблеток на основі екстрактів листя чорниці і трави козлятника в комбінації з таурином, які пропонуються застосовувати для профілактики і лікування цукрового діабету [4, 3, 7, 50].

Встановлено, що тальк, магнію стеарат, МКЦ 112, маніт, МКЦ бурст і натрій карбоксиметилкрохмаль покращують текучість маси для таблетування [5].

Було розроблено склад і технологію таблеток на основі екстракту грушанки круглолистої методом прямого пресування. Встановлено вплив таких ДР як Просолв® Езітаб SP, натрію кроскармелоза, Таблетоза® 80, Неусілін US2 на показники таблеток за допомогою регресійного аналізу [29, 113].

Обґрунтовано якісний і кількісний склад жувальних таблеток на основі екстракту сухого вівса і кверцетину загальнотонізуючої дії. Розроблено технологію таблеток методом гранулювання, досліджено їх протипухлинну дію [2].

Розроблено склад і технологію таблеток методом вологого гранулювання на основі екстракту густого кропиви дводомної з антиоксидантною активністю. Найкращими ДР було обрано карбонат кальцію, бензоат натрію, стеарат магнію, натрію карбоксиметилцелюлоза і розчин ПВП для гранулювання [123].

Для контрольованого профілю вивільнення БАР екстракту сухого листя гінкго білоба його змішували і пресували з етилцелюлозою, діоксидом кремнію і стеаратом магнію. Така комбінація ДР дозволила сповільнити процеси розчинення і вивільнення БАР з таблеток [145].

В процесі створення таблеток на основі екстрактів сухих папайї і лаврового листа для терапії дегенеративних захворювань, включаючи діабет, було підібрано оптимальну концентрацію ПВП марки К30 для вологої грануляції [193].

На основі екстракту густого черемхи розроблено таблетки, до складу яких ввійшли лактоза, МКЦ, ПВП, аеросил і магнію стеарат [159].

Вивчали вплив методу висушування і типу дезінтегрантів, таких як Авіцел РН 101, магнію стеарат, маніт, кроскармелоза натрію і кросповідон на прояв гіпоглікемічної і ранозагоювальної активності таблеток на основі рослинних екстрактів (*Allium cepa*, *Trigonella foenumgraecum*, *Zingiber officinale*,

Cinnamomum zeylanicum, *Syzygium aromaticum*, *Sinapis alba*, *Rheum ribes*), а також на їх стабільність [165]. Встановлено, що розпилювальне висушування є оптимальним методом одержання даних екстрактів сухих.

На основі екстракту сухого *Citrus hystrix* було розроблено таблетки методом прямого пресування. Досліджували вплив таких наповнювачів, як Авіцел РН 102, Емкомпрес і лактози на реологічні властивості маси для таблетування. Поєднання лактози і Авіцел РН 102 забезпечувало найкращі результати показників якості таблеток [147].

Для отримання таблетованої ЛФ методом вологого гранулювання на основі екстракту кореневища тунжук-лангіт, який традиційно застосовується як протизапальний і протираковий засіб, було досліджено три поєднання ДР: 1 – крохмаль і ПВП, 2 – Авіцел РН 102 і ПВП, а також 3 – альгінат натрію і метилцелюлоза. Найкращі фізичні властивості і характеристики розчинення таблеток було отримано при використанні першої комбінації ДР [126].

Для розробки складу і технології комбінованих таблеток на основі екстрактів *Syzygium polyanthum* і *Andrographis paniculata* було досліджено два методи: волога грануляція і метод прямого пресування. До складу таблеток вводили желатин, як зв'язувальну речовину, і розпушувач ПВП марки К30 [137].

У традиційній китайській медицині використовуються АФІ отримані із китайських трав: таксинол з протипухлинною активністю, андрографолід з протизапальною дією і тетрагідропалматин, як знеболюючий засіб. Оскільки вони є важкорозчинними, було вирішено розробити спеціальний тип таблеток на їх основі – таблетки, що диспергуються. При цьому вивчали різні типи дезінтегрантів для забезпечення кращої біодоступності діючих речовин. Модифіковані сполуки кремнію виявились найбільш придатними серед вивчених ДР [180].

Важливим аспектом при розробці рослинних ЛЗ є дослідження їх стабільності, встановлення умов зберігання для покращення їх якості протягом використання і зберігання [18, 119, 155, 156].

На основі екстракту *Lepidium sativum* було отримано таблетки методом вологої грануляції. Порівнювали вплив таких ДР, як МКЦ і крохмаль, а також лактози і ПВП на показники якості таблеток і їх стабільність, яку досліджували прискореним зберіганням при температурі 40 °С і вологості 75 % [138]. Значення однорідності маси і вмісту досліджуваних таблеток, їх стійкість до роздавлювання і стиранисть, розпадання і розчинення знаходились у дозволених межах.

Методом вологої грануляції було отримано таблетки на основі водних екстрактів *Momordica dioica*, *Phyllanthus amarus* і *Cassia occidentalis* з гепатопротекторною активністю. Досліджували стабільність даних таблеток протягом 3-х місяців в умовах прискореного старіння [157].

На основі екстракту *Diplocyclos palmatus* (L.) Jeffrey було розроблено таблетки з протизапальною активністю, досліджено їх стабільність при зберіганні протягом 3-х місяців при 25, 30 і 40 °С і відносній вологості [135].

Отже, при правильному підборі складу ДР і методу отримання таблетки на основі рослинних екстрактів можуть використовуватися при різних захворюваннях, як альтернатива синтетичним ЛЗ.

Матеріали, які викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [67, 68].

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень

Розробка фітосубстанції материнки звичайної і таблеток на її основі для застосування в ротовій порожнині при місцевому лікуванні захворювань горла включає в себе такі етапи як: інформаційно-пошукові дослідження, обґрунтування об'єктів дослідження, розробка оптимальних умов отримання екстракту сухого трави материнки і його мікробіологічні і біологічні дослідження, розробка складу і технології таблеток на основі ЕСТМ, їх мікробіологічні дослідження, розробка методів ідентифікації і кількісного визначення основних аналітичних маркерів ЕСТМ і таблеток на його основі, розробка проектів МКЯ і ТР на ЕСТМ і отримані таблетки, встановлення терміну придатності і умов зберігання розроблених таблеток. Важливим аспектом є якість вихідної сировини – ЛРС і ДР, які будуть використовуватися у дослідженнях [14, 120], а також комплекс методів дослідження рослинних матеріалів, порошкових сумішей для таблетування і таблеток для застосування у ротовій порожнині [80, 81, 83, 132-134]. Такі таблетки повинні легко і швидко розчинятися у слині, мати приємний смак, бути стійкими до умов навколишнього середовища [17, 150, 190], а для лікування захворювань горла вони також повинні проявляти місцеву антимікробну і протизапальну активність [102, 124, 179]. Відповідно, методи отримання екстракту сухого і таблеток на його основі, а також ДР, які при цьому використовуються, необхідно підбирати із врахуванням вище вказаних вимог.

Методологію досліджень по розробці ЕСТМ і таблеток на його основі відображено як алгоритм послідовних етапів дослідження і схематично зображено на рисунку 2.1.

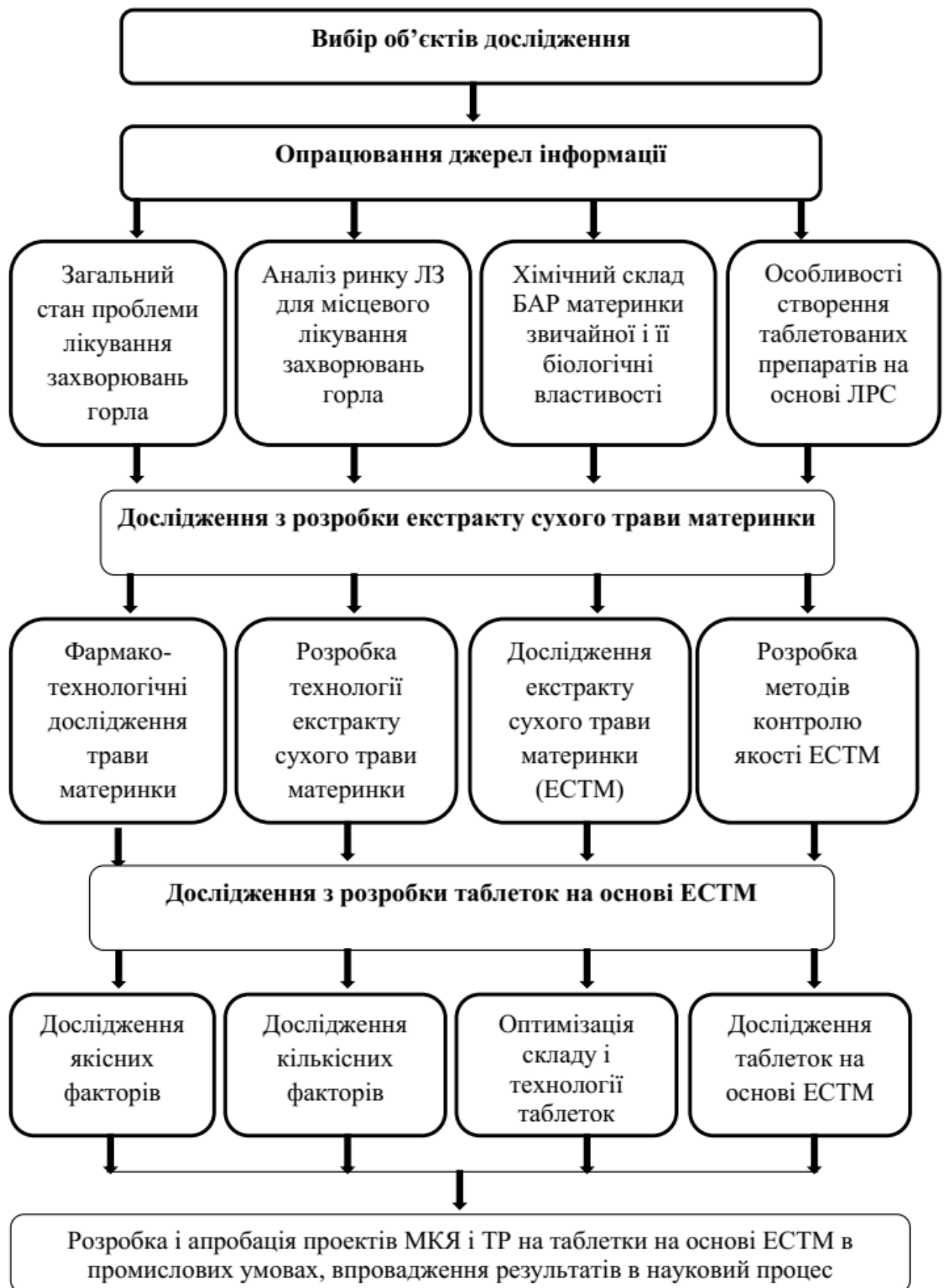


Рисунок 2.1 – Методологія досліджень по розробці ECTM і таблеток на його основі

Дана методологія дозволить теоретично і науково-експериментально обґрунтувати склад, технологію і методи дослідження ЕСТМ і таблеток на основі материнки звичайної.

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження була *трава материнки* [ДФУ 2 вид., Т.3., с. 387]. ЛРС материнки була зібрана в екологічно-чистій гірській місцевості Старосамбірського району Львівської області в період цвітіння протягом 2017-2019 р.р. Зібрану сировину сушили у сухому, захищеному від світла приміщенні. Висушену траву материнки звичайної подрібнювали до розмірів частинок 3-5 мм. Згідно ДФУ, дана ЛРС стандартизована за вмістом суми флавоноїдів, яких повинно бути не менше 1,5 % у перерахунку на лютеолін 7-глюкозид ($C_{23}H_{24}O_{10}$; М.м. 460) і суху сировину, а також ЕО, вміст якої повинен бути 1 мл/кг, у перерахунку на суху сировину для цілої сировини і не менше 0,8 мл/кг, у перерахунку на суху сировину для різаної сировини [35, 72].

Екстракт сухий трави материнки одержаний із трави материнки звичайної – *Oregano vulgare L.*, сімейства Ясноткових – *Lamiaceae*. Це порошок темно коричневого кольору із специфічним запахом і смаком. Отримують за допомогою екстракції 40 % спиртом етиловим рослинної сировини (трави) з подальшим висушуванням спиртової витяжки у вакуум-сушильній шафі до вмісту вологи не більше 5 %. Стандартизація екстракту проводилася за вмістом суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін 7-глюкозид і за компонентами ефірної олії – тимолу і карвакролу [34].

Також у дослідженнях використовувалися ДР для розробки складу і технології таблеток на основі ЕСТМ, як традиційні (магнію карбонат легкий, магнію стеарат, лактози моногідрат, МКЦ 200, лимонна кислота, сукралоза, ароматизатор «Лісова ягода»), так і нові сучасні ДР: Неусілін марок S1, S2, US2, UFL2, ГаленІК марок 720, 721, 810, Еф-мелт С і Еф-мелт М [76, 80, 81, 83, 130].

Досліджувані ДР є вивчені у фармацевтичній промисловості і використовуються у виробництві таблеток [50, 56]. Вони є стабільними, не мають токсичної дії, відповідають вимогам якості ДФУ і світовим фармакопеям.

Неусілін – це синтетичний, аморфний алюмометасілікат магнію (виробник – компанія Фуджі Кемікал Індастріез Японія) (Aluminium Magnesium Silicate (Ph Eur); Magnesium Aluminum Silicate (USP-NF), ЄФ, вид. 9, С. 4024) [64, 75, 76, 174]. Пропонується для використання у виробництві твердих ЛФ методами вологої грануляції і прямим пресуванням [50, 96, 113]. Є декілька його марок: S1, S2, US2, UFL2. Він має велику питому площу поверхні, високу адсорбційну здатність до олії і води, гарну пресованість, його використання дозволяє збільшувати механічну міцність таблеток, стабілізувати гігроскопічні речовини.

ГаленІК – це є модифікації дисахаридного спирту ізомальту, отриманий фізичною і хімічною модифікаціями (Isomalt (BPh, USP-NF, Ph Eur), ЄФ, вид. 9, С.2178). Виробник європейська компанія Банео. Речовини є білими кристалічними, добре розчинними у воді [80, 81]. Пропонуються для використання у виробництві твердих ЛФ. Для них характерною відмінна текучість, низька гігроскопічність, приємний солодкий смак, здатність маскувати гіркий смак. Є декілька марок ГаленІК: 720, 721 (наповнювачі і склеювальні для прямого пресування), 800 (для вологої грануляції), 801 (для плівкового покриття) і 900.

ЕФ-мелт – це фірмова назва, ексципієнт, який є сумішшю з 5-ти ДР (Д-манітол, ксиліт, МКЦ, кросповідон і або неусілін, або фуджікалін) у певних співвідношеннях, яка використовується для виготовлення таблеток для застосування в ротовій порожнині [31, 83]. Виробник Фуджі Кемікал Індастріез, Японія. Є марки С, М і F1. Дані композиція отримана розпилювальним висушуванням, має гарну текучість і покращує показники якості таблеток.

Використані в роботі екстрагенти, розчинники і реактиви відповідають вимогам ДФУ і дозволені до використання в медичній і фармацевтичній промисловості [38, 39, 56].

2.3 Методи дослідження

При виконанні досліджень з розробки складу і технології таблеток на основі ЕСТМ використано сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні, математично-статистичні, мікробіологічні і фармакологічні методи дослідження.

Фармако-технологічні випробування

Ситовий аналіз (ДФУ 2.0, п. 2.9.12) проводили відповідно до загальноприйнятої методики ДФУ. Просіювання здійснювали методом механічного струшування (метод сухого просіювання) [33].

Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням (ДФУ, 2 вид., 2.9.38) Визначення гранулометричного складу подрібненої сировини трави материнки проводили аналітичним просіюванням згідно методики наведеної у ДФУ, з використанням набору сит, які зазначені в статті. Просіювання здійснювали методом механічного струшування (метод сухого просіювання) [33].

Визначення питомої маси сировини (d_y). Визначали як відношення маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної сировини. Даний показник дозволяє спрогнозувати об'єм екстрактора для завантаження рослинної сировини при виготовленні екстракційних препаратів [73]. Розраховували за формулою 2.1:

$$d_y = \frac{P \times d_{\text{жс}}}{P + G - F}, \text{ г/см}^3 \quad (2.1)$$

де: P – маса абсолютно сухої ЛРС, г;

G – маса пікнометра з водою, г;

F – маса пікнометра з водою і ЛРС, г;

$d_{ж}$ – питома маса води, г/см³ ($d_{ж} = 0,9982$ г/см³).

Визначення об'ємної густини (d_0) здійснювали за формулою 2.2, як співвідношення маси неподрібненої ЛРС до її повного об'єму (об'єму, який включає заповнені повітрям пори, тріщини і капіляри):

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \text{ г/см}^3, \quad (2.2)$$

де: P_0 – маса неподрібненої ЛРС при природній вологості, г;

V_0 – об'єм, який займає ЛРС, см³.

Об'ємна густина – це важливий технологічний показник, який враховується при використанні різних груп сировини для забезпечення рівномірного змішування компонентів і запобігання їх розшарування.

Визначення пористості сировини (Π_c). Розраховували як відношення різниці між питомою і об'ємною масою до питомої маси [73]:

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \quad (2.3)$$

де: d_y – питома маса ЛРС, г/см³;

d_0 – об'ємна маса ЛРС, г/см³.

Величина пористості дає можливість судити про швидкість дифузії, вихід БАР і тривалість процесу екстракції.

Визначення порозності шару ($\Pi_{ш}$). Встановлювали як відношення різниці між об'ємною і насипною масою до об'ємної маси [73]:

$$\Pi_{ш} = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (2.4)$$

де: d_0 – об'ємна маса ЛРС, г/см³;

d_n – насипна маса ЛРС, г/см³.

Порозність характеризує величину порожнин між частинками рослинного матеріалу.

Визначення показника набухання (ДФУ 2.0, п. 2.8.4) – зайнятий об'єм (мл) 1 г випробуваного зразка, після його набухання (протягом 4 год) у водному середовищі з урахуванням клейкого слизу [33].

Коефіцієнт поглинання екстрагенту розраховували за формулою 2.5, як різницю об'ємів залитого екстрагенту та злитого об'єму екстрагенту після поглинання ЛРС до маси подрібненої ЛРС [72]:

$$X = \frac{V - V_1}{P}, \text{ (X, мл/г)}, \quad (2.5)$$

де: V – об'єм залитого екстрагенту, мл;

V_1 – об'єм злитого екстрагенту після поглинання ЛРС, мл;

P – маса подрібненої ЛРС, г.

Розрахунок об'єму, який буде займати ЛРС в перколяторі після набухання, проводили за формулою 2.6:

$$V_{\text{ЛРС перк.}} = M * K_{\text{н}}, \quad (2.6)$$

де: $V_{\text{ЛРС перк.}}$ – об'єм, який буде займати ЛРС в перколяторі після набухання, мл;

M – маса завантаженої ЛРС в перколяторі, г;

$K_{\text{н}}$ – коефіцієнт набухання ЛРС.

Розрахунок об'єму екстрагента, який залишається в сировині (шроті) після зливання витяжки, проводили за формулою 2.7:

$$V_{\text{екс.шрт}} = M * K_{\text{п}}, \quad (2.7)$$

де: $V_{\text{екс.шрт.}}$ – об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання витяжки, мл;

M – маса завантаженої ЛРС в перколяторі, г;

$K_{\text{п}}$ – коефіцієнт поглинання ЛРС.

Розрахунок об'єму екстрагенту, необхідного для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина : готовий продукт – 1:10 проводили за формулою (2.8):

$$V_{\text{екс}} = M \cdot 10 + V_{\text{екс. шпр.}}, \quad (2.8)$$

де: $V_{\text{екс}}$ – розрахований об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання витяжки, мл;

M – маса завантаженої ЛРС в перколяторі, г;

10 – коефіцієнт для отримання відповідної кількості витяжки.

Мікроскопічні дослідження екстрактів сухих. Екстракти Сухі трави материнки вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN і фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення на монітор комп'ютера. Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу. Зображення з предметного скельця на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmed SEO SCAN і за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні параметри вимірювали за допомогою 59 програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою програмного забезпечення *Excel*.

Насипний об'єм, насипна густина та густина після усадки порошків. Випробування проводили відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2 вид., п. 2.9.34 [33].

Текучість порошків визначали відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2 вид., п. 2.9.16 методом нерухомої лійки. Одержані значення виражали у с/100 г [33].

Коефіцієнт Гауснера розраховували відповідно до методик ДФУ 2 вид., п. 2.9.36 [33].

Зовнішній вигляд таблеток. Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх через збільшене скло на білому фоні.

Середню масу таблеток визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.5, згідно яких відхилення середньої маси таблетки (250 мг і більше) не повинно

перевищувати $\pm 5,0$ %. Маса досліджуваних таблеток повинна становити від 0,5225 до 0,5775 г [33].

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Відповідно до ДФУ 2.0, п. 2.9.5, на електронних вагах зважували 20 таблеток, кожену окремо, розраховували середню масу. Не більше 2-х таблеток з 20-ти випробовуваних можуть відхилитися від середнього значення таблетки не більше 5 %, при цьому жодна таблетка не має відхилитися від середньої маси таблетки на 10 % (враховуючи що маса таблетки 550 мг) [33].

Стіраність таблеток без оболонки. Випробування проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.9.7. Максимальна втрата в масі, одержана з одиничного випробування, або середня маса з 3-х випробувань не має перевищувати 1,0 %. Для дослідження стіраності таблеток використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю Friability tester Dual Drum Unit (Electrolab) [33].

Стійкість таблеток до роздавлювання. Випробування проводили згідно методики ДФУ 2.0, п. 2.9.8. [33]. Для таблеток діаметром 12 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н. Використовували прилад для дослідження стійкості таблеток до роздавлювання Tablet Hardness Tester EH-01P (Electrolab), який складається з двох затискачів, один з яких переміщується в напрямку до другого.

Розпадання таблеток. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ДФУ 2.0, п. 2.9.1. [33]. Використовували прилад для дослідження розпадання таблеток і капсул, що складається із 2-х кошиків, Bathless Disintegration Tester (Electrolab).

Процес пресування і засипки матриці. При пресуванні таблеток на лабораторному однопуансонному таблетному пресі спостерігали рівномірність заповнення матриці порошковою сумішшю для таблетування, а також процес налипання таблеток до стінок матриці і пуансонів і виштовхування таблеток з прес-інструменту [11, 12].

Оцінка смаку таблеток. Проводили шляхом ранжування відгуків добровольців, які оцінювали смак за 5-ти бальною шкалою за суб'єктивними відчуттями.

Фізико-хімічні методи дослідження

Визначення втрати в масі при висушуванні екстракту (ДФУ 2.0, п. 2.8.17) 0,5 г здрібненого порошку ЕСТМ поміщали у плоскодонну чашку або бюкс діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм і сушили у сушильній шафі при температурі 100-105 °С протягом 3 год. Охолоджували в ексікаторі над фосфору (V) оксидом Р або силікагелем безводним Р і зважували [33]. Результат виражали у вагових відсотках.

Дослідження стійкості до вологи екстрактів сухих і таблеток. Для випробування досліджувані зрізці сухого екстракту зважували і поміщали в ексікатор над насиченим розчином натрію сульфату при температурі 25 °С. Через одну добу відбирали досліджувані зразки, зважували і досліджували їх за зовнішнім виглядом, а також визначали різницю в масі до і після експерименту, за якою робили висновок про здатність екстрактів і таблеток вбирати вологу, яку виражали у відсотках.

Визначення золи загальної здійснювали відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.4.16 [33].

Визначення сухого залишку екстрактів (ДФУ 2.0, п. 2.8.16) 5,0 мл рідкої витяжки поміщали у зважений бюкс, випаровували на водяній бані і висушували при температурі 100-105 °С протягом 3 год. Потім бюкс охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв і зважували [33].

Ідентифікація флавоноїдів у екстракті сухому трави материнки і таблеток на його основі

Стандартизацію ЕСТМ і таблеток на його основі проводили за основними БАР материнки звичайної, яка відноситься до родини Lamiaceae Lindl, –

флаваноїдом лютеоліном-7-О-глікозид, а також тимолом і карвакролом, як основними компонентами ЕО материнки звичайної.

Ідентифікацію препаратів запропоновано проводити методом ТШХ і абсорбційної спектрофотометрії в видимій області спектру.

Тонкошарова хроматографія

Випробуваний розчин: До 5 мл препарату додають метилхлориду, збовтують в ділильній лійці протягом 3 хв., відстоюють. Нижній метилхлоридний шар фільтрують через паперовий фільтр, що містить 2,0 г натрію сульфату безводного *P*.

Розчин порівняння. 1 мг тимолу *P* і 10 мкл карвакролу *P* розчиняють в 10 мл метиленхлориду *P*.

Пластинка: ТСХ пластинка із шаром силікагелю *P*.

Об'єм проби, що наноситься: 20 мкл розчину порівняння і 50 мкл розчину випробування у вигляді полос.

Фронт рухомої фази: не менше 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Проявлення: пластинку обприскують розчином анісового альдегіду *P*, використовуючи 10 мл на квадратну пластинку зі стороною 200 мм, і нагрівають на протязі 10 хв при температурі від 100⁰ С до 105⁰С. Розглядають при денному світлі.

Результати: візуально спостерігаються послідовністю зон хроматограм розчину порівняння і випробуваного розчину. На хроматограмі випробуваного розчину в нижній третині і верхній частині можуть виявлятися і інші зони.

Кількісний вміст флаваноїдів у перерахунку на лютеолін-7-глюкозид [33, 72].

Визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-і видимій області (ДФУ*, 2.2.25).

Випробуваний розчин. До 0,5 мл препарату (настойки) додають 4,0 мл розчину 20 г/л алюмінію хлориду *P* в 96 % спирті *P* і доводять спиртом (60 %, об/об) *P* до об'єму 50 мл.

Компенсаційний розчин. До 1,0 мл препарату додають 0,1 мл кислоти оцтової льодяної *P* і доводять спиртом (60 %, об/об) *P* до об'єму 50 мл.

Через 30 хвилин вимірюють оптичну густину випробуваного розчину (2.2.25) при 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін у відсотках розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \times 50}{549,41 \times 0,5} \cdot 100 \%, \quad (2.5)$$

де: *A* – оптична густина випробуваного розчину;

549,41 – питомий показник поглинання комплексу лютеоліну з алюмінію хлоридом;

0,5 мл – об'єм випробуваного розчину.

Кількісне визначення тимолу. Близько 1,0 г препарату (точна наважка) поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл етанолу (96 %) *P*, 4 мл 1 г/л розчину дихлорхінонхлоріміду *P* в етанолі (96 %) *P*, ретельно перемішують, залишають на 10 хвилин та доводять об'єм розчину до мітки 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду *P*.

Паралельно проводять дослід з розчином стандартного зразка тимолу: 1,5 мл розчину стандартного зразка тимолу поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл етанолу (96 %) *P*, 4 мл 0,1 % 1г/л розчину дихлорхінонхлоріміду *P* в етанолі (96 %) *P*, ретельно перемішують, залишають на 10 хвилин та доводять об'єм розчину до мітки 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду *P*.

Через 15 хвилин вимірюють оптичну густину отриманих розчинів при довжині хвилі 624 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

В якості контрольного розчину використовують розчин приготовлений таким чином: у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл етанолу (96 %) *P*, 4

мл 0,1 % 1г/л розчину *дихлорхінонхлоріміду Р* в *етанолі (96 %) Р*, ретельно перемішують, залишають на 10 хвилин і доводять об'єм розчину до мітки 0,1 М розчином *натрію гідроксиду Р*. Контрольний розчин готують паралельно з розчином випробування і розчином стандартного зразка.

Вміст тимолу, у відсотках обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 1,5 \times 50 \times 100}{A_0 \times m \times 200 \times 50} = \frac{A \times m_0 \times 1,5}{A_0 \times m \times 2}, \quad (2.6)$$

де: A_0 – оптична густина розчину стандартного зразка тимолу;

A – оптична густина випробуваного розчину;

m – маса наважки препарату, г;

m – маса наважки стандартного зразка тимолу (СЗ, РСЗ, ФСЗ), г,

Вміст тимолу, у відсотках, повинен бути не менше 0,01 %.

Приготування *розчину 0,1 % 1 г/л розчину дихлорхінонхлоріміду Р* в *етанолі (96 %) Р*.

Близько 0,1 г (точна наважка) *дихлорхінонхлоріміду Р* поміщають в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють в 50,0 мл *етанолу (96 %) Р* і доводять до мітки тим самим розчинником.

Приготування розчину стандартного зразка тимолу.

Близько 0,03 г (точна наважка) *тимолу* (СЗ, РСЗ, ФСЗ) поміщають в мірну колбу місткістю 200,0 мл, розчиняють в 100,0 мл *етанолу (96 %) Р* і доводять до мітки тим самим розчинником.

Математичне планування експерименту

В даній науковій роботі використовували МПЕ для дослідження з розробки складу і технології таблеток на основі ЕСТМ [27]. Для вибору кращих поєднань ДР використовували плани дисперсійного аналізу, а саме трьохфакторний експеримент на основі 3х3 латинського квадрату з двома повторностями дослідів [23].

Для дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування, а також на основні

показники якості таблеток використали метод випадкового балансу, який дозволяє визначити найбільш значущі фактори і відсіяти ті рівні факторів, які негативно впливають на показники таблеток [24]. За допомогою діаграм розсіювання встановлювали величину впливу кількісного фактору, а також позитивним чи негативним є його вплив.

Для отримання простору проектних параметрів і забезпечення якості розроблених таблеток шляхом дизайну експерменту встановлювали оптимальні межі значень технологічних властивостей сумішей для таблетування і показників якості таблеток. Оптимізацію складу, а саме дослідження оптимального співвідношення ДР у таблетках на основі ЕСТМ проводили за допомогою симетричного ротатабельного композиційного уніформ-план другого порядку. Даний метод дозволяє також виявити можливу взаємодію між факторами і досліджуваними показниками. Для статистичної обробки результатів досліджень використовували програми «Excel» і «Design-Expert 12.0».

Мікробіологічні методи

Мікробіологічні дослідження ЕСТМ і таблеток на його основі були виконані на базі лабораторії кафедри мікробіології вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України під керівництвом доц. О. В. Покришко.

Дослідження мікробіологічної чистоти. Випробовування мікробіологічної чистоти і таблеток на основі ЕСТМ проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0; п. 2.6.12, п. 2.6.31. і п. 5.1.8, категорія В.

10 мг порошку препарату поміщали в стерильну мірну посудину, енергійно перемішуючи за допомогою скляної палички або піпетки. Підтримуючи температуру 40 °С за допомогою водяної бані доводили об'єм до 100 мл попередньо підігрітим до температури 40 °С стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0. Емульгували,

використовуючи механічне струшування. Для визначення загального числа бактерій по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на кожному з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем. Для визначення загального числа грибів по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на кожному з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем. Для випробування на наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae* 20 мл підготовленого зразка вносили в 200 мл живильного середовища. Для випробування на наявність *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* 20 мл підготовленого зразка вносили в 200 мл живильного середовища.

Дослідження антибактеріальної й антифунгальної дії сухого екстракту та таблеток на життєдіяльність мікроорганізмів проводили методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) і дифузії в агар (метод «колодязів») [62, 70].

Біологічні методи

Вивчення специфічної протизапальної активності отриманого екстракту проводили на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проф. Піняжком О. Р. і наук. співроб. Нектегаєвим І. О. (згідно з методиками, рекомендованими Державним Експертним Центром (ДЕЦ) МОЗ України). Дослідження впливу ЕСТМ на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів масою 180-220 г. Препаратами порівняння були такі ЛЗ як: диклофенак, кварцетин.

Використані в дослідженнях маніпуляції проводились відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) і Законом України «Про захист

тварин від жорстокого поводження» (від 15.12.2009 р., № 1759-VI), та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU відносно експериментів на тваринах.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано методологію проведення досліджень з отримання ЕСТМ і таблеток на його основі.

2. Охарактеризовано об'єкти дослідження: діючі і допоміжні речовини, які використовувалися при розробці таблеток на основі ЕСТМ.

3. Наведено методи фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень, які виконувалися при отриманні ЕСТМ і розробці складу, технології і дослідженні таблеток на основі ЕСТМ.

Матеріали, які викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [70, 108].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРЛА. ТЕХНОЛОГІЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТУ СУХОГО МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ

3.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для місцевого лікування захворювань горла

Досліджено асортимент ЛЗ, які, по Анатомо-терапевтично-хімічною класифікації (АТС) (Anatomical Therapeutic Chemical), відносяться до групи R02A – препарати, що застосовуються для лікування захворювань горла. Згідно даних Державного реєстру, станом на листопад 2018 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 159 торгових назв (ТН). 78 ТН є вітчизняного виробництва і 81 – закордонного (рис. 3.1) [36].

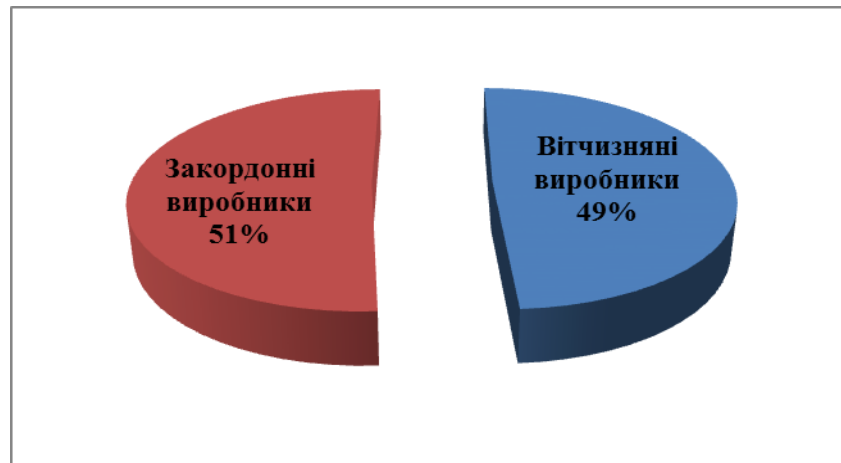


Рисунок 3.1 – Співвідношення ЛЗ для лікування захворювань горла вітчизняних та іноземних виробників

Результати вивчення структури асортименту ЛЗ для лікування захворювань горла показали, що серед іноземних країн-постачальників лідерами є такі країни: Індія, Велика Британія, Словенія і Німеччина (рис. 3.2).

Серед українських виробників ЛЗ досліджуваної групи перше місце займає: ТЗОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», їй поступається АТ «Стома»,

за якою стоїть ПАТ «Фармак». АТ «Київський вітамінний завод» і ТОВ «Тернофарм» посіли четверте місце за кількістю ТН даної групи ЛЗ (рис. 3.3).

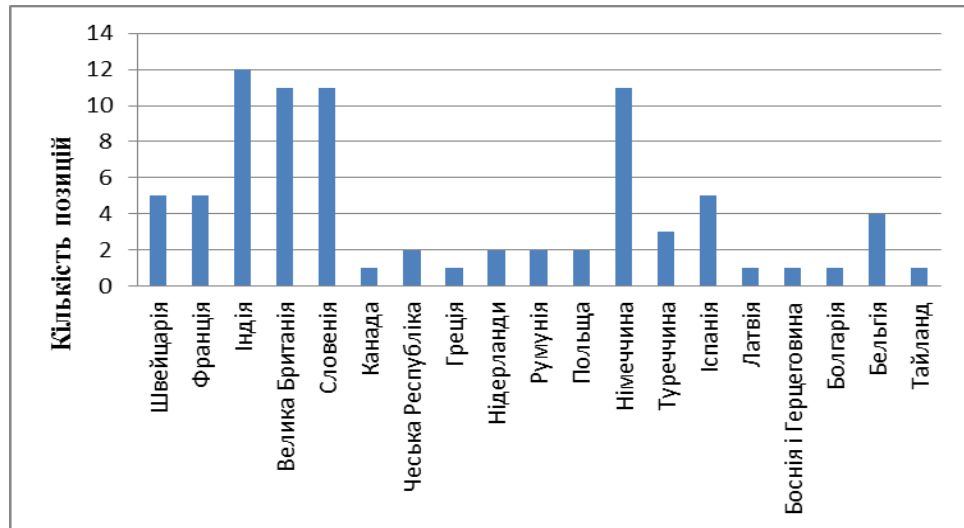


Рисунок 3.2 – Розподіл іноземних країн-виробників залежно від обсягу ЛЗ для лікування захворювань горла

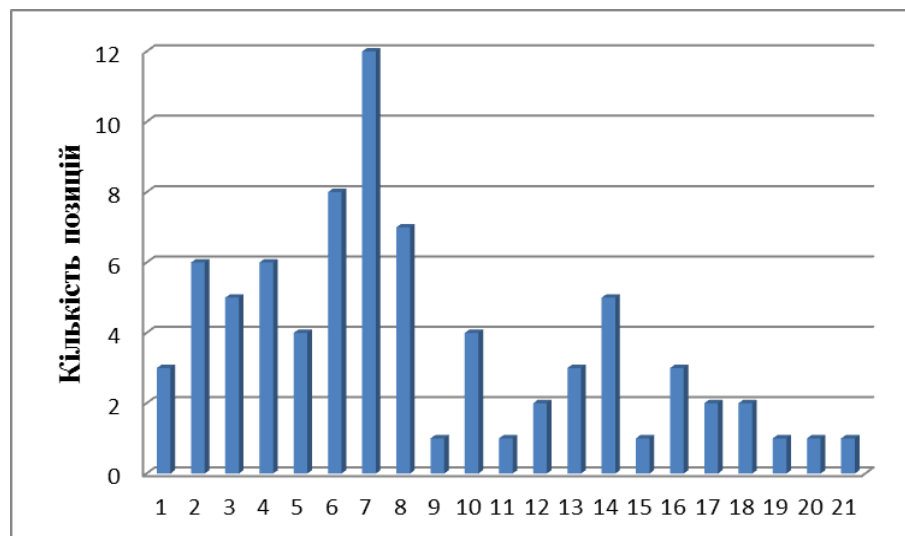


Рисунок 3.3 – Розподіл ЛЗ за вітчизняними фірмами виробниками: 1. ТзДВ «Інтерхім»; 2. АТ «Київський вітамінний завод»; 3. ПАТ «Київмедпрепарат»; 4. ТОВ «Тернофарм»; 5. ТОВ «Мікрофарм»; 6. АТ «Стома»; 7. ТзОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»; 8. ПАТ «Фармак»; 9. Приватне акціонерне товариство «Біолік»; 10. ТзОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»»; 11. ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»»; 12. ПрАТ «Технолог»; 13. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»»; 14. ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»; 15. ДП «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України»; 16. ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»; 17. ПрАТ «Ліктрави»; 18. ПАТ «Лубнифарм»; 19. ТОВ «Агрофарм»; 20. КП «Луганська обласн «Фармація»; 21. ПрАТ «Фітофарм»

На фармацевтичному ринку України ЛЗ для місцевого лікування захворювань горла представлені в різних ЛФ, таких як: таблетки, настойки, розчини для полоскання, пастилки, ледяники, спреї і ін. Встановлено, що у кількісному співвідношенні переважають тверді ЛФ (таблетки, ледяники, пастилки і порошки), їх частка становить 57,24 %, на другому місці стоять спреї, які займають 24,53 % ринку, і 13,2 % – це частка рідких ЛФ (рис. 3.4). Тверді ЛФ мають ряд переваг, і насамперед – зручність застосування і точність дозування порівняно з рідкими ЛЗ.

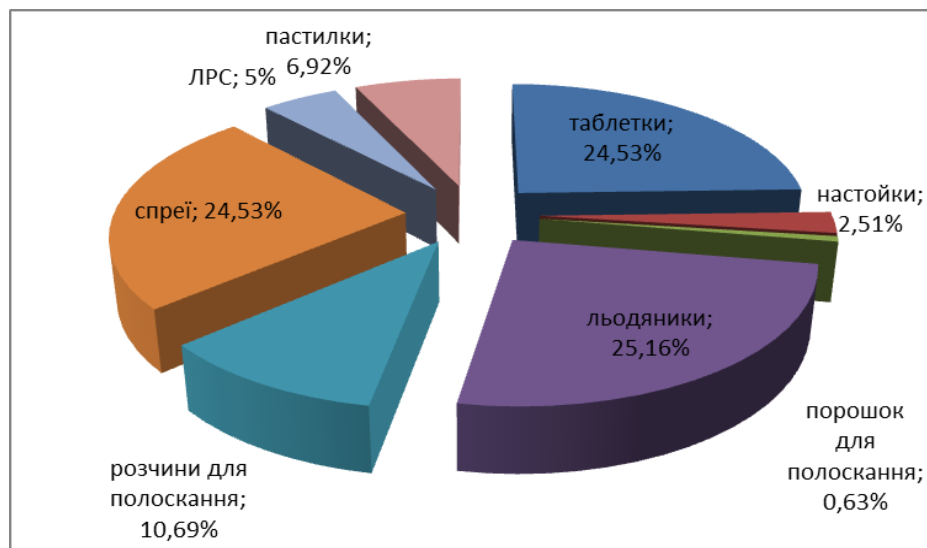


Рисунок 3.4 – Співвідношення ЛЗ на вітчизняному ринку за ЛФ

Порівняльний аналіз асортименту комбінованих ЛЗ і монопрепаратів для місцевого лікування захворювань горла відображено за допомогою діаграми на рисунку 3.5. Встановлено, що кількість комбінованих ЛЗ у 2,57 рази перевищує кількість монопрепаратів на фармацевтичному ринку України.

Також було проведено аналіз співвідношення синтетичних ЛЗ і ЛЗ рослинного походження. Результати даного дослідження показали, що частка рослинних ЛЗ становить 20,75 % (33 ТН) без врахування форми випуску.

Слід зазначити, що майже всі комбіновані ЛЗ для лікування захворювань горла є синтетичного походження (табл. 3.1). Враховуючи переваги ЛЗ рослинного походження, доцільно було б розширювати номенклатуру

вітчизняних рослинних ЛЗ шляхом фармацевтичної розробки їх складу і технології.

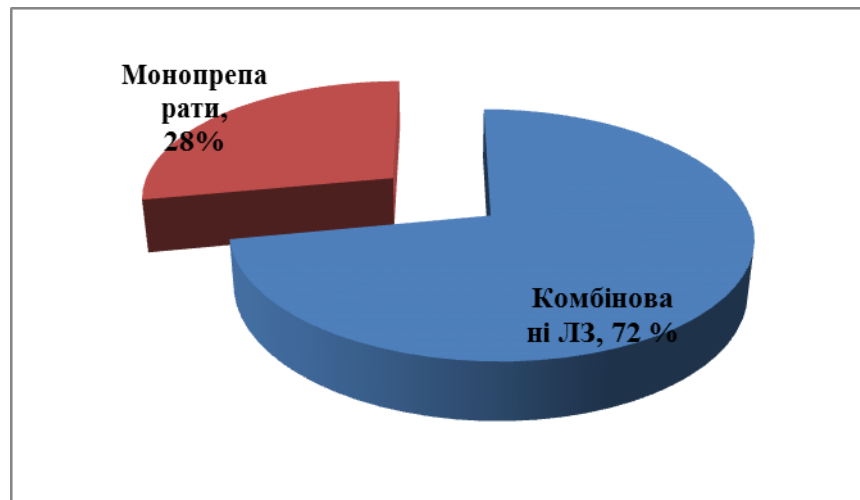


Рисунок 3.5 – Співвідношення комбінованих і монопрепаратів ЛЗ для місцевого лікування захворювань горла

Таблиця 3.1 – Розподіл ЛЗ для місцевого лікування захворювань горла на основі рослинних фітосубстанцій

№ пп	Назва рослинної фітосубстанції	Кількість ТН, шт.	Частка ЛЗ, %
1	Ісландського моху екстракт рідкий	2	1,25
2	Олія евкаліптова	8	5,00
3	Олія м'яти перцевої	10	6,28
4	Шавлії лікарської екстракт рідкий	2	1,25
5	Шавлії лікарської екстракт густий	1	1,59
6	Ромашки лікарської екстракт рідкий	1	1,59
7	Соняшника екстракт рідкий	1	1,59
8	Хлорофіліпту екстракт густий	4	2,51
9	Настойка евкаліпту	5	3,14
10	Квітки липи	2	1,25
11	Квітки нагідок	4	2,51

3.2 Обґрунтування складу і технології екстракту сухої трави материнки

Дослідження фармако-технологічних властивостей ЛРС материнки звичайної

В процесі розробки ЛЗ рослинного походження потрібно дослідити фізико-хімічні і технологічні характеристики ЛРС, так як процес екстракції БАР є складним фізико-хімічним процесом і залежить від різних чинників: природи екстрагенту, ступеня подрібнення ЛРС, співвідношення сировина : екстрагент, температури, тривалості екстрагування [14, 120, 132-134, 169]. Дослідження технологічних властивостей ЛРС дозволяє підібрати розмір екстрактора, кількість екстрагенту і оптимальні режими екстракції [73].

Одним із найважливіших технологічних параметрів є розмір частинок ЛРС, який впливає на коефіцієнти поглинання і набухання, швидкість дифузії і повноту вилучення БАР. У досліді використано подрібнену траву материнки, яку просіювали через набір сит з отворами розміром від 0,063 до 8,0 мм. За допомогою ситового аналізу ЛРС отримано 12 фракцій (табл. 3.2). На основі результатів дослідження було встановлено, що основна фракція частинок ЛРС мала розміри частинок в діапазоні 2,0-5,5 мм.

Таблиця 3.2 – Фракційний склад ЛРС – подрібненої трави материнки

№ пп	Розмір отворів сита, мм	Кількість сировини, що затрималась на ситі	Відсотковий вміст фракції, %
1	2	3	4
1	8,000	0,147	0,151
2	5,500	2,967	3,016
3	4,000	43,926	45,340
4	2,800	1,705	1,759
5	2,000	36,476	37,650
6	1,400	2,891	2,984
7	1,000	6,997	7,222
8	0,710	0,923	0,952
9	0,500	0,555	0,572
10	0,355	0,188	0,194
11	0,250	0,065	0,067

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
12	0,180	0,038	0,039
13	0,125	-	-
14	0,090	-	-
15	0,063	-	-
	Всього	96,878	

Перелік і результати дослідження основних технологічних властивостей трави материнки наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Основні технологічні показники трави материнки

№ пп	Технологічні показники трави материнки	Результати технологічних досліджень
1	Вологовміст, %	9,0
2	Питома густина, г/см ³	1,4322
3	Об'ємна густина, г/см ³	0,2740
4	Насипна густина, г/см ³	
	– до усадки	0,110
	– після усадки	0,1240
5	Пористість	0,8086
6	Порозність	0,5882
7	Вільний об'єм шару, г/см ³	0,9200
8	Коефіцієнт поглинання	5,0600
9	Коефіцієнт набухання	9,2300

На основі вивчених технологічних властивостей ЛРС материнки звичайної і експериментальних досліджень встановлено оптимальне співвідношення сировина : екстрагент при отриманні витяжки, який становить 1:10.

Вивчення впливу концентрації екстрагенту на ступінь вилучення біологічно активних речовин з ЛРС материнки звичайної

З метою максимального вилучення БАР з ЛРС необхідно підібрати умови екстрагування, враховуючи склад діючих речовин і економічну доцільність.

У якості екстрагентів було досліджено водно-спиртові суміші із вмістом спирту етилового в діапазоні від 40 до 90 %.

Водно-спиртові витяги з трави материнки отримували ремацерацією з перемішуванням в лабораторних умовах, співвідношення сировина : екстрагент – 1:10. Отримані витяги відстоювали, фільтрували і визначали у них вміст БАР і сухий залишок.

Вміст сухого залишку визначали гравіметричним методом, відповідно до методики наведеній у ДФУ [33]. Визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін і вмісту тимолу проводили методом абсорбційної спектрофотометрії (ДФУ 2,0; п. 2.2.25) [33-35, 72].

Результати визначення вмісту БАР у витягах з трави материнки, отриманих за допомогою екстрагентів з різним вмістом спирту етилового наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Вміст БАР і сухого залишку у витягах трави материнки, отриманих із використанням екстрагентів із різною концентрацією спирту етилового

Вміст спирту етилового в екстрагенті, %	Кількісний вміст БАР, %		
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, %	Вміст тимолу, %	Вміст сухого залишку, %
40	0,147±0,0030	0,0301±0,0002	2,90±0,0400
50	0,147±0,0003	0,0224±0,0001	2,87±0,0087
60	0,137±0,0003	0,0252±0,0001	2,76±0,0029
70	0,116±0,0005	0,0176±0,0003	2,61±0,0058
80	0,064±0,0003	0,0125±0,0003	1,84±0,0029
90	0,025±0,0001	0,0043±0,0001	1,01±0,0058

На підставі проведеного аналізу можна зробити висновок, що вміст діючих речовин у витягах трави материнки звичайної залежить від концентрації спирту етилового у екстрагенті. Згідно з результатами досліджень, 40 % розчин

спирту етилового виявився найефективнішим серед досліджуваних екстрагентів. Його використання дозволило отримати найбільший вміст БАР материнки звичайної: сума флавоноїдів у перерахунку на лютеолін становила 0,147 %, вміст тимолу був 0,0301 %, сухий залишок – 2,9 %.

Одержання екстракту сухого трави материнки

Під час розробки технології екстракту сухого трави материнки (ЕСТМ) запропоновані режими екстракції, що забезпечують максимальне вилучення БАР із ЛРС. Було обрано метод ремацерації з перемішуванням, оскільки даний метод є простим у виконанні і ефективним. Встановлено наступні параметри екстракції: розмір частинок сировини – 3-5 мм, екстрагент – 40 % спирт етиловий, співвідношення сировина : екстрагент – 1:10.

Сушу сировину (трави материнки) подрібнену до розміру частинок 3-5 мм, змочували достатньою кількістю розчину спирту етилового 40 % і залишали на 1 год при кімнатній температурі. Потім сировину заливали третьою частиною екстрагенту, настоювали протягом доби з періодичним перемішуванням. Витяжку зливали і знову подавали на сировину чистий екстрагент, повторюючи цикли екстракції 3 рази по 24 год. Спиртовий витяг зливали, шрот віджимали, витяг відстоювали і фільтрували крізь паперовий фільтр. Потім його висушували у вакуум-сушильній шафі марки СВ-30 при температурі 50 °С до вмісту вологи не більше 5 %. Отриманий ЕСТМ досліджували за зовнішнім виглядом, формою і розміром частинок, органолептичними показниками, вмістом вологи, визначали технологічні властивості екстракту сухого, проводили ідентифікацію і визначення кількісного вмісту діючих речовин – флавоноїдів, тимолу, карвакролу, а також досліджували мікробіологічні і фармакологічні властивості.

На основі результатів дослідження розроблено блок-схему виробництва ЕСТМ, яка наведена на рисунку 3.6.

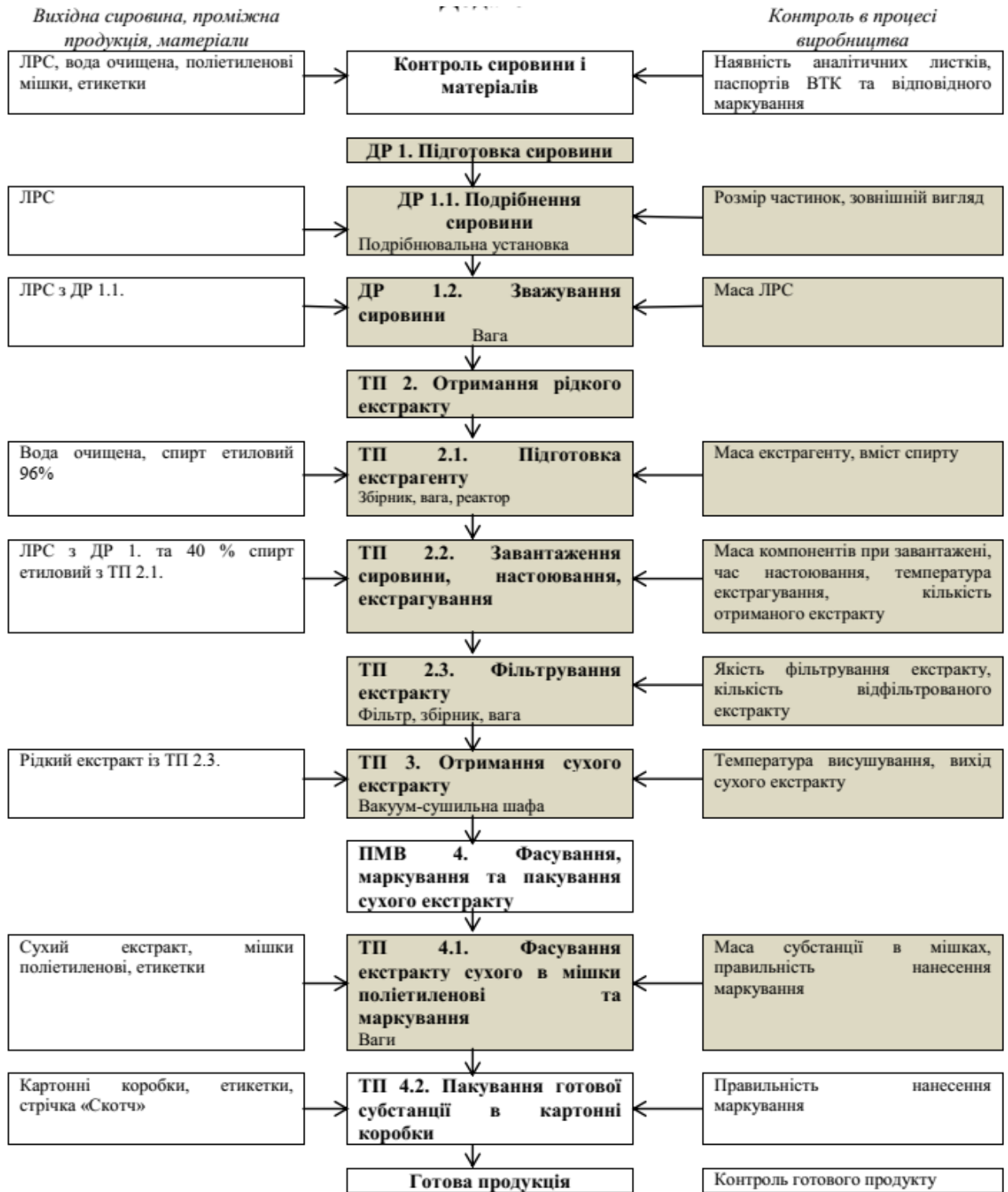


Рисунок 3.6 – Блок-схема виробництва ЕСТМ

3.3 Дослідження екстракту сухого материнки звичайної

Зовнішній вигляд, опис. Отриманий готовий продукт – екстракт сухий трави материнки (ЕСТМ) – блискучий кристалічний порошок коричневого кольору (рис. 3.7), з приємним специфічним запахом, терпко-гірким смаком, дуже гігроскопічний, розчинний у воді очищеній.

Мікроскопічні дослідження сухих екстрактів. Мікроскопічні дослідження екстрактів сухих проводили відповідно до методики, яка описана в розділі 2.



Рисунок 3.7 – Фотознімок (без збільшення) ЕСТМ

Кристалографія порошку ЕСТМ зображена на рисунку. 3.8.

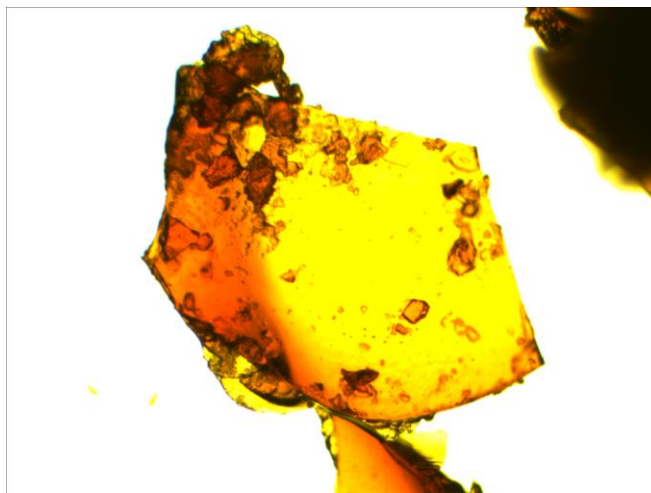


Рисунок 3.8 – Мікрофотознімок ЕСТМ (Зб. Об. x 10, Ок. x 8)

За даними кристалографії, ЕСТМ являє собою кристалічний порошок з прозорими частинками неправильної форми, які мають вигляд плоских пластин з нерівними краями, з розмірами від 703,884 до 1425,637 мкм.

Результати дослідження фармако-технологічних параметрів даного екстракту наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Фармако-технологічні властивості ЕСТМ

Технологічні показники ЕСТМ	Результати технологічних показників
Насипна густина до усадки, г/см ³	0,43
Насипна густина після усадки, г/см ³	0,58
Здатність до усадки	7,00
Текучість, с/100 г	∞
Вологостійкість, %	25,82
Коефіцієнт Гауснера	1,33
Вологовміст, %	Не більше 7

На основі проведених досліджень фармако-технологічних властивостей ЕСТМ видно, що це є дрібнодисперсний порошок, який має допустиму текучість, яку доцільно все таки покращити за рахунок підбору ДР до складу таблеток, щоб уникнути труднощів у роботі таблетної машини. Також необхідно підібрати вологорегулятори для збільшення стійкості до дії вологи таблеток на основі ЕСТМ, оскільки відомо, що екстракти сухі є гігроскопічними речовинами.

ЕСТМ стандартизували шляхом ідентифікації флавоноїду лютеоліну, як основного компоненту рослин даної родини, який було обрано також кількісним показником якості (ДФУ*, 2.2.27, метод ТШХ), а також проводили ідентифікацію тимолу і карвакролу (компоненти ЕО материнки звичайної).

Для ідентифікації лютеоліну отримували випробуваний розчин додаванням до 0,15 г ЕСТМ 10 мл метанолу Р, потім нагрівали зі зворотним

холодильником на водяній бані при температурі 60 °С протягом 5 хв, охолоджували і фільтрували.

Як розчин порівняння використовували 1,5 мг фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) лютеоліну, розчиненого у 10 мл *метанолу Р*; для ТШХ використовували пластинку із шаром силікагелю $F_{254}P$.

Рухомою фазою була суміш *мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат* (10:10:30:50). Наносили смугами по 10 мкл.

Відстань, яку мала пройти рухома фаза, становить не менше 10 см від лінії старту. Пластинку висушували при температурі від 100 до 105 °С. Для виявлення теплу пластинку обприскували розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р* і висушували на повітрі протягом 30 хв; переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати наведено на рисунку 3.9, де можна побачити послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння і випробуваного розчину у вигляді жовтих флуоресціюючих зон. На хроматограмі випробуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

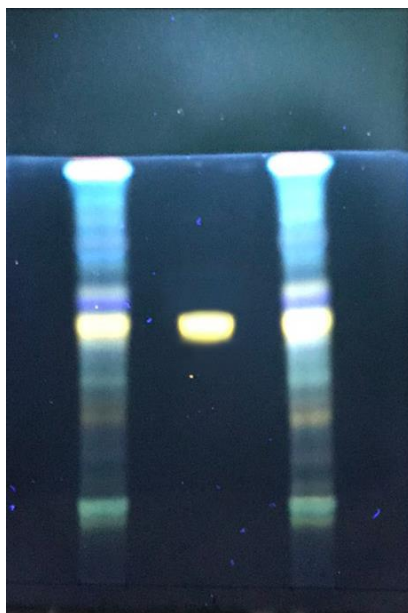


Рисунок 3.9 – Хроматограма ТШХ аналізу розчину порівняння стандартного зразка лютеоліну і випробуваного екстракту трави материнки

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» (ДФУ*, 2.2.27).

Для ідентифікації тимолу і карвакролу (ДФУ*, 2.2.27, метод ТШХ) випробуваний розчин отримували додаванням 5 мл метиленхлориду *P* до 0,15 г ЕСТМ, який збовтували в протягом 3 хв, відстоювали і фільтрували через паперовий фільтр. Як розчин порівняння використали розчин, отриманий розчиненням 1 мг тимолу *P* і 10 мкл карвакролу *P* в 10 мл метиленхлориду *P*. Також було використано ТШХ пластинку із шаром силікагелю. Рухомою фазою був метиленхлорид *P*. Наносили 20 мкл розчину порівняння і 50 мкл розчину випробування у вигляді полос. Фронт рухомої фази повинен бути не менше 15 см від лінії старту. Висушували на повітрі. Для проявлення плям пластинку обприскували розчином анісового альдегіду *P*, використовуючи 10 мл на квадратну пластинку зі стороною 200 мм, і нагріваючи протягом 10 хв при температурі від 100 до 105 °С. Переглядали при денному світлі.

На рисунку 3.10 наведено хроматограми розчину порівняння і випробуваного розчину.

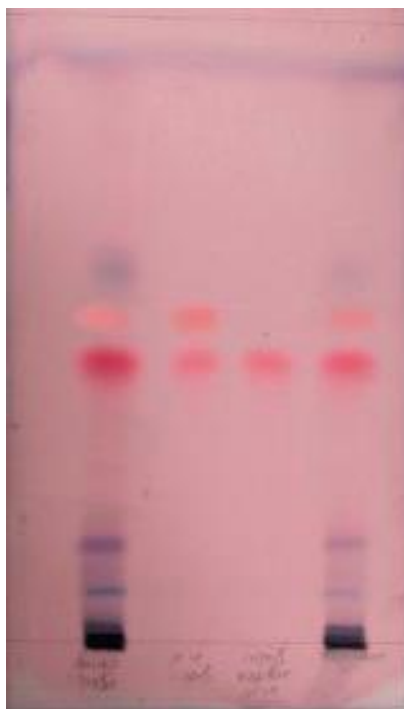


Рисунок 3.10 – Хроматограма ТШХ аналізу стандартних зразків тимолу і карвакролу та випробовуваного екстракту трави материнки

На рівні тимолу розчину порівняння і випробовуваного розчину проявилася коричнювато-рожеві зони. На рівні карвакролу розчину порівняння і випробовуваного розчину проявлялися блідо-фіолетові зони. На хроматограмі випробовуваного розчину в нижній і верхній частині можуть виявлятися і інші зони

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» (ДФУ*, 2.2.27).

Кількісно визначали вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ- і видимій областях (ДФУ*, 2.2.25).

Отримували випробовуваний розчин таким чином: 0,15 г (точна наважка) ЕСТМ (попередньо розтертого в ступці) поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 20 мл *спирту (60 %, об/об) Р* і збовтували протягом 20 хв. Доводили об'єм розчину *спиртом (60 %, об/об) Р* до мітки, перемішували і фільтрували. 5 мл одержаного фільтрату поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл додавали 0,1 мл *оцтової льодяної кислоти Р*, додавали 4,0 мл розчину 20 г/л *алюмінію хлориду Р* в 96 % *спирті Р*, перемішували і доводили *спиртом (60 %, об/об) Р* до об'єму 50,0 мл (випробовуваний розчин).

Для одержання компенсаційного розчину до 5 мл одержаного фільтрату поміщеного в мірну колбу місткістю 50 мл додавали 0,1 мл *оцтової льодяної кислоти Р*, перемішували і доводили *спиртом (60 %, об/об) Р* до об'єму 50,0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину (2.2.25) при 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін і суху речовину, повинен становити не менше 1,8 %.

Також були встановлені такі показники якості для ЕСТМ: втрата в масі при висушуванні – не більше 7 %, загальна зола – не більше 25 %, важкі метали – не більше 0,01 %, мікробіологічна чистота.

Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти наступні:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^4 КУО/г;
- загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^2 КУО/г;
- толерантних до жовчі грамнегативних бактерій – 10^2 КУО/г;
- відсутність *Escherichia coli* в 1 г;
- відсутність *Salmonella* в 25 г.

3.4 Вивчення антимікробної і протизапальної активності екстракту сухого материнки звичайної

Антимікробна активність екстракту сухого материнки звичайної

Мікробіологічні дослідження ЕСТМ були проведені на базі кафедри мікробіології вірусології та імунології під керівництвом доц. Покришко О. В. Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Дослідження на різних мікроорганізмах проводили методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) і дифузії в агар.

Дослідження антимікробної дії екстракту сухого материнки звичайної на життєдіяльність мікроорганізмів проводили методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) та дифузії в агар (метод «колодязів»). Стандартизація умов досліджень при дифузії в агар була забезпечена однаковою товщиною середовища – 10 мм та діаметром «колодязя» – 6 мм. Для посіву застосовували стандартизовану добову суспензію тест-штамів таких мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 і *Candida albicans* ATCC 885-653, концентрація клітин в яких становила 0,5 за McFarland. Після посіву суспензії тест-штаму на поживне середовище «колодязі» заповнювали ЕСТМ розведеним

в м'ясо-пептонному бульйоні. Після чого чашки Петрі поміщали в термостат при 37 °С. Результати дослідження аналізували через 24 год шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту мікроорганізмів в міліметрах.

В процесі вивчення антимікробної активності ЕСТМ методом серійних розведень використовували їх концентрації від 1:2 до 1:128 (об'ємні співвідношення). В пробірки, що містили серійно розведену субстанцію, і в контрольну пробірку з рідким поживним середовищем вводили 0,2 мл зависі тест-культури мікроорганізмів. Однодобові культури мікроорганізмів, які були використані у дослідженні, змивали на косому агарі 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду, доводили до густини 5 ОД по стандарту мутності з подальшим розведенням до необхідної кількості мікробних клітин в 2 мл і вносили в пробірки з серійно розведеною субстанцією і в контрольну пробірку. Досліджувані результати оцінювались за ступенем пригнічення росту певної тест-культури мікроорганізмів певним розведенням субстанції (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Результати дослідження антимікробної активності ЕСТМ методом серійних розведень

Тест-культура мікроорганізмів	Діаметр затримки росту мікроорганізмів із різними розведеннями ЕСТМ, мм						
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
<i>S. aureus</i>	22±0,9	20±0,8	15±0,6	10±0,4	-	-	-
<i>E. coli</i>	10±0,4	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	15±0,6	10±0,4	-	-	-	-	-
<i>B. subtilis</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	22±0,9	16±0,6	11±0,5	-	-	-	-

Примітка: « - » відсутність зони затримки росту мікроорганізмів

На основі отриманих результатів, можна зробити висновки, що ЕСТМ у розведенні 1:2 проявляє бактерицидну дію по відношенню до *Staphylococcus aureus* і дріжджових грибів *Candida albicans*, а в розведенні 1:4 – бактериостатичну дію.

До тест-культурів мікроорганізмів *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* даний екстракт не проявив антимікробної активності.

Результати мікробіологічних дослідження ЕСТМ методом «колодязів» наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати дослідження антимікробної активності ЕСТМ методом «колодязів»

Розведення	Тест-культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aerug.</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
1:2	ріст відсутній	є ріст	ріст незначний	є ріст	ріст відсутній
1:4	ріст відсутній	є ріст	є ріст	є ріст	ріст відсутній
1:8	ріст незначний	є ріст	є ріст	є ріст	ріст незначний
1:16	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст
1:32	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст
1:64	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст
1:128	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст	є ріст

Отримані даним методом результати доводять антимікробну активність ЕСТМ відносно *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*. Дані дослідження підтвердили, що екстракт материнки звичайної має антимікробну дію відносно штамів *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*, як було встановлено методом серійних розведень.

Дослідження протизапальної дії екстракту сухого материнки звичайної

З метою визначення протизапальної активності ЕСТМ проведено експериментальні дослідження на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-220 г. Загальний набряк викликали за допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 год після введення флогогенного агенту. За 40 хвилин до введення розчину карагеніну тваринам

внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних ЛЗ: диклофенаку натрію, кетанолу і кварцетину у середньо терапевтичних дозах. Антиексудативну активність екстракту визначали за ступенем зменшення набряку лапи у дослідних тварин в порівнянні з контрольними і виражали у відсотках за формулою:

$$A = \frac{\Delta V_k - \Delta V_d}{\Delta V_k} * 100 \%$$

де ΔV_k – середня різниця між об'ємами набряклої і вихідним значенням лапи в групі контрольної патології;

ΔV_d – середня різниця між об'ємами набряклої і вихідним значенням лапи в дослідних групах.

Досліджуваний екстракт вводили внутрішньошлунково у дозах 100, 125, 150 і 175 мг/ кг з використанням коефіцієнту видової чутливості. Результати дослідження наведено у таблиці. 3.7.

На основі проведених мікробіологічних і фармакологічних досліджень ЕСТМ було обрано його дозу на одну таблетку, яка становила 125 мг. Результати досліджень наведено на рисунку 3.11.

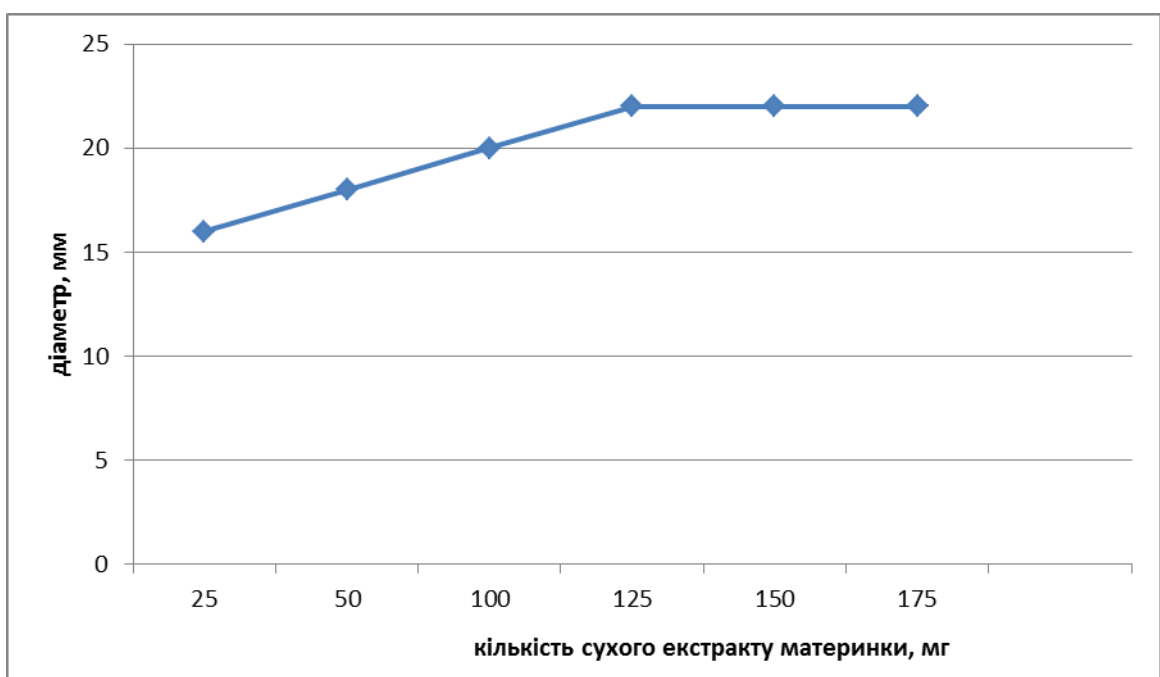


Рисунок 3.11 – Скринінгове дослідження потенційної антимікробної дії

На рисунку 3.11 чітко видно, що фармакологічний ефект ЕСТМ досягає свого максимуму саме в дозі 125 мг, подальше збільшення дози є не доцільним, адже із зростанням кількості введеного екстракту збільшення ефекту не спостерігається.

Таблиця 3.8 – Результати дослідження протизапальної активності ЕСТМ на моделі карагенінового набряку

Досліджувана речовина	Доза ЕСТМ, мг/кг	Приріст об'єму лапи на 4-ту год, %	Показник пригнічення запальної реакції, %
Контроль		134,3	-
Диклофенак в/ч	8	75,7	43,6
Кварцетин в/шл	50	123,1	-
ЕСТМ, в/ш	125	104,0	20,2

Отже, на моделі карагенінового набряку дослідженнями підтверджено наявність протизапальної дії ЕСТМ, а також встановлено, що найбільший ступінь протинабрякової активності ЕСТМ у білих щурів спостерігався при введенні його тваринам у дозі 125 мг/кг.

На основі отриманих результатів вивчення фізичних і фізико-хімічних властивостей ЕСТМ було запропоновано такі показники його якості: «Опис», «Ідентифікація», «Кількісне визначення», «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Важкі метали», «Мікробіологічна чистота».

Підсумковуючи результати даного розділу, можна зробити такі висновки:

- вивчено асортимент ЛЗ для місцевого лікування захворювань горла на національному фармацевтичному ринку станом на кінець 2018 року, який налічує 159 ТН різної форми випуску, більшість ЛЗ представлена твердими ЛФ;
- проаналізовано асортимент ЛЗ для місцевого лікування захворювань горла, який представлено, в основному, ЛЗ синтетичного походження;

- обґрунтовано умови отримання і розроблено технологію ЕСТМ, вивчено його фізико-хімічні і технологічні властивості; розроблено блок-схему виробництва ЕСТМ;

- методом ТШХ ідентифіковано лютеолін, тимол і карвакрол, методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ- і видимій областях також визначено вміст суми флавоноїдів в перерахунку на лютеолін. Кількісним критерієм якості запропоновано вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін не менше 1,8 %.

- встановлено антимікробні властивості ЕСТМ методами серійних розведень і методом «колодязів», встановлено оптимальну дозу ЕСТМ на одну таблетку, 0,125 г;

- підтверджено наявність протизапальних властивостей ЕСТМ дослідженнями, проведеними на моделі карагенінового набряку.

В результаті досліджень запропоновано проекти МКЯ і ТР, які апробовано на ТОВ «Тернофарм» (акти апробації від 16.02. 2021 р.).

Одержано патент на корисну модель: «Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією» № 142304 (25.05.2020 р.).

Матеріали, що викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [63, 69, 70, 108].

РОЗДІЛ 4

НАУКОВЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ МАТЕРИНКИ

4.1 Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної

Під час розробки складу і технології таблеток використовували отриманий нами ЕСТМ і ДР, які відповідають вимогам ДФУ і дозволені для медичного застосування.

В процесі розробки рецептури таблеток використовували такі кількості діючих і ДР в одній таблетці:

Екстракт сухий материнки звичайної, г	0,1250 г
Регулятори вологи (фактор А), г	0,0225
Група ізомальту ГаленІК (фактор В), г	0,1490
Наповнювачі (фактор С), г	0,1490

У якості змащувальної речовини використовували магнію стеарат в кількості 1,0 % на одну таблетку.

В процесі розробки оптимального складу і технології таблеток було вивчено 9 ДР, які за допомогою МПЕ були згруповані в три основні групи факторів (таблиця 4.1). Досліджували регулятори вологи, наповнювачі і три марки ізомальту ГаленІК, як наповнювачі і для маскування неприємних смакових характеристик ЕСТМ. Перелік ДР (факторів), які вивчалися при розробці таблеток на основі ЕСТМ, наведено в таблиці 4.1.

Під час вивчення впливу трьох факторів і їх рівнів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і основні показники якості таблеток використовували 3x3 латинський квадрат.

Таблиця 4.1 – Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу і технології таблеток на основі ЕСТМ

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – регулятори вологи	a_1 – Неусілін UFL2 a_2 – Неусілін US2 a_3 – Неусілін S1
<i>B</i> – група на основі ізомальту ГаленІК	b_1 – ГаленІК 720 b_2 – ГаленІК 801 b_3 – ГаленІК 721
<i>C</i> – наповнювачі	c_1 – ЕФ- мелт С c_2 – ЕФ- мелт М c_3 – Лактоза

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Трьохфакторний експеримент на основі латинського квадрату і результати дослідження таблеток на основі ЕСТМ

№ серії	Фактори			Відгуки (показники)					
	A	B	C	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	a_1	b_1	c_1	4,0	3	0,13	138	14	5,53
2	a_1	b_2	c_2	2,5	2	0,34	130	8	7,01
3	a_1	b_3	c_3	2,5	2	0,80	83	12	5,29
4	a_2	b_1	c_2	4,5	4	0,08	167	12	5,59
5	a_2	b_2	c_3	2,5	2	0,88	83	12	5,16
6	a_2	b_3	c_1	4,0	3	0,11	183	13	6,93
7	a_3	b_1	c_3	4,0	3	0,97	86	8	4,40
8	a_3	b_2	c_1	4,5	4	0,09	104	10	6,29
9	a_3	b_3	c_2	4,0	3	0,13	140	11	6,80

Примітка 1. y_1 – засипка матриці прес-інструменту, бал.
Примітка 2. y_2 – процес пресування таблеток, бал.
Примітка 3. y_3 – стиранисть таблеток, %.
Примітка 4. y_4 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н.
Примітка 5. y_5 – розпадання таблеток, хв.
Примітка 6. y_6 – стійкість таблеток до дії вологи, %.

При проведенні експериментальних досліджень діючі речовини і ДР задавали в розрахованій кількості на одну серію. В першу чергу завантажували і перемішували ЕСТМ і почергово, при перемішуванні додавали ДР груп В і С. Одержавши однорідну масу, вводили вологорегулятор (фактор А), перемішували до однорідності. Порошкову суміш опудрювали магнію стеаратом і пресували на лабораторному таблет-пресі. Отримували таблетки плоско-циліндричні з фаскою, діаметром 12 мм.

За схемою трьохфакторного експерименту результати проведених досліджень підлягали дисперсійному аналізу і статистичній обробці для кожного рівня фактору. Дослідження проводили в 2-х повторностях.

Оцінку процесу засипки матриці прес-інструменту (y_1) проводили за 5-ти бальною шкалою.

Вплив фактору А (регуляторів вологи) на процес засипки матриці сумішшю для пресування відображено за допомогою діаграм на рисунку 4.1.

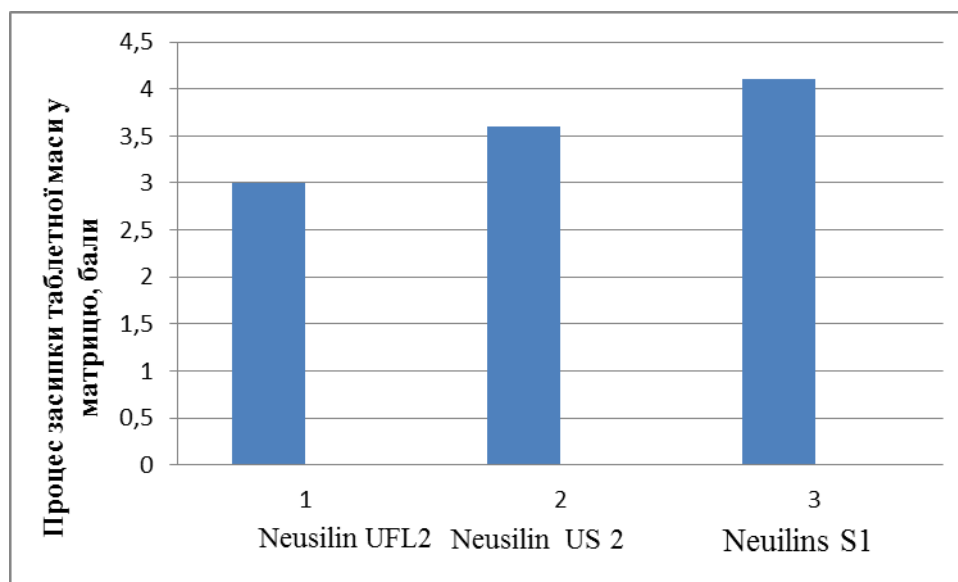


Рисунок 4.1 – Вплив регуляторів вологи на процес засипки матриці таблет-пресу сумішшю для пресування

З рисунку 4.1 видно, що найкраще процес засипки маси для таблетування у матрицю проходив при використанні Неусіліну S1 (4,1 бали) в якості

регулятора вологи, який мав перевагу над Неусіліном US2 (3,6 бали) і Неусіліном UFL2 (3,0 бали).

Подібним чином аналізували вплив для інших 2-х факторів. Встановлено, що найкращим серед 3-х марок ізомальту (фактор В) лідером за позитивним впливом на процес засипки матриці є ГаленІК 720 (4,2 бали), йому поступалися ГаленІК 721 (3,5 бали) і ГаленІК 801 (3,0 бали).

При використанні в якості наповнювача (фактор С) ЕФ-мелт С (4,2 бали) найкраще проходив процес засипки маси для таблетування у матрицю. ЕФ-мелт М (3,7 бали) і лактоза (3,0 бали) поступалися йому за впливом на цей показник.

Оцінку процесу пресування таблеток (y_2) було також проведено за 5-ти бальною шкалою.

Серед регуляторів вологи (фактор А) найкраще впливав на процес пресування таблеток Неусілін S1 (3,33 бали), який мав перевагу над Неусіліном US2 (3,0 бали) і Неусіліном UFL2 (2,3 бали). З-поміж вивчених марок ізомальту ГаленІК 801 (2,6 бали) і ГаленІК 721 (2,6 бали) однаково впливали на процес пресування таблеток на основі ЕСТМ і їм поступалася марка ГаленІК 720 (3,3 бали).

Ранжований ряд впливу наповнювачів (фактор С) на процес пресування таблеток на основі ЕСТМ виглядає таким чином: ЕФ-мелт С (3,3 бали) > ЕФ-мелт М (3,0 бали) > лактоза (2,3 бали).

В результаті досліджень було встановлено, що процес пресування таблеток на основі ЕСТМ у більшості серій був задовільним, таблетки деяких серій підлипали до пуансона прес-інструменту.

Вплив фактору А на стиранисть таблеток на основі ЕСТМ зображено на рисунку 4.2. Найменше значення стиранисті таблеток забезпечував Неусілін US2 (0,36 %), за ним розташувалися Неусілін S1 (0,41 %) і Неусілін UFL2 (0,42 %).

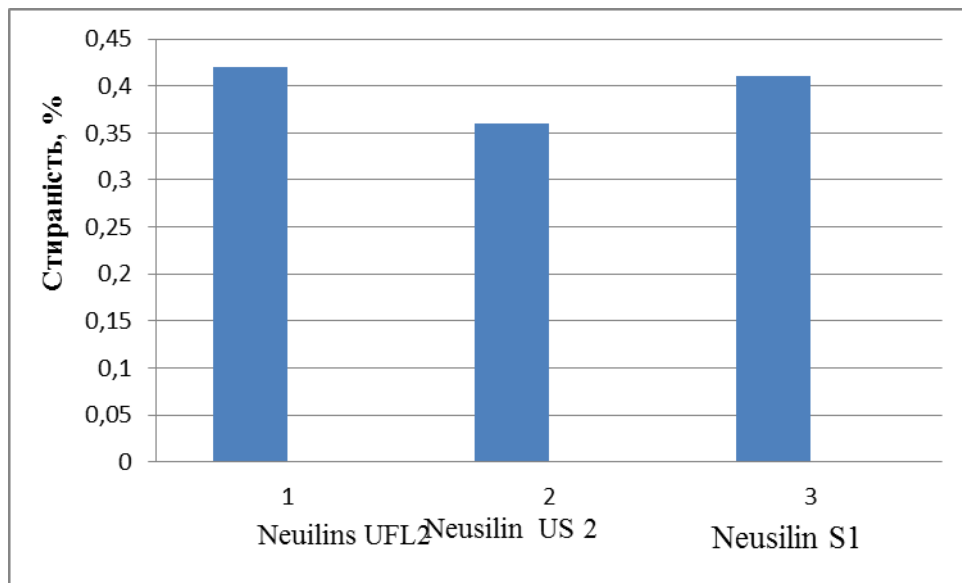


Рисунок 4.2 – Вплив регуляторів вологи на стираність таблеток на основі ЕСТМ

Вплив наповнювачів (фактор В) на стираність таблеток на основі ЕСТМ (рис. 4.3) можна відобразити таким рядом переваг: b_3 (0,37 %) > b_1 (0,39 %) > b_2 (0,44 %).

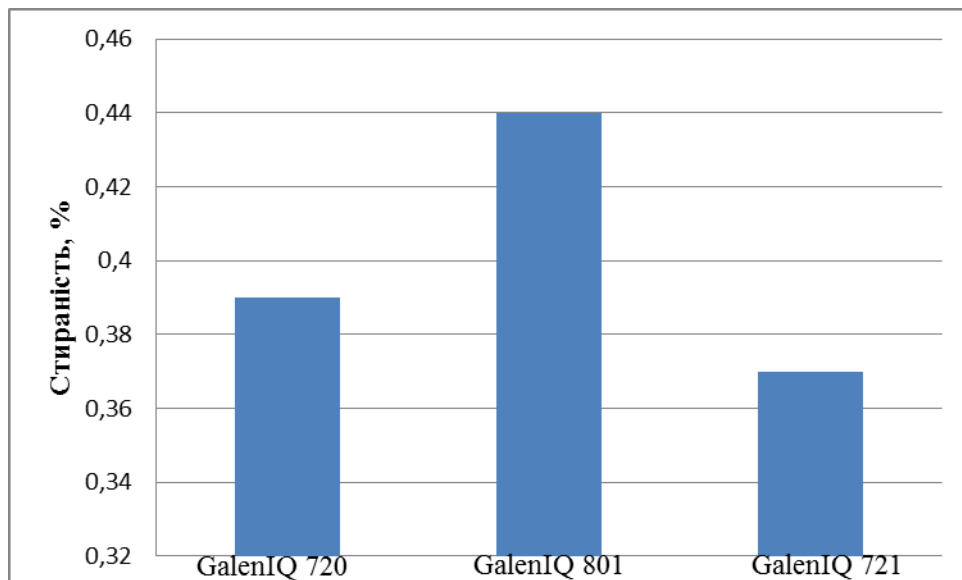


Рисунок 4.3 – Вплив ізомальтіву (фактор В) на стираність таблеток на основі ЕСТМ

Серед досліджуваних ДР фактору С (рис. 4.4) найменшу стираність таблеток забезпечував ЕФ-мелт С (0,11 %), йому поступався ЕФ-мелт М (0,20 %), і найгірший результат отримували при використанні лактози (0,88 %).

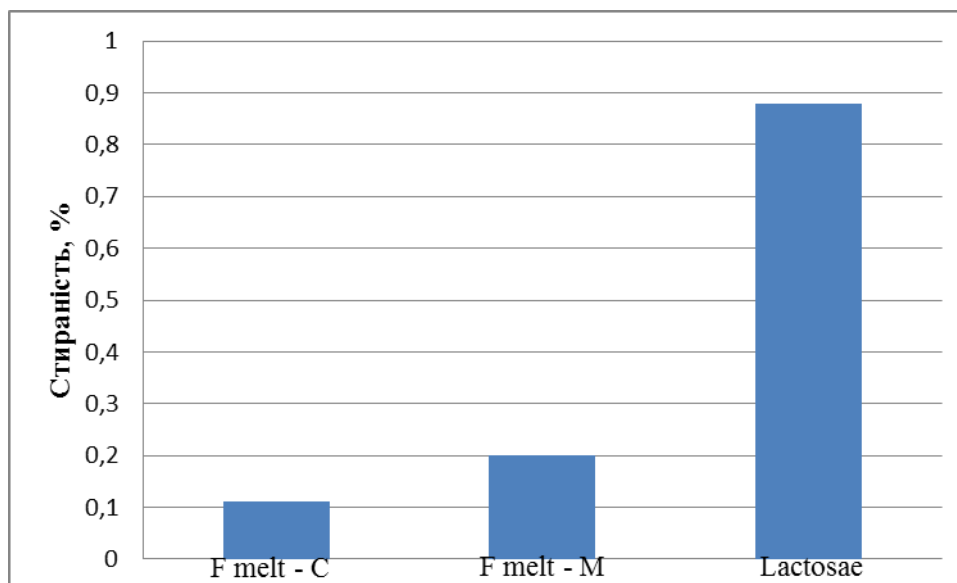


Рисунок 4.4 – Вплив наповнювачів (фактор С) на стираність таблеток на основі ЕСТМ

Найкращу стійкість таблеток до роздавлювання серед регуляторів вологи отримували при використанні Неусілін US2 (144,3 Н), який значно переважав Неусілін UFL2 (117 Н) і Неусілін S1 (110 Н).

Встановлено, що серед рівнів фактору В (рис. 4.5), найкращий результат стійкості таблеток до роздавлювання забезпечував ГаленІК 721, найгірший – ГаленІК 801 у склад таблеток (105,66 Н).

Ранжований ряд переваг, що відображає вплив наповнювачів (фактор С) на стійкість таблеток до роздавлювання, має такий вигляд: $c_2 > c_1 \gg c_3$. При використанні ЕФ-мелт М отримували найвище значення міцності таблеток (145,66 Н), йому поступався ЕФ-мелт С (141,66 Н), дані ДР мали суттєву перевагу над лактозою (84 Н).

Вплив рівнів фактору А (регуляторів вологи) на час розпадання таблеток на основі ЕСТМ відображено за допомогою діаграм на рисунку 4.6.

Згідно з рисунком 4.6, найменший час розпадання мали таблетки, які містили у своєму складі Неусілін S1 (9,6 хв). При введенні Неусіліну UFL2 і Неусіліну US2 час розпадання досліджуваних таблеток збільшувався до 11,33 хв і 12,33 хв, відповідно.

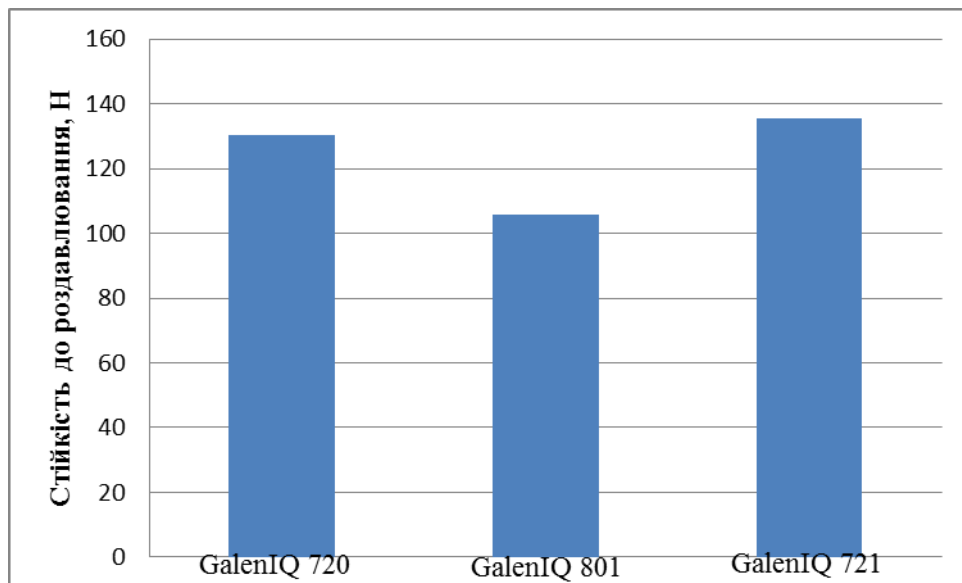


Рисунок 4.5 – Вплив ізомальтів (фактор В) на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до роздавлювання.

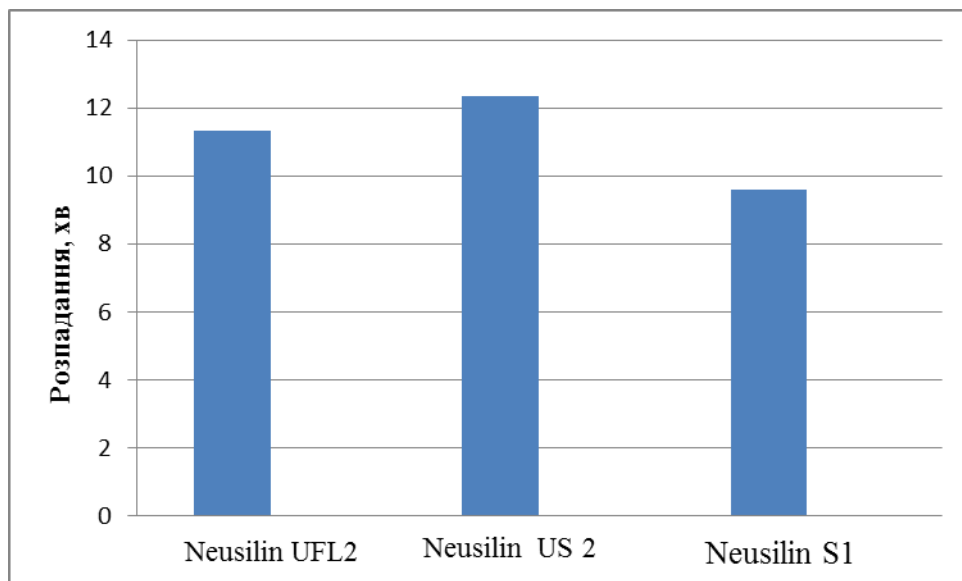


Рисунок 4.6 – Вплив регуляторів вологи на розпадання таблеток на основі ЕСТМ

Ранжований ряд переваг для ізомальтів (фактор В) (рис. 4.7), який відображає їх вплив на час розпадання таблеток на основі ЕСТМ, має наступний вигляд: ГаленІК 801 (10, хв) > ГаленІК 720 (11,33 хв) > ГаленІК 721 (12,0 хв).

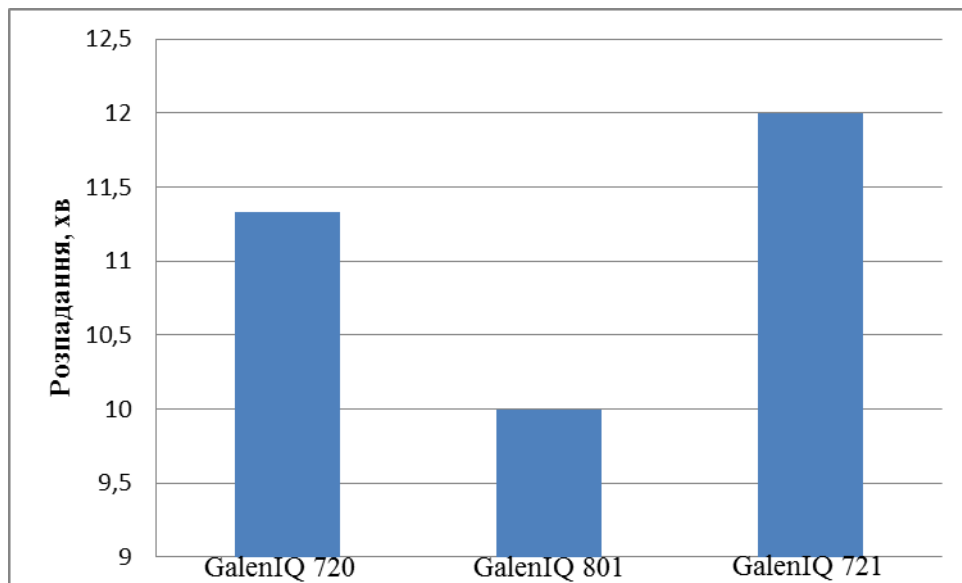


Рисунок 4.7 – Вплив марок ізомальту (фактор В) на розпадання таблеток на основі ЕСТМ

Вплив рівнів фактору С на розпадання таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: ЕФ- мелт М (10,33 хв) > лактоза (10,67 хв) > ЕФ- мелт С (12,33).

Вплив рівнів фактору А (вологорегуляторів) на стійкість таблеток до дії вологи відображено на риунку 4.8.

Результати досліджень показали, що найбільш стійкими до дії вологи були таблетки, які містили в своєму складі Неусілін S1 (5,84 %) і Неусілін US2 (5,89 %), при використанні Неусіліну UFL2 (5,94 %) було отримано гірший результат.

Ранжований ряд переваг для рівнів фактору В за їх впливом на стійкість таблеток до дії вологи має такий вигляд: ГаленІК 720 (5,19 %) > ГаленІК 801 (6,15 %) > ГаленІК 721 (6,34 %).

Вплив рівнів фактору С на стійкість досліджуваних таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи відображено наступним рядом переваг: лактоза (4,96 %) > ЕФ-мелт С (6,46 %) > ЕФ-мелт М (6,46 %).

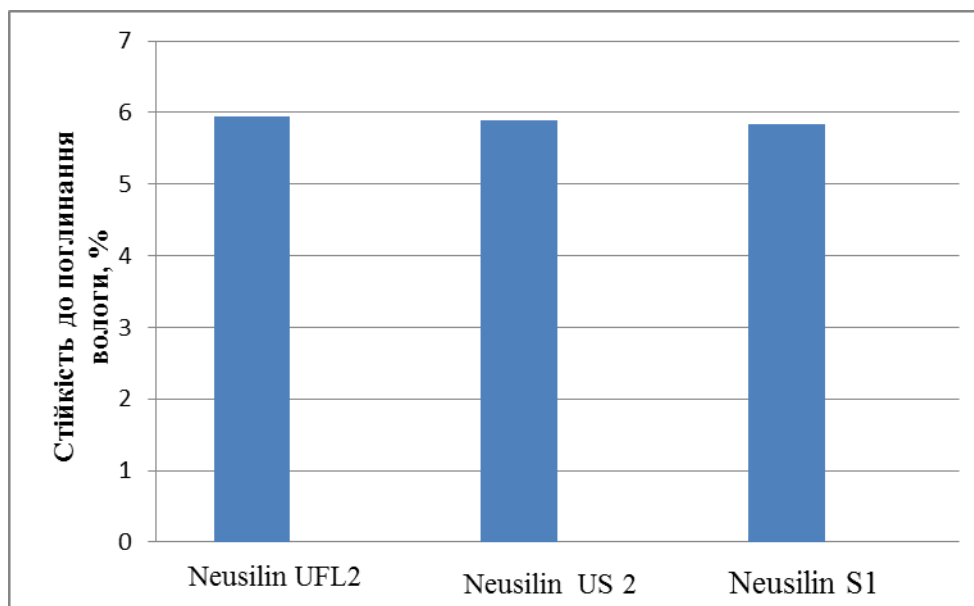


Рисунок 4.8 – Вплив вологорегуляторів на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи

За результатами проведених досліджень було встановлено вплив 9-ти ДР на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і на деякі показники якості таблеток, на основі яких було вибрано найкращі з них для подальших досліджень для вивчення впливу їх кількостей у складі таблеток з метою встановлення оптимального співвідношення у складі таблеток на основі ЕСТМ.

Отже, три ДР, по одній з кожній групі факторів, які виявилися лідерами у своїх групах, було включено у наступний етап експерименту, а саме:

- Неусілін S1, який найбільш позитивно впливав на процес засипки матриці прес-інструменту, пресування таблеток, їх розпадання і вологостійкість;

- ГаленІК 720 серед вивчених марок ізомальту забезпечував кращі значення засипки матриці, вологостійкості таблеток і необхідне значення їх розпадання;

- ЕФ-мелт С, який покращував процеси засипки матриці і пресування таблеток, а також стиранисть таблеток і стійкість до роздавлювання.

4.2 Вивчення кількісних фармацевтичних факторів при розробці складу і технології таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної

На другому етапі досліджень при розробці складу і технології таблеток на основі ЕСТМ проводили вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і деякі показники якості таблеток. Для цього використовували ті ДР, які дали найкращі результати в попередньому експерименті. Також було вирішено дослідити додатково коригенти смаку і запаху (сукралоза, ароматизатор «Лісова ягода», який, на нашу думку і суб'єктивну оцінку, найбільше поєднується із смаком ЕСТМ, і лимонна кислота), оскільки таблетки призначенні для застосування у ротовій порожнині.

Також у даний експеримент було введено ще дві ДР, які не вивчалися на попередньому етапі через діапазон кількості факторів і їх рівнів саме у використаному плані дисперсійного аналізу, а саме аеросил і магнію карбонат основний. Це було зроблено з метою вивчення можливості покращити текучість маси для таблетування введенням цих речовин до складу таблеток на основі ЕСТМ. Перелік вибраних факторів і їх рівнів, які вивчалися при розробці складу і технології таблеток на основі ЕСТМ, наведений в таблиці 4.3.

Для вивчення впливу рівнів факторів на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і основні показники таблеток було використано метод випадкового балансу, який дозволяє відсіяти ті рівні факторів, які викликають погіршення вивчених показників, і вибрати ті ДР, які доцільно вводити в оптимальний склад кінцевого продукту.

При складанні рецептури таблеток згідно плану експерименту у серіях, де фактори вводилися на нижньому рівні, для доведення середньої маси

таблеток до необхідного значення (0,55 г) додавали розраховану кількість МКЦ 200.

Таблиця 4.3 – Кількісні фактори і їх рівні, які вивчалися при розробці складу і технології таблеток на основі ЕСТМ

Фактор	Рівень фактору	
	Верхній «+»	Нижній «-»
x_1 – вміст аеросилу на одну таблетку, г	0,020	0,0100
x_2 – вміст магнею карбонату основного, г	0,130	0,1100
x_3 – вміст Неусіліну S1, г	0,030	0,0100
x_4 – вміст ГаленІК 720, г	0,130	0,1100
x_5 – вміст ЕФ-мелт С, г	0,130	0,1100
x_6 – вміст сукралози, г	0,005	0,0046
x_7 – вміст ароматизатора «Лісова ягода», г	0,005	0,0040
x_8 – вміст лимонної кислоти, г	0,015	0,0050

Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових сумішей для таблетування і одержаних таблеток на основі ЕСТМ наведено у таблиці 4.4.

Визначення значущих факторів і впливу їх рівнів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і основні показники таблеток на основі ЕСТМ проводили за допомогою діаграм розсіювання.

На основі статистичної обробки одержаних результатів будували рисунки і за величиною медіани встановлювали вплив досліджуваного фактора на вивчений показник. Напрямок орієнтування медіани показував, в яку сторону спрямований цей вплив.

Вплив вивчених кількісних факторів на насипний об'єм до усадки маси для таблетування наведено на рисунку 4.9.

Таблиця 4.4 – Матриця планування експерименту і результати дослідження мас для таблетування і таблеток на основі ЕСТМ

№	Фактор								Відгук												
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	y ₁₀	y ₁₁	y ₁₂	y ₁₃
1	+	+	+	+	+	+	+	+	62	56	6	0,382	0,423	1,107	3	4,0	0,016	47	15	7,85	3
2	-	+	+	+	-	-	-	+	61	45	16	0,389	0,527	1,355	4	3,0	0,210	46	15	7,62	3
3	+	-	+	+	-	-	+	-	66	46	20	0,360	0,517	1,434	3	3,0	1,800	30	9	8,73	3
4	-	-	+	+	+	+	-	-	58	44	14	0,408	0,538	1,318	4	3,5	0,280	57	16	7,90	2
5	+	+	-	+	-	-	-	-	65	54	11	0,366	0,441	1,203	3	3,0	1,550	23	9	9,16	4
6	-	+	-	+	+	+	+	-	60	45	15	0,396	0,528	1,333	4	3,5	0,390	54	11	8,44	3
7	+	-	-	+	+	+	-	+	64	44	20	0,372	0,542	1,454	3	2,5	0,800	32	10	9,35	3
8	-	-	-	+	-	-	+	+	55	44	11	0,429	0,537	1,250	1	3,5	1,700	30	8	8,61	4
9	+	+	+	-	-	+	-	-	70	55	15	0,340	0,432	1,272	2	2,5	1,550	37	9	9,32	3
10	-	+	+	-	+	-	+	-	65	48	17	0,366	0,496	1,354	3	3,0	0,180	78	13	8,00	4
11	+	-	+	-	+	-	-	+	69	49	20	0,344	0,485	1,408	3	3,0	0,660	52	10	8,41	3
12	-	-	+	-	-	+	+	+	60	46	14	0,395	0,515	1,304	4	3,5	0,160	78	9	7,98	3
13	+	+	-	-	+	-	+	+	70	50	20	0,337	0,472	1,400	3	2,5	1,170	27	8	8,23	2
14	-	+	-	-	-	+	-	+	65	45	20	0,364	0,527	1,444	4	3,0	1,160	44	7	9,12	4
15	+	-	-	-	-	+	+	-	69	49	20	0,345	0,486	1,408	3	3,0	0,150	43	11	8,33	4
16	-	-	-	-	+	-	-	-	56	39	17	0,390	0,561	1,435	3	3,5	1,060	36	6	9,00	3

Примітка. y₁ – насипний об'єм до усадки, мл; y₂ – насипний об'єм після усадки, мл; y₃ – здатність до усадки; y₄ – насипна густина до усадки, г/мл; y₅ – насипна густина після усадки, г/мл; y₆ – коефіцієнт Гауснера; y₇ – процес таблетування, бал; y₈ – процес засипки матриці, бал; y₉ – стиранисть таблеток, %; y₁₀ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₁₁ – розпадання таблеток, хв.; y₁₂ – стійкість таблеток до вологи, %; y₁₃ – органолептичні властивості (смак), бал.

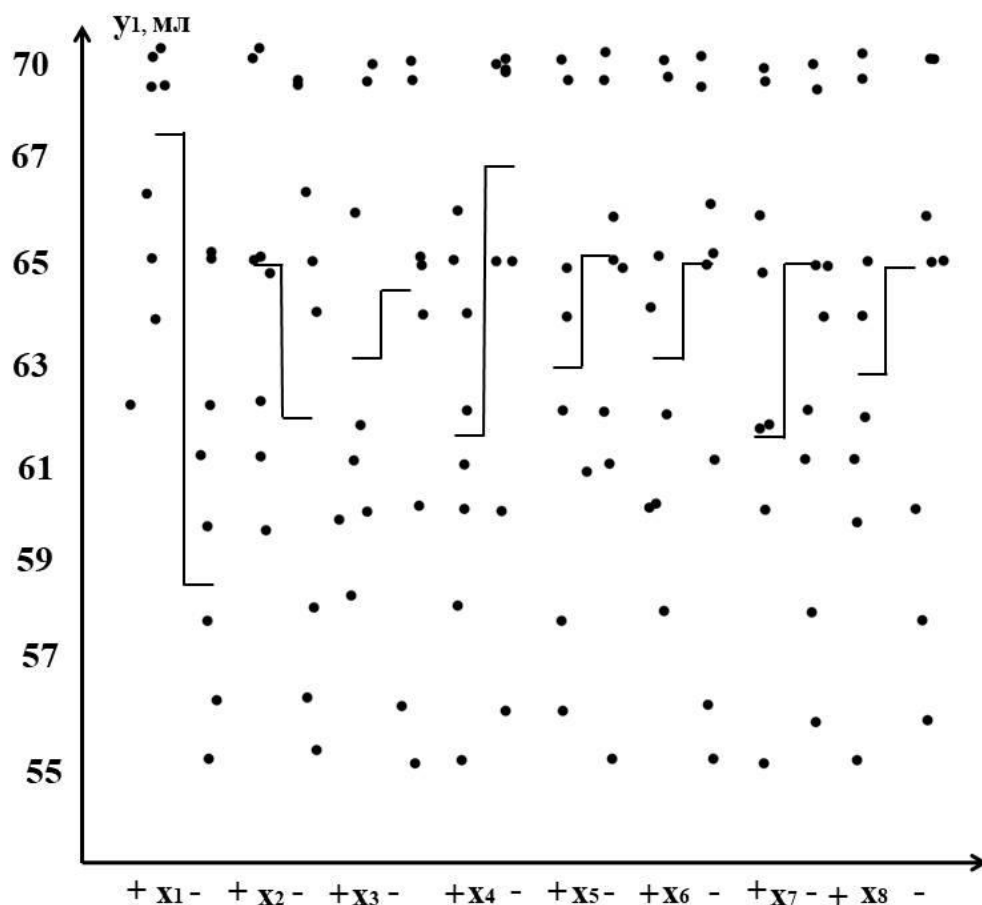


Рисунок 4.9 – Діаграма розсіювання результатів дослідження насипного об’єму до усадки маси для таблетування

Аналіз рисунку 4.9 показав, що найбільш значущими факторами, які впливають на насипний об’єм до усадки, є кількість аеросилу (x_1) і ГаленІК 720 (x_4), на що вказують довжини медіан. При вивченні впливу аеросилу на верхньому рівні, а ГаленІК 720 – на нижньому, насипний об’єм до усадки маси для таблетування збільшується.

Також суттєвий вплив (приблизно однакові за довжиною медіани) на насипний об’єм до усадки мають фактори: x_2 (кількість магнію карбонату основного) і x_7 (кількість ароматизатора «Лісова ягода»), відповідно. При введенні більшої кількості x_2 насипний об’єм збільшується. Збільшення кількості ароматизатора «Лісова ягода» (x_7) в складі маси для таблетування приводило до зниження насипного об’єму.

Напрямок і величина медіан факторів x_5 (ЕФ-мелт С) і x_6 (сукралози) показують, що чим більша кількість даних ДР вводиться в масу для таблетування, тим менший отримували насипний об'єм до усадки. Найменший вплив має на даний показник фактор x_3 – вміст Неусіліну S1.

Вплив вивчених факторів на насипний об'єм маси для таблетування після усадки наведено на рисунку 4.10.

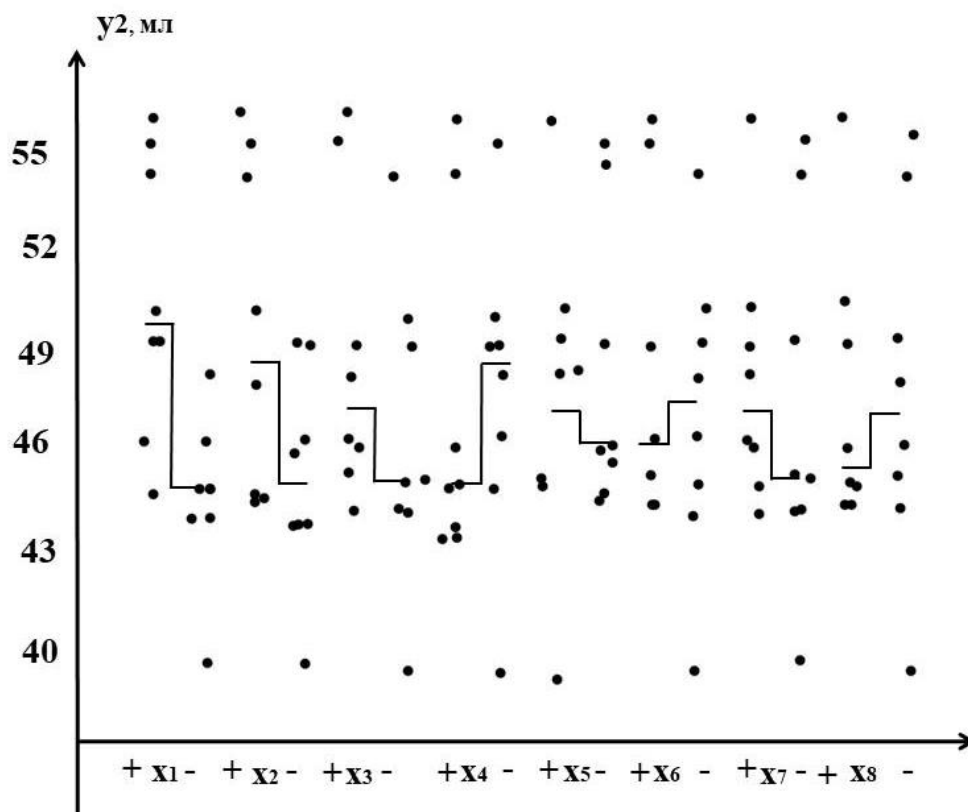


Рисунок 4.10 – Діаграма розсіювання результатів дослідження насипного об'єму після усадки маси для таблетування

З діаграми розсіювання видно, що найбільш значущими за впливом на даний показник є фактори x_1 , x_2 і x_4 – вміст аеросилу, магнію карбонату основного і ГаленІК 720, відповідно. Напрямок медіани свідчить, що збільшення кількості аеросилу і магнію карбонату основного і зменшення кількості ГаленІК 720 у складі маси для таблетування зумовлює збільшення насипного об'єму до усадки.

Збільшення кількості Неусіліну S1 (x_3) і ароматизатора (x_7) та зменшення вмісту лимонної кислоти (x_8) збільшують значення насипного об'єму до усадки. Фактори x_5 і x_6 не суттєво впливають на даний показник.

На основі діаграми розсіювання (рис. 4.11) встановлено, що найбільший вплив на здатність до усадки мають фактори: x_1 – вміст Неусіліну S1 і x_4 – вміст ГаленІК 720. Із збільшення вмісту Неусіліну в масі для таблетування здатність до усадки збільшується і навпаки, при збільшенні вмісту ГаленІК 720 – зменшується.

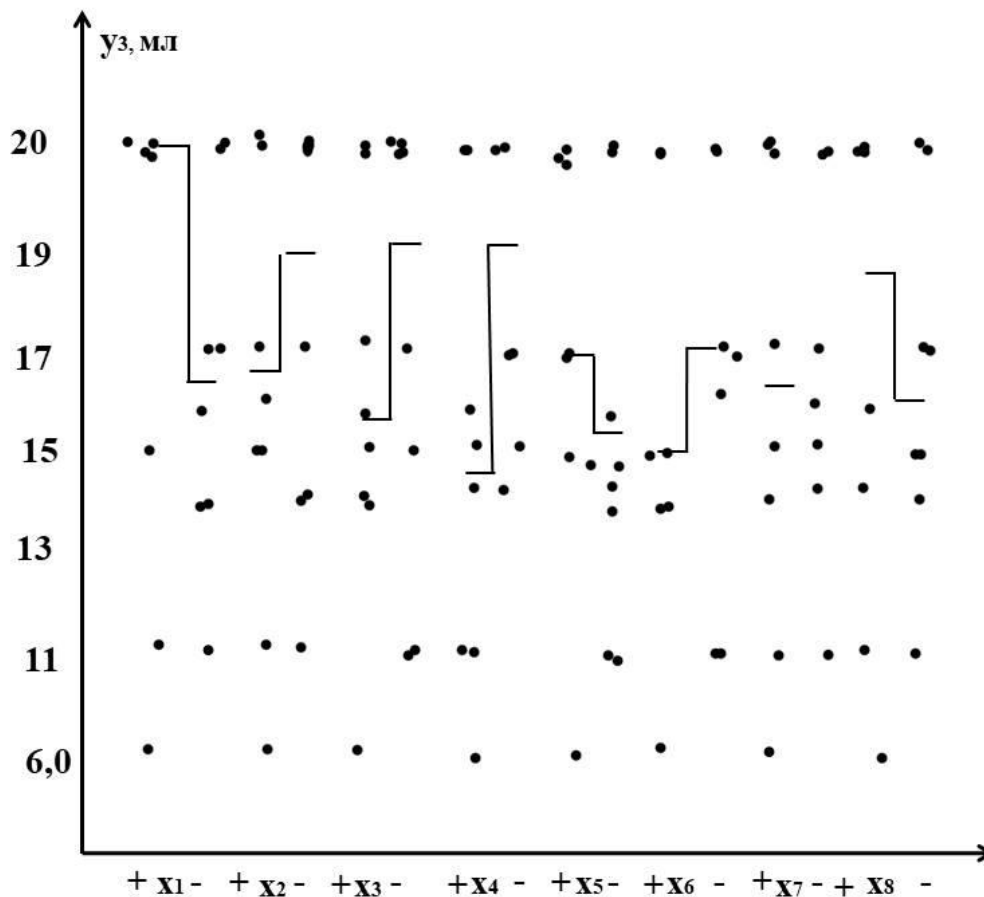


Рисунок 4.11 – Діаграма розсіювання результатів дослідження здатності до усадки маси для таблетування

При збільшенні вмісту факторів x_3 , x_2 , x_6 і зменшенні вмісту фактора x_8 у масі для таблетування даний показник також зменшується. Кількісний вміст ароматизатора «Лісова ягода» (x_7) не впливає на здатність до усадки.

Вплив вивчених кількісних факторів на насипну густину до усадки маси для таблетування (y_4) відображено на рисунку 4.12.

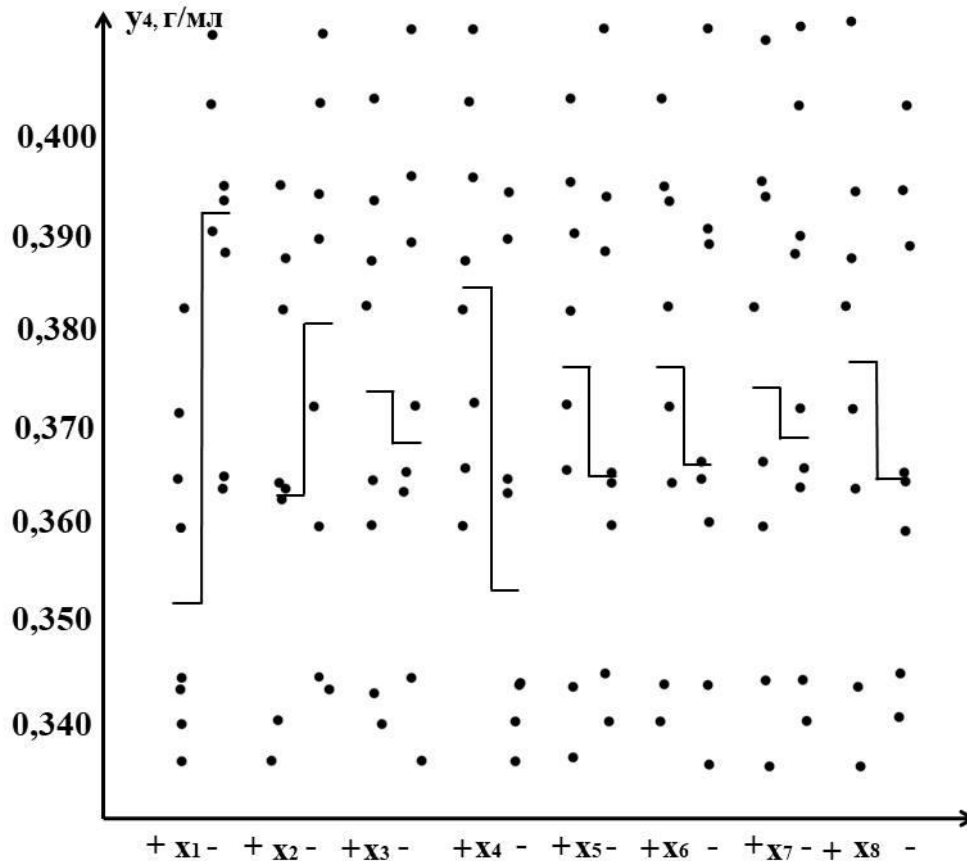


Рисунок 4.12 – Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини до усадки маси для таблетування

Вплив вивчених кількісних факторів на насипну густину до усадки маси для таблетування (y_4) відображено на рисунку 4.12.

На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільший вплив на насипну густину до усадки маси для таблетування має фактор x_1 – вміст аеросилу та x_4 – вміст ГаленІК 720. Напрямок медіани свідчить, що при введенні у масу для таблетування більші кількості аеросилу насипна густина до усадки зменшується і навпаки, при збільшенні кількості ГаленІК 720 насипна густина до усадки збільшується.

Також суттєвий вплив (приблизно однакові за довжиною медіани) на насипну густину до усадки маси для таблетування мають фактори: x_2 , x_5 , x_6 і x_8

– кількість магнію карбонату основного, кількість Еф-мелт С, кількість сукралози і лимонної кислоти, відповідно. За напрямками медіан можна зробити висновок, що збільшення вмісту магнію карбонату основного призводить до зменшення насипної густини, а при збільшенні вмісту Еф-мелт С, сукралози і лимонної кислоти викликає до збільшення насипної густини до усадки. Із збільшення кількості факторів x_3 і x_7 збільшується насипна густина до усадки.

На основі діаграми розсіювання (рис. 4.13) встановлено, що найбільш значущий вплив на насипну густина після усадки має фактор x_1 – вміст аеросилу, із збільшенням якого в складі маси для таблетування відбувається зменшення насипної густини після усадки.

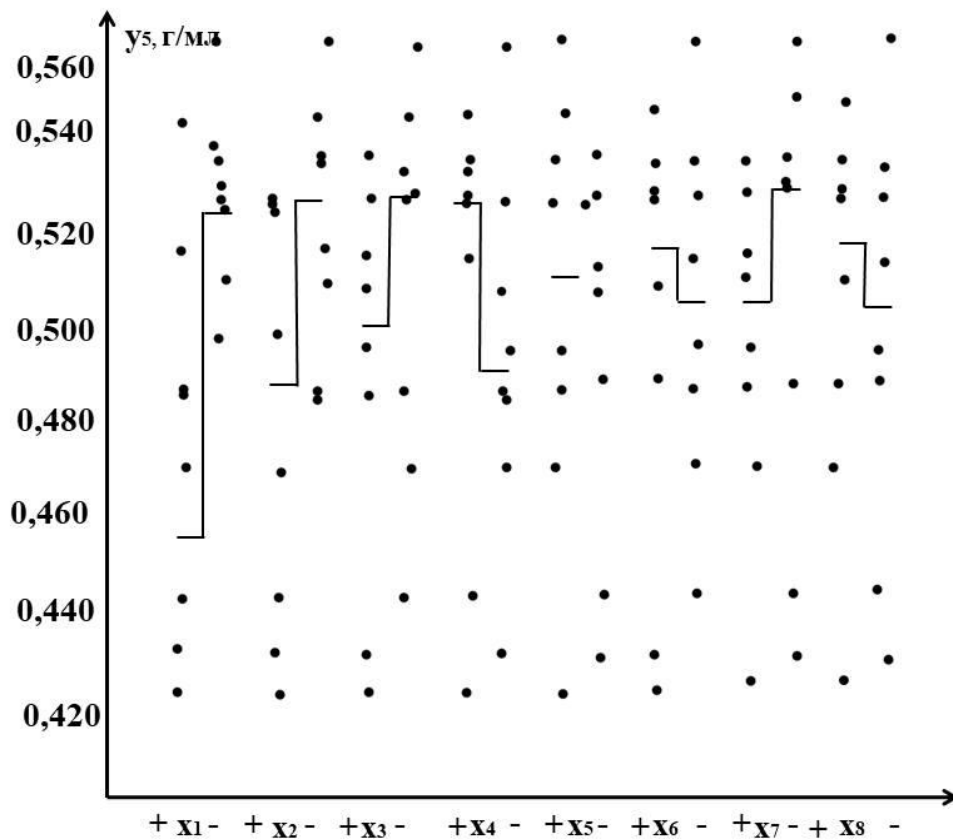


Рисунок 4.13 – Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини після усадки маси для таблетування

Також суттєвий вплив на насипну густину після усадки мали фактори x_2 , x_4 , x_3 та x_7 , а саме вміст магнію карбонату основного, ГаленІК 720, Неусіліну S1 і ароматизатора «Лісова ягода». Напрямок медіани свідчить, що із збільшенням вмісту факторів x_2 , x_3 і x_7 насипна густина після усадки зменшується. При вивченні фактору x_4 на верхньому рівні даний показник збільшується. Фактори x_6 і x_8 незначно впливають на досліджуваний показник.

Вплив вивчених кількісних факторів на коефіцієнт Гауснера (y_6) наведено на риунку 4.14.

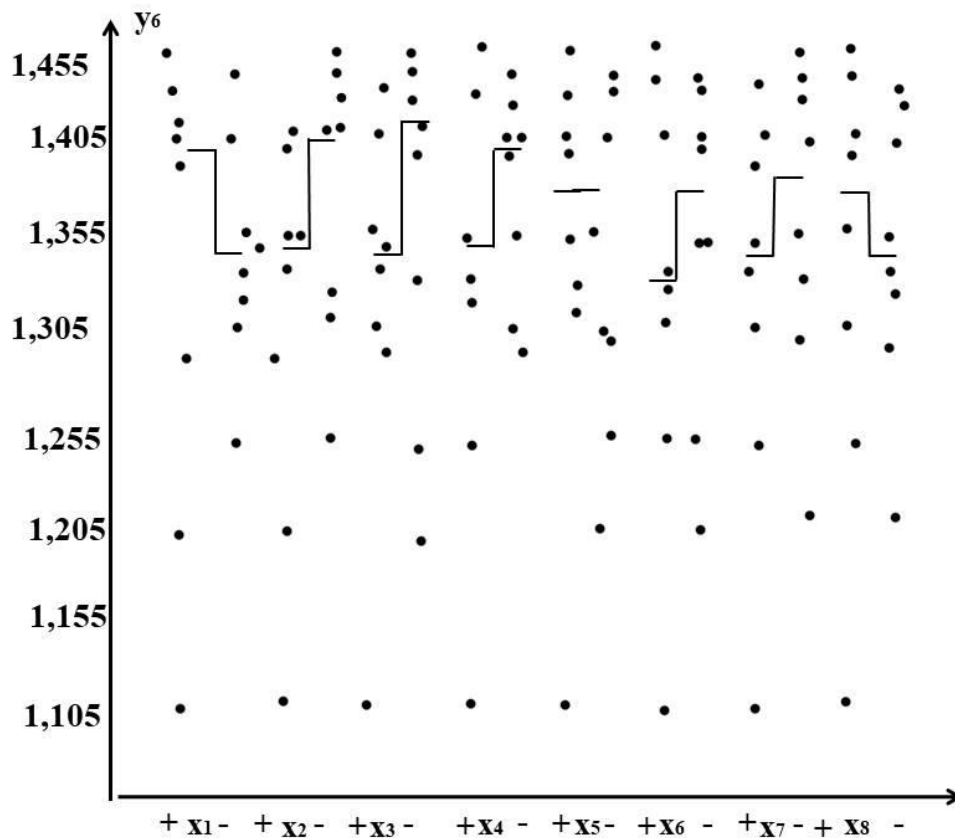


Рисунок 4.14 – Діаграма розсіювання результатів дослідження коефіцієнта Гауснера

За даними діаграми розсіювання встановлено, що всі фактори в однаковій мірі впливають на коефіцієнта Гауснера, тільки фактор x_5 (вміст ЕФ-мелт С) не впливає на даний показний.

Із збільшенням вмісту аеросилу (x_1) і лимонної кислоти (x_8) в складі маси для таблетування коефіцієнт Гауснера збільшується, і навпаки, при введенні більшої кількості Неусілін S1 (x_3), магнію карбонату основного (x_2), ГаленІК 720 (x_4), сукралози (x_6) і ароматизатора «Лісова ягода» (x_7) коефіцієнт Гауснера зменшується.

Вплив вивчених факторів на процес пресування таблеток на основі ЕСТМ (y_7) зображено на рисунку 4.15.

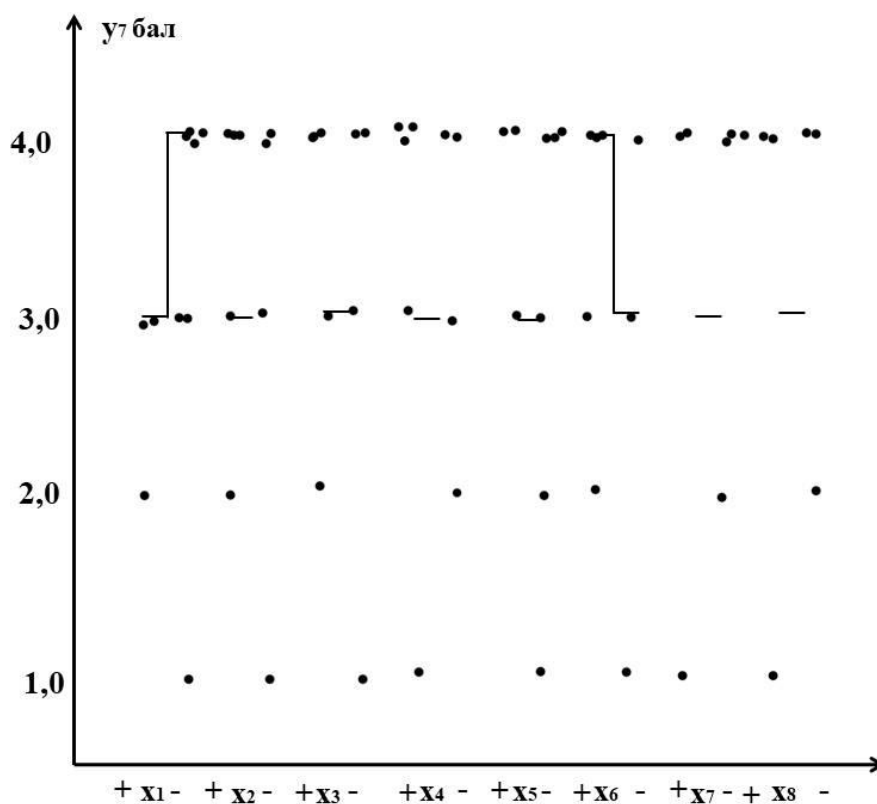


Рисунок 4.15 – Діаграма розсіювання результатів дослідження процесу пресування таблеток

На основі діаграм розсіювання встановлено, що найбільш суттєвий вплив на процес таблетування мають два фактори: вміст аеросилу (x_1) і вміст сукралози (x_6). Процес таблетування покращується при зменшенні кількості аеросилу і збільшенні кількості сукралози в складі маси для таблетування.

За даними діаграми розсіювання, що наведено на рисунку 4.16, встановлено, що найбільший вплив на процес засипки у матрицю має фактор x_1

– вміст аеросилу. При збільшенні його вмісту процес засипки маси для таблетування погіршується.

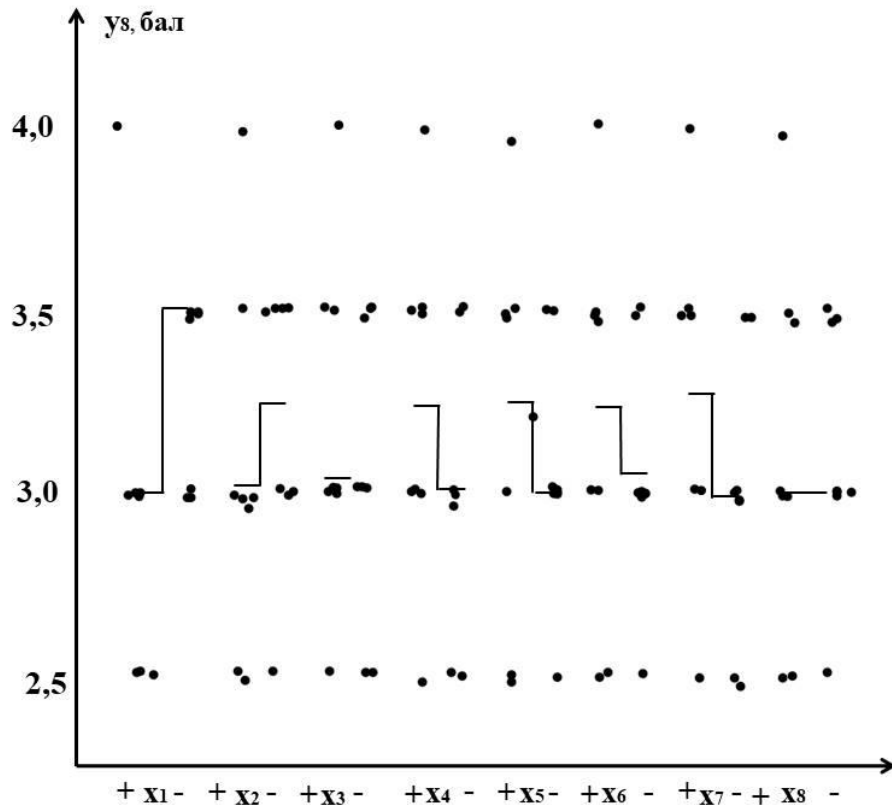


Рисунок 4.16 – Діаграма розсіювання результатів дослідження засипки матриці таблет-пресу

Також вагомий вплив на процес засипки мають фактори: x_2 – вміст магнію карбонату основного, x_4 – вміст ГаленІК 720, x_5 – вміст ЕФ-мелт С, x_6 – вміст сукралози і x_7 – вміст ароматизатора «Лісова ягода», приблизно однакові за довжиною медіани. Напрямок медіани показує, що збільшення вмісту ГаленІК 720, ЕФ-мелт С, сукралози і ароматизатора «Лісова ягода» позитивно впливають на процес засипки маси для таблетування. При збільшенні кількості магнію карбонату основного процес засипки у матрицю погіршується.

Фактори x_3 і x_8 не впливають на процес засипки маси для таблетування у матрицю.

На основі діаграми розсіювання (рис. 4.17) встановлено, що найбільший вплив на стиранисть таблеток екстракту трави материнки звичайної мали фактори: x_3 – вміст Неусілін S1, x_5 – вміст ЕФ-мелт С і x_6 – вміст сукралози, а напрямок медіани свідчить про те, що збільшення вмісту досліджуваних факторів покращує стійкість таблеток до стирання.

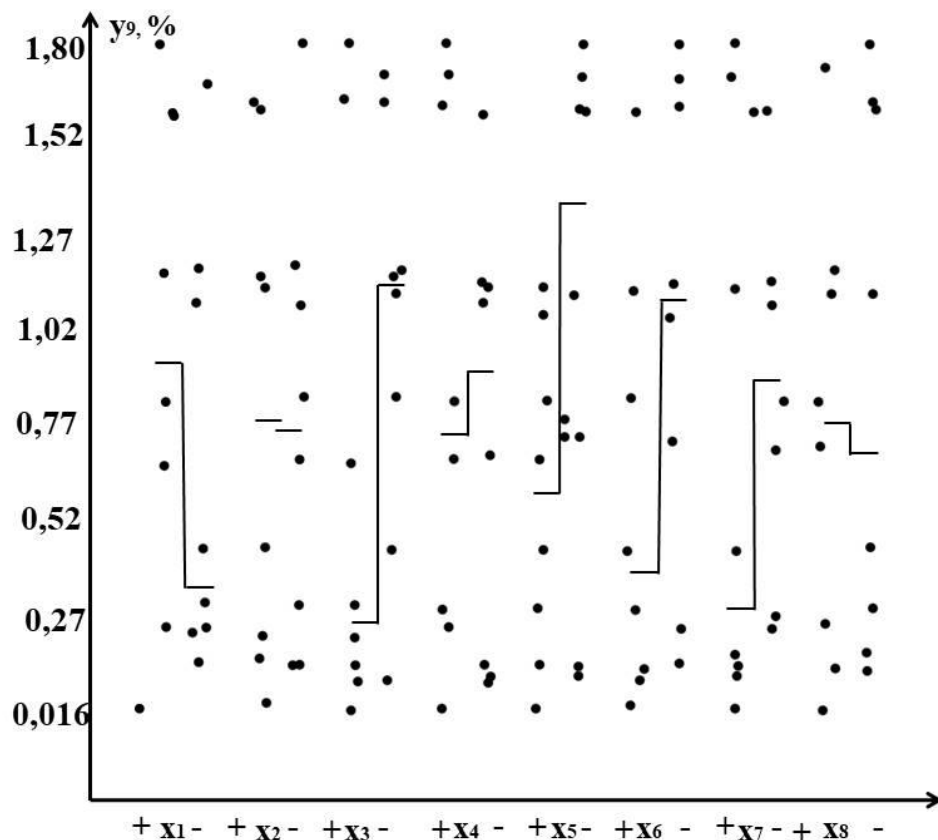


Рисунок 4.17 – Діаграма розсіювання результатів дослідження стиранисті таблеток на основі ЕСТМ

Також суттєвий вплив на стиранисть таблеток мають фактори: x_1 – вміст аеросилу і x_7 – ароматизатор «Лісова ягода» в складі таблеток (приблизно однакові за довжиною медіани). Напрямок медіан показує, що при збільшенні кількості аеросилу і зменшенні кількості ароматизатора покращується стійкість таблеток до стирання. У найменшій мірі проявляється вплив інших факторів – із збільшенням вмісту ГаленІК 720 (x_4), покращується стійкість таблеток до

стирання і навпаки погіршується при введенні більшої кількості лимонної кислоти (x_8). Фактор x_2 в межах вивчених інтервалів майже не впливає на даний показник.

Вплив вивчених кількісних факторів на стійкість таблеток ЕСТМ на стійкість до роздавлювання (y_{10}) наведено на рисунку 4.18.

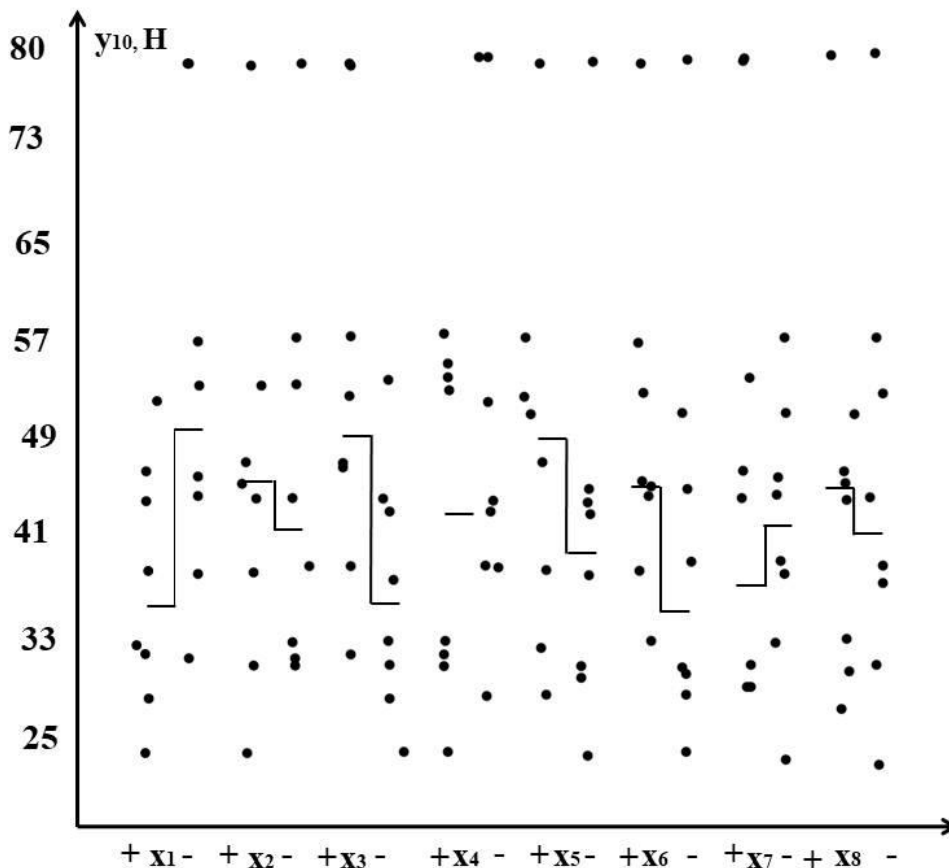


Рисунок 4.18 – Діаграма розсіювання результатів дослідження стійкості таблеток на основі ЕСТМ до роздавлювання

На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільш суттєвий вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має вміст аеросилу (x_1) і вміст Нуеусіліну S1 (x_3). Даний показник покращується при вивченні факторів x_1 на верхньому рівні і x_3 на нижньому рівні.

Також вагомий вплив на стійкість таблеток до роздавлювання мають фактори x_5 – вміст ЕФ-мелт С і x_6 – вміст сукралози, приблизно однакові за

довжиною медіани. Напрямок медіани показує, що збільшення вмісту даних факторів позитивно впливають на міцність таблеток.

Збільшення вмісту магнію карбонату основного (x_2) і лимонної кислоти (x_8) підвищує стійкість таблеток до роздавлювання, а збільшення вмісту ароматизатора «Лісова ягода» (x_7) – навпаки, знижує. Фактор x_4 в межах вивчених інтервалів не впливає на даний показник.

На рисунку 4.19 наведено вплив кількісних факторів на розпадання таблеток ЕСТМ.

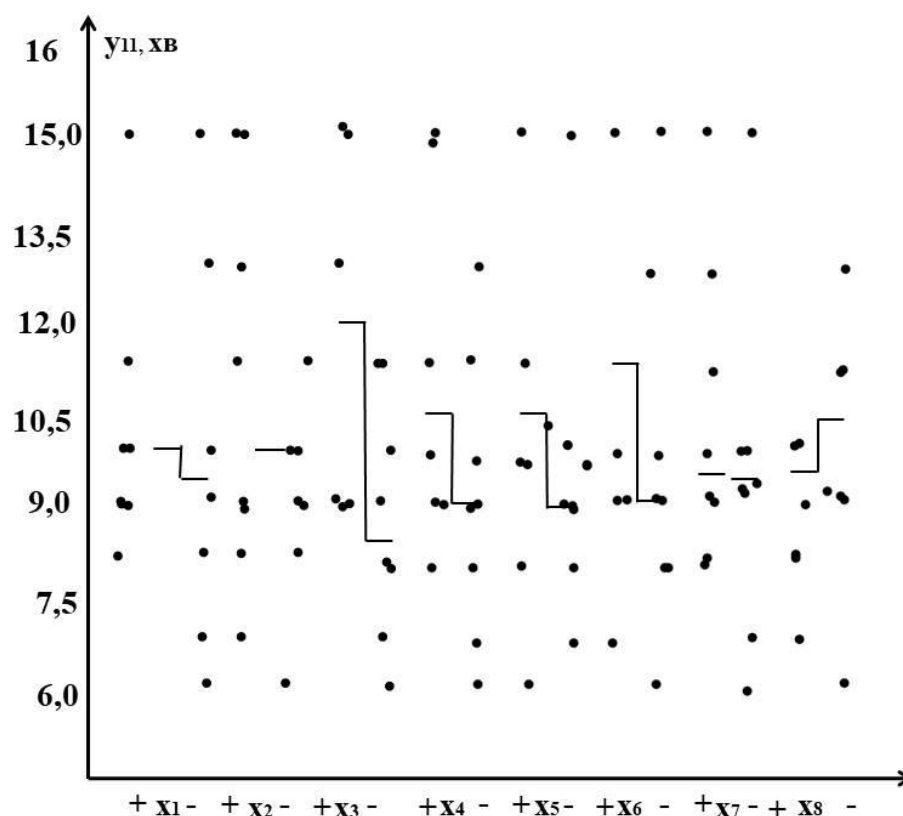


Рисунок 4.19 – Діаграма розсіювання результатів дослідження на розпадання таблеток на основі ЕСТМ

На основі діаграми розсіювання (рисунку 4.19) встановлено, що найбільший вплив на час розпадання досліджуваних таблеток має фактор x_3 – кількісний вміст Неусіліну S1, із зменшенням якого покращується процес

розпадання таблеток. Також суттєвий вплив на процес розпадання таблеток мають фактори: x_6 , x_4 , x_5 , із збільшенням вмісту яких процес розпадання таблеток погіршувався. Менш вагомий вплив на розпадання таблеток мали фактор x_8 – вміст лимонної кислоти і x_1 – вміст аеросилу в складі таблеток. Процес розпадання таблеток покращується при збільшенні вмісту лимонної кислоти і зменшенні аеросилу в складі таблеток. Фактори x_2 , x_7 не впливають на даний показник.

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до вологи (y_{12}) зображено на рисунку 4.20.

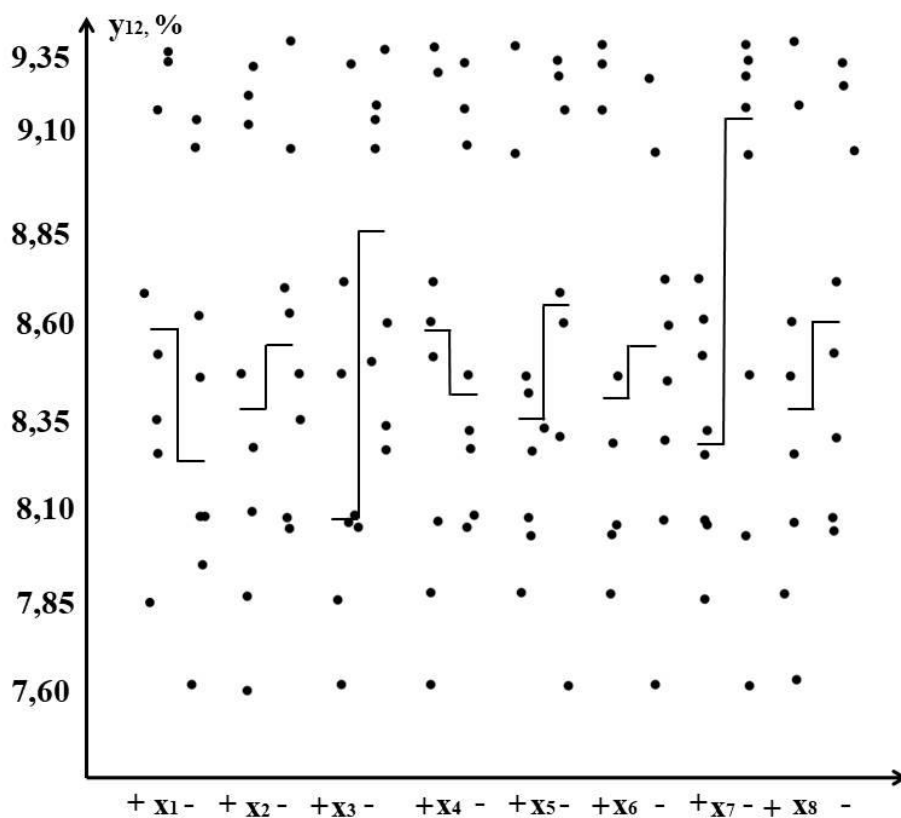


Рисунок 4.20 – Діаграма розсіювання результатів дослідження стійкості таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи

На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільш суттєвий вплив на стійкість таблеток ЕСТМ до вологи мають фактори: x_7 – вміст ароматизатора «Лісова ягода» і x_3 – вміст Неусіліну S1. Як вказує напрямок

медіани при збільшенні вмісту цих факторів покращується їх стійкість до вологи.

Також вагомий вплив на даний показник мають фактори x_1 – вміст аеросилу, x_5 – вміст ЕФ-мелт С і x_8 – вміст лимонної кислоти. Напрямок медіани показує, що при збільшенні кількості аеросилу у складі таблеток погіршується їх стійкість до вологи, а при зростанні кількості ЕФ-мелт С і лимонної кислоти, навпаки, покращується. Негативно на стійкість таблеток до вологи впливає збільшення вмісту ГаленІК 720 (x_4), зменшення вмісту магнію карбонату основного (x_2) і сукралози (x_6).

Вплив вивчених кількісних факторів на смакові характеристики таблеток на основі ЕСТМ (y_{13}) зображено на рисунку 4.21.

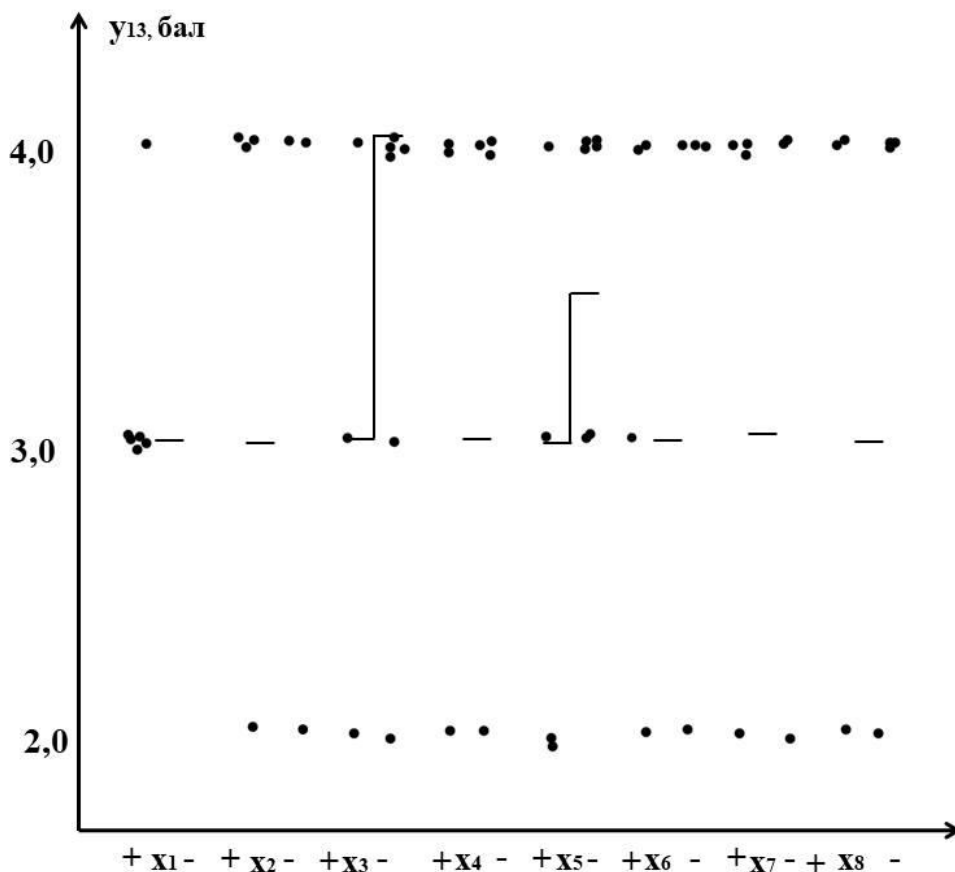


Рисунок 4.21 – Діаграма розсіювання результатів дослідження смаку таблеток на основі ЕСТМ

За даними діаграми розсіювання встановлено, що найбільший суттєво впливає на смакові властивості отриманих таблеток фактор x_3 і x_5 . При збільшенні вмісту Неусіліну S1 і ЕФ-мелт С в складі таблеток смакові характеристики погіршувалися. Решта досліджуваних факторів на даний показник не впливали.

Отже, враховуючи результати випадкового балансу, такі речовини, як аеросил, магнію карбонат основний і лимонну кислоту не вводити до складу таблеток на основі ЕСТМ, оскільки вони або погіршували більшість вивчених показників, або не мали на них суттєвого позитивного впливу. Ароматизатор було стабілізовано на основному рівні. Всі інші речовини (Неусілін S1, Еф-мелт С і ГаленІК 720) необхідно було вивчити в більш вузькому діапазоні їх кількості для оптимізації складу і технології таблеток на основі ЕСТМ.

4.3 Оптимізація складу і технології таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної

При вивченні кількісних факторів в попередньому експерименті встановлено, що зміна їх в сторону зростання покращувала не всі фармако-технологічні властивості порошкових мас для таблетування і показники якості таблеток на основі ЕСТМ. З метою встановлення оптимального складу досліджуваних таблеток необхідно було визначити оптимальне співвідношення ДР у таблетованій ЛФ у більш вузьких діапазонах (табл. 4.5). Для цього використали симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план 2-го порядку (табл. 4.6).

Вміст ЕСТМ на одну таблетку становив 0,125 г, вміст ароматизатора «Лісова ягода» – 0,005 г. До ЕСТМ додавали ДР в розрахованих кількостях, змішували до однорідності, масу опудрювали магнію стеаратом і пресували на лабораторному таблет-пресі. Отримували таблетки плоско-циліндричні з фаскою, діаметром 12 мм. При складанні рецептури таблеток згідно плану

експерименту у серіях, де фактори вводилися на нижньому рівні, для доведення середньої маси таблеток до необхідного значення (0,55 г) додавали розраховану кількість МКЦ 200.

Таблиця 4.5 – Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при оптимізації складу таблеток на основі ЕСТМ

Фактори	Рівні факторів				
	Нижня «зіркова» точка «- α »	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня «зіркова» точка «+ α »
x_1 – маса Неусіліну S1 на одну таблетку, г	0,010	0,015	0,020	0,025	0,030
x_2 – маса ЕФ-мелт С на одну таблетку, г	0,090	0,100	0,110	0,120	0,130
x_3 – маса ГаленІК 720 на одну таблетку, г	0,080	0,120	0,160	0,200	0,240
x_4 – маса сукралози на одну таблетку, г	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005

Таблиця 4.6 – Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових мас для таблетування і таблеток на основі ЕСТМ

№	Фактори				Відгуки (показники)													
	x_1	x_2	x_3	x_4	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7	y_8	y_9	y_{10}	y_{11}	y_{12}	y_{13}	
1	1	1	1	1	36	29	7	0,607	0,754	1,241	30	5	1,53	0,416	8	102	8,4	
2	-1	1	1	1	35	30	5	0,620	0,724	1,166	30	3	2,51	0,960	5	91	9,3	
3	1	-1	1	1	37	29	8	0,592	0,756	1,275	35	3,5	1,88	0,342	7	100	7,8	
4	-1	-1	1	1	37	30	7	0,592	0,731	1,233	20	3,5	1,39	0,416	3	92	7,6	
5	1	1	-1	1	39	32	7	0,563	0,687	1,218	25	5	1,96	0,472	3	71	8,2	
6	-1	1	-1	1	37	32	5	0,591	0,683	1,156	25	5	2,52	0,126	7	95	7,6	
7	1	-1	-1	1	38	31	7	0,578	0,709	1,225	35	5	1,55	0,300	8	135	7,5	
8	-1	-1	-1	1	40	33	7	0,547	0,663	1,212	15	5	1,25	0,476	7	114	7,5	
9	1	1	1	-1	40	30	10	0,548	0,731	1,333	25	4,5	2,33	0,542	7	73	8,0	
10	-1	1	1	-1	37	29	8	0,593	0,756	1,275	25	5	1,03	0,900	8	62	8,6	
11	1	-1	1	-1	36	29	7	0,607	0,754	1,241	35	4	1,61	0,436	8	81	8,7	
12	-1	-1	1	-1	37	30	7	0,592	0,730	1,233	15	5	1,99	0,678	3	91	8,8	
13	1	1	-1	-1	39	34	5	0,563	0,645	1,147	30	5	2,44	0,951	2	53	9,0	
14	-1	1	-1	-1	40	34	6	0,550	0,647	1,176	20	5	1,51	0,849	2	51	9,4	

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
15	1	-1	-1	-1	39	30	9	0,563	0,733	1,300	20	4	0,90	0,379	3	82	9,0
16	-1	-1	-1	-1	36	30	6	0,611	0,733	1,200	20	4	1,82	0,304	7	124	7,3
17	2	0	0	0	40	30	10	0,549	0,732	1,333	30	5	1,63	0,439	7	103	8,0
18	-2	0	0	0	39	33	6	0,562	0,665	1,181	25	5	1,25	0,315	7	126	8,1
19	0	2	0	0	39	31	8	0,562	0,707	1,258	25	5	2,20	0,332	5	130	9,6
20	0	-2	0	0	38	32	6	0,577	0,685	1,187	30	5	1,24	0,276	7	150	7,6
21	0	0	2	0	35	29	6	0,625	0,755	1,206	30	5	0,70	0,401	5	130	7,5
22	0	0	-2	0	40	33	7	0,549	0,666	1,212	25	5	1,49	0,530	3	80	8,4
23	0	0	0	2	38	30	8	0,576	0,730	1,266	25	5	1,21	0,371	5	100	8,7
24	0	0	0	-2	39	32	7	0,563	0,686	1,218	25	5	1,86	0,411	4	100	8,1
25	0	0	0	0	38	30	8	0,578	0,732	1,266	25	5	1,38	0,342	5	95	8,2
26	0	0	0	0	40	29	11	0,549	0,757	1,379	25	5	2,03	0,357	6	102	8,3
27	0	0	0	0	38	32	11	0,578	0,686	1,187	25	5	2,08	0,413	5	99	8,4
28	0	0	0	0	40	33	7	0,550	0,666	1,212	25	5	1,75	0,295	5	100	7,4
29	0	0	0	0	40	34	6	0,550	0,647	1,176	25	5	2,08	0,372	5	101	8,1
30	0	0	0	0	40	34	6	0,550	0,647	1,176	25	5	2,43	0,467	5	105	7,8
31	0	0	0	0	40	34	6	0,550	0,647	1,176	25	5	1,76	0,297	5	101	7,6

Примітка 1. y_1 – насипний об'єм до усадки, г/см³.

Примітка 2. y_2 – насипний об'єм після усадки, г/см³.

Примітка 3. y_3 – здатність до усадки.

Примітка 4. y_4 – насипна густина до усадки, г/см³.

Примітка 5. y_5 – насипна густина після усадки, г/см³.

Примітка 6. y_6 – коефіцієнт Гауснера.

Примітка 7. y_7 – текучість маси для таблетування, с/100 г.

Примітка 8. y_8 – зусилля виштовхування таблетки з матриці, бал.

Примітка 9. y_9 – однорідність маси таблеток, %.

Примітка 10. y_{10} – стираність таблеток, %.

Примітка 11. y_{11} – розпадання таблеток, хв.

Примітка 12. y_{12} – стійкість таблеток до роздавлювання, Н.

Примітка 13. y_{13} – стійкість таблеток до дії вологи, %.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною густиною маси для усадки чи після для таблетування описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,557857 + 0,0116667x_3 + 0,008375x_2x_4 + 0,00868155x_3^2, (F_{\text{експ.}} = 1,84).$$

У дане і нижченаведені рівняння регресії включені тільки статистично значущі коефіцієнти.

Із рівняння регресії проявляється статистична значущість фактору x_3 (кількість сукралози у складі таблеток), а також взаємодія факторів x_2 і x_4

(вміст ГаленІК 720 і Неусіліну S1). Статистично незначущими в даному рівнянні регресії виявилися такі: коефіцієнти b_1 , b_2 , b_4 , b_{12} , b_{13} , b_{14} , b_{23} , b_{34} , b_{11} , b_{22} , b_{44} .

Для значущих коефіцієнтів парних взаємодій інтерпретацію рівняння регресії проводили за допомогою графіку. Вплив кількості ГаленІК 720 і сукралози на насипну густину маси для таблетування наведено на рисунку 4.22, а вплив ГаленІК 720 і Неусіліну S1 – на рисунку 4.23.

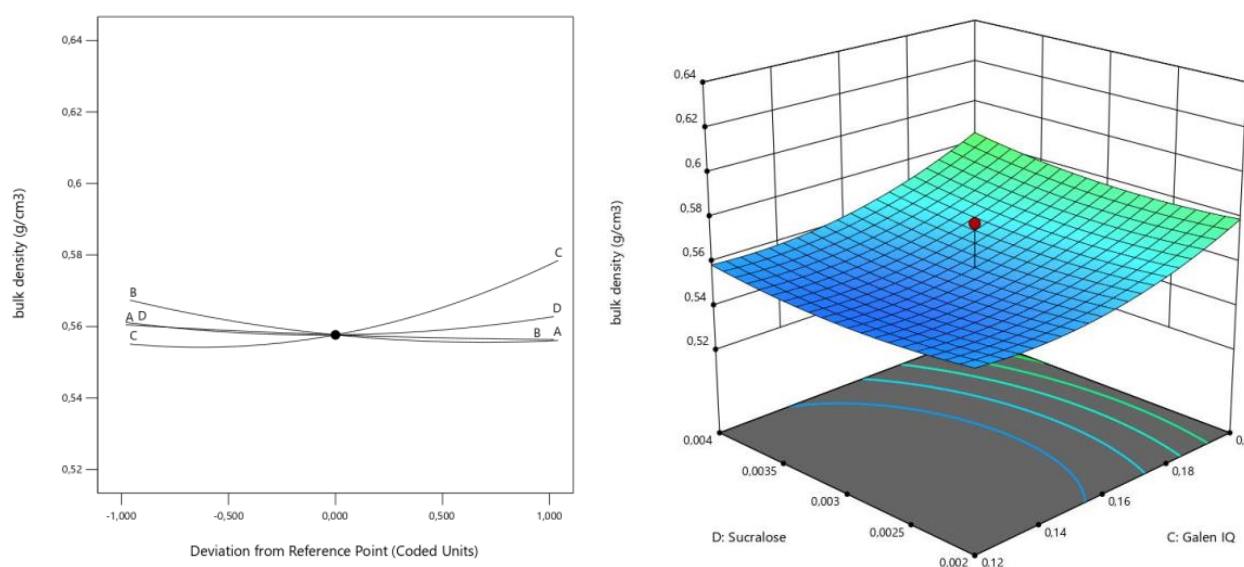


Рисунок 4.22 – Вплив сукралози і ГаленІК 720 на насипну густину маси для таблетування

При вивченні ГаленІК 720 і сукралози у верхній зірковій точці отримуємо найвище значення насипної густини маси для таблетування. Зміна кількості Неусіліну S1 має незначний вплив на даний показник. Вміст ЕФ-мелт С в одній таблетці був стабілізований на основному рівні (0,11 г).

На рисунку 4.23 також можна побачити, що зростання кількості ГаленІК 720 викликає зростання насипної густини, а вміст Неусіліну S1 у складі маси для таблетування не впливає на цей показник.

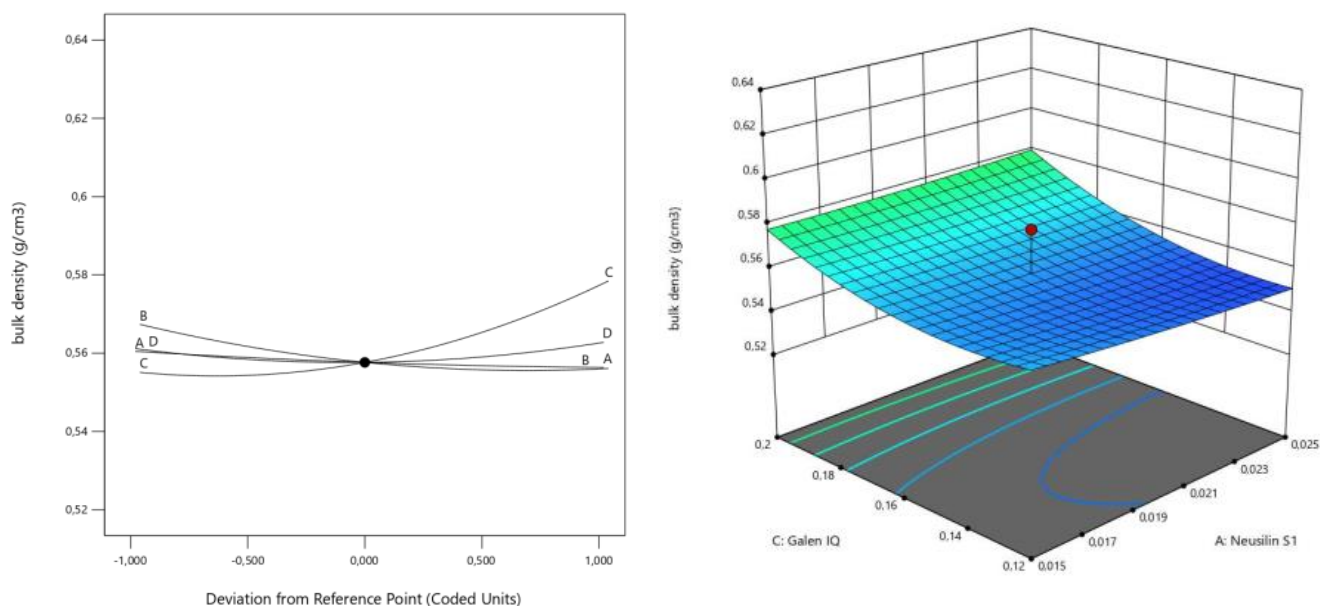


Рисунок 4.23 – Вплив ГаленІК 720 і Неусіліну S1 на насипну густину маси для таблетування

Наступне рівняння регресії описує взаємозв'язок між вивченими факторами і текучістю маси для таблетування:

$$y_7 = 25 + 3,54167x_1 - 2,1875x_1x_2, (F_{\text{експ.}} = 2,08).$$

Згідно з даним рівнянням регресії статистично значущим є фактор x_1 (кількість Неусіліну S1 у складі таблеток), а також проявляється взаємодія факторів x_1 і x_2 (вміст Неусіліну S1 і Ф-мелт C). Статистично незначущими в рівнянні регресії виявилися такі коефіцієнти: $b_2, b_3, b_4, b_{13}, b_{14}, b_{23}, b_{24}, b_{34}, b_{11}, b_{22}, b_{33}, b_{44}$. Вплив ЕФ-мелт C і Неусіліну S1 на текучість маси для таблетування наведено на рисунку 4.24.

Як видно з рисунка 4.24, максимальне значення текучості маси для таблетування отримуємо при введенні Неусіліну у кількості 0,025 г на одну таблетку, в той час, як зміна кількості ЕФ-мелт C у складі маси для таблетування незначно впливає на її текучість. Оптимальне значення текучості отримали при вивченні факторів x_1 і x_2 на основному рівні.

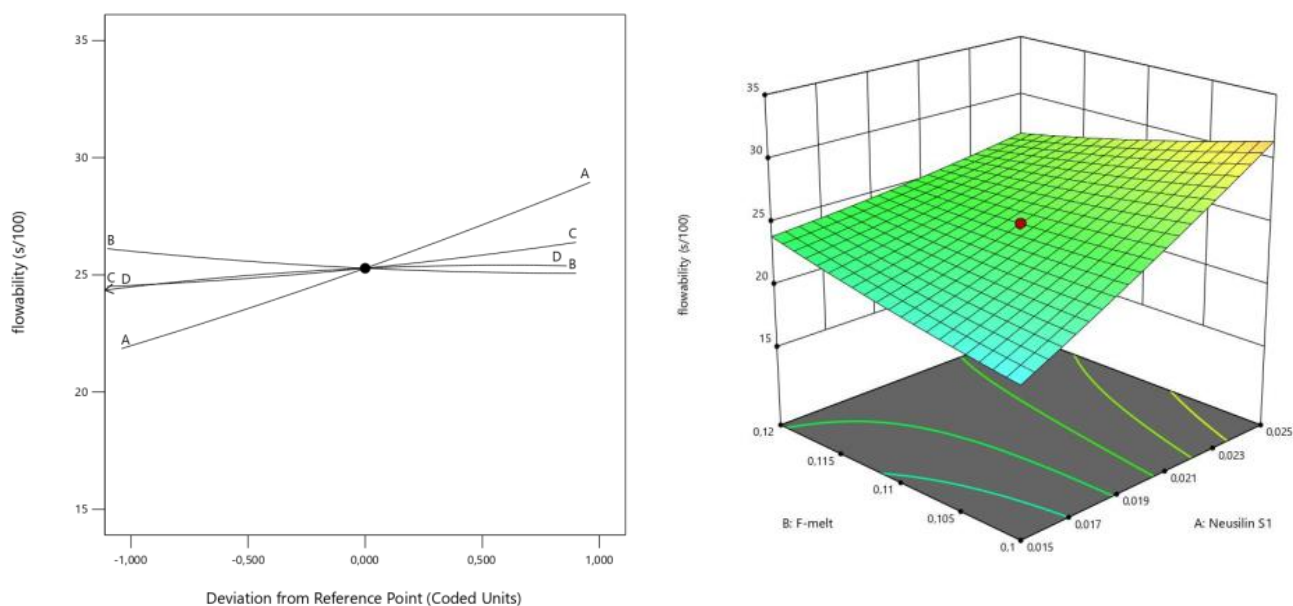


Рисунок 4.24 – Вплив ЕФ-мелт С і Неусіліну S1 на текучість маси для таблетування

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси таблеток на основі ЕСТМ описується наступним рівнянням регресії:

$$y_9 = 1,93 + 0,15625x_2 + 0,175625x_1x_2 - 0,249375x_2x_3 - 0,172812x_3^2, (F_{\text{експ.}} = 2,03).$$

Із рівняння регресії проявляється статистична значущість фактору x_2 (кількість ЕФ-мелт С у складі таблеток), а також взаємодія факторів x_1 і x_2 (вміст Неусіліну S1 і ЕФ-мелт С в одній таблетці) і взаємодія факторів x_2 і x_3 (кількість ЕФ-мелт С і ГаленІК 720). Статистично незначущими в рівнянні регресії виявилися такі коефіцієнти: $b_1, b_3, b_4, b_{13}, b_{14}, b_{21}, b_{24}, b_{34}, b_{11}, b_{22}, b_{44}$. Вплив ЕФ-мелт С і Неусіліну S1 на однорідність маси таблеток на основі екстракту материнки звичайної наведено на рисунку 4.25, а вплив ЕФ-мелт С і ГаленІК 720 – на рисунку 4.26.

Згідно з рисунком 4.25, найбільш позитивний вплив на однорідність маси таблеток на основі ЕСТМ має збільшення кількості ЕФ-мелт С у їх складі при стабілізації фактору x_1 на верхній зірковій точці внаслідок взаємодії цих двох факторів.

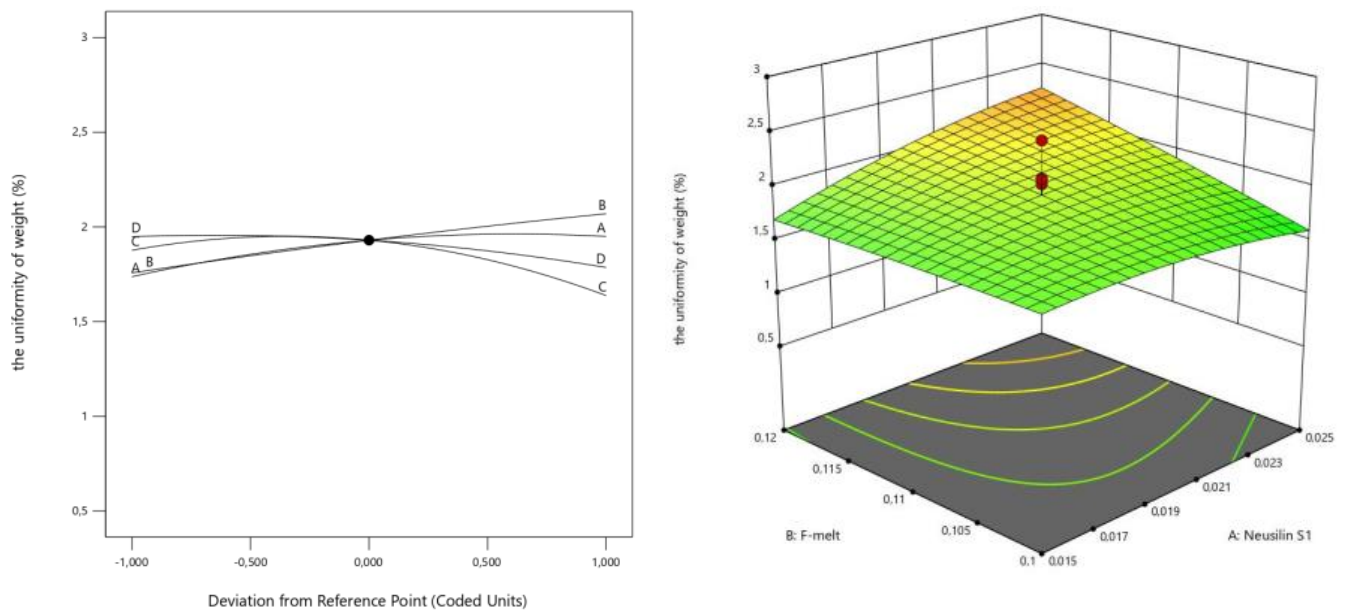


Рисунок 4.25 – Вплив ЕФ-мелт С і Неусіліну S1 на однорідність маси таблеток на основі ЕСТМ

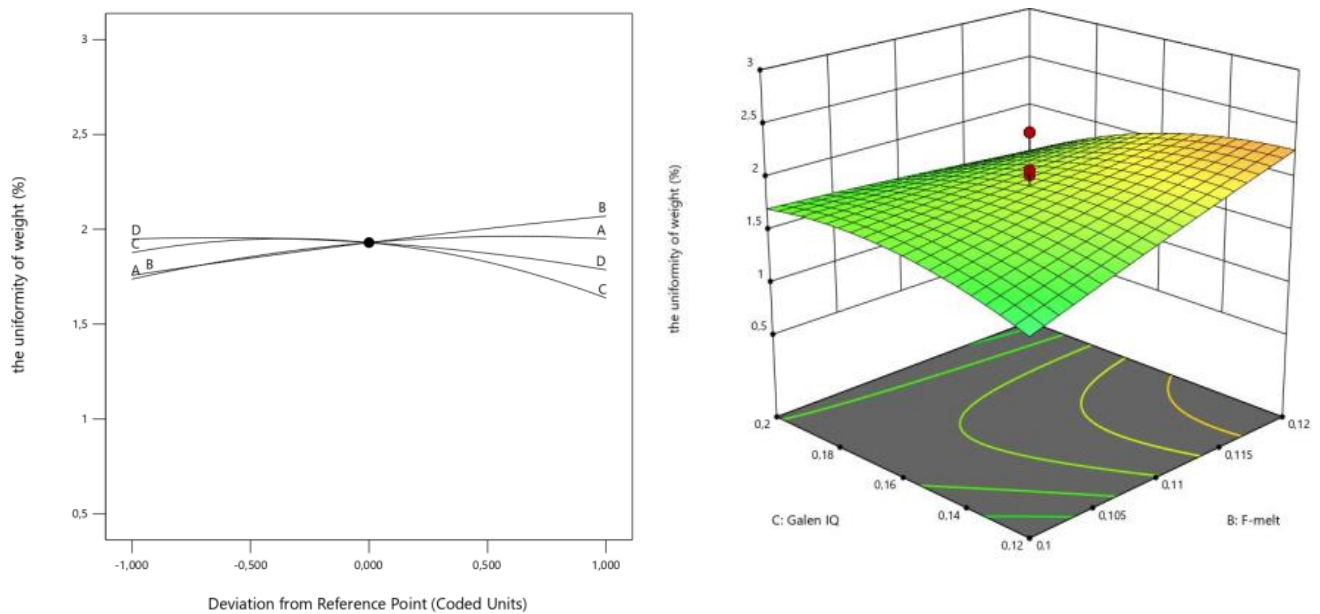


Рисунок 4.26 – Вплив ЕФ-мелт С і ГаленІК 720 на однорідність маси таблеток на основі ЕСТМ

Як видно з рисунку 4.26, зростання кількості ЕФ-мелт С у складі таблеток на основі ЕСТМ впливає позитивно на однорідність їх маси при стабілізації фактору x_3 на нижній зірковій точці.

Вплив вивчених факторів на стиранисть таблеток на основі ЕСТМ описується наступним рівнянням регресії:

$$y_{10}=0,363286+0,059x_2-0,09133x_4-0,099125x_2x_4-0,0615x_1x_3, (F_{\text{експ.}}=2,02).$$

Згідно з даним рівнянням статистично значущим є фактор x_2 (кількість F-melt C у складі таблеток), а також взаємодія факторів x_2 і x_4 (вміст Ф-мелт С і сукралози) і x_1x_3 . Статистично незначущими в рівнянні регресії є такі коефіцієнти: $b_2, b_3, b_4, b_{13}, b_{14}, b_{23}, b_{24}, b_{34}, b_{11}, b_{22}, b_{33}, b_{44}$. Вплив ЕФ-мелт С і сукралози на стиранисть таблеток на основі ЕСТМ наведено на рисунку 4.27.

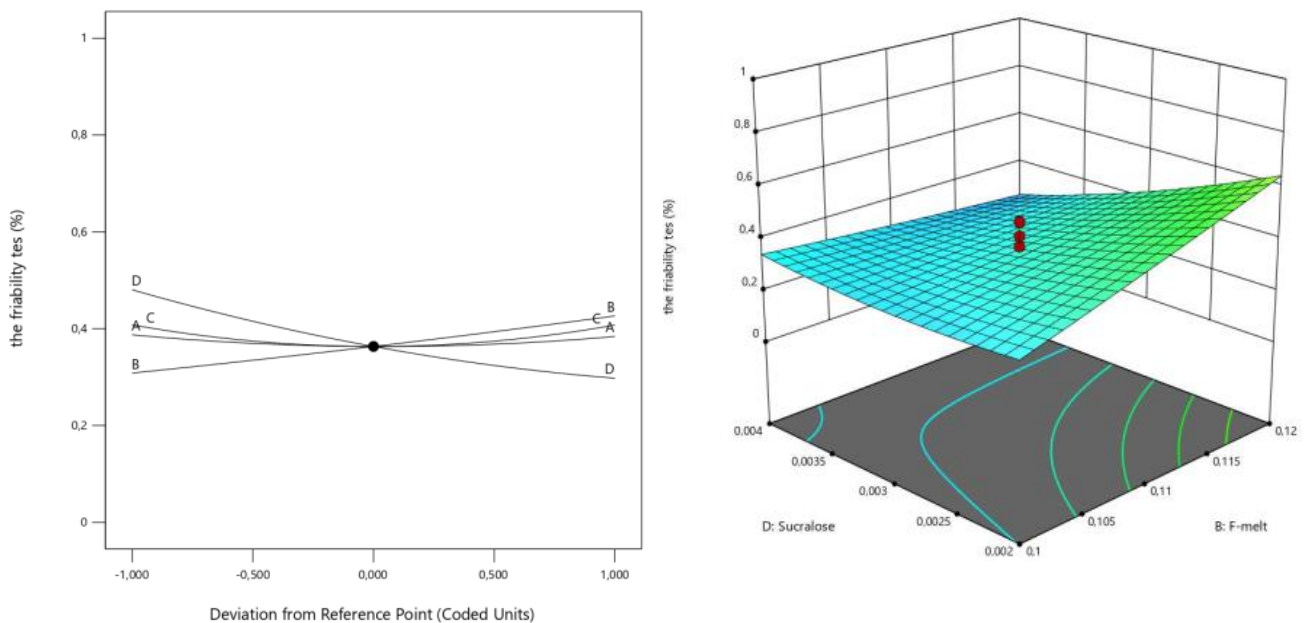


Рисунок 4.27 – Вплив ЕФ-мелт С і сукралози на стиранисть таблеток на основі ЕСТМ

З даного рисунку видно, що найбільш вираженим (негативним) був вплив кількості ЕФ-мелт С у складі таблеток на основі ЕСТМ на їх стиранисть. При чому, кращі значення даного показника отримали при вивченні факторів x_2 і x_4 на нижній і верхній зіркових точках, оскільки існує взаємодія даних факторів.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і розпаданням таблеток на основі ЕСТМ описується наступним рівнянням регресії:

$$y_{11}=5,1429+0,5x_3+1,25x_1x_3+1,0x_2x_3-1,0x_3x_4+0,4642x_1^2, (F_{\text{експ.}}= 4,77).$$

Із рівняння регресії проявляється статистична значущість фактору x_3 (кількість ГаленІК 720 у складі таблеток), а також взаємодія факторів x_1 та x_3 (вміст Неусіліну S1 і ГаленІК 720) і факторів x_2 і x_3 (вміст ЕФ-мелт С і ГаленІК 720). Статистично незначущими в рівнянні регресії були такі коефіцієнти: b_1 , b_3 , b_4 , b_{12} , b_{13} , b_{23} , b_{34} , b_{22} , b_{44} . Вплив ГаленІК 720 і Неусіліну S1 на розпадання таблеток на основі ЕСТМ наведено на рисунку 4.28, а вплив ГаленІК 720 і ЕФ-мелт С – на рисунку 4.29.

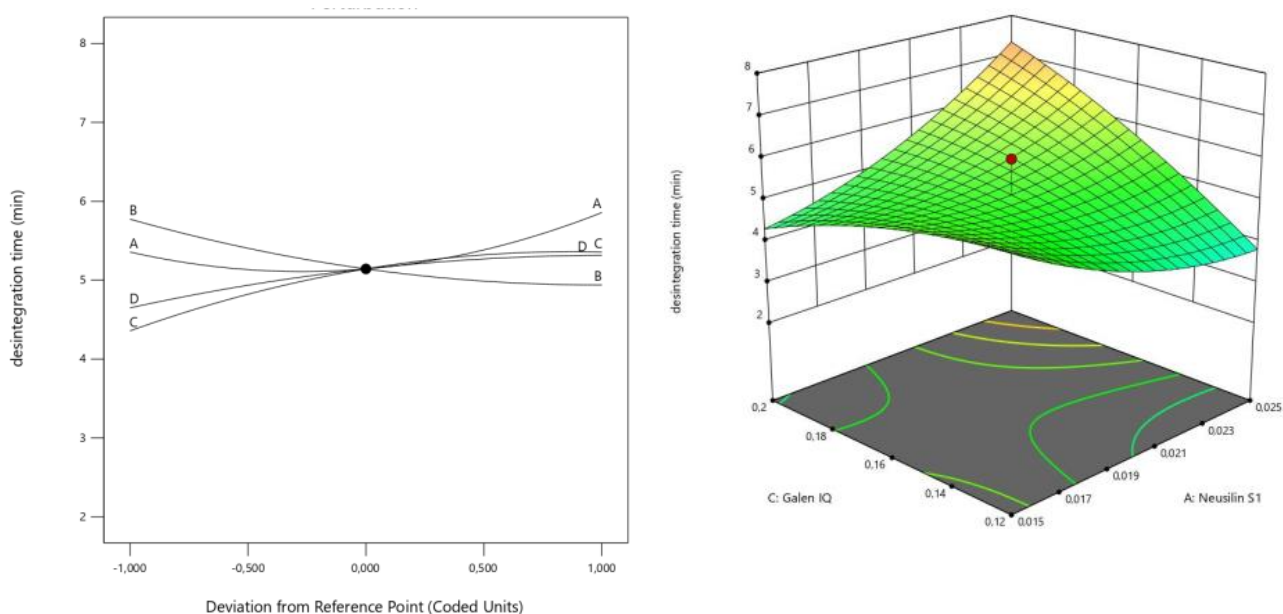


Рисунок 4.28 – Вплив ГаленІК 720 і Неусіліну S1 на розпадання таблеток на основі ЕСТМ

Як видно з рисунку 4.28, зростання кількості Неусіліну S1 і ГаленІК 720 у складі таблеток значно покращує процес їх розпадання. Аналогічно проявлявся вплив факторів x_2 і x_3 (вміст ЕФ-мелт С і ГаленІК 720) – найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких ці ДР вводилися в більшій кількості.

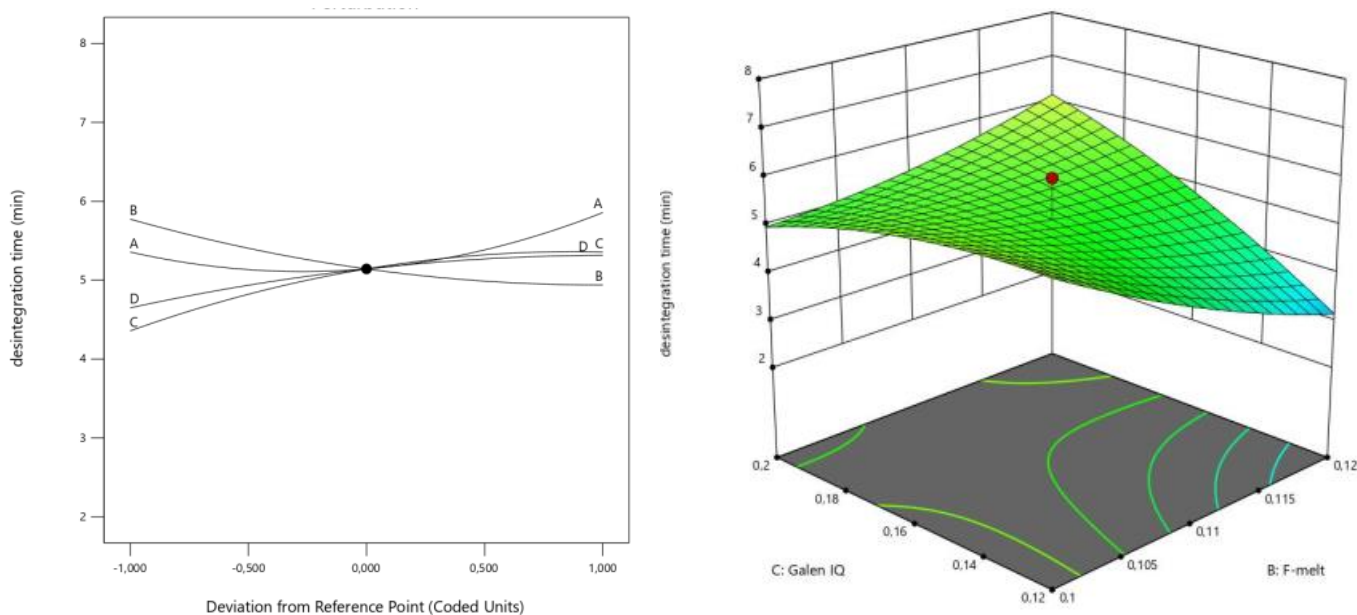


Рисунок 4.29 – Вплив ГаленІК 720 і ЕФ-мелт С на розпадання таблеток на основі ЕСТМ

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_{12}=100,42-11,25x_2+7,25x_4+8,75x_2x_3+5,41x_2^2-4,59x_4^2, (F_{\text{експ.}}= 1,33).$$

Із рівняння регресії проявляється статистична значущість фактору x_2 (кількість ЕФ-мелт С у складі таблеток) і x_4 (кількість сукралози), а також взаємодія факторів x_2 і x_3 (вміст ЕФ-мелт С і ГаленІК 720). Статистично незначущими в рівнянні регресії виявилися такі коефіцієнти: b_1 , b_3 , b_{12} , b_{13} , b_{14} , b_{24} , b_{34} , b_{11} , b_{33} . Вплив ЕФ-мелт С і сукралози на стійкість таблеток на основі екстракту материнки звичайної до роздавлювання наведено на рисунку 4.30, з якого можна зробити висновок, що вивчення цих ДР на нижній зірковій точці дасть оптимальне значення досліджуваного показника.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток до дії вологи описується наступним рівнянням регресії:

$$y_{13}=7,9714+0,333333x_2-0,166667x_4-0,175x_1x_2-0,187x_1x_3+0,16131x_2^2, (F_{\text{експ.}}= 1,41).$$

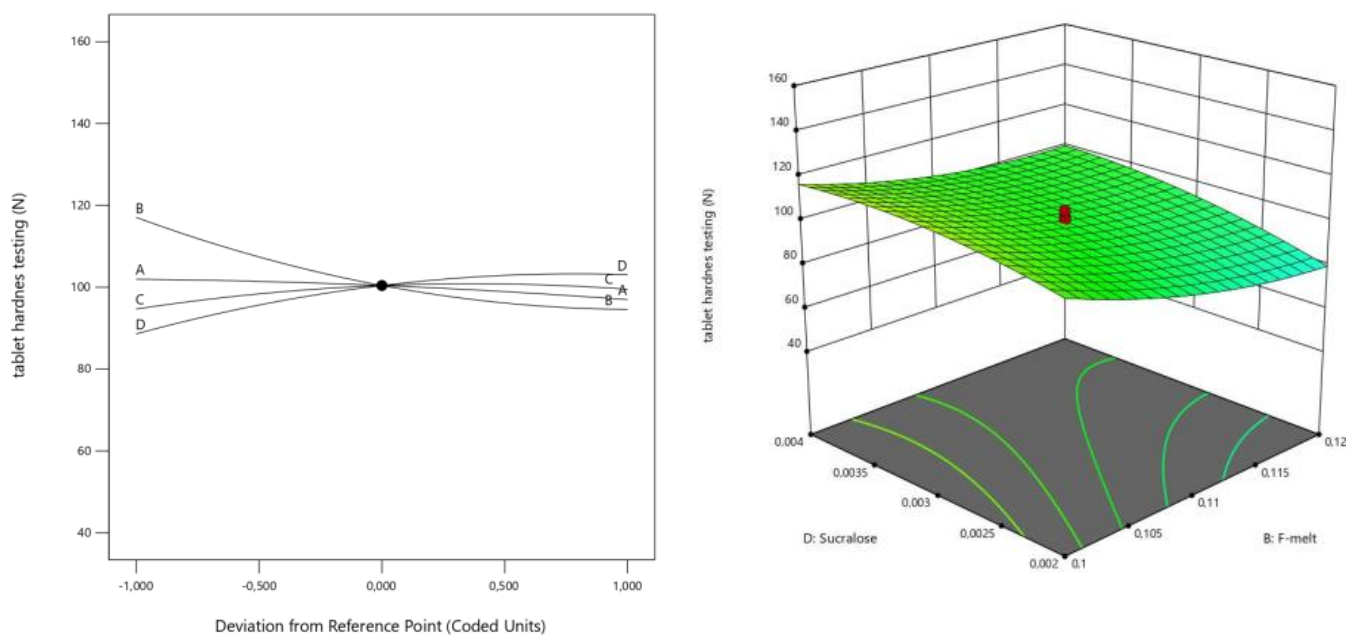


Рисунок 4.30 – Вплив ЕФ-мелт С і сукралози на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до роздавлювання

Із рівняння регресії проявляється статистична значущість фактору x_2 (кількість ЕФ-мелт С у складі таблеток) і x_4 (кількість сукралози), а також взаємодія факторів x_1 і x_2 (вміст Неусіліну S1 і ЕФ-мелт С у одній таблетці) і факторів x_1 і x_3 (кількість Неусіліну S1 і ГаленІК 720). Статистично незначущими в рівнянні регресії є такі коефіцієнти: b_1 , b_3 , b_{14} , b_{24} , b_{23} , b_{34} , b_{11} , b_{33} , b_{44} . Вплив Неусіліну S1 і ЕФ-мелт С на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи наведено на рисунку 4.31, вплив ЕФ-мелт С і ГаленІК 720 – на рисунку 4.32, і вплив ЕФ-мелт С і сукралози наведено на рисунку 4.33.

Як видно з рисунка 4.31, зростання вмісту Неусіліну S1 і, особливо, ЕФ-мелт С у складі таблеток погіршує їх стійкість до дії вологи, особливо негативно на даний показник впливає фактор x_2 . Оптимальне значення отримуємо, коли досліджувані фактори стабілізувати на основному рівні.

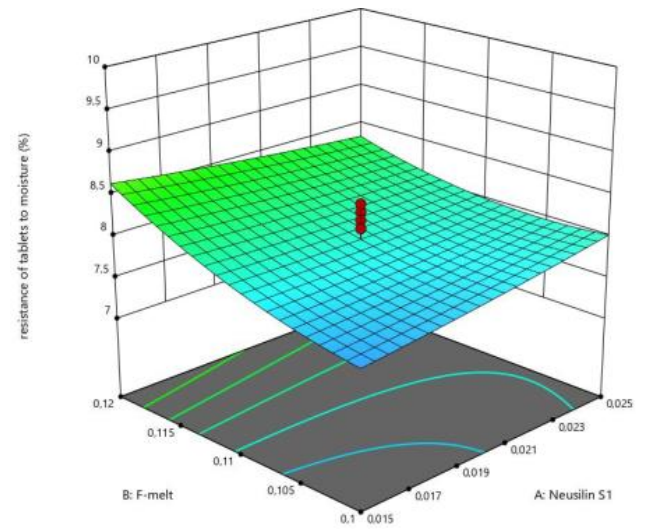
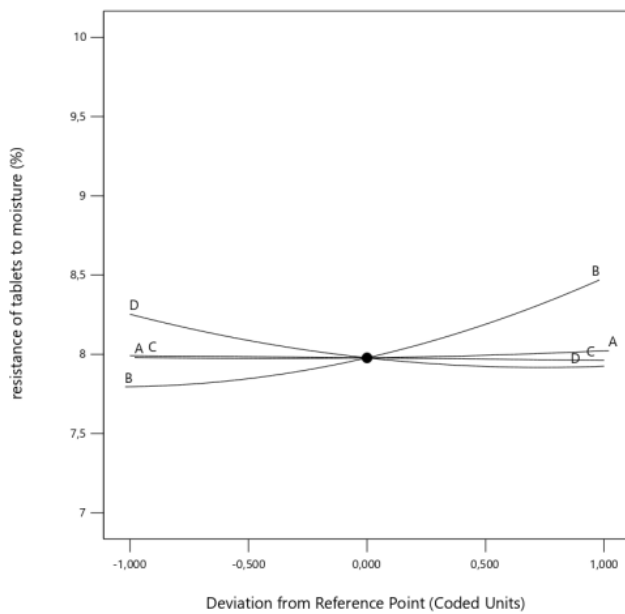


Рисунок 4.31 – Вплив Неусіліну S1 і ЕФ-мелт С на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи

Згідно рисунка 4.32, кількість ГаленІК 720 у складі таблеток не впливає на їх вологостійкість, а зростання кількості ЕФ-мелт С погіршує даний показник.

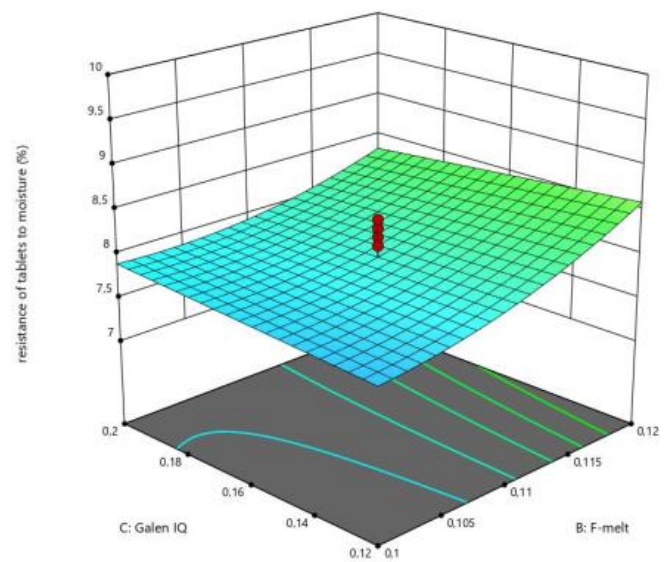
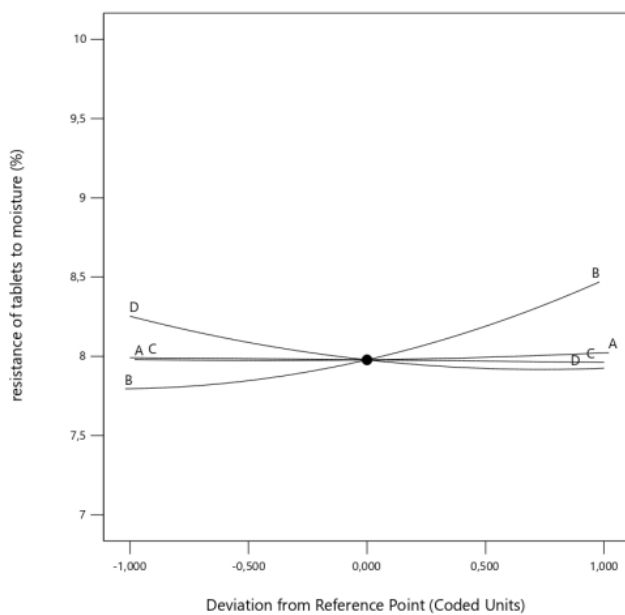


Рисунок 4.32 – Вплив ЕФ-мелт С і ГаленІК 720 на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи

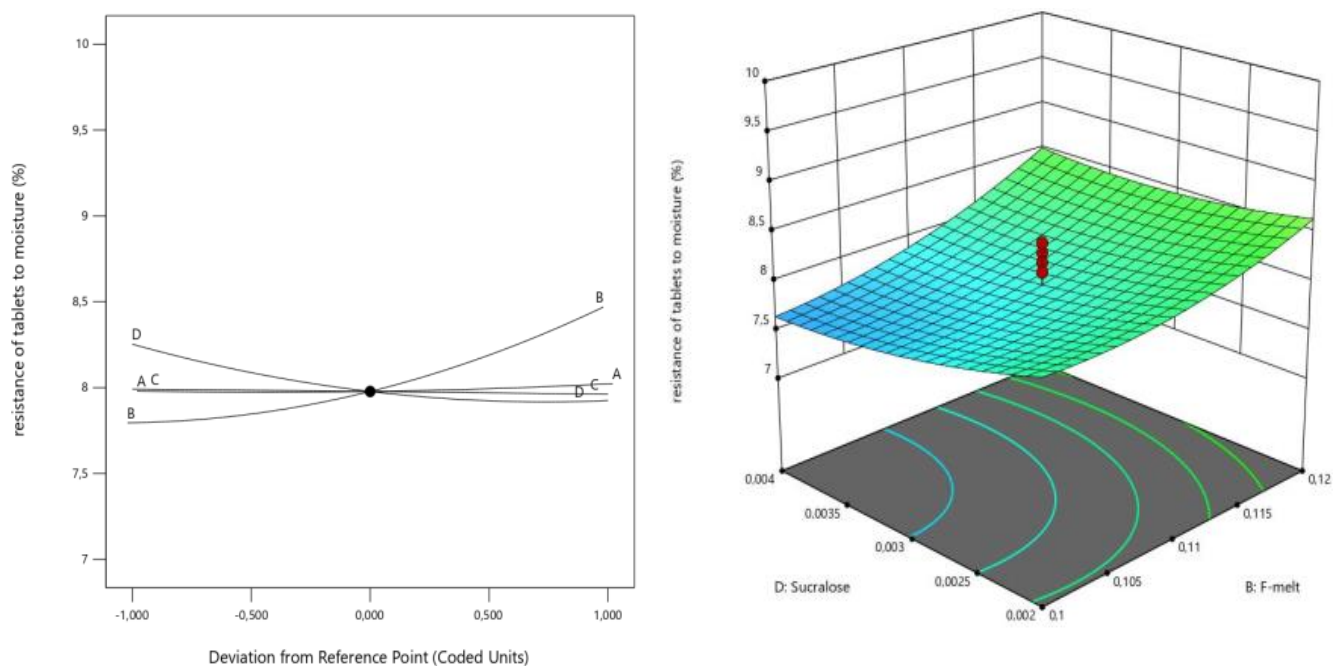


Рисунок 4.33 – Вплив ЕФ-мелт С і сукралози на стійкість таблеток на основі ЕСТМ до дії вологи

При взаємодії ЕФ-мелт С і сукралози, фактор x_2 також проявляє негативний вплив на стійкість таблеток до дії вологи. Сукралоза сама практично не впливає на здатність таблеток вбирати вологу.

Отже, фактор x_1 (вміст Неусіліну S1 у складі таблеток) впливає позитивно на текучість маси для таблетування, розпадання таблеток на основі ЕСТМ і їх однорідність, але незначно погіршує вологостійкість таблеток. Фактор x_2 (вміст ЕФ-мелт С) негативно впливає на стійкість таблеток, їх стійкість до роздавлювання і вологостійкість, але покращує розпадання і однорідність таблеток. Фактор x_3 (вміст ГаленІК 720) позитивно впливає на розпадання таблеток і погіршує їх однорідність. Що стосується фактору x_4 (вміст сукралози), то він практично не впливає на досліджувані показники таблеток, крім їх органолептичних властивостей, що є важливо для таблеток для застосування в ротовій порожнині.

На основі отриманих результатів статистичної обробки експериментальних даних і з одержаних рівнянь регресії по вивченню впливу

рівнів факторів на властивості маси для таблетування, а також на основі отриманих фармако-технологічних показників якості, визначено оптимальний склад з використанням програми Design-Expert 12.0. для чотирьох досліджуваних факторів. Результати дослідження представлені на рисунках 4.35 і 4.36.

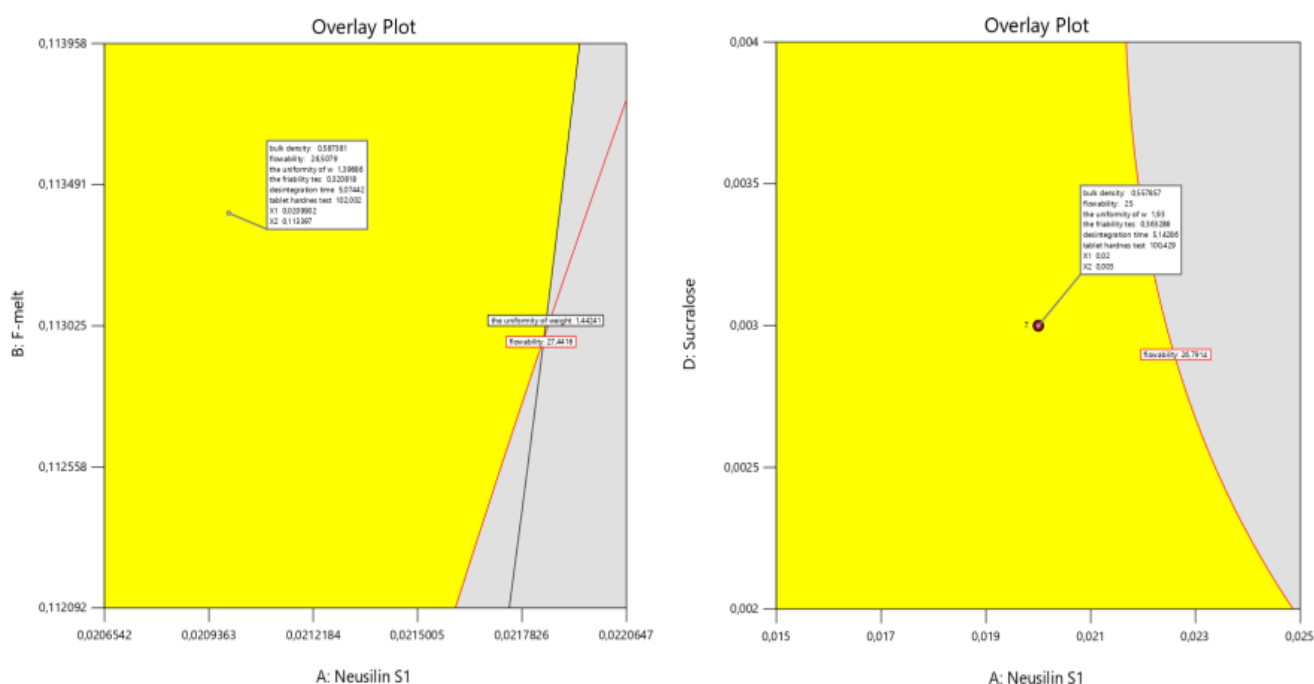


Рисунок 4.35 – Взаємодія факторів і їх рівнів при визначенні оптимального складу таблеток за впливом на текучість маси для таблетування

Оптимальний склад таблеток на основі ЕСТМ був обраний на основі встановлення оптимальних діапазонів значень фармако-технологічних показників, встановлених для незалежних змінних: y_7 (18-31 с/100 г), y_9 (1,24-1,44 %), y_{10} (0,19-0,95 %), y_{11} (6-8 хв) і y_{12} (100-120 Н) (рис. 4.35 - 4.38).

Виходячи з отриманих результатів дослідження, запропоновано оптимальний склад таблеток на основі ЕСТМ одержаних методом прямого пресування із середньою масою 0,55 г:

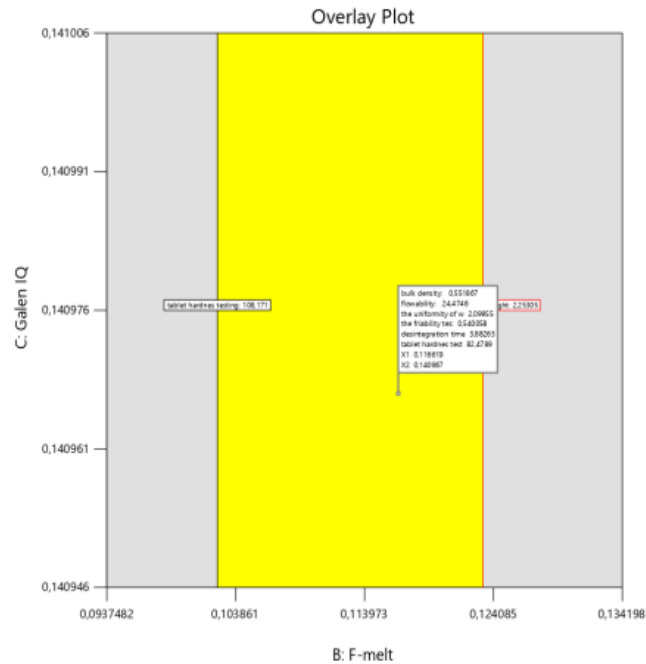
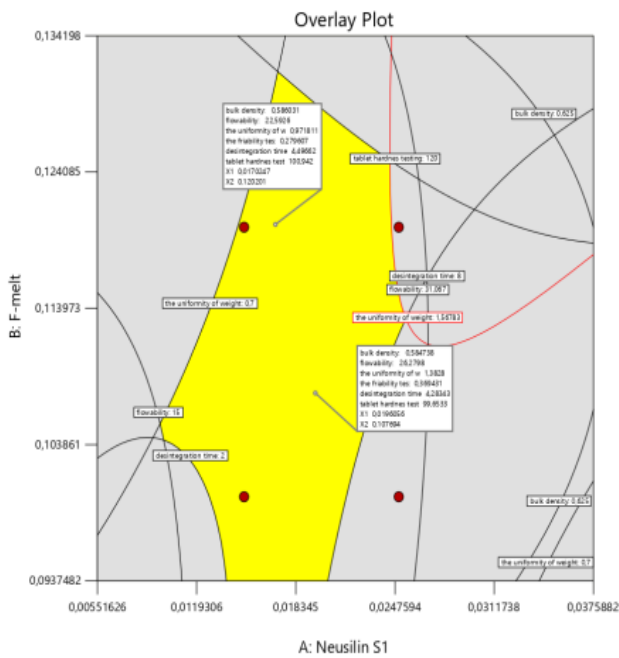


Рисунок 4.36 – Взаємодія факторів і їх рівнів при визначенні оптимального складу таблеток за впливом на однорідність їх маси

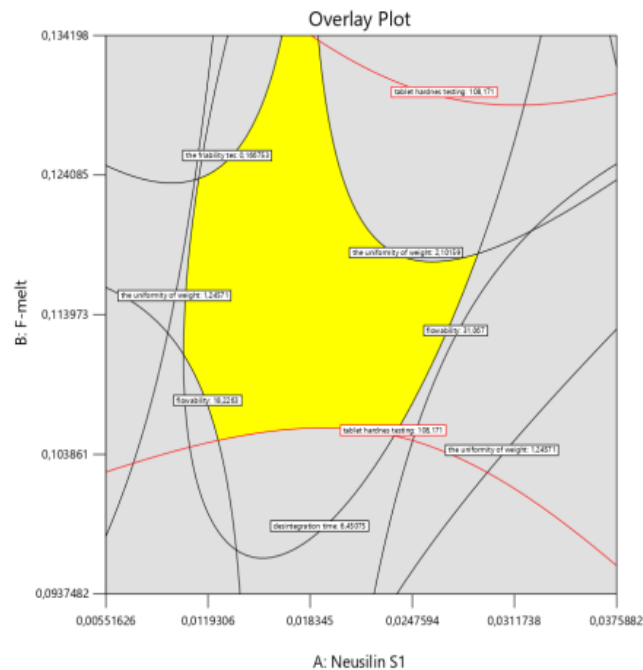
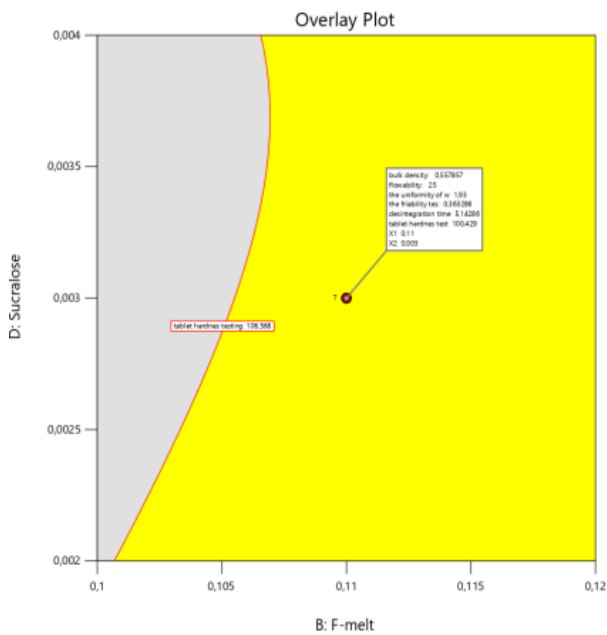


Рисунок 4.37 – Взаємодія факторів і їх рівнів при визначенні оптимального складу таблеток за впливом на їх стійкість до роздавлювання

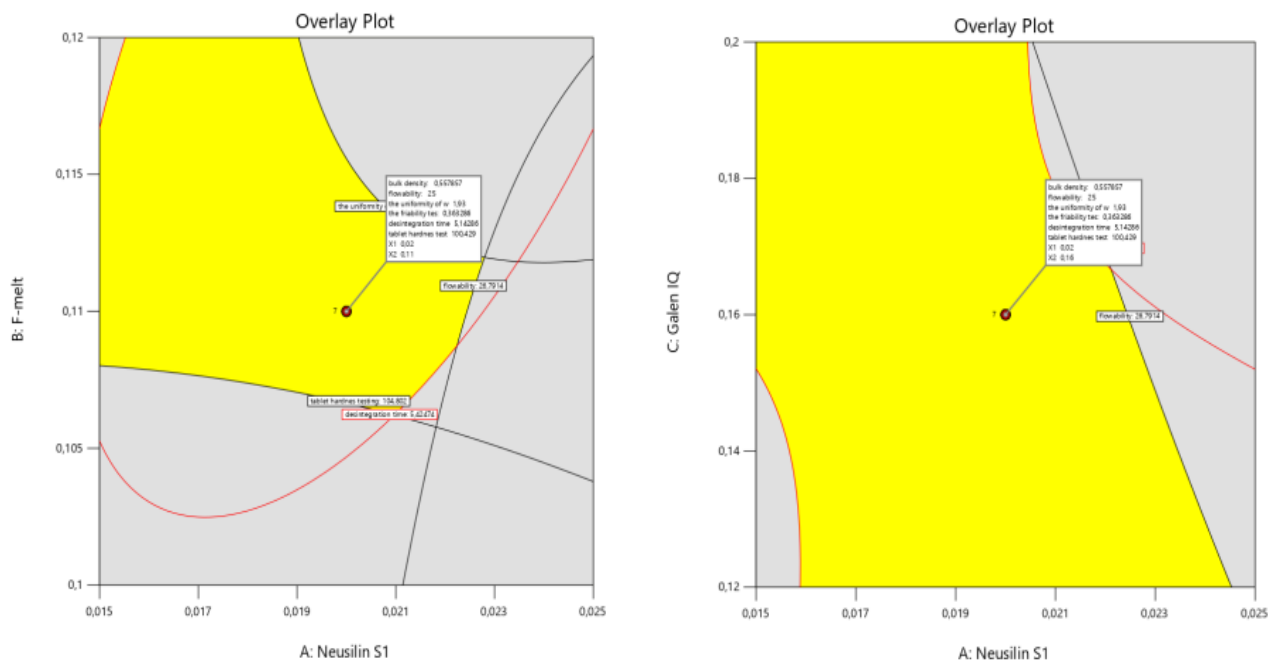


Рисунок 4.38 – Взаємодія факторів і їх рівнів при визначенні оптимального складу таблеток за впливом на процес їх розпадання

Екстракт сухий материнки звичайної	0,125 г
Неусілін S1	0,025 г
ЕФ-мелт С	0,115 г
ГаленІК 720	0,20 г
Сукралоза	0,005 г
Магнію стеарат	0,0055 г
МКЦ 200	0,0695 г
Ароматизатор «Лісова ягода»	0,005 г

Розроблено блок-схему виробництва отриманих таблеток (рис. 4.39), проект ТР, який було апробовано в промислових умовах ТОВ «Тернофарм».

Отже, підсумовуючи інформацію, наведену в даному розділі, можна зирбити такі висновки:

- досліджено вплив 9-ти ДР на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і деякі показники таблеток, обрано кращі ДР для розробки складу і технології таблеток на основі ЕСТМ, а саме: вологорегулятор Неусілін S1, наповнювач ЕФ-мелт С і ізомальт марки ГаленІК 720, який має здатність приховувати неприємний смак АФІ;

- вивчено вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і деякі показники якості таблеток, а саме відібраних ДР, на 2-х рівнях; встановлено найбільш значущі з них, а також досліджено вплив коригентів смаку і запаху (сукралози, ароматизатора «Лісова ягода» і кислота лимонна) для розробки таблеток для застосування в ротовій порожнині;

- розроблено оптимальний склад таблеток на основі ЕСТМ, розроблено блок-схему виробництва досліджуваних таблеток, прект ТР;

- отримано простір проектних параметрів шляхом дизайну якості на етапі розробки таблетованої ЛФ на основі ЕСТМ.

Матеріали, що викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [64, 65, 66, 106, 107].

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА СПЕЦИФІКАЦІЇ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ТРАВИ МАТЕРИНКИ. ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ СУХОГО МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ, ВИВЧЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ

5.1 Обґрунтування специфікації і методів контролю якості таблеток на основі екстракту сухого трави материнки

Для обґрунтування цільового профілю якості ЛП, перш за все, потрібно мати визначений перелік критеріїв якості для розробленої ЛФ. На основі цих критеріїв в подальшому можуть бути визначені потенційні критичні показники якості для ЛП. Загальний перелік критеріїв якості включає нормовані фармако-технологічні, фізико-хімічні і мікробіологічні показники. Згідно діючого видання ДФУ, розроблений ЛЗ повинен відповідати вимогам загальної статті «Таблетки». Нормовані показники якості для ГЛЗ у вигляді таблеток наведені у відповідних статтях ДФУ, а також Настанові з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування і критерії прийнятності».

З врахуванням вимог діючого видання ДФУ і нормативних документів визначено основні показники якості і критерії прийнятності, які включено до специфікації для проведення дослідження контролю якості таблеток на основі сухого екстракту трави материнки, а саме: опис, ідентифікація, середня маса таблетки, однорідність маси, стиранисть, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Розроблено проект специфікації МКЯ на таблетки на основі ЕСТМ, який наведено в додатку Д 3. Обґрунтування вибраних показників якості і розроблених методик контролю викладено нижче.

Опис. Препарат являє собою таблетки від майже білого до сірвато кольору з темними вкрапленнями, з плоскою поверхнею і фаскою. Колір таблеток зумовлений допоміжними речовинами, які входять до їх складу. А наявні темні вкраплення в таблетках зумовлені вмістом екстракту сухої трави материнки.

Ідентифікація. Відповідно до монографії «Материнка трава» тотожність даної ЛРС встановлюється шляхом ідентифікації компонентів ефірної олії (тимол). Тому нами прийнято рішення у таблетках на основі ЕСТМ наявність БАР трави материнки підтверджувати шляхом ідентифікації тимоли і флавоноїду лютеоліну.

Методика ідентифікації лютеоліну в таблетках на основі ЕСТМ

Випробуваний розчин: До 0,66 г порошку розтертих таблеток додають 10 мл метанолу *P*, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані при температурі 60 °С протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 1,5 мг ФСЗ ДФУ лютеоліну розчиняють у 10 мл метанолу *P*.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F_{254P} .

Рухома фаза: мурашина кислота безводна *P* – вода *P* – метилетилкетон *P* – етилацетат (10:10:30:50).

Нанесення: 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: не менше 10 см від лінії старту.

Висушування: при температурі від 100 °С до 105 °С.

Виявлення: теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P* і висушують на повітрі протягом 30 хв; переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: нижче наведено хроматограму, яка підтверджує наявність флавоноїду лютеоліну в ГЛЗ (рис. 5.1).

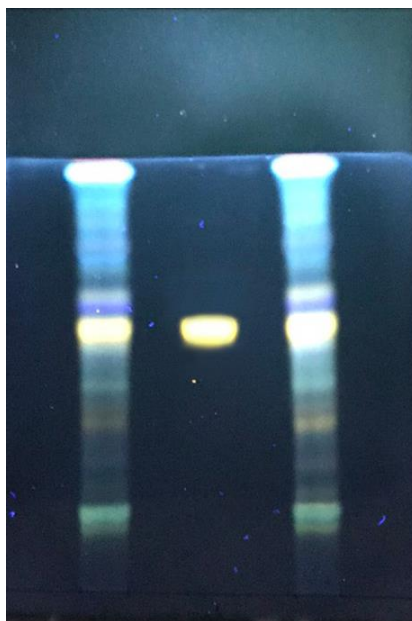


Рисунок 5.1 – Хроматограма, яка підтверджує наявність флавоноїду лютеоліну в ЕСТМ і таблетках на його основі (довжина хвилі 365 нм)

Де, на хроматограмі з ліва на право зазначено: 1 – ЕСТМ; 2 – розчин порівняння ФСЗ ДФУ лютеоліну; 3 – таблетки на основі ЕСТМ. На хроматограмі випробуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

Методика ідентифікації тимолу та карвакролу в таблетках на основі екстракту сухої трави материнки

Випробуваний розчин: До 0,66 г порошку розтертих таблеток додають 5 мл метиленхлориду *P*, збовтують протягом 3 хв, відстоюють і фільтрують через паперовий фільтр.

Розчин порівняння: 1 мг тимолу *P* і 10 мкл карвакролу *P* розчиняють в 10 мл метиленхлориду *P*.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю.

Рухома фаза: метиленхлорид *P*.

Нанесення: 20 мкл розчину порівняння і 50 мкл розчину випробування у вигляді смуг.

Фронт рухомої фази: не менше 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Проявлення: пластинку обприскують розчином анісового альдегіду *P*, використовуючи 10 мл на квадратну пластинку зі стороною 200 мм, і нагрівають на протязі 10 хв при температурі від 100 °С до 105 °С. Переглядають при денному світлі.

Результати: нижче наведено хроматограму, яка підтверджує наявність тимолу і карвакролу в ГЛЗ (рис. 5.2).

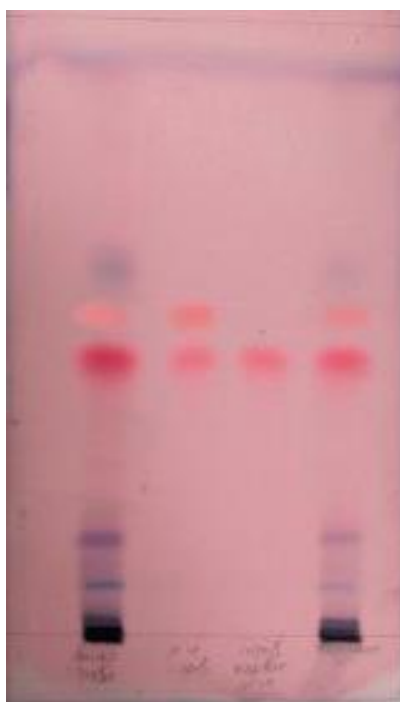


Рисунок 5.2 – Хроматограма, яка підтверджує наявність тимолу і карвакролу в ЕСТМ і в таблетках на його основі (довжина хвилі 365 нм)

Де, на хроматограмі з ліва на право зазначено: 1 – таблетки на основі екстракту сухого материнки; 2 – розчин порівняння *ФСЗ ДФУ тимолу і карвакролу*; 3 – розчин порівняння *ФСЗ ДФУ карвакролу*; 4 – екстракт сухий трави материнки. На хроматограмі випробуваного розчину в нижній і верхній частині можуть виявлятися і інші зони.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» (ДФУ*, 2.2.27).

Середня маса таблеток. Визначення середньої маси таблетки препарату проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., 2.9.5. Згідно цих вимог відхилення середньої маси таблетки від маси (0,550 г), зазначеної у розділі «Склад», не повинно перевищувати $\pm 5 \%$. Виходячи з цього розраховано відхилення від середньої маси таблеток, яке повинно знаходитися у межах від 0,5225 до 0,5775 г.

Однорідність маси таблеток. Випробування проводять згідно до вимог ДФУ, 2 вид., ст. «Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ» (2.9.5.).

Згідно діючих вимог ДФУ, 2 вид., ст. «Таблетки», препарат має витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40), або в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ. Дане випробування не поширюється на ЛЗ, що містять ЛРС і лікарські рослинні засоби. Враховуючи те, що до розробленого ЛЗ, входить діюча речовина рослинного походження, а саме екстракт сухий трави материнки, відповідно для даного препарату дозволяється проводити визначення однорідності маси таблеток.

Досліджувані таблетки мають номінальну масу 0,550 г. Згідно вимог 2 вид. ДФУ, для таблеток з масою більше 250 мг, не більше 2-х із 20-ти таблеток можуть відхилитися від середнього значення більше ніж на $\pm 5 \%$, при цьому маса жодної з таблеток не має відхилитися більше ніж на $\pm 10 \%$, від визначеної середньої маси таблетки. Досліджувані серії таблеток на основі екстракту сухого трави материнки відповідали вказаним вимогам.

Стираність. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид, 2.9.7. Стираність таблеток повинна бути не більше 1 %.

У процесі виробництва таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до

роздавлювання і стираність. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*», (2.9.7) і «*Стійкість таблеток до роздавлювання*» (2.9.8). Дані випробування не є обов'язковими при контролі ГЛЗ і так як розроблені таблетки мають доволі хорошу міцність (більше 100 Н), тому в специфікацію на ГЛЗ вирішили включити лише тест на стираність таблеток.

Розпадання. Згідно вимог ДФУ*, ст. «Таблетки», таблетки без оболонки, мають витримувати випробування на розпадання таблеток (2.9.1).

Визначення проводять використовуючи прилад з кошиком. Як рідке середовище використовують воду Р. У кожному із шести трубок кошика поміщають одну таблетку, зверху поміщають диск і опускають кошик у ємність із водою Р. Включають прилад на 15 хв. По закінченні зазначеного часу прилад вимикають і досліджують стан таблеток.

Препарат витримав випробування, якщо всі таблетки розпалися за час, який не перевищує 15 хв.

Кількісне визначення. До складу таблеток входить діюча речовина – трави материнки екстракт сухий (*Origanum herbae extractum siccum*). Згідно розробленої специфікації, даний сухий екстракт кількісно стандартизований за вмістом суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, як БАР, що відповідають за фармакологічну дію препарату для лікування захворювань горла. Відповідно в специфікації на ГЛЗ також запропоновано проводити контроль вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, а критерії прийнятності (нормування) встановлено з врахуванням їх вмісту в діючій речовині.

Кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій області спектру (ДФУ, ст. 2.2.25), на основі фотометричної реакції утворення забарвленої комплексної сполуки флавоноїдів з алюмінію хлоридом у спиртовому середовищі. При спектрофотометричному вимірюванні пробу з досліджуваним розчином, що не містить розчину алюмінію хлориду, використовують як компенсаційний розчин.

*Методика кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на
лютеолін у таблетках на основі ЕСТМ*

Випробовуваний розчин. 0,66 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, додають 20 мл спирту (60%, об/об) Р і збовтують протягом 20 хв. Доводять об'єм розчину спиртом (60 %, об/об) Р до мітки, перемішують і фільтрують. 5 мл одержаного фільтрату поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл додають 0,1 мл оцтової льодяної кислоти Р, додають 4,0 мл розчину 20 г/л алюмінію хлориду Р в 96 % спирті Р, перемішують і доводять спиртом (60 %, об/об) Р до об'єму 50,0 мл.

Компенсаційний розчин. До 5 мл одержаного фільтрату поміщеного в мірну колбу місткістю 50 мл додають 0,1 мл оцтової льодяної кислоти Р, перемішують і доводять спиртом (60 %, об/об) Р до об'єму 50,0 мл.

Через 30 хв вимірюють оптичну густина випробовуваного розчину (2.2.25) при 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів (X) у перерахунку на лютеолін, у грамах, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \times 50 \times 50 \times b}{549,41 \times 5 \times m \times 100}$$

де: 549,41 – питомий показник поглинання комплексу лютеоліну з алюмінію хлоридом;

A – оптична густина випробовуваного розчину;

m – маса наважки розтертих таблеток, г

b – середня маса таблетки, г

Вміст суми флавоноїдів в одній таблетці, в перерахунку на лютеолін, повинен становити не менше 0,0020 г.

Обґрунтування нормування кількісного вмісту: вміст суми флавоноїдів в специфікації на ЕСТМ становить не менше 1,8 %, у перерахунку на суху

речовину. Так як до складу таблеток даний екстракт входить в кількості 0,125 г (у перерахунку на суху речовину), тому мінімальний вміст суми флавоноїдів, в одній таблетці, розраховано не менше – 0,0020 г, у перерахунку на лютеолін (з врахуванням від'ємного відхилення – 10 % від номінального вмісту).

Оцінку придатності аналітичної методики визначення суми флавоноїдів методом спектрофотометрії проводили за допомогою експериментального визначення валідаційної характеристики «Специфічність».

Отже, компоненти плацебо не дають внеску у оптичне поглинання в області спектру, де знаходиться максимум (400 нм) поглинання діючої речовини. Оптична густина розчину плацебо за довжини хвилі 400 нм є меншою за нуль, тому не дає внеску в визначення суми флавоноїдів (рис. 5.3).

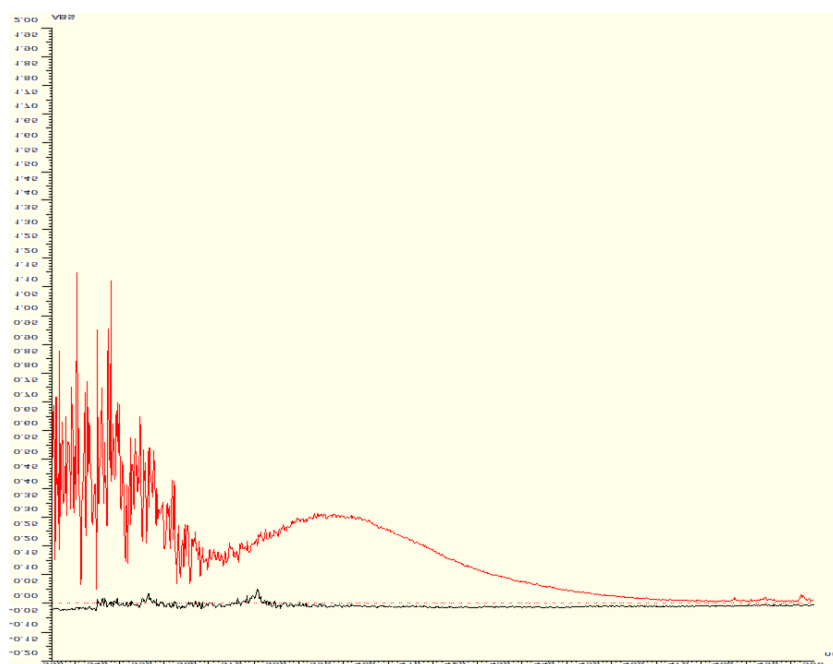


Рисунок. 5.3 – Електронний спектр поглинання випробовуваного розчину, отриманий в умовах кількісного визначення суми флавоноїдів в таблетках на основі ЕСТМ

На основі запропонованих методик аналізу розроблено проект МКЯ (додаток Д 3) на «Таблетки на основі сухого екстракту материнки звичайної»,

який апробовано в лабораторії ТОВ «Тернофарм» (акт апробації від 17.02.2021 р, додаток Г.1).

5.2 Мікробіологічні дослідження таблеток на основі екстракту сухого трави материнки

Для визначення загального числа мікроорганізмів і проведення випробування на окремі види мікроорганізмів було розроблено методику контролю препарату відповідно до вимог ДФУ 2 вид., розділів 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8.

Відповідно до вимог загальних статей 2.6.12, 2.6.31, ДФУ 2 вид., було проведено перевірку придатності методики випробування мікробіологічної чистоти препарату. Принципом якої є кількісне і якісне порівняння інтенсивності росту визначених тест-мікроорганізмів в присутності і відсутності випробовуваного препарату, в умовах випробування, зазначених в нормативній документації.

У процесі проведення випробувань використовували живильні середовища та тест-мікроорганізми відповідно до вимог ДФУ. За результатами експериментальних досліджень підтверджено, що розроблена методика визначення загального числа мікроорганізмів і окремих видів мікроорганізмів, наведена в проекті МКЯ для таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, відповідає критеріям діючого видання ДФУ, (2.6.12, 2.6.31) і може бути використана при контролі мікробіологічної чистоти ГЛЗ.

Нормування (критерії прийнятності) мікробіологічної чистоти встановлено як для препаратів для орального застосування, до складу яких входить діюча речовина рослинного походження, а саме:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^4 колонієутворюючих одиниць (КУО)/г;
- загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^2 КУО/г;

- толерантних до жовчі грамнегативних бактерій – 10^2 КУО/г;
- відсутність *Escherichia coli* в 1 г;
- відсутність *Salmonella* в 25 г.

5.3 Оцінка показників якості отриманих таблеток на основі екстракту сухого трави материнки

Виготовлену експериментальну серію з оптимальним складом було досліджено за показниками якості, які включені до специфікації на ГЛЗ («Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність маси», «Стираність», «Розпадання», «Мікробіологічна чистота» «Кількісне визначення») згідно аналітичних методик контролю якості. Результати випробувань наведені в таблиці 5.1. Також було додатково досліджено фармако-технологічні показники, які вивчались при розробці оптимального складу, але не було включено в специфікацію на ГЛЗ, а саме: текучість маси для таблетування, насипна густина маси для таблетування, стійкість таблеток до роздавлювання.

Таблиця 5.1 – Результати випробувань показників якості таблеток ЕСТМ

Найменування показника	Допустимі норми	Результат контролю
1	2	3
Опис	Таблетки від майже білого до сірувато кольору з темними вкрапленнями, з плоскою поверхнею і фаскою.	<i>Відповідає</i>
Ідентифікація		
<i>Лютеолін</i>	На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися жовта флуоресціююча зона безпосередньо на рівні жовтої флуоресціюючої зони, відповідної лютеоліну на хроматограмі розчину порівняння.	<i>Відповідає</i>

Продовження таблиці 5.1

1	2	3
<i>Тимол, карвакрол</i>	На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися коричнево-рожева зона (тимол), а нижче блідо-фіолетова зона (карвакрол) безпосередньо на рівні коричнево-рожевої зони, відповідної тимолу та блідо-фіолетової зони, відповідної карвакролу на хроматограмі розчину порівняння.	<i>Відповідає</i>
Середня маса таблеток	Від 0,5225 г до 0,5775 г.	<i>0,548 г</i>
Найменування показника	Допустимі норми	<i>Результат контролю</i>
Однорідність маси таблеток	Із 20 випробовуваних таблеток допускається наявність не більше двох таблеток, що мають відхилення від середньої маси на величину більше 5 %, не має бути жодної таблетки, що мають відхилення від середньої маси на величину більше 10 %.	<i>Відповідає (1,45 %)</i>
Стираність	Не більше 1 %	<i>Відповідає 0,12 %</i>
Розпадання	Не більше 15 хв.	<i>Відповідає 3 хв</i>
Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти препарату: – загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^4 КУО/г; – загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^2 КУО/г; – толерантних до жовчі грамнегативних бактерій – 10^2 КУО/г; – відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г; – відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г.	<i>Відповідає</i>
Кількісне визначення:		
Вміст суми флавоноїдів	Не менше 0,0020 г в одній таблетці (в перерахунку на лутеолін)	<i>0,00225 г</i>

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що всі результати випробувань серії з оптимальним складом вкладаються в допустимі межі, які закладені в специфікацію на ГЛЗ та відповідають сучасним фармакопейним вимогам до даної ЛФ.

5.4 Дослідження стабільності таблеток на основі екстракту сухого трави трави материнки у процесі зберігання

Основна мета проведення дослідження стабільності – це отримання даних про зміну якості ГЛЗ протягом зберігання, під впливом різних факторів навколишнього середовища, таких як температура, вологість і світло, а також встановлення рекомендованих умов зберігання і терміну зберігання препарату.

Для дослідження довгострокової стабільності розроблені таблетки, з оптимальним складом, фасували по 10 таблеток в блістери з плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої з покриттям термолаком і закладали на зберігання при температурі 25 ± 2 °C і вологості $60 \pm 5\%$, згідно з вимогами Настанови 42-3.3:2004 «Випробування стабільності».

Аналіз зразків досліджуваної серії проводився згідно плану проведення досліджень стабільності (перший рік випробування проводили кожні 3 місяці, а наступний рік – кожні 6 місяців) за показниками, які наведені в специфікації і у відповідності до розроблених методик контролю якості на ГЛЗ, які наведені в таблиці 5.1.

Випробування показали, що протягом 24-х місяців в досліджуваній серії таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, які зберігались у відповідних умовах та у відповідному пакуванні, немає ніякого істотного відхилення по будь-яких фізико-хімічних, фармако-технологічних і мікробіологічних показниках. Всі результати випробувань серій препарату знаходяться в допустимих межах, які закладені в специфікації на ГЛЗ, тому

можна прогнозувати, що за умови довгострокового зберігання протягом 2-х років ЛЗ буде стабільним.

На основі отриманих результатів було встановлено рекомендований термін придатності препарату – 2 роки, а умови зберігання – при температурі не вище 25 °С.

5.5 Дослідження антимікробної дії таблеток на основі екстракту сухого материнки звичайної

Екстракт сухий трави материнки має бактерицидну дію стосовно штамів грампозитивних мікроорганізмів – *Staphylococcus aureus* і дріжджових грибів – *Candida albicans* у розведенні 1:2, а в розведенні 1:4 – бактериостатичну дію до грамнегативних мікроорганізмів – *Pseudomonas aeruginosa*. До тест-культур мікроорганізмів *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* даний екстракт не проявив антибактеріальної активності. Враховуючи вище наведене було досліджено антимікробну дію таблеток в розробленому складі.

Перевірку антимікробної дії дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Цей метод ґрунтується на здатності активно діючої речовини дифундувати в агар, на який проведено посів тест-культур. Результати, отримані даним методом, дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антибактеріальних речовин з основ, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне живильне середовище.

В якості тест-культур використовували грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжджового гриба – *Candida albicans* ATCC 885-653.

При проведенні досліджень використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів і дводобову культуру дріжджового гриба *Candida albicans*. Суспензії готували в окремих пробірках у фізіологічному розчині, кінцевий стандарт яких склав $1 \cdot 10^5$ колонієутворюючих одиниць/мл (КУО/мл) поживного середовища.

До чашок Петрі, встановлених на горизонтальній поверхні, вносили 10 мл щільного агару (при роботі з бактеріальними культурами – м'ясо-пептонний агар (МПА), при роботі з дріжджовим грибом – агар Сабуро). Після застигання даного агару на його поверхні розміщали 3 стерильні тонкостінні циліндри з неіржавіючої сталі (висота – 10, зовнішній діаметр – 8 мм). Довкола циліндра заливали верхній шар, який складався з живильного агарового середовища, розплавленого й охолодженого до 40 °С, в яке було внесено відповідний стандарт добової культури мікроорганізмів у кількості 15 мл. Після застигання другого шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в утворені лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі поміщали в термостат – бактеріальні культури при температурі +35-37 °С на 24-48 год, культуру дріжджового гриба при +25-27 °С на 48-72 год.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання діаметру зони (в мм) затримки росту тест-культури, включаючи діаметр «колодязя».

Оцінку антимікробної активності проводили за наступними критеріями:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо «колодязя», а також зону затримки діаметром до 6-10 мм, оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в «колодязь» зразка;

- зони затримки росту діаметром 11-20 мм оцінювали як чутливість культури до досліджуваного зразка;

- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 20 мм, оцінювали як високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка.

Результати проведених досліджень по вивченню антимікробної дії таблеток розробленого препарату по відношенню до різних культур мікроорганізмів представленні в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Дослідження антимікробної дії таблеток на основі ЕСТМ

Назва препарату	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Контроль
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
Таблетки на основі ЕСТМ (розведення 1:2)	23	-	-	18	10	-
Примітка: «-» - відсутність зони затримки росту мікроорганізмів.						

Отже, отримані результати досліджень доводять, що таблетки на основі ЕСТМ у розведенні 1:2 проявляють бактерицидну дію по відношенню до *Staphylococcus aureus* і дріжджових грибів *Candida albicans*.

Висновки до розділу 5:

1. З урахуванням сучасних фармакопейних вимог, отриманих фармако-технологічних і фізико-хімічних характеристик розроблено і обґрунтовано специфікацію на ГЛЗ, до якої включено наступні показники якості: опис, ідентифікація, середня маса таблеток, однорідність маси, стиранисть, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Розроблено методики ідентифікації специфічних аналітичних маркерів, а саме компонентів ефірної олії (тимол і карвакрол) і флавоноїду лютеолін, які містяться у екстракті сухому трави трави материнки в розроблених таблетках на його основі і відповідають за їх фармакологічну дію.

2. Розроблено методику кількісного визначення і обґрунтовано нормування вмісту суми флавоноїдів в одній таблетці: не менше 0,0020 г (у перерахунку на лютеолін).

3. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти розроблених таблеток. Результати експерименту підтверджують, що таблетки відповідають чинним вимогам ДФУ щодо препаратів для орального застосування, до складу яких входить сировина рослинного походження. Також отримано позитивні результати дослідження розроблених таблеток.

4. Розроблено проект МКЯ на ЕСТМ і таблетки на його основі, які апробовано на ТОВ «Тернофарм» (акт апробації від 17.02.2021 р.).

5. Вивчено стабільність розроблених таблеток в процесі зберігання та встановлено, що протягом досліджуваного терміну зберігання таблеток в блістерах усі результати випробувань серій знаходяться в допустимих межах, які закладені в специфікації на розроблені таблетки. На основі отриманих результатів даного дослідження запропоновано умови зберігання таблеток – при температурі не вище 25 С; встановлено термін придатності – 2 роки.

Матеріали, які викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [69, 70, 108].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано розроблено та експериментально підтверджено склад, технологію, методи аналізу ЕСТМ і таблеток на його основі, які пропонуються застосовувати для лікування захворювань горла.

1. На основі результатів маркетингового дослідження ринку України та аналізу літератури даних, щодо фармакологічних властивостей ЛРС – материнки звичайної, обґрунтовано доцільність і актуальність розробки нового вітчизняного ЛЗ на основі рослинних екстрактів для лікування захворювань горла.

2. Обґрунтовано загальну концепцію методів дослідження, проведено характеристику лікарських та ДР як об'єктів дослідження, приведено методи оцінки фармако-технологічних характеристик досліджуваних субстанцій, мас для таблетування і таблеток. Зазначено методики кількісного визначення БАР в отриманих витяжках і ЕСТМ.

3. На основі проведених досліджень розроблено технологію отримання та оптимальні умови і спосіб одержання ЕСТМ, розроблено технологічну схему його виробництва. Проведено фізико-хімічні і фармако-технологічні дослідження отриманого ЕСТМ.

4. Розроблено склад і технологію, а також досліджено таблетки на основі ЕСТМ за основними показниками якості.

5. За допомогою МПЕ досліджено 3 групи ДР (наповнювачі, регулятори вологи, різні марки ізомальту) і їх вплив властивості мас для таблетування і фармако-технологічні показники таблеток на основі ЕСТМ; досліджено кількісні характеристики відібраних ДР, шляхи їх введення і встановлено оптимальну масу таблеток – 0,55 г; вивчено оптимальне співвідношення ДР у розроблених таблетках і встановлено оптимальний склад таблеток, до якого увійшли наступні ДР: Неусілін S1 – 0,025 г, ЕФ-мелт С – 0,115 г, ГаленІК 720 –

0,200 г, сукралоза – 0,005 г, магнію стеарат – 0,0055 г, МКЦ 200 – 0,0695 г, ароматизатор «Лісова ягода»

6. Розроблено технологічну схему і проекти ТР на виробництво ЕСТМ і таблеток на його основі, специфікації з нормуванням включених показників і МКЯ на готові таблетки, які було апробовано в промислових умовах ТОВ «Тернофарм».

7. Вивчено стабільність розроблених таблеток в процесі зберігання та встановлено, що протягом досліджуваного терміну зберігання таблеток в блістерах всі результати випробувань серій знаходяться в допустимих межах, які закладені в специфікації на дані таблетки. На основі результатів дослідження стабільності запропоновано умови їх зберігання у – при температурі не вище 25 °С; термін придатності – 2 роки.

8. Досліджено антимікробну і протизапальну активність таблеток на основі ЕСТМ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрійчук ЯР, Давтян ЛЛ. Дослідження протипухлинної дії таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетина. *ScienceRise*. 2015;7(1):71-3. doi: 10.15587/2313-8416.2015.47015
2. Андрійчук ЯР, Давтян ЛЛ. Технологічні аспекти отримання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014;3(16):4-7.
3. Барчук ОЗ, Грошовий ТА, Заліська ОМ, Шалата ВЯ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту чорниці листя, екстракту козлятника трави та таурину, отриманих методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2018;1:47-56. doi: 10.11603/2312-0967.2018.1.8609
4. Барчук ОЗ, Грошовий ТА, Заліська ОМ, Шалата ВЯ, Максимович НМ. Вивчення впливу кількісних факторів при створенні таблеток екстрактів листя чорниці і трави козлятника та таурину методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2018;4: 42-8. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.4.9706>
5. Барчук ОЗ, Грошовий ТА, Заліська ОМ, Шалата ВЯ, Рев'яцький Ю. Розробка оптимального складу та технології таблеток екстракту трави козлятника, екстракту листя чорниці та таурину методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2017;4:30-40. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8352>
6. Баула ОП, Деркач ТМ. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017;2:79-86. doi: 10.11603/2312-0967.2017.2.7816
7. Барчук ОЗ, Рев'яцький Ю. Оптимізація представлення результатів дослідження при використанні методу випадкового балансу із факторами

впливу, що мають різні значення БОЗ. Фармацевтичний журнал. 2019;1:76-84. doi: 10.32352/0367-3057.1.19.07

8. Белей НМ, Грошовий ТА, Белей СЯ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання. Фармацевтичний часопис. 2016;4:85-90. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7130>

9. Белей НМ, Дручок МІ. Вивчення впливу типу допоміжних речовин на властивості маси для таблетування на основі сухого екстракту кореня солодки голої: Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». 2020 верес. 23-24; Терн. нац. мед. ун-т. Тернопіль, Україна. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. 320 с.

10. Белей НМ, Кеда ОМ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості гранул на основі екстракту зірочника середнього: Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». 2018 верес. 27-28; Терн. нац. мед. ун-т. Тернопіль, Україна. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. 384 с.

11. Белей СЯ, Грошовий ТА, Белей НМ. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на технологічні властивості маси для таблетування і деякі показники якості таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. Фармацевтичний часопис. 2017;4:41-9. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8377>

12. Белей СЯ, Грошовий ТА, Белей НМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. Фармацевтичний часопис. 2018;3:37-44. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9358

13. Бойко ЕФ. *Origanum Vulgare L.* и *Origanum Tyttanthum Gontsch.* как лекарственные, эфиромасличные, пряно-ароматические и декоративные растения. Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». 2009;2(61):9-15.

14. Виробництво лікарських засобів рослинного походження. Додаток 7. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. [Інтернет]. 2015 [цитовано 2021 квіт. 23]. Доступно з: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf

15. Волошин ОІ, Бачук-Понич НВ, Волошина ЛО, Доголіч ОІ, Бойко БВ. Материнка звичайна (*Origanum Vulgare*): особливості терапевтичних ефектів при захворюваннях внутрішніх органів та перспективи застосування. Фітотерапія. Часопис. 2019;1: 9-13. doi:10.33617/2522-9680-2019-1-9

16. Волошин ОІ, Гарник ТП, Волошина ЛО, Васюк ВЛ. Ліки рослинного походження в клініці внутрішніх хвороб – один із важливих шляхів вирішення проблеми коморбідності (Огляд літератури та власні дослідження). Фітотерапія. Часопис. 2011;2:3-7.

17. Вронська Л.В, Демчук МБ, Гордієнко ОІ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. Фармацевтичний часопис. 2015;4:135-44. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3480>

18. Георгієвський В, Ляпунов М, Безугла О, Піотровська А, Гризодуб О, Кричевська О, та ін. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. Вид. офіц. Київ: МОЗ України [Інтернет]. 2012 [цитовано 2021 квіт. 23];59 с. Доступно з: <https://compendium.com.ua/>

19. Гладух ЄВ, Подорожна МГ, Бевз ОВ. Вивчення складу ліпофільного екстракту хмелю для використання у готових лікарських формах. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2020;6(4):23-31. doi: 10.24959/sphhcj.20.204

20. Гордієнко ОІ, Бензель ІІ, Грошовий ТА. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. Фармацевтичний часопис. 2016;4:79-84. doi 10.11603/2312-0967.2016.4.7129

21. Гордієнко ОІ, Грошовий ТА. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний журнал. 2021;76(1):35-42. doi: 10.32352/0367-3057.1.21.04

22. Гордієнко ОІ, Грошовий ТА. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний часопис. 2019;3:27-34. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10444>

23. Грошовий ТА, Демчук МБ, Белей НМ, Найда ЮВ, Павлюк БВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 1. Фармацевтичний часопис. 2020;2:101-10. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.112044>

24. Грошовий ТА, Демчук МБ, Белей НМ, Павлюк БВ, Фізер ЛВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 2. Фармацевтичний часопис. 2020;3:70-9. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11428>

25. Грошовий ТА, Демчук МБ, Павлюк БВ, Белей НМ, Фізер ЛВ, Маланчук НВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 3. Фармацевтичний часопис. 2021;1:76-85. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11938>

26. Гудзенко АВ, Анзіна КМ. Аналіз ринку багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження, що виявляють ЦНС-тонізуючу активність. Збірник наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016;26:162-8.

27. Грошовий ТА, Марценюк ВП, Кучеренко ЛІ, Вронська ЛВ, Гуреева СМ. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: Укрмедкнига; 2008. 368 с.

28. Давтян ЛЛ, Андрійчук ЯР, ШАламай АС. Жувальні таблетки – вивчення процесу таблетування. Фармацевтична технологія. 2014;4:31-4.

29. Дарзулі НП, Грошовий ТА. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток екстракту грушанки круглолистої. Фармацевтичний часопис. 2018;3: 45-51. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9377

30. Дзуліт П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувальнопрофілактичних засобів у пародонтологічних хворих. Клінічна стоматологія. 2016;2:8-13.

31. Дем'яненко ОС, Криклива ІО, Рубан ОА. Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування клімактеричних розладів у жінок [Інтернет]. [цитовано 2021 квіт. 22];72-74. Доступно з: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/20960/1/72-74.pdf>

32. Денис АІ, Вронська ЛВ, Чубка МБ, Грошовий ТА. Стандартизація таблеток на основі сухого екстракту листя тополі китайської. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013;2(12):44-9.

33. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т. 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.

34. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т.2. Харків, 2015. 724 с.

35. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т. 3.

Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 732 с.

36. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. [цитовано 2021 квіт. 23]. Доступно з: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

37. Єзерська ОІ. Вплив природи розпушуючих речовин на фармако-технологічні показники якості таблеток екстракту цикорію і кукурудзи. Український медичний альманах. 2014;17(1):125.

38. Єзерська ОІ. Дослідження впливу питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту цикорію і кукурудзи. Ліки України. 2015;(191):52-3.

39. Єзерська ОІ. Дослідження з розробки технології сухого екстракту цикорію та кукурудзи. Збірник наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015;24 (5):104-9.

40. Єзерська ОІ, Калинюк ТГ. Розробка складу та технології таблеток екстракту цикорію і кукурудзи сухого. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2019;34: 221-8.

41. Єрмоленко ТІ, Зупанець ІА, Лісовий ВМ. Застосування комбінованих лікарських засобів у метафілактиці сечокам'яної хвороби. МЛ [Інтернет]. 2013 [цитовано 2021 квіт. 23];1(97):42-5. Доступно з: http://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2013-02-20/zastos_komb.pdf

42. Карпюк УВ, Чолак ІС, Ємельянова ОІ, Кисличенко ВС. Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2019;2(30):196-201.

43. Катеренчук ІП, Ткаченко ЛА, Ярмола Т.І. Можливості сучасної фітотерапії в комплексному лікуванні й профілактиці захворювань нирок і сечовивідних шляхів у практиці сімейного лікаря. Практикуючий лікар. 2013;1:67-72.

44. Котюк ЛА, Рахметов ДБ. Біологічно активні речовини *Origanum Vulgare* L. Физиология растений и генетика. 2016;48(1):20-5.
45. Ляшок Ю, Іщенко ОВ, Нетреба Л, Янишпільський Д, Раскевич Б. Плівки та гідрогелі ПВС на основі екстракту материнки. *Advanced Polymer Materials and Technologies* [Інтернет]. 2020 [цитовано 2021 квіт. 23];84-90
Доступно з:
https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/17043/1/APMT_2020_P084-090.pdf
46. Малоштан ЛМ, Чумак ОО, Безрукавий ЄА, Шаталова ОМ. Вивчення антиексудативної та діуретичної активності шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези. *Фармацевтичний журнал*. 2021;76(1):72-9. doi: 10.32352/0367-3057.1.21.08
47. Мірзоєва ТВ. Аналіз сучасного стану виробництва лікарських рослин в Україні. *Приазовський економічний вісник*. 2018;6(11):62-7.
48. Міхєєв АО. Перспективи застосування рослинних олій як протигрибкових засобів. *Запорозький медичинський журнал*. 2017;19(2):221-6.
49. Павлюк ІВ, Стадницька НЄ, Ясіцька-Місяк І, Вечорек П, Загорій ГВ, Брезвин ОМ, та ін. Дослідження біологічної активності вторинного екстракту зі шроту трави материнки звичайної (*Origanum Vulgare*). *Український біофармацевтичний журнал*. 2015;1(36). 21-4.
50. Перцев І.М., Рубан О.А. Чи можна провести чітку межу між активними та допоміжними речовинами? *Провізор*. 2011;7:20-5.
51. Півень ОП, Сліпченко ГД. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2012;4:23-6.
52. Приведенюк НВ, Глущенко ЛА. Адаптація технології вирощування материнки звичайної (*Origanum Vulgare* L.) до вимог GACP. *Вісник аграрної науки*. 2020;1(802):47-52. doi: <https://doi.org/10.31073/agrovisnyk202001>
53. Рубан ОА, Колісник ТЄ, Сліпченко ГД. Застосування методу математичного планування експерименту при оптимізації складу та технології

матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці. Фармацевтичний часопис. 2018;2:42-7. doi 10.11603/2312-0967.2018.2.9003

54. Рубан ОА, Колісник ТЄ, Сліпченко ГД, Ковалевська ІВ. Вивчення технологічних властивостей сухого екстракту для розробки нового протидіабетичного препарату. Збірник наукових праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015;24(5):218-22.

55. Рубан ОА, Малиновська СА, Аль-Товайті Мурал, Мазурець СІ. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. Фітотерапія. Часопис. 2012;2: 63-5.

56. Рубан ОА, Перцев ІМ, Куценко СА, Маслій ЮС. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для вищ. фарм. навч. закл. за ред. Перцева ІМ. Харків: 2016. 720 с.

57. Савельєва ОВ, Владимірова ІМ. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. Фармацевтичний часопис. 2015;3:40-3.

58. Середюк КМ, Стадницька НЄ, Яремкевич ОС, Павлюк ІВ, Дякон ІВ. Дослідження антиоксидантної активності екстрактів лікарських рослин. 2016. 228-32.

59. Сліпченко ГД. Визначення критичних параметрів технологічного процесу одержання твердих лікарських форм із сухим екстрактом і подрібненими коренями та кореневищами шоломниці байкальської. Фармацевтичний журнал. 2019;3:56-64. doi: 10.32352/0367-3057.3.19.07

60. Слюсар ОА, Гладух ЄВ. Розвиток виробництва фітопрепаратів в Україні на основі вітчизняної рослинної сировини. Український медичний альманах. 2014;17(1):107-14.

61. Сліпченко ГД, Рубан ОА, Белей НМ. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. Фармацевтичний часопис. 2016;1:50-3. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.1.6051>

62. Сліпченко ГД, Рубан ОА. Дослідження зі створення м'якого лікарського засобу з сухим екстрактом шоломниці байкальської. Фармацевтичний часопис. 2020;1:21-27.

63. Чернецька СБ, Белей НМ. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань горла. Фітотерапія часопис. 2019;1:34-7. doi: 10.33617/2522-9680-2019-1-34

64. Чернецька СБ., Белей НМ. Вивчення нових допоміжних речовин в якості вологорегуляторів при розробці твердої лікарської форми на основі екстракту материнки звичайної. В: Матеріали наук.-практ. інтернет- конф. з міжн. участю, присвяченої 75-й річниці університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження; 2020 трав.19-20; Івано-Франк. нац. мед. ун-т, Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ; 2020; с. 111.

65. Чернецька СБ., Белей НМ. Вплив різних груп допоміжних речовин на процес засипки таблетної маси в матрицю при розробці таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. В: Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжн. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. 2020 верес. 23-24; Терноп. нац. мед. ун-т. Тернопіль, Україна. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020; с. 131-132.

66. Чернецька СБ, Белей НМ. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. Український біофармацевтичний журнал. 2020;4(65):11-5. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.284>

67. Чернецька СБ, Белей НМ. Особливості розробки рослинних препаратів на основі материнки звичайної. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжн. участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів. 2018 верес. 27-28; Терноп. нац. мед. ун-т. Тернопіль, Україна. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 139-140.

68. Чернецька СБ, Белей НМ. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі материнки звичайної. Фітотерапія. Часопис. 2018;2:10-5. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.284>

69. Чернецька СБ, Белей НМ, Покришко ОВ винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, заявник і патентовласник. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Патент України № 142304. 2020 трав. 25. 4 с.

70. Чернецька СБ, Белей НМ, Покришко ОВ. Дослідження антимікробної активності екстрактів материнки звичайної. В: Наук. форум з міжн. участю. Сучасні теоретико-практичні аспекти розв'язання послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я. 2018 жовт. 26; Київ, Україна. Київ. 122 с.

71. Хохлова КО, Вишневська ЛІ, Здорик ОА. Порівняння хроматографічних профілей ефірних олій в екстрактах 13 видів родини Lamiaceae. Фармацевтичний журнал. 2020;75(3):67-78. doi: 10.32352/0367-3057.3.20.09

72. Шалата ВЯ, Сур СВ. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. Запорозький медичний журнал. 2012;2(71):111-115.

73. Широ АЮ, Васенда ММ, Будняк ЛІ, Покотило ОО. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі екстракту примули дрібнозубчастої методом вологої грануляції. Український біофармацевтичний журнал. 2021;1(66):4-9. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.21.296>

74. Юрчишин ОІ, Куровець ЛМ, Руско ГВ. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними

механiзмами mls-резистентности. Biomedical and biosocial anthropology. 2016;26:52-7.

75. Бархдауи Р, Криклиявая ИА. Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток для лечения кашля. 69-71. [Интернет]. [Цитируется 2021 апр. 22]. Доступно с: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/11456/1/69-71.pdf>

76. Вспомогательные вещества для улучшения биодоступности таблетированных лекарственных форм. Общество. 2019;3(14). [Интернет]. [Цитируется 2021 апр. 23]. Доступно с: <https://s.siteapi.org/e8b7766e0f729d6/docs/6g7d5v5e8mkowswgss44cc0g4g4s88>

77. Государственная фармакопея Республики Беларусь. в 2 т. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно: «Победа»; 2012. 1220 с.

78. Гудзь НИ, Езерская ОИ, Шанайда МИ, Шимкова Я. Стандартизация по сумме флавоноидов в фармацевтической разработке препаратов природного происхождения. Рецепт (Беларусь). 2019;22(1).15-27.

79. Доброчаев ДН, Котов МИ, Прокудин ЮН. Определитель высших растений Украины. Киев: Фитоцентр. 1999;548 с.

80. Изомальт – носитель жидких АФИ при таблетировании. Фармацевтическая отрасль. 2018;1(66):114-115. [Интернет]. [Цитируется 2021 апр. 22]. Доступно с: <https://promoboz.com/journal/2018/66/izomalt-nositel-zhidkih-afi-pri-tabletirovanii/>

81. Использование изомальта как носителя жидких АФИ при разработке рецептур твердых лекарственных форм. Luhn O, Suedzucker JB, Black M, Veneo-Palatinit MBS. Фармацевтические технологии и упаковка. 2018;4:20-22. [Интернет]. [Цитируется 2021 апр. 23]. Доступно с: http://www.medbusiness.ru/Images/20-23_FTU4-2018.pdf

82. Камбаров ХЖ, Усуббаев АМ. Разработка состава и технологии таблеток «Целитель востока». Вестник фармации. 2012;2(56):45-9.

83. Система эксципиентов для производства орально-диспергируемых и мягких жевательных таблеток – F-Melt. [Интернет]. [Цитируется 2021 апр. 22]. Доступно с: <https://promoboz.com/wp-content/uploads/2018/02/716.pdf>

84. Aamir S, Muhammad A, Ibrahim M, Asif HM, Abdul S, Ali SM, et al. Pharyngitis and sore throat: A review. *African Journal of Biotechnology*. 2011;10(33):6190-6197. doi: 10.5897/AJB10.2663

85. Abeer Mohammed Ali Al-garawyi, Thaer Ali Hussein, Marwa Mohammed Ali Jassim. Inhibition of Viral Infection by Using of Natural Herbal Remedies as Alternative Treatment. *Systematic Review Pharmacy*. 2020;11(6): 416-9. doi: 10.31838/srp.2020.6.66

86. Abu-Darwish M S, Efferth Th. Medicinal Plants from Near East for Cancer Therapy. *Front Pharmacol*. 2018;9:56. doi: 10.3389/fphar.2018.00056

87. Ahaotu EO, Uwalaka RE, Edih MC, Ihiaha PO. Effect of herbal tablet prepared from *Moringa oleifera* leaves extract. *Journal of agricultural, biological and environmental sciences*. 2018;5:6-12.

88. Alagawany M, Abd El-Hack ME, Farag MR, Shaheen HM, Abdel-Latif MA, Noreldin AE, et al. The applications of *Origanum vulgare* and its derivatives in human, ruminant and fish nutrition – a review. *Ann. Anim. Sci*. 2020;20(2):389-407. doi: 10.2478/aoas-2020-0004

89. Alsaba FR, Furqan A, Inshad AK, Abdul SS, Daljit SA, Bhahwal ASh, et al. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrate*. *BMC Microbiology*. 2011;11(54):1-9.

90. Arami S, Ahmadi A, Haeri SA. The radioprotective effects of *Origanum vulgare* extract against genotoxicity induced by (^{131}I) in human blood lymphocyte. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28(3):201-6. doi: 10.1089/cbr.2012.1284

91. Azad M, Moreno J, Dave R. Stable and Fast-Dissolving Amorphous Drug Composites Preparation via Impregnation of Neusilin® UFL2. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107:170-82. doi:10.1016/j.xphs.2017.10.007

92. Bachar M, ElYacoubi H, Zidane L, Rochdi A. Ethnomedicinal and traditional phytotherapeutic plants used in Bouhachem Natural Regional Park (Rif of Morocco): Case of Bni-Leit and Al-Oued districts. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2021;9(3):284-312.

93. Balekundri A, Shahapuri A, Patil M. Poly-herbal tablet formulation by design expert tool and in vitro anti-lipase activity. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;6:125. doi: <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00131-0>

94. Barrios-Vazquez SC, Villafuerte-Robles L. Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(04).008-19. doi: 10.7324/JAPS.2013.3402

95. Beghelli D, Cosmo A, Faeti V, Lupid G, Bailett L, Cavallucci C, Polidori P. *Origanum vulgare* L. and *Rosmarinus officinalis* L. aqueous extracts in growing-finishing pig nutrition: effects on antioxidant status, immune responses, polyphenolic content and sensorial properties. *Journal of Food Research*. 2019;8(2):90-99. doi:10.5539/jfr.v8n2p90

96. Beley SYa, Hroshovyi TA, Beley NM. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on *Malva Sylvestris* L. and *Plantago Lanceolata* L. dry extracts. *Pharmaceutical review*. 2017;4:41-9. doi 10.11603/2312-0967.2017.4.8377

97. Benavides V, D'Arrigo G, Pino J. Effects of aqueous extract of *Origanum vulgare* L. (Lamiaceae) on the preimplantational mouse embryos. *Rev. peru. biol.* 2010;17(3):381-4.

98. Benckiser R. Reclassification of a Medicine for consideration by the Medicine Classification Committee Application for the reclassification of flurbiprofen lozenges (8.75 mg flurbiprofen per lozenge) from Pharmacy Only Medicine to General Sale (Unscheduled) Medicine. New Zealand) Pty Limited [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 25];37. Available from: <https://medsafe.govt.nz/profs/class/Agendas/Agen65/Flubiprofen.pdf>

99. Bhadkariya S. Herbal excipients. 8. [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <http://www.jiwaji.edu/pdf/ecourse/pharmaceutical/Herbal%20excipients.pdf>
100. Bismarck D, Augsten L, Csokai J, Heusinger A, Müller E. P-V-04 In vitro activity of essential oil mixture against *Staphylococcus aureus* isolated from cats with pyoderma. *Planta Medica*. 2019; 85:1425-6.
101. Blank DE, Alves GH, Nascente PDS, Freitag RA. Bioactive compounds and antifungal activities of extracts of Lamiaceae species. *Journal of agricultural chemistry and environment*. 2020;9(3):85-96.
102. Blenkinsopp A, Paxton P, Blenkinsopp J. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. *A Guide to the Management of Common Illness* [Internet]. 2005 [cited 2021 Apr 5];368. Available from: http://www.sad.org.rs/download/symptoms_in_the_pharmacy_1.pdf
103. Bounar R, Krimat S, Boureghda H, Dob T. Chemical analyses, antioxidant and antifungal effects of oregano and thyme essential oils alone or in combination against selected *Fusarium* species. *International Food Research*. 2020;27(1):66-77.
104. Can Baer KH, Buchbauer G. *Handbook of essential oils science, Technology and Applications* [Internet]. Boca Raton, London, New York: Taylor & Francis Group; 2015. [cited 2021 Apr. 23]. 1128 p. Available from: doi: <https://taylorandfrancis.com/>
105. Chaudhry NMA, Saeed S, Tariq P. Antibacterial effects of Oregano (*Origanum Vulgare*) against gram negative bacilli. *Pak. J. Bot*. 2007;39(2): 609-13.
106. Chernetska S, Beley N, Demchuk M. The method of random balance for studying the influence of excipients quantities on technological parameters of tablets based on *Origanum Vulgare* L. dry extract. *Eureka: Health Sciences*. 2021;2:73-81. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001664>
107. Chernetska S, Beley N. Development of the tablets based in oregano herb dry extract. *International Conference. Contemporary pharmacy: issues, challenges*

and expectations; 2020 oct. 23; 2020; Kaunas, Lithuania. Kaunas 2020. 105. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001664

108. Chernetska S, Beley N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020;1(55):9-11.

109. Chishti Sh, Kaloo ZA, Sultan Ph. Medicinal importance of genus *Origanum*: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2013;5(10):170-7. doi: 10.5897/JPP2013.0285

110. Chumak OO, Bezrukavyy YeA. Justification of antiadhesive components choice for the composition of effervescent tablets with thick extract of *betula verrucosa* leaves. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018;3(28):286-91. doi: 10.14739/2409-2932.2018.3.145221

111. Cianchino VA, Jofre M, Peralta C, Favier LS, Ortega CA, Cifuentes DA. A new design of *silybum marianum* tablets by direct compression. *Research journal of life sciences, bioinformatics, pharmaceutical and chemical sciences*. 2019;5(2):572-82. doi: 10.26479/2019.0502.42

112. Claassen J. The sore throat. Antibiotics are overprescribed for sore throats in general practice. *CME*. 2012;30(9). 306-13.

113. Darzuli N, Budniak L, Hroshovyy T. Selected excipients in oral solid dosage form with dry extract of *pyrola rotundifolia* L. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019;11(6):210-16. doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i6.35282>

114. Davoodi A, Jouybari HB, Fathi H, Ebrahimnejad P. Formulation and physicochemical evaluation of medlar (*Mespilus Germanica* L.) and oak (*Quercus Castaneifolia* c. A. Mey.) effervescent tablets. *IJPSR*. 2018;9(9):3870-75. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.

115. Dehdari S, Hajimehdipoor H, Esmaili S, Mortazavi SA, Choopani R. Formulation and Finger Printing of a Poly Herbal Film-Coated Tablet for Treatment of Hemorrhoids. *Research Journal of Pharmacognosy (RJP)*. 2020;7(4): 39-47. doi: 10.22127/rjp.2020.238203.1609

116. Devi K, Jain N. Design and development of fast disintegrating and fast releasing tablets of *Gymnema Sylvestre*. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 2014;4(2):100-4. doi: 10.4103/2231-4040.90877

117. Dhoble LR, Itankar PR, Prasad SK. Formulation, development and evaluation of sennoside enriched *Senna* extract tablets of different concentrations. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2019;8(2): 2043-8.

118. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:2690. doi: 10.3390/ijerph17082690

119. Doshi GM, Vanmali BV. Development and evaluation of herbal formulation from *Polyalthia longifolia*, *Tabernaemontana alternifolia*, *Benincasa hispida* plant extracts. *Der Pharmacia Lettre*. 2016;8(5):170-83.

120. Draft: WHO guidelines on good herbal processing practices (GHPP) for herbal medicines [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 23];57. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/C-F-V-global_review-draftWHO-GHPP2016.pdf

121. Enache M, Neagoie A. V.3. Microscopic characteristics of some Lamiaceae species – a selection of light microscopy images. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*. 2020;26(2):211-20.

122. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. Council of Europe. Strasbourg; 2011. 3307 p.

123. Farah Yo, Rim S, Tamim H. Formulation and evaluation of herbal tablets and hard capsules containing *urtica dioica* soft extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2015;32(2):98-102.

124. Farrer F. OTC treatments for tonsillitis and pharyngitis. *Prof Nurs Today* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 5];22(2). Available from: <https://journals.co.za/doi/pdf/10.10520/EJC-efa606885>

125. Farrer F. Sprays and lozenges for sore throats. *South African Family Practice*. 2012;54(2):120-22. doi: <https://doi.org/10.1080/20786204.2012.10874190>

126. Fitrya, Fithri NA, Untari B, Aprililianti. Ethanol extract formulation of tunjuk langit rhizome as tablet by wet granulation method. *Jurnal Farmasi Galenika*.2016;3(1):8-12.

127. Five simple steps to protect against flu. [Internet]. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/five-simple-steps-to-protect-against-flu>

128. Fokina AV, Satarova TM, Smetanin VT, Kucenko NI. Optimization of microclonal propagation in vitro of oregano (*Origanum vulgare*). *Biosyst. Divers*. 2018;26(2): 98-102. doi: 10.15421/011815

129. Fournomiti M, Kimbaris A, Mantzourani I, Plessas S, Sinapidou E, Pagonopoulou O, et al. Antimicrobial activity of essential oils extracted from cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), thyme (*Thymus vulgaris*) and rosemary (*Rosmarinus officinalis*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia* and *Listeria monocytogenes*. *SF Journal of agricultural and crop management*. 2020;1(1):1-10.

130. Fujicalin. Ингредиенты для фармации. «Фармацевтическая отрасль». 2014;5 (46):24-27 [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 25];37. Available from: <https://promoboz.com/wp-content/uploads/2018/02/110.pdf>

131. Gavan A, Toiu AM, Tamaş M, Tomuță I. Dry rose petal extracts and compressed lozenges: formulation and nir – chemometric quantification of active principles. *Farmacia*.2017;65(4):577-83.

132. General guidelines for drug development of ayurvedic formulations. First Edit. Vol.1. New Delhi: Central Council for Research in Ayurvedic Sciences Ministry of AYUSH, Government of India [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 23]; 112 p. Available from: <https://www.ayush.gov.in/docs/guideline-drug-development.pdf>

133. Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. Annex 2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical

Preparations [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 23];1010:153-177. Available from: https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/publications/trs1010_annex2.pdf

134. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products. European Medicines Agency Inspections [Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 23];21. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations/traditional-herbal-medicinal-products-revision-1_en.pdf

135. Gupta P, Mukerjee A, Singh AK, Verma BK, Dwivedi S. Design and development of herbal tablet containing ethanolic extract of *Diplocyclos Palmatus* (L.) Jeffrey. for the treatment of inflammation. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020;7(9):443-52.

136. Habibi E, Shokrzadeh M, Ahmadi A, Chabra A, Naghshvar F, Keshavarz-Maleki R. Genoprotective effects of *Origanum vulgare* ethanolic extract against cyclophosphamide-induced genotoxicity in mouse bone marrow cells. *Pharmaceutical Biology*. 2014;53:1, 92-97. doi: 10.3109/13880209.2014.910674

137. Hadisoewignyo L, Soegianto L, Ervina M, Wijaya I, Santoso SD, Tania N, Syawal LA, Tjandrawinata RR. Formulation development and optimization of tablet containing combination of Salam (*Syzygium Polyanthum*) and Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) ethanolic extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016;8(3):267-73.

138. Hana Abd el Mahmoud el Tayb, Abdel karim M. Abdel karim, Ghada M Eiman A. Formulation and evaluation of *Lepidium Sativum* seeds extract as diuretic tablet dosage form. *American Journal of Research Communication*. 2015;3(7):196-217.

139. Harini NS. Oregano: a Wonder Herb. *Pharm. Sci. & Res.* 2014;6(3):127-129.
140. Hasan BF, Khudair AN, Alkalby JMA. Study the effects of treating experimental vaginal candidiasis with thyme, oregano oil and nystatin on Pituitary-gonadal axis in female rabbits. *Bas.J.Vet.Res.* 2016;15(1):300-20.
141. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, Jawad S, Williamset N, Voysey M, et al. Effect of oral dexamethasone without immediate antibiotics vs placebo on acute sore throat in adults. *JAMA.* 2017;317(15):1535-43. doi: 10.1001/jama.2017.3417
142. Herlina, Kuswardhani N, Belgis M, Tiara A. Characterization of physical and chemical properties of effervescent tablets temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*) in the various proportion of sodium bicarbonate and tartaric acid. *E3S Web of Conferences* 142.2020:1-7. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202014203006>
143. Hou Z, Sun G. Predictive quality control for compound liquorice tablets by the intelligent merge fingerprint method combined with the systematic quantitative fingerprint method. 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/pca.3053>
144. Hrnčič MK, Cör D, Simonovska J, Knez Ž, Kavrakovski Z, Rafajlovska V. Extraction Techniques and Analytical Methods for Characterization of Active Compounds in *Origanum* Species. *Molecules.* 2020;25:4735. doi: 10.3390/molecules25204735
145. Herrmann J, Jechlitschka SR, Thöle ARM, Inventors. Controlled release tablet of ginkgo biloba extract and procedure for obtaining it. Patent World Intellectual Property Organization. WO 2012/146592 A1. 2012 November 1. [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 2]. Available from: <https://data.epo.org/publication-server/document?iDocId=5152829&iFormat=0>
146. Influenza and other Respiratory Viruses. [Internet]. [cited 2021 Apr 2]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3154:influenza-other-respiratory-viruses&Itemid=2498&lang=en

147. Irawaty W, Hadisoewignyo L, Wijaya J, Sababalat ShS, Sebastian A, Sababalat T, Tanjaya AS. Design of kaffir lime peel extract tablets by direct compression: Effects of filler-binder on rheological properties. *AIP Conference Proceedings*. 2019;2114:020006-1-6. doi: <https://doi.org/10.1063/1.5112390>2019
148. Juneja P, Kaur B, Odeku OA, Singh I. Development of Corn Starch-Neusilin UFL2 Conjugate as Tablet Superdisintegrant: Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets. *Journal of Drug Delivery*. 2014;13. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/827035>
149. Kagalkar AA, Nitave SA. Development & evaluation of herbal fast dissolving tablet of *Tectona grandis* Linn & *Bauhenia variagata* Linn .mixture. *International Journal of PharmTech Research*. 2014;6(5):1600-7.
150. Kakar S, Singh R, Kumar S. Orodispersible tablets: an overview. *MOJ Proteomics Bioinform*. 2018;7(3):180-2. doi: 10.15406/mojpb.2018.07.00230
151. Khan MF, Tang H, Lyles JT, Pineau R, Mashwani ZR, Quave CL. Antibacterial properties of medicinal plants from pakistan against multidrug-resistant ESKAPE pathogens. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00815>
152. Khan NT. Pharmacological importance of sage and oregano. *Journal of advanced pharmaceutical science and technology*. 2020;2(2):13-7. doi: 10.14302/issn.2328-0182.japst-20-3331
153. Khawnekar S, Bhatia V, Shashtri K, Yadav M, Pandey S. Herbal Excipients: Pharmaceutical Applications. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2014;6(3):617-21.
154. Klug TE. Sore throat assessment Tool-10 for patients with acute pharyngo-tonsillitis. *Danish Medical Journal*. 2019;66(9):1-5.
155. Kumadoh D, Ofori-Kwakye K. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-an overview. *Journal of critical reviews*. 2017;4(4):1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.22159/jcr.2017v4i4.16077>

156. Kumaran PS, Saranyambiga D. Formulation and evaluation of herbal food supplement containing lettuce leaves (*pisonia grandis* r.br) extract. *Shanlax International Journal of Arts, Science & Humanities*. 2015;2(4):123-30.
157. Kushwaha SK, Kori ML. Development and Evaluation of Polyherbal Tablet from Some Hepatoprotective Herbs. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)*. 2014;3(3):321-6. doi: 10.36347/sajp
158. Ladignon EAC, Balotro BS, Castro KP. Formulation of directly compressible tablets from *Psidium guajava*, *Mangifera indica*, and *Moringa oleifera* using the Quality-by-Design (QbD) Approach *Journal of Asian Association of Schools of Pharmacy*. 2020;9:19-31.
159. Lenchyk LV, Sichkar AA, Gladukh YeV, Kyslychenko VS. Development of the composition of tablets with the extract of bird cherry and their standardisation. *News of pharmacy*. 2016;3(87):39-42.
160. Lin Ang, Hye Won Lee, Jun Yong Choi, Junhua Zhang, Myeong Soo Lee. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*. 2020;9:14. doi: 10.1016/j.imr.2020.100407
161. Lombrea A, Antal D, Ardelean F, Avram S, Pavel IZ, Vlaia, L, et al. A recent insight regarding the phytochemistry and bioactivity of *Origanum vulgare* L. essential oil. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9653. doi: 10.3390/ijms21249653
162. Luo X, Sedman J, Ismail AA. Microencapsulation of oregano (*Origanum vulgare* L.), rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and sage (*Salvia officinalis* L.) essential oils in β -lactoglobulin. *Journal of Food Science & Technology*. 2019;4(9):970-85. doi: 10.25177/JFST.4.9.RA.612
163. Lysiuk R, Hudz N. Differential Spectrophotometry: Application for Quantification of Flavonoids in Herbal Drugs and Nutraceuticals. *Int J Trends Food Nutr*. [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 23];1:102. Available from: <https://www.researchgate.net/publication>

164. Magginia V, Pesaventoc G, Midad I, Nostroc AL, Calonicoc C, Sassolic Ch. Exploring the effect of the composition of three different oregano essential oils on the growth of multidrug-resistant cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Natural Product Communications*. 2017;129(12): 1949-52.

165. Mahran M, Helmy elgarhy O, Hussein A, Ahmed Al-Sh F, Taha MASH, Alaaeldin E. Fast disintegrating tablets of spray dried poly-herbal extract: a promising hypoglycemic and diabetic wound healing activity. *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2020;3:23-30.

166. Majumder P, Paridhavi M. Physiocochemical standardization and formulation development of poly-herbal tablet for diabetes. *British Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;12(3): 1-17.

167. Manandhar S, Luitel Sh, Dahal RK. In vitro antimicrobial activity of some medicinal plants against human pathogenic bacteria. *Journal of Tropical Medicine*. 2019;1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/189534>

168. Mbaye MM, Khalfi BE, Saadani SOB, Louanjli N, Soukri A. Effect of *Origanum vulgare* essential oil supplementation on the advanced parameters of mobility and on the integrity of human sperm DNA. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2020;8. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1230274>

169. Mishra A, Mishra AK. Development of Herbal Tablet Formulation: Systematic Approach. *Alternative and Integrative Medicine*. 2019;8(1):1-3. doi: [10.4172/2327-5162.1000275](https://doi.org/10.4172/2327-5162.1000275)

170. Miraj S. Antioxidant, anticancer, antimicrobial potential of *Origanum vulgare*. *Der Pharmacia Lettre*. 2016;8(13):89-97.

171. Mueller M, Hobiger S, Jungbauer A. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chemistry*. 2010;122:987-96. doi: [10.1016/j.foodchem.2010.03.041](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.041)

172. Myagkikh EF, Babanina SS, Pashtetsky VS, Karpukhin MYu. Morphological variability of phenotypic traits in of oregano samples. *Agronomy Research*. 2020;18(4):2489-2500. doi: <https://doi.org/10.15159/AR.20.217>

173. Nagmetova G, Berthold-Pluta A, Garbowska M, Kurmanbayev A, Stasiak-Ró`za`nska L. Antibacterial Activity of Biocellulose with Oregano Essential Oil against Cronobacter Strains. *Polymers*. 2020;12(1647):10. doi:10.3390/polym12081647

174. Neusilin US2. Technical Data Sheet. [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 23];1:102. Available from: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/Technical-Data-Sheet_Neusilin-US2_Pharma.pdf

175. Nicolas RM, Vingua EC. Oregano (*Origanum vulgare*) syrup for treating respiratory diseases in broilers *Journal of Natural and Allied Sciences*.2018;2(1):43-8.

176. Oleynikov VV. Antioxidant and antimicrobial properties of oregano extract (*Origanum vulgare* L.). *Foods and Raw Materials*. 2020;8(1):84-90. doi: <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-84-90>

177. Oregano: the genera *Origanum* and *Lippia*. edited by Spiridon E. Kintzios; Taylor & Francis e-Library [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 1];268. Available from: <https://www.routledge.com/Oregano-The-genera-Origanum-and-Lippia/Kintzios/p/book/9780415369435>

178. Ortega-Nieblas MM, Robles-Burgueño MR, Acedo-Félix E, González-León A, Morales-Trejo A, Vázquez-Moreno L. Chemical composition and antimicrobial activity of Oregano (*Lippia palmeri* S. WATS) essential oil. *Rev. Fitotec. Mex*. 2011;34(1):11-7.

179. Oxford JS, Leuwer M. Acute sore throat revisited: clinical and experimental evidence for the efficacy of over-the-counter AMC/DCBA throat lozenges. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65 (5):524. doi: [10.1111/j.1742-1241.2011.02644.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02644.x). fhal-00631701ff

180. Pan Li, Bi Feng, Hong Jiang, Xue Han, ZhenfengWu, YaqiWang, et al. A novel forming method of traditional chinese medicine dispersible tablets to achieve rapid disintegration based on the powder modification principle. *Scientific reports*.2018;8:10319. doi:10.1038/s41598-018-28734-x

181. Parham Sh, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Nur H, Ismail AF, Sharif S, RamaKrishna S. Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal Materials. *Antioxidants*. 2020;9:1309. doi:10.3390/antiox9121309

182. Patne T, Mahore J, Tokmurke P. Inhalation of essential oils: could be adjuvant therapeutic strategy for COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. Preprints*. 2020;11(9):4095-103. doi:10.20944/preprints202009.0026.v1

183. Pedrosa MC, Ueda JM, Heleno S, Melgar B, Ivanov M, Soković M, et al. Antimicrobial activity of aqueous plant extracts as potential natural additives. *Proceedings*. 2021;70(1):79. doi: https://doi.org/10.3390/foods_2020-075952020;8. www.mdpi.com/journal/proceedings

184. Pefti Yu, Fedotov O. Analysis of the aetiology and symptomatics of the clinical case of tonsillitis. *Modern global trends in the development of innovative scientific researches*. 2020;88-91. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-39-6-28>

185. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. ESCMID Sore Throat Guideline Group. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1-27.

186. Public Assessment Report Scientific discussion. Pascoflair, coated tablet (*Passiflora incarnata* L., herba, dry extract (5-7:1), ethanol 50 %). Läkemedelsverket [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 24];4:29-7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf

187. Qusaj Y, Leng A, Alshihabi F, Krasniqi B, Vandamme T. Development strategies for herbal products reducing the influence of natural variance in dry mass on tableting properties and tablet characteristics. *Pharmaceutics*. 2012;4:501-16. doi:10.3390/pharmaceutics4040501

188. Rajpurohit JA, Shaikh SR, Valvi PM, Jain VH, Pawar SP. Formulation and evaluation of herbal lipstick by using bixa orellana as colouring pigment. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017;3(3):451-5.

189. Roman J, Garcia CV, Sebastian A. Loureiro Mendez,II Dra. Fabiana Ernestina Barcellos da Silva Development and evaluation of tablets from spray dried extract of yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil A). *Revista Cubana de Farmacia*. 2013;47(3):379-88.

190. Roy A. Orodispersible tablets: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016;9(1):19-26.

191. Ruban O, Alkhalaf M, Gerbina N. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2019;3: 26-34. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00904>

192. Ruppert SD, Fay VP. Pharyngitis: soothing the sore throat. *The Nurse Practitioner*. 2015;40(7):18-25. doi: 10.1097/01.NPR.0000466498.57296.60

193. Rustiani E, Miranti M, Rahmahuda NK. Formulation of tablet from papaya and bay leaf extract with variation of concentration polyvinylpyrrolidone as a binder. *Asian Journal Pharm Clin Res*. 2017;10(5):162-73. doi: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10s5.23124>

194. Rousse M, Cucuat N, Janicot C, Shrivastava R. Innovative scientific concept of topical virus glycoprotein inhibitors incorporated in hyperosmotic glycerol revolutionizes future prospects in the treatment of viral and bacterial throat infections. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2014;6(1):1-11.

195. Sakkas H, Papadopoulou Ch. Antimicrobial activity of Basil, Oregano, and Thyme essential oils. *Journal Microbiol. Biotechnol*. 2017;27(3):429-38. doi: <https://doi.org/10.4014/jmb.1608.0802429>.

196. Samani ZN, Kopaei MR. Effective medicinal plants in treating hepatitis B. *International Journal Pharmaceutical Science and Research*. 2018;9(9):3589-96.

197. Santos AG, Berezin EN. Comparative analysis of clinical and laboratory methods for diagnosing streptococcal sore throat. *Jornal de Pediatria*. 2005;81(1):23-8.

198. Santana CP, Medeiros FD, Correia LP, Diniz PHGD, Ve´ras G, Medeiros ACD. Dissolution and uniformity of content of tablets developed with extract of *Ximenia americana* L. *PLOS ONE*. 2018; doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197323>

199. Seladi-Schulman J. Is a Sore Throat a Typical Symptom of COVID-19? [Internet]. [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www.healthline.com/health/sore-throat-coronavirus>

200. Sen DJ. Oregano: the mountain of joy on taste buds. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;4(12):226-34. <https://www.wjpsonline.org/>

201. Shanaida M, Hudz N, Korzeniowska, K Wieczorek P. Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species. *International Journal of Green Pharmacy*. 2018;2(03): 200-4.

202. Shanaida M, Golembiovaska O, Hudz N, Wieczorek PP. Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the Lamiaceae family. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2018;31(4):193-9. doi: 10.1515/cipms-2018-0036

203. Sharma L. Immunomodulatory effect and supportive role of traditional herbs, spices and nutrients in management of COVID-19. 2020;1-16. doi:10.20944/preprints202009.0026.v1

204. Shikha G., Kavita G. Formulation and evaluation of herbal antidemential tablets. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(1):148-53.

205. Shulga L, Bezkrovna K, Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of *Sanguisorba officinalis*. *EUREKA: Health Sciences*. 2020;2:66-75. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001195>

206. Skorbach V, Kurkina Yu. Influence of medicinal plant extracts on the number of columns of strain *Escherichia Coli*. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019;7:297-9. <https://doi.org/10.2991/isils-19.2019.71>
207. Sumalatha G, Jayapal Reddy G. Formulation and evaluation of polyherbal chewable tablets for reducing nicotine dependence. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2017;7(1):115-20.
208. Swathy B, Menaka M, Prabhakar Reddy Veerareddy. An overview of plant medicines in novel form. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;8(7):938-58. doi: 10.20959/wjpr20197-15161
209. Tatke PA, Desai SS, Gabhe SY. Marker based standardization of extracts and formulations of *Achyranthes aspera*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2014;6(2):324-27.
210. Torre MP, Vizmanos JL, Cavero RY, Calvo MI. Improvement of antioxidant activity of oregano (*Origanum vulgare L.*) with an oral pharmaceutical form. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;129:1-9. doi:10.1016/j.biopha.2020.110424
211. Vador N, Vador B, Rajgor N. Anti-oxidant and anti-arthritis potential of Ayurvedic formulations: Maharasnadi quath extract and Stifain tablet. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 20220;7(1): 3-47. doi: <http://doi.org/10.18231/j.ijpp.2020.009>
212. Venekamp RP, van Uum RT, Konstantinidis M, Lutje V, Schilder AGM, Hay AD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute sore throat (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;8. doi: 10.1002/14651858.CD013709
213. Wadesango L, Nxumalo N, Schellack N. An overview of throat lozenges and sprays in the management of pharyngitis at primary care level. *South African Pharmaceutical Journal*. 2019;86(2):17-20.

214. Wissam Z, Ali A, Farah H. Extraction of Polyphenols from Oregano and Thyme by Maceration using Glycerine. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(6):2699-702. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00480.1

215. World Health Organization & WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty-second report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. World Health Organization [Internet]. 2018. [cited 2021 Apr 2];406. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272452>

216. World health organization. Influenza (Seasonal). [Internet]. [cited 2021 Apr 2]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

217. Yan Ni, Wen Ya, TU Xi-mei. Research Status and Development Trend of Chinese Medicine Chewing Gum. *Web of Conferences*. ICEEB; 2020 Jan; 2020; 185(4):03046. doi: <http://doi.org/10.1051/e3sconf/202018503046>

218. Yevtushenko TI, Konovalenko IS, Deryvedmid LV. Dry extract of the oregano as perspective raw material for correction of climacteric syndrome. *Topical issues of new drugs development*. 2017;2:73.

ДОДАТОК А



ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі материнки звичайної. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 2. С. 34-37.
2. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Васенда М. М. Экспериментальное определение технологических свойств травы душицы обыкновенной. *Science and innovation*. 2018. № 2. С. 116-120.
3. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань горла. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 34-37.
4. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.
5. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.
6. Chernetska S., Beley N., Demchuk M. The method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of tablets based on *Origanum vulgare* L. dry extract. *EURECA: Health Sciences*. 2021. № 2. P.73-81.
7. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Покришко О. В. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією: патент України № 142304, МПК А61J 3/00, А01Н 1/00, А61К 36/53, А61К 31/045, А61Р 31/02. № u 2019 12150; заявл. 23.12.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10.
8. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Материнка звичайна – перспективне джерело біологічно-активних речовин для розробки лікарських засобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів*

різної направленості дії: матеріали III Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 14-15 листопада 2017 р. Харків, 2017. С. 206-207.

9. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Визначення технологічних показників трави материнки звичайної. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали I Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф., 5 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 137.

10. Чернецька С. Б., Белей Н. М., Покришко О. В. Дослідження антимікробної активності екстрактів материнки звичайної. *Сучасні теоретико-практичні аспекти розв'язання послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини у первинну ланку охорони здоров'я»*: матеріали наукового форуму з міжнар. участю, 26 жовтня 2018 р. Київ, 2018. С. 82.

11. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Особливості розробки рослинних препаратів на основі материнки звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжн. участю, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 139-140.

12. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Огляд фармацевтичного ринку лікарських препаратів рослинного та синтетичного походження для лікування захворювань горла. *Хімія природних сполук*: V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 142-143.

13. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Вплив різних груп допоміжних речовин на процес засипки таблетної маси в матрицю при розробці таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 131-132.

14. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Вивчення нових допоміжних речовин в якості вологорегуляторів при розробці твердої лікарської форми на основі екстракту материнки звичайної. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111.*

15. Chernetska S, Beley N. Development of the tablets based in oregano herb dry extract. *International E-conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations: Abstract book, October 23rd, 2020, Kaunas, 2020. P. 75.*

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- III міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 14-15 листопада 2017 р.) (*публікація*);
- I міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 5 квітня 2018 р.) (*публікація*);
- VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.) (*публікація*);
- Науковий форум з міжнародною участю «Сучасні теоретико-практичні аспекти розв'язання послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини у первинну ланку охорони здоров'я» (м. Київ, 26 жовтня 2018 р.) (*стендова доповідь, публікація*);
- V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.) (*публікація*);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р.) (*публікація*);
- VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.) (*публікація*);
- *International E-conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations:* (Kaunas October 23rd 2020) (*доповідь, публікація*).

ДОДАТОК Г.1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

10 » 02 2021 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методів контролю якості на таблетки
на основі сухого екстракту трави материнки звичайної

Комісія у складі: заступника генерального директора з якості, к. біол. н. С. А. Радіози, начальника відділу технічного контролю І. В. Синициної, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Н. М. Белей, аспіранта тієї ж кафедри, С. Б. Чернецькою, провела апробацію проекту методів контролю якості на таблетки на основі сухого екстракту трави материнки звичайної в умовах контрольної-аналітичної та мікробіологічної лабораторій відділу технічного контролю ТОВ «Тернофарм».

Проект методів контролю якості на таблетки на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Чернецькою С. Б. під керівництвом доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Белей Н. М.

Висновок комісії: методики контролю, закладені у проекті МКЯ на таблетки на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, відтворюються на дослідних серіях в умовах контрольної-аналітичної та мікробіологічної лабораторій відділу технічного контролю ТОВ «Тернофарм».

Начальник ВТК

І. В. Синицина

Заступник генерального директора з якості,
к. біол. н.

С. А. Радіоза

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
к. фарм. н.

Н. М. Белей

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

С. Б. Чернецька

ДОДАТОК Г.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 ТОВ «Гернофарм»
 С. В. Демчук
 « 22 » 02 2021 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ


**проекту технологічного регламенту на виробництво
 таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної**

Комісія у складі: головного технолога С. Я. Белея, начальника цеху виробництва ТЛФ В. Д. Когута, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Н. М. Белей, аспіранта тієї ж кафедри, С. Б. Чернецької, провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, в умовах цеху виробництва твердих лікарських форм ТОВ «Гернофарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Чернецькою С. Б. під керівництвом доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Белей Н.М.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на таблетки на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, відтворюються в умовах цеху виробництва твердих лікарських форм ТОВ «Гернофарм».

Головний технолог,
к. фарм. н.

 С. Я. Белей

Начальник цеху виробництва ТЛФ

В. Д. Когут

Доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н.

 Н. М. Белей

Аспірант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

 С. Б. Чернецька

ДОДАТОК Г.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

«12» 02 2021 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту технологічного регламенту на виробництво
сухого екстракту трави материнки звичайної

Комісія у складі: головного технолога С. Я. Белей, начальника цеху виробництва СЕ і РЛЗ В. М. Маголи, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Н. М. Белей, аспіранта тієї ж кафедри Чернецької С. Б., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту трави материнки звичайної в умовах дільниці виробництва сухих екстрактів ТОВ «Тернофарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту трави материнки звичайної, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Чернецькою С. Б. під керівництвом доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Белей Н. М.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на сухий екстракт екстракту трави материнки звичайної, відтворюються в умовах дільниці виробництва сухих екстрактів ТОВ «Тернофарм».

Головний технолог,
к. фарм. н.

С. Я. Белей

Начальник цеху виробництва СЕ і РЛЗ

В. М. Магола

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
к. фарм. н.

Н. М. Белей

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

С. Б. Чернецька

ДОДАТОК Г.4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

«22» 02 2021 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ

**проекту технологічного регламенту на виробництво
таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної**

Комісія у складі: головного технолога С. Я. Белея, начальника цеху виробництва ТЛФ В. Д. Когута, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Н. М. Белей, аспіранта тієї ж кафедри, С. Б. Чернецької, провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, в умовах цеху виробництва твердих лікарських форм ТОВ «Тернофарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво таблеток на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Чернецькою С. Б. під керівництвом доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, к. фарм. н. Белей Н.М.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на таблетки на основі сухого екстракту трави материнки звичайної, відтворюються в умовах цеху виробництва твердих лікарських форм ТОВ «Тернофарм».

Головний технолог,
к. фарм. н.

Начальник цеху виробництва ТЛФ

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
к. фарм. н.

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

С. Я. Белей

В. Д. Когут

Н. М. Белей

С. Б. Чернецька

ДОДАТОК Г.5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант С. Б. Чернецька, канд. фарм.н., доц. Н.М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2. Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету при вивченні тем з технології ліків: «Виробництво таблеток методами прямого пресування і вологої грануляції», «Екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: _____ 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків
Одеського національного
медичного університету,
д.фарм.н.

І.Ю. Борисюк

ДОДАТОК Г.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
чл. кор. НАМН України М.Р. Гжегоцький



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант С. Б. Чернецька, канд. фарм.н., доц. Н.М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2 Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3 Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні тем з технології лікарських засобів: «Таблетки. Методи одержання», «Екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: з вересня 2020 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

К.Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького, д. фарм. наук, доц.

С.Б. Білоус

ДОДАТОК Г.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи,

Національного фармацевтичного

університету

д. фарм. н., проф. Владимірова І. М.



02 _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспір. С. Б. Чернецька, канд.фарм.н., доц. Н.М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2. Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні тем з технології ліків: «Виробництво таблетованих препаратів», «Екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: лютий 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри заводської технології ліків,
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., проф.

О. А. Рубан

ДОДАТОК Г.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Івано-Франківський національний
медичний університет
проф. Г. М. Ерстенюк

« 02 » 09 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант С. Б. Чернецька, канд.фарм.н., доц. Н. М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2 Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3 Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету у лекційний курс при вивченні тем з Технології ліків: «Виробництво таблеток методом прямого пресування», «Екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: _____ 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. фарм. н., доц.

М. І. Федоровська

ДОДАТОК Г.9

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи та інновацій
 НМУ імені О.О. Богомольця,
 професор Земсков С.В.
 « 02 » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант. С. Б. Чернецька, канд. фарм. н., доц. Н.М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2. Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми з технології ліків: «Виробництво таблеток методом прямого пресування», «Екстракційні препарати» згідно протоколу № 2 засідання кафедри від 01 лютого 2020 року.

5. Термін впровадження: 2020- 2021 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Завідувачка кафедри аптечної та промислової
 технології ліків,
 д.фарм.н., професор

Ж.М. Полова

Відповідальний за навчально-методичну роботу
 кафедри, к.фарм.н.

Т.С. Негода

Відповідальний за впровадження, к.фарм.н.

Н.О. Козіко

ДОДАТОК Г.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
академік НАМН України
проф. Мороз В. М.



січень

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант С. Б. Чернецька, канд.фарм.н., доц. Н. М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2 Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3 Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова при вивченні тем: «Виробництво таблеток методами прямого пресування і вологої грануляції», «Екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: січень–лютий 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного
медичного університету імені М.І. Пирогова
д. фарм. н., проф.

О. В. Кривов'яз

ДОДАТОК Г.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільський національний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.біол.н. І.М. Кліш



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі сухого екстракту материнки звичайної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; аспірант С. Б. Чернецька, канд. фарм.н., доц. Н.М. Белей.

3. Джерела інформації:

3.1. Чернецька С. Б., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 10-15.

3.2. Патент 142304 Україна. Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною та антимікробною дією. Чернецька С.Б., Белей Н.М., Покришко О. В. Бюл. №10, 25.05.2020.

3.3. Chernetska S., Bely N. Preparation and research of Oregano herb dry extract. *Sciences of Europe*. 2020. № 55. P. 9-11.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України при вивченні теми з фармацевтичної технології: «Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти твердих лікарських форм (таблетки, гранули, капсули)».

5. Термін впровадження: _____ 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармації факультету
післядипломної освіти,
д. біол. н., проф.

Л.С. Фіра

ДОДАТОК Д.1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

« 30 » 03 2021 р.

Заявник, країна: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

Виробник, країна: ТОВ «Тернофарм», Україна

**ПРОЕКТ
МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Origanum herbae extractum siccum

МАТЕРИШКИ ТРАВИ ЕКСТРАКТ СУХИЙ

порошок (субстанція) у мішках поліетиленових подвійних для виробництва нестерильних лікарських форм

РОЗРОБЛЕНО:

Аспірант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

С. Б. Черноцька

« 30 » 03 2021 р.

ПОГОДЖЕНО:

Доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

к. фарм. н. Н. М. Белей

« 30 » 03 2021 р.

Начальник ВТК ТОВ «Тернофарм»

І. В. Сипицина

« 30 » 03 2021 р.

ДОДАТОК Д.2

ТОВ «ТЕРНОФАРМ»



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

«30» 03 2021 р.

**ПРОЕКТ
ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ
на виробництво субстанції
МАТЕРИНКИ ТРАВИ ЕКСТРАКТ СУХИЙ**

порошок (субстанція) у мішках поліетиленових подвійних для виробництва нестерильних лікарських форм

Термін дії до «30» 03 2026 р.

РОЗРОБЛЕНО:

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

С. Б. Чернецька
«30» 03 2021 р.

ПОГОДЖЕНО:

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

к. фарм. н. Н. М. Белей
«30» 03 2021 р.

Головний технолог ТОВ «Тернофарм»,
к. фарм. н. С. Я. Белей
«30» 03 2021 р.

Технологічний регламент є власністю ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», і не може бути повністю чи частково відтворений, тиражований або розповсюджений без дозволу ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ДОДАТОК Д.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

«30» 03 2021 р.

Заявник, країна: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

Виробник, країна: ТОВ «Тернофарм», Україна

**ПРОЕКТ
МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**ТАБЛЕТКИ
НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАТЕРИНКИ**
таблетки для ротової порожнини,
№10 в блістері

РОЗРОБЛЕНО:

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

С. Б. Чернецька

«30» 03 2021 р.

ПОГОДЖЕНО:

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
к. фарм. н.

Н. М. Белей

«30» 03 2021 р.

Начальник ВТК ТОВ «Тернофарм»

Г. В. Синицина

«30» 03 2021 р.

ДОДАТОК Д.4

ТОВ «ТЕРНОФАРМ»



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «Тернофарм»

С. В. Демчук

«30» 03 2021 р.

ПРОЕКТ

ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ

на виробництво лікарського засобу

ТАБЛЕТКИ НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАТЕРИНКИ

таблетки для ротової порожнини,

№10 в блістері

Термін дії до «30» 03 2026 р.

РОЗРОБЛЕНО:

Аспірант кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»С. Б. Чернецька
«30» 03 2021 р.

ПОГОДЖЕНО:

Доцент кафедри управління та економіки фармації
з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,к. фарм. н. Н. М. Белей
«30» 03 2021 р.

Головний технолог ТОВ «Тернофарм»,

к. фарм. н. С. Я. Белей
«30» 03 2021 р.

Технологічний регламент є власністю ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», і не може бути повністю чи частково відтворений, тиражований або розповсюджений без дозволу ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»